

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА

К Л И Н И Ч Е С К И Й В Е С Т Н И К

Ежеквартальный научно-практический журнал

Год издания 15-й

Ответственные за выпуск номера:
член-корреспондент РАМН Г.З. Пискунов,
профессор А.В. Зубарев

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК:
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Главный редактор СП. Миронов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Г. АРУТЮНОВ,
Е. Е. ГОГИН,
М. И. ДАВЫДОВ,
Е. Н. ЗАРУБИНА,
А. В. ЗУБАРЕВ (отв. секретарь),
В. Ф. КАЗАКОВ,
Н. Н. МАЛИНОВСКИЙ,
О. Н. МИНУШКИН,
В. Е. НОНИКОВ,
Г. З. ПИСКУНОВ,
В. К. РЕШЕТНЯК (зам. гл. редактора)
Н. Б. ТРОИЦКАЯ,
В. П. ФОМИНЫХ,
В. И. ШМЫРЕВ

Издатель — ФГУ "Учебно-научный
медицинский центр"
Управления делами Президента
Российской Федерации

1 январь — март 2008 г.

CONTENTS
to the journal "Kremljovskaya Medicina.
Clinichesky Vestnik"
No 1, 2008

OTORHYNOLARYNGOLOGY

G.Z. Piskunov

**8 MODERN FUNCTIONAL
RHYNOSINUSOSURGERY**

G.Z. Piskunov

**10 A DIFFERENTIATED APPROACH TO
THE TREATMENT OF POLYPOSIS
RHYNOSINUSITIS**

L.A. Vasina, G.S. Karabajeva

**13 EFFECTS OF AQUA MARIS
PREPARATION AT CELLULAR CILIARY
ACTIVITY IN NASAL MUCOUS
IN PATIENTS WITH POLYPOSIS
RHYNOSINUSITIS**

V.G. Isotov, G.S. Karabajeva

**15 CILIARY ACTIVITY OF CELLS IN NASAL
MUCOUS IN SMOKERS**

*S.L. Taptapova, T.A. Sergejeva, L.A. Mikhailova,
N.G. Chuchujeva*

**17 COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC
REIKE LARYNGITIS (smoker's
laryngitis)**

S.Ya. Kosjakov, E.V. Pakhilina, V.I. Fedosejev

**19 LONG-TERM RESULTS OF PISTON
STAPEDOPLASTY WITH TEFLON AND
TITANIUM PROTHESES**

A.P. Yakushenkova, E.A. Svetlova, K.L. Mescherjakov

**22 SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC
DISEASES OF LYMPH RING IN THE
THROAT IN CHILDREN**

O.V. Belova, E.A. Novikova, A.P. Yakushenkova

**27 EFFECTIVENESS OF ENDOSCOPIC
ADENOTOMY IN CHILDREN - RESULTS
OF LONG-TERM FOLLOW-UP**

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА
«КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА.
КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК» № 1,
2008

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Г.З. Пискунов

**8 СОВРЕМЕННАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
РИНОСИНУСОХИРУРГИЯ**

Г.З. Пискунов

**10 ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
В ЛЕЧЕНИИ ПОЛИПОЗНОГО
РИНОСИНУСИТА**

Л.А. Васина, Г.С. Карабаева

**13 ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АКВА
МАРИС НА ЦИЛИАРНУЮ
АКТИВНОСТЬ МЕРЦАТЕЛЬНЫХ
КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
НОСА У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ
РИНОСИНУСИТОМ**

В.Г. Изотов, Г.С. Карабаева

**15 ЦИЛИАРНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА У
КУРЯЩИХ ЛЮДЕЙ**

*С.П. Таптапова, Т.А. Сергеева, Л.А. Михайлова,
И.Г. Чучуева*

**17 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА РЕЙНКЕ
(«ларингита курильщика»)**

С.Я. Косяков, Е.В. Пахилина, В.И. Федосеев

**19 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ПОРШНЕВОЙ СТАПЕДОПЛАСТИКИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕФЛОНОВЫХ И
ТИТАНОВЫХ ПРОТЕЗОВ**

А.П. Якушенкова, Е.А. Светлова, К.П. Мещеряков

**22 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
ЛИМФОИДНОГО КОЛЬЦА ГЛОТКИ У
ДЕТЕЙ**

27 О.В. Белова, Е.А. Новикова, А.П. Якушенкова

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АДЕНОТОМИИ
У ДЕТЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ОТДАЛЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ**

М.Р. Богомилский, И.Н. Кутруева

**28 ТРАВМЫ НОСА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И
РАННЕГО ВОЗРАСТА**

*Ф.Ф. Лосев, А.П. Якушенкова, В.П. Фоминых,
И.А. Есаков, Т.А. Кишинец*

**31 СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ У
ДЕТЕЙ С ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ**

*Ф.Ф. Лосев, В.П. Фоминых, А.П. Якушенкова, Т.А.
Кишинец, И.А. Есаков*

**34 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
АНКИЛОГЛОСИИ ВО ВРЕМЯ
СИМУЛЬТАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ И
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО,
ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

*А.Ф. Леонтьев, М.Н. Малущин, А.П. Якушенкова,
Е.П. Николаев*

**37 СИМУЛЬТАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ И
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО
ВОЗРАСТА**

M.R. Bogomilsky, I.N. Kutrujeva

**28 NASAL TRAUMAS IN INFANTS AND
LITTLE CHILDREN**

*F.F. Losev, A.P. Yakushenkova, V.P. Fominikh,
I.A. Yesakov, T.A. Kishinetz*

**31 STOMATOLOGICAL HELP IN CHILDREN
WITH ENT PATHOLOGY**

*F.F. Losev, V.P. Fominikh, A.P. Yakushenkova, T.A. Kishinetz,
I.A. Yesakov*

**34 SURGICAL TREATMENT OF
ANKYLOGLOSSIA IN SIMULTANEOUS
TREATMENT OF STOMATOLOGICAL
AND ENT PATHOLOGIES IN CHILDREN
OF PRESCHOOL AGE AND PRIMARY
SCHOOL AGE**

*A.F. Leontjev, M.N. Malushin, A.P. Yakushenkova,
E.P. Nikolajev*

**37 SIMULTANEOUS TREATMENT OF
SURGICAL AND ENT PATHOLOGIES IN
LITTLE CHILDREN**

ОБЗОР

*Е.М. Павлюшина, С.В. Морозова, В.А. Горбунова,
А.С. Лопатин*

**39 ЯТРОГЕННЫЕ
КОХЛЕОВЕСТИБУЛЯРНЫЕ
НАРУШЕНИЯ**

А.В. Гордеев, И.В. Пожаров

**42 АНТИ-В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ -
НОВЫЙ РУБЕЖ В ЛЕЧЕНИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

А.И. Иванов, С.А. Коростелев, Л.А. Кумышева

**45 МЕТОД АНАЛИЗА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Ф. Лазарев, Ю.С. Костенко

51 БОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ МАЛОГО ТАЗА

REVIEWS

*E.M. Pavljushina, S.V. Morozova, V.A. Gorbunova,
A.S. Lopatin*

**39 IARTOGENIC COCHLEO-VESTIBULAR
DISORDERS**

A.V. Gordejev, I.V. Pozharov

**42 ANTI-B-CELLULAR THERAPY - A NEW
FRONTIER IN TREATING RHEUMATOID
ARTHRITIS**

A.I. Ivanov, S.A. Korostelev, L.A. Kumisheva

**45 A TECHNIQUE FOR TESTING GENE'S
EXPRESSION WHILE DEVELOPING
THERAPEUTIC PREPARATIONS MADE OF
HERBS**

CASE-HISTORIES

A.F. Lazarev, Yu.S. Kostenko

**51 LARGE PROBLEMS OF THE PELVIS
MINOR**

MISCELLANEA

A.K. Morozov, E.V. Ogarev, N.S. Gavryushenko

53 EFFECTS OF VERTEBROPLASTY AT MECHANICAL PROPERTIES OF VERTEBRAL BODIES (EXPERIMENTAL RESEARCH)

A.F. Lazarev, E.I. Solod, V.N. Kharkov

55 A NEW APPROACH FOR TREATING UNSTABLE SPLINTERED FRACTURES IN THE PROXIMAL PART OF THE HUMERUS

A.B. Bagirov, E.V. Bikova, B.D. Alinagijev

53 SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH VALGUS DEFORMATION OF THE FIRST FOOT FINGER USING SCHANZ SCREWS

V.P. Abeltzev, P.V. Perejarchernko, V.G. Krimzlov

60 OUR EXPERIENCE IN APPLICATION OF STEPPED PLATE "SYNTHESIS" FOR TREATING DISLOCATED FRACTURES IN A CLAVICULAR-ACROMIAL JOINT

S.K. Ternovoy, I.Yu. Nasnikova, S.P. Morozov, N.S. Silchenko, V.F. Likov, D.V. Salnikov, VE. Sinitzin

61 CLINICAL APPLICATION OF MULTI-IMAGE COMPUTERIZED TOMOGRAPHY OF CORONARY ARTERIES

S.S. Afanasjev, V.A. Aleshkin, S.G. Ivanov, I.V. Feklisova, O.V. Rubalsky, E.A. Voropaeva, M.S. Afanasjev, A.V. Anisimov, A.A. Kalmykov, A.K. Denisov

65 PERSPECTIVES OF APPLICATION OF KIPFERON® SUPPOSITORIES FOR TREATING INFECTIOUS DISEASES

/./ Gontar, O.V. Starova, O.V. Shilova, LA. Maslakova, A.I. Romanov

69 PRACTICAL ASPECTS OF DETERMINATION OF ANTIBODIES TO FIBRONECTIN IN PATIENTS WITH COLLAGENOSSES AT THE HOSPITAL REHABILITATION STAGE

РАЗНОЕ

А.К. Морозов, Е.В. Огарёв, Н.С. Гаврюшенко

53 ВЛИЯНИЕ ВЕРТЕБРОПЛАСТИКИ НА ПРОЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.Ф. Лазарев, Э.И. Солод, В.Н. Харьков

55 НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ НЕСТАБИЛЬНЫХ ОСКОЛЬЧАТЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

А.Б. Багиров, ЕВ. Быкова, Б.Д. Алиагиев

58 ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ I ПАЛЬЦА СТОПЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕРЖНЕВЫХ АППАРАТОВ

В.П. Абельцев, П.В. Переярченко, В.Г. Крымзлов

60 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТУПЕНЕОБРАЗНОЙ ПЛАСТИНЫ SYNTHES ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВЫВИХОВ КЛЮЧИЧНО-АКРОМИАЛЬНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ

С.К. Терновой, И.Ю. Насникова, С.П. Морозов, Н.С. Сильченко, В.Ф. Ликов, Д.В. Сальников, В.Е. Синицын

61 ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ МНОГОСРЕЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, С.Г. Иванов, Л.В. Феклисова, О.В. Рубальский, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев, А.В.

65 АНИСИМОВ, А.А. Калмыков, А.К. Денисов ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ КИПФЕРОНА® В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.И. Гонтарь, О.В. Старова, Л.Н. Шилова, Л.А. Маслакова, А.И. Романов

69 ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ФИБРОНЕКТИНУ У БОЛЬНЫХ КОЛЛАГЕНОЗАМИ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

С.С. Сергеев, Г.Д. Кобзева, Л.Г. Прокопенко,
Л.Н. Чечетина, Т.М. Товбушенко

**71 ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО
САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ
НА ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И
ОЖИРЕНИЕМ**

В.Ю. Шанин, А.Е. Коровин, С.М. Бодань, В.К. Решетняк

**73 ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ
СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ С ЛЕГКОЙ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ**

В.Ю. Шанин, Д.И. Святлов, А.Е. Коровин, Н.Н. Лавинская,
Н.И. Леонтьев, А.А. Дергунов

**76 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО
РИТМА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
РИСКА РАЗВИТИЯ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ
МОЛОДЫХ МУЖЧИН**

А.И. Романов, А.С. Трофименко, Е.С. Симакова,
И.Ю. Алехина

**79 ПЕРСПЕКТИВЫ ОЦЕНКИ
АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОЙ
ДНКазы I И ЕЕ ИНГИБИТОРОВ В
ИММУНОДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ**

М.А. Бессонова, Д.Н. Буслаева, Т.Е. Цимбалова,
Е.В. Никушкин

**81 СТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОСТАЗА ПЛОДА И
НОВОРОЖДЕННОГО**

А.Р. Маремкулов, К.А. Куликов

**85 ВАРИАНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
ЗАЩИТЫ МОЗГА В ТЕРАПИИ
КАРОТИДНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА**

Т.Ю. Хохлова, Т.Р. Мамедов, М.В. Шишкина,
И.А. Жихорева, И.В. Кузьмина

**88 ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ
СТИМУЛЯЦИИ КАК НОВОГО
МЕТОДА КУПИРОВАНИЯ
ОБОСТРЕНИЯ НЕВРАЛГИИ
ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА У БОЛЬНЫХ**

S.S. Sergejev, G.D. Kobzeva, L.G. Prokopenko,
L.N. Chechetina, T.M. Tovbushenko

**71 EFFECTS OF COMPLEX SANATORIUM
TREATMENT AT IMMUNOMETABOLIC
DISORDERS IN PATIENTS WITH EXCESS
WEIGHT AND OBESITY**

V.Yu. Shanin, A.E. Korovin, S.M. Bodan, V.K. Reshetnjak

**73 A PATHOLOGIC REACTION OF SYSTEM
BLOOD CIRCULATION IN PATIENTS
WITH A MILD MECHANICAL TRAUMA**

V.Yu. Shanin, D.I. Svjatov, A.E. Korovin, N.N. Lavinskaya,
N.I. Leontjev, A.A. Dergunov

**76 PATHOGENETIC GROUNDING OF
USING VARIABILITY OF CARDIAC
RHYTHM FOR PROGNOISING RISKS OF
DEVELOPING HYPERTENSIVE DISEASE
IN PRACTICALLY HEALTHY YOUNG
MEN**

A.I. Romanov, A.S. Trofimenko, E.S. Simakova,
I.Yu. Alekhina

**79 PERSPECTIVES OF EVALUATING SERUM
ACTIVITY OF DNA-ASE I AND ITS
INHIBITORS IN IMMUNODIAGNOSTICS
OF LUPUS ERYTHEMATOSUS**

M.A. Bessonova, D.N. Buslajeva, T.E. Tzimbalo,va,
E.V. Nikushkin

**81 FORMATION OF HEMOSTASIS IN A
NEW BORN**

A.R. Maremkulov, K.A. Kulikov

**85 VARIANTS OF BRAIN METABOLIC
DEFENCE IN THE TREATMENT OF
CAROTIVE ISCHEMIC STROKE**

T.Yu. Khokhlova, T.R. Mamedov, M.V. Shishkina,
I.A. Zhikhoreva, I.V. Kuzmina

**88 EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS
IN TRANSCRANIAL MAGNET
STIMULATION AS A NEW TECHNIQUE
FOR CONTROLLING PROSOPALGIA
EXACERBATION IN PATIENTS WITH
ATHEROSCLEROTIC DISCIRCULATORY**

ENCEPHALOPATHY

*O.V. Paramonova, A.I. Romanov, I.P. Gontar,
A.B. Zborovsky*

91 ANTIBODY FORMATION TO THYROID HORMONES IN RHEUMATOID ARTHRITIS AS A POSSIBLE MECHANISM RESPONSIBLE FOR IMPAIRMENTS IN THE THYROID FUNCTION

CHRONICLE INFORMATION

С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

*О.В. Парамонова, А.И. Романов, И.П. Гонтарь,
А.Б. Зборовский*

91 АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ К ТИРЕОДНЫМ ГОРМОНАМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации
Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина.
Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.
перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Адрес редакции:
121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, 21
Тел.: (499) 140-21-67
Факс: (499) 149-58-27
WWW: <http://www.pmc.ru/Vestnik/Vestnik.html>
Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Сдано в набор 06.08.2008 г.
Подписано в печать 22.09.2008 г.
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл. печ. листов 12. Тир. 1000. Зак.
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 года

Полиграфическое исполнение журнала —
Филиал ФГУП Издательство «Известия»
Управления делами Президента
Российской Федерации —
Спецпроизводство

Уважаемые читатели!

В настоящем номере журнала представлены работы оториноларингологов, касающиеся некоторых актуальных вопросов. Созданное пятнадцать лет назад в стенах Центральной клинической больницы Российское общество ринологов утвердило новое направление в нашей специальности. Это направление характеризуется развитием и становлением функциональной эндоскопической и микроскопической риносинусохирургии и патогенетической терапии болезней ЛОР-органов. Оно основано на современных знаниях о значении ЛОР-органов в жизни человека, их важных коммуникационных функциях, важном физиологическом значении. Новое понимание патогенеза воспаления изменило взгляд на хирургическое и медикаментозное лечение. Используются современные технические достижения по визуализации и прецизионному выполнению операций. Новое направление распространено в настоящее время по всей России. Функциональные методы лечения используются у детей и взрослых. И все это начиналось в конце восьмидесятых годов прошлого века в стенах ЦКБ.

Почему так актуальны вопросы ЛОР-патологии? Прежде всего, это вопрос защиты организма человека от воздействий факторов внешней среды. Первым барьером защиты является слизистая оболочка полости носа с ее мерцательным эпителием и системой взаимодействия эпителиальных структур и лимфаденоидной ткани, так называемая система лимфоэпителиального симбиоза. Эта система формирует местный иммунитет, информирует организм об антигенной структуре вдыхаемого воздуха, определяет быть человеку больным или здоровым. Изучение работы функциональных элементов слизистой оболочки является важным вопросом в предупреждении заболеваний, правильном выборе лекарственных веществ. Сотрудниками курса оториноларингологии УНМЦ и кафедры оториноларингологии РМАПО проводится изучение влияния различных лекарственных веществ на работу мерцательного эпителия, часть этих исследований представлена читателям.

Большой и актуальный вопрос для оториноларингологов мира — полипозный риносинусит. Около 4% людей земли страдают от этого заболевания. Распространенность его растет. Доказана причинная связь аллергического ринита и риносинусита с бронхиальной астмой. В работах представлены результаты изучения проблемы риносинусита группой международных экспертов. Приводятся данные по экономическим затратам, связанным с риносинуситом. В наших работах мы последовательно развиваем и совершенствуем методы лечения риносинусита. В настоящее

время разработан алгоритм диагностики риносинусита, способы лечения в зависимости от предполагаемой ведущей причины риносинусита, тактика динамического наблюдения за больным, что представлено в публикуемых работах. Подобный подход дает возможность получить достаточно высокий положительный результат лечения такого многопричинного со сложным патогенезом и склонностью к рецидивам заболевания, как полипозный риносинусит.

Для формирования здоровой нации неоспоримо важно иметь здоровых детей. Больной ребенок — больной взрослый человек — больная нация. Это аксиома. Здоровье человека формируется в детстве. Оттого, каким образом проводится диагностика и лечение ЛОР-заболеваний у детей, зависит состояние здоровья взрослого человека. Использование функциональных методов хирургического лечения у детей дает возможность сохранять структуры, формирующие иммунную защиту ребенка. Этим вопросам посвящен ряд работ, выполненных в детском ЛОР-отделении ЦКБ.

Пользуясь возможностью, хочу отметить, что переключение внимания на непосредственную причину смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний уводит медицину в сторону от профилактического направления, а профилактическое направление медицины непосредственно связано с оториноларингологией. Общеизвестно, что первыми болезнями ребенка являются насморк и ангина. Они ведут к заболеваниям легких, сердца, почек, которые далее будут непосредственной причиной смерти. Это знают все медицинские работники, в том числе организаторы здравоохранения. Но когда вопрос касается развития специальности и науки оториноларингология, все достаточно цинично отмечают, что от насморка человек не умирает. Это близорукая позиция. В частности, в системе Академии медицинских наук нет научного подразделения, занимающегося фундаментальными исследованиями в оториноларингологии. В организации такого подразделения есть насущная необходимость, поскольку воспалительный процесс верхних дыхательных путей следует изучать на уровне межклеточного взаимодействия, а это требует специальных оборудования и условий. Научная и практическая польза от организации таких исследований будет высокой. Это будет реальный шаг в развитие профилактического направления медицины.

Главный оториноларинголог Главного
медицинского управления Управления делами
Президента РФ
член-корреспондент РАМН, проф.
Г.З.Пискунов

Современная функциональная риносинусохирургия

Г.З. Пискунов

ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ

Риносинусит — заболевание, которое не существует у нас в стране как нозологическая единица для статистического учета. В то же время каждый оториноларинголог в течение своего рабочего дня осмотрит и назначит лечение не одному больному риносинуситом. Следует уточнить, что название болезни — риносинусит — достаточно обобщающее. В него включается целый комплекс заболеваний, имеющих варианты клинических проявлений, причин возникновения и развития. Возьмем хотя бы для понимания сказанного две общеизвестные болезни: полипозный этмоидит и гайморит. Есть в них много различий и общего. Весь оториноларингологический научный и практический мир, да и не только оториноларингологический, участвует в решении большой проблемы риносинусита. Заинтересованы в его изучении все специалисты, деятельность которых тем или иным образом связана с дыхательной системой. Прежде всего, это связано с нарастающим уровнем распространенности болезней дыхательной системы, как вышеуказанных риносинуситов, так и бронхиальной астмы, аллергических поражений дыхательных путей, что напрямую зависит от чистоты окружающей среды. Все эти заболевания не только приводят к смерти человека, в большей степени они отражаются на качестве его жизни и ее продолжительности. Эти болезни приводят к колоссальным затратам как средств государств, так и больного человека. В нашей стране риносинусит не учитывается как значимое заболевание, так и неизвестны те затраты, которые происходят при его диагностике и лечении.

Группой экспертов с 2005 года производится анализ научных работ, выполненных в различных странах, тематика которых связана с проблемой риносинусита. Ежегодно публикуется отчет этой группы, который назван «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps» (EPOS). Последний отчет представлен в журнале *Rhinology, Supplement 18, 2007* года, и нижеприведенные цифровые и литературные ссылки взяты из этого отчета. Эксперты отмечают, что за последние 5–6 лет число исследований по проблеме хронического риносинусита без полипоза и с полипозом равно всем ранее предшествующим. Эта группа экспертов проводит анализ научных исследований, выполненных на основе доказательной медицины.

Хронический риносинусит (ХРС) не только влияет на здоровье, качество жизни больного, но также ведет к прямым экономическим потерям. К сожалению, точных данных по этой проблеме недостаточно. По данным Рау и соавт. (1999), в США общие прямые (терапевтические и хирургические) затраты при синуситах составили порядка 5,78 миллиарда долларов. Эта цифра взята из правительственных отчетов, данные предоставлены Национальным центром медицинской статистики. Затраты только на первичные визиты составили 3,38 миллиарда долларов, причем эта цифра не включает расходы на рентгенологические исследования, лечение, потери от снижения производительности труда. В своем исследовании Рау и соавт. отмечают, что частую ХРС сопутствует таким заболеваниям, как астма, средний отит, аллергический ринит. При этом 10–15% затрат на лечение основной патологии приходится на сопутствующий риносинусит, что в сумме увеличивает экономическое бремя до 5,78 миллиарда. Эти данные не включают затраты на больных острым риносинуситом.

По данным Murphy et al., в 1999 году за медицинской помощью по поводу синусита обратились 20,9 млн человек,

общие затраты на их лечение составили 4,3 миллиарда долларов США. Причем современные данные еще более неутешительны. Количество обращений по поводу ХРС возросло до 32 млн человек, соответственно затраты увеличились до 6,39 миллиарда.

Gliklich & Metson в 1998 г. дали оценку стоимости фармакологической терапии ХРС. Приблизительные расходы составили 1220 долларов на человека. В эту сумму включена стоимость лекарств, продаваемых без рецепта, назальных спреев и антибиотиков.

В Европе проведено только одно исследование стоимости ХРС. В этом исследовании принимали участие пациенты с тяжелым риносинуситом, проходившие лечение в университетском госпитале в Нидерландах. Прямые расходы у этих пациентов составили 1861 евро в год на одного пациента (у американских исследователей прямые расходы составили 2609 долларов в год). Данных, отражающих затраты на полипозный риносинусит, нет.

Непрямые затраты при ХРС включают пропущенные рабочие дни и снижение производительности труда. Goetzel и соавт. в своем исследовании, проведенном в 2003 году, называют ХРС одним из десяти самых дорогих в экономическом отношении заболеваний.

В 2003 г. Bhattacharyya опубликовал данные, отражающие прямые и непрямые затраты на ХРС. Суммируя итог, в работе отмечено, что при средней затрате 1500 долларов США на пациента в год и имея в стране 32 миллиона больных хроническим риносинуситом общая стоимость болезни равна 47 миллиардов долларов США.

Таким образом, ХРС является тяжелым бременем для экономики. Если расходы от пропущенных рабочих дней как-то поддаются подсчету, то оценить экономические убытки от снижения производительности труда, так называемого «презентизма», практически не представляется возможным. Надо бы прислушиваться к мнению тех, кто умеет считать деньги. Ведь в России риносинусит не менее распространен, чем в Америке или Европе.

Сочетание полипозного риносинусита с бронхиальной астмой и рядом других заболеваний и патологических состояний делает эту проблему междисциплинарной. В возникновении полипозного риносинусита и бронхиальной астмы большую роль играет состояние окружающей воздушной среды. Много общего у этих заболеваний, поражающих различные отделы дыхательной системы, и в патогенезе воспаления, поскольку структура слизистой оболочки дыхательной системы одинакова. Оториноларингологи в лечении полипозного риносинусита активно используют хирургические методы лечения, в то время как пульмонологи остерегаются, а иногда категорически возражают против операции у больных при сочетании полипозного риносинусита и бронхиальной астмы. Их опасения связаны с возможностью обострения заболевания в послеоперационном периоде. Однако опыт оториноларингологов убедительно подтверждает не только возможность хирургического лечения, но и необходимость. При соответствующей подготовке больного обострения бронхиальной астмы не бывает. Восстановление же носового дыхания существенно положительно сказывается на качестве жизни больного человека и на течение бронхиальной астмы. У

больного прекращаются приступы астмы, им удается уменьшить дозы гормональных препаратов, а иногда и прекратить использование гормонов общего действия и контролировать течение болезни топическими кортикостероидами.

Большой проблемой в лечении полипозного риносинусита являются рецидивы полипоза. Многие больные в течение жизни переносят десятки операций в полости носа и на околоносовых пазухах при полипозе. Поиски медикаментозной терапии полипоза пока не дают стабильного результата, но на настоящий момент использование топических кортикостероидов в послеоперационном периоде дают возможность или остановить рецидивы, или существенно увеличить период ремиссии.

В настоящее время в России существует два подхода к вопросу о хирургическом лечении полипозного риносинусита. Одним из них является традиционно сложившийся радикальный способ хирургического лечения, второй — функциональный эндоскопический и микроскопический способ. В чем заключается различие этих способов? Сторонники радикальных хирургических методов полагают, что полное удаление слизистой оболочки из околоносовых пазух даст возможность вылечить полипозный процесс, поскольку удалена основа, из которой формируется полипоз, то есть слизистая оболочка. К сожалению, это не происходит. Полость пазух покрывается вновь слизистой оболочкой, морфологически неполноценной (рубцовая ткань, меньшее количество желез, страдает мукоцилиарный клиренс), и воспалительный процесс не прекращается. Кроме того, сторонники радикальных способов лечения не учитывают риногенность воспалительного процесса в околоносовых пазухах, физиологию носа и околоносовых пазух (аэродинамику в полости носа и пазух, пути мукоцилиарного клиренса, носовой цикл, лимфоэпителиальный симбиоз, информационную и защитную функции слизистой оболочки). Ограничиваясь петлевой полипомией в полости носа и выполнив радикальную операцию на околоносовой пазухе (гайморовой, любой), создав искусственное соустье в нижнем носовом ходе, трудно получить стойкий положительный результат.

Сторонники функциональной эндоскопической и микроскопической риносинусохирургии свои способы хирургического лечения основывают на данных, полученных в результате изучения физиологии полости носа и околоносовых пазух, патогенезе полипозного риносинусита, возможности использовать медикаментозное лечение как в период подготовки больного к операции, так и в послеоперационный период.

Слизистая оболочка верхних дыхательных путей оценивается как первый барьер защиты организма от воздействий окружающей среды. Многочисленные ее функции способствуют выполнению этой задачи. Прежде всего, вопросы аэродинамики. В полости носа воздух проходит таким образом, что в передних отделах поток воздуха совершает круговое движение на уровне клапана носа и освобождается от грубых взвешенных в воздухе частиц. Мукоцилиарный транспорт также направлен в передних отделах в полости носа вперед. Это существенно очищает вдыхаемый воздух. В полости носа воздух согревается, увлажняется и очищается, он подготавливается для поступления в нижние дыхательные пути и в легкие. Важной функцией слизистой оболочки является функция информации об антигенном составе окружающей воздушной среды. Это формирует местный мукозальный иммунитет, который начинает формироваться в результате совместных действий лимфаденоидной ткани глотки и слизистой оболочки полости носа и пазух (лимфоэпителиальный симбиоз). Мукоцилиарный транспорт играет большую роль в защите слизистой оболочки от внешних факторов. Пути мукоцилиарного транспорта изучены, они остаются стабильными по направлению, и создание неестественных сообщений околоносовых пазух с полостью носа (нижний носовой ход) не восстанавливает транспорт слизи из пазух. Не восстанавливается аэродинамическая и мукоцилиарная составляющая функций пазух и не разрывает

патологическое кольцо патогенеза воспаления слизистой оболочки пазух.

Современная эндоскопическая и микроскопическая риносинусохирургия началась с разработки методов внутриносовой хирургии. Основоположники внутриносовой хирургии изучали возможность выполнить операцию на околоносовых пазухах через полость носа с основной задачей — уменьшить травматичность операции. В 1887 году J. Mikulicz описал операцию на верхнечелюстной пазухе через средний носовой ход. Его считают пионером эндоназальной хирургии. Повторяли его E. Zuckerkandl (1892), G. Siebenmann (1900), G. Killan (1900), С.Ф. Штейн (1903). Соустье с верхнечелюстной пазухой через нижний носовой ход создавали R. Claoue (1912), G. Voeninghaus (1923). Начало эндоскопической ринохирургии можно считать с 1901 года, когда A. Hirschmann начал использовать цитоскоп для осмотра полости носа и верхнечелюстной пазухи. M. Maltz в 1925 ввел термин «синусоскопия». В России Б.В. Шеврыгин (1968—1972) использовал микроскоп для операции детей. Но и выполняемые подходы и использование оптических средств были направлены на уменьшение травматизации оперативного вмешательства и возможность более детально видеть те структуры, на которых выполнялась операция.

A.W. Proetz (1941) изложил фундаментальные принципы хирургии околоносовых пазух, которые заключались в следующем: необходимо, если это возможно, оставить пазуху функционирующим механизмом; по мере возможности следует оставлять нетронутым естественное соустье; стараться вскрыть пазуху таким образом, чтобы струя вдыхаемого воздуха не направлялась непосредственно в ее полость; вмешательство на перегородке носа и носовых раковинах не должно изменять направление струи вдыхаемого воздуха к естественному отверстию околоносовых пазух. Эти рекомендации уже имели в основе физиологическое понимание значения анатомических структур полости носа и важность их сохранения.

Конец 60-х годов и начало 70-х прошлого века отмечены целым рядом научных исследований, которые легли в основу современной функциональной риносинусохирургии. W. Messerklinger (1978) подробно описал пути мукоцилиарного транспорта из верхнечелюстной пазухи. B. Drettner и T. Rust ряд своих работ посвятили газообмену в верхнечелюстной пазухе в различных состояниях ее соустья и различных патологических условиях. Изучение иммунологии слизистой оболочки показало ее значение в формировании местного иммунитета. Этому было посвящено большое количество работ. Каждые четыре года в одной из стран (Япония, Голландия, США, Германия и т.д.) проходил Международный симпозиум «Иммуноморфология в оториноларингологии», где вопросы физиологии и патологии слизистой оболочки представлялись на клеточном и молекулярном уровне. Одновременно появилась техническая возможность выполнять эндоназальные хирургические вмешательства с использованием новой оптики. Новые научные данные по изучению анатомии, физиологии и патологии слизистой оболочки и появление новой эндоскопической техники легли в основу современной функциональной риносинусохирургии.

В России почва для функциональной ринохирургии создавалась параллельно с международным процессом. Настольной книгой советских оториноларингологов была «Внутриносовая хирургия» Ф.С. Бокштейна (1966). Работы С.З. Пискунова по изучению функций желез околоносовых пазух, В.П. Быковой (1973) по патофизиологии катарального воспаления создавали научную основу шадящего отношения к слизистой оболочке. Без использования микроскопа и эндоскопов оперировал Ю.А. Устьянов, выполнял принципы современной эндоскопической хирургии. Моя работа по лечению хронического полипозного этмоидита с использованием пункции и дренирования его клеток убедила меня в возможности медикаментозного лечения полипоза, особенно его рецидива. К сожалению, мы не имели в то время современного эндоскопического инструментария и оборудования. Такая возможность появилась с переходом

на работу в Центральную клиническую больницу Четвертого главного управления при МЗ СССР в качестве заведующего отделением. Было заказано и куплено все необходимое для выполнения операций в 1986 году. Внедрение метода происходило медленно. Вначале шла самоподготовка, затем учеба в 1988 году в Утрехтском университете (Голландия). Первые эндоскопические операции в России были выполнены мной в ЛОР-отделении ЦКБ. Первый доклад об этом был сделан на заседании общества оториноларингологов Москвы в 1991 году. В 1992 году была организована мной учеба группы советских оториноларингологов в Австрии у одного из энтузиастов и основоположников профессора Г. Штаммбергера (Грац). Затем было создано Российское общество ринологов (1992 год) и учрежден журнал общества — «Российская ринология». В Ярославле начал работать Российский семинар по функциональной риносинусохирургии, организованный В.С. Козловым. В 2007 году общество отметило 15 лет своей успешной деятельности. По всей России обучены и работают тысячи оториноларингологов, используя знания и навыки, которые они получили от общества ринологов на различных курсах, семинарах, мастер-классах, конференциях, конгрессах и из книг, написанных основателями общества.

Что собой представляет современная функциональная эндоскопическая и микроскопическая риносинусохирургия? Это комплекс хирургических вмешательств в полости носа и на околоносовых пазухах с соблюдением принципов щадящего подхода к слизистой оболочке, прецизионное выполнение вмешательства, возможность использования современного медикаментозного лечения в послеоперационном периоде. Эндоскопическая и микроскопическая хирургия отличается только использованием при проведении операции микроскопа или эндоскопа. Есть и особенности этих видов операции. Эндоскопическая риносинусохирургия дает хороший обзор операционного поля, возможность визуального оперирования на структурах, скрытых от прямого видения. К недостаткам эндоскопической хирургии можно отнести работу одной рукой, но при закреплении эндоскопа в гибком рукаве возможно оперировать и двумя руками. Микроскопическая риносинусохирургия также дает хороший обзор операционного поля, работу двумя руками. К недостаткам можно отнести невозможность визуального оперирования на структурах,

скрытых от прямого видения. Использование современной видеотехники делает эндоскопические и микроскопические операции доступными для наблюдения за их выполнением, что существенно повышает качество подготовки специалистов. Возможности микро- и эндоскопии широкие: возможность оперировать в труднодоступных зонах и областях; точность манипуляций в полостях; выполнение операций с соблюдением принципов функциональной хирургии. Можно выполнять малоинвазивные вмешательства или расширенные. К малоинвазивным можно отнести операции на элементах остиомаксиллярного комплекса, удаление кист пазух, удаление хоанальных полипов; операции при изолированном синусите. К расширенным вмешательствам относятся полисинусотомия, когда в течение одной операции выполняется вмешательство на всех околоносовых пазухах, что невозможно сделать по принципам радикальной хирургии; трансептальная операция на лобных пазухах; одномоментное вмешательство на пазухах и внутриносовых структурах; операции за пределами полостей носа, околоносовых пазух.

Современная эндоскопия и микроскопическая риносинусохирургия основана на знаниях о физиологии и патофизиологии верхних дыхательных путей, патогенезе заболеваний носа и околоносовых пазух. Отказ от внедрения этих методов связан или с отсутствием возможности купить необходимую аппаратуру (объективная причина) или недостаточным уровнем знаний у врача (субъективная причина).

Таким образом, практически в течение двадцати лет в системе Главного медицинского управления (в прошлом Главного четвертого управления) врачи оториноларингологии используют в своей работе функциональную эндоскопическую и микроскопическую риносинусохирургию. Результаты использования этого метода, в частности при лечении полипозного риносинусита, будут изложены в следующей работе.

Литература

1. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis. Rhinology, Supplement 18, p. 3-170, 2007.*
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология. Медицинское информационное агентство, 2-е издание. — 2006. — 560 с.*

Дифференцированный подход в лечении полипозного риносинусита

Г.З. Пискунов

ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ

Полипозный риносинусит — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желез, образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отекающей ткани, инфильтрированной эозинофилами, участием в процессе различных клеток лимфаденоидной ткани. Причиной воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух являются различные факторы внешней среды: вирусы, бактерии, грибы, распыленные в воздухе органические и неорганические вещества и многое другое. Так же сложен патогенез воспаления. Способствуют возникновению и развитию воспаления врожденные и приобретенные нарушения внутриносовых структур (раковин, перегородки носа), нарушения аэродинамики в полости носа.

Лечение полипозного риносинусита — в основном хирургическое, хотя постоянно идут поиски методов медикаментозного

лечения. За тысячелетия (полипозный риносинусит известен со времен древних Египта и Греции) использованы различные способы хирургического лечения — от прижигания полипов раскаленными прутами или химическими веществами до полного удаления полипов со всей слизистой оболочкой. Несмотря на это, по-прежнему остается нерешенным вопрос рецидива полипоза. С целью совершенствования способов лечения полипозного риносинусита были поставлены следующие задачи:

1. Определить группы больных с наиболее вероятной ведущей причиной возникновения хронического полипозного риносинусита.
2. Изучить частоту рецидива синусита в каждой выделенной группе после проведения лечения.
3. Определить возможную причину рецидива.
4. Дать рекомендации практикующим врачам по планированию лечения и прогнозированию результатов лечения.

Материал и методы исследования

Нами изучены данные историй болезни 1312 пациентов (первая группа) с полипозным риносинуситом. Им было проведено хирургическое лечение в сроки с 1992 г. по 2000 г. с использованием способа функциональной эндоскопической риносинусохирургии. Перед операцией проводилось стандартное общее обследование, обязательная компьютерная томография околоносовых пазух и эндоскопический осмотр полости носа. Больные были разделены на пять подгрупп в зависимости от наиболее вероятной причины полипозного риносинусита. Вторая группа больных, 417 пациентов, была обследована и им было проведено лечение в сроки с 2000 г. по 2006 г. с учетом имеющегося опыта по анализу историй болезни первой группы. Они разносторонне обследованы при поступлении и подразделение их на подгруппы с учетом ведущего этиологического и патогенетического фактора проводилось более уточненно. Им дополнительно назначались функциональные методы исследования: передняя активная риноманометрия, акустическая ринометрия, исследование функции мерцательного эпителия, больным бронхиальной астмой проводили предоперационную подготовку. Всем больным выполнялась компьютерная томография околоносовых пазух. Проводилось бактериологическое исследование отделяемого из околоносовых пазух. Больные находились на динамическом наблюдении, и мы следили за более строгим выполнением наших рекомендаций в послеоперационном периоде.

Первая группа была разделена на подгруппы:

— 1-ю — 336 пациентов. Ведущей причиной полипоза было нарушение аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух. В эту подгруппу отобраны больные, у которых были обнаружены полипы в среднем носовом ходе, искривление перегородки носа, гипертрофия раковин носа. При пункции околоносовых пазух и их промывании в пазухах не было обнаружено отделяемого или пазухи промывались плохо из-за блока естественного соустья;

— 2-ю — 405 пациентов. При осмотре полости носа кроме полипов в носовых ходах был обнаружен гной, при пункции в верхнечелюстных пазухах — гнойное отделяемое. В анамнезе пациенты отмечали обострения процесса в виде гнойного гайморита, которые лечили антибиотиками и пункциями. У них также обнаруживали нарушения строения внутриносовых структур. Ведущей причиной полипозного риносинусита был определен гнойный бактериальный процесс;

— 3-ю — 260 пациентов с грибковым поражением верхнечелюстных пазух. В эту группу вошли больные, которым проводили ранее лечение зубов и при пломбировке каналов в верхнечелюстные пазухи попал пломбировочный материал. Постепенно это привело к грибковому поражению гайморовых пазух, появились боли на стороне поражения. Процесс не имел клиническую картину острого одонтогенного гайморита и развитие его было постепенным. При пункции пазух обнаруживали часто плотные крошковидные массы темного цвета и гной. Нередко процесс был односторонним. При эндоскопии на пораженной стороне обнаруживали полипы. На компьютерной томограмме в полости пазух определялось инородное тело (пломбировочный материал) и характерная для мицетомы тень. Ведущей причиной полипоза было определено грибковое поражение пазух;

— 4-ю — 309 пациентов, сочетание полипозного риносинусита с бронхиальной астмой и непереносимостью неспецифических противовоспалительных препаратов;

— 5-ю — 2 пациента, сочетание полипозного риносинусита и муковисцидоза.

С учетом данных обследования и распространенности процесса одномоментно больным всех подгрупп выполнялся полный объем хирургического вмешательства. При наличии искривленной носовой перегородки проводилась ее резекция. Также проводилась коррекция носовых раковин. Полностью и тщательно удаляли все полипы из полости носа и из районов

соустий пазух с полостью носа, удаляли кисты из пазух. Слизистую оболочку пазух, даже отечную, не удаляли. Восстанавливалось сообщение пазух с полостью носа в районе естественного соустья. Объем хирургического вмешательства был направлен на восстановление носового дыхания, восстановление путей дренирования пазух, ликвидацию патологических состояний и последствий воспаления слизистой оболочки. После операции полость носатампонировали на одну ночь. После удаления тампонов ежедневно полость носа обрабатывали физиологическим раствором, антисептическими средствами. Полость пазух промывали на четвертый день.

Результаты исследования и их обсуждение

Во время операции у пациентов 1-й подгруппы обнаруживали сочетание искривления перегородки носа и изменения строения носовых раковин. Средние раковины были буллезно увеличены или парадоксально изогнуты. Задние концы нижних носовых раковин гипертрофированы. Нередко обнаруживалась аномалия строения решетчатой буллы и крючковидного отростка. Верхний отдел перегородки был утолщен в виде бугра. Полипы формировались вдоль нижнего края средней носовой раковины, на крючковидном отростке, на решетчатой булле. Обнаруживали блок остиомеатального комплекса. На пятый-шестой день больные выписывались на амбулаторное наблюдение. При изучении отдаленного результата лечения было установлено, что у 322 пациентов не было рецидива полипоза (положительный результат в 96% случаев). Рецидив полипоза наступил у больных, у которых в среднем носовом ходе в послеоперационном периоде образовались рубцы, препятствующие естественному дренированию пазух. Повторное вмешательство привело и их к выздоровлению.

У пациентов 2-й подгруппы, наряду с изменениями внутриносовых структур, аналогичных 1-й подгруппе, в пазухах обнаруживали гной. Бактериологическое исследование микрофлоры обнаруживало в основном кокковую флору, ведущим было стафилококк. В послеоперационном периоде пазухи этим больным промывали раствором октенисепта в разведении 1:6. При повышении температуры до фебрильных цифр назначали больным антибиотики. Чаще всего защищенные пенициллины или цефалоспорины. Выписывали на амбулаторное лечение также на 5–6-й день с рекомендацией продолжить промывать пазуху до получения чистоты. Иногда местное лечение требовалось проводить длительный срок. Это было связано с обнаружением в пазухе синегнойной палочки. В этом случае подбирали антибиотик с учетом ее чувствительности или применяли бактериофаг. При отдаленном наблюдении рецидива полипоза не было у 344 (85% случаев) больных. При рецидиве полипоза обнаруживали вновь блок пазух полипами, персистенцию гнойного процесса. Выполняли повторную операцию.

В 3-й подгруппе больных во время операции в пазухах обнаруживали грибковое тело. Чаще всего это были массы коричневого цвета. Нередко под микроскопом были хорошо видны друзы гриба. К сожалению, микологическое исследование отделяемого чаще давало ответ об отсутствии грибковой микрофлоры, хотя визуально присутствие грибка констатировалось совершенно точно. Этим больным также выполнялся весь необходимый объем хирургического вмешательства, удаляли грибковое тело, оставляли слизистую оболочку. С четвертого дня начинали промывать пазуху октенисептом в разведении 1:6. Промывание продолжали в амбулаторных условиях до получения клинического выздоровления. В этой подгруппе положительный результат получен у 228 (88%) больных. Рецидив полипоза был связан с блоком остиомеатального комплекса рубцами и полипами, что потребовало повторного хирургического вмешательства. В пазухах грибкового тела при этом не было обнаружено, процесс носил гнойный характер, что говорит о смешанном грибково-бактериальном воспалении слизистой оболочки.

Общее грибковое лечение больным практически не назначали. В редких случаях использовали дифлюкан.

Наиболее сложной была 4-я подгруппа больных. Хотя в первых трех подгруппах больным нередко ранее выполнялись различные внутриносовые операции (чаще всего полипотомия петлей) и даже радикальные операции на околоносовых пазухах, в 4-й подгруппе число предшествующих операций было выполнено до десятка и более раз. Бронхиальная астма нередко сочеталась с непереносимостью неспецифических противовоспалительных препаратов, в частности аспирина. Больные находились под наблюдением у пульмонолога. Перед операцией таким больным проводилась специальная подготовка, которая заключалась в коротком курсе гормональной терапии — 30 мг преднизалона в течение трех дней, затем операция и после операции два дня преднизолон по 30 мг. Часть больных перед операцией проходили подготовку плазмаферезом. Предоперационная подготовка таких больных и ведение послеоперационного периода изложены нами в учебном пособии «Ведение предоперационного и послеоперационного периода при внутриносочных хирургических вмешательствах» (Москва, 2005). Обострения бронхиального процесса в послеоперационном периоде нам удалось избежать. Больные находились в стационаре до десяти дней и выписывались затем на амбулаторное наблюдение оториноларинголога и пульмонолога.

Анализ отдаленных результатов в этой подгруппе представляет определенный интерес. Мы его провели с разделением на временные группы наблюдения. Ожидая в первые годы применения хороший результат лечения полипозного риносинусита с использованием эндоскопической техники, поскольку при визуальном контроле можно хорошо и достоверно удалить все полипы, мы были удивлены, что в течение первых лет у этих больных быстро наступал рецидив полипозного процесса. Анализ этой подгруппы больных мы провели по отдельным годам. Из оперированных в 1992 году к 2000 году не было рецидива только у 9% больных. Остальным больным дважды и трижды выполнялись операции. У оперированных в 1993 году результат несколько лучше. Рецидива не было у 12,5% больных. Больные поступали на повторные операции. В последующие годы процент положительных результатов растет, число повторных операций уменьшается. Формируется вывод, что число рецидивов зависит от длительности наблюдения за пациентом, что вполне логично. Но более глубокий анализ показал, что у оперированных больных в 1992—1994 годах рецидив полипоза наступал вскоре после операции и у 18,2% больных в эти годы реоперация была выполнена трижды, а у 27,3% больных дважды. В период с 1992 по 1994 годы количество рецидивов в первый и второй год наблюдения достаточно высокий, а в период с 1995 по 1997 годы в первые два года не возникло ни одного рецидива. На третий год наблюдения регистрируются рецидивы, в последующие годы по годам на третий год от проведенной операции количество рецидивов приблизительно одинаковое (22,7%, 26,3% и 28,5%), что в среднем составило 25,8%. Одной из основных причин снижения рецидива полипозного процесса явилось активное включение медикаментозной терапии, в частности топических кортикостероидов. Также выросла техника выполнения хирургического вмешательства и качество динамического наблюдения. В поликлиниках врачи лучше осматривали полость носа. При повторных операциях реже регистрировались рубцовые процессы в среднем носовом ходе, блокирующие соустье пазух. Более тщательно хирурги вскрывали пазухи решетчатой кости, реже оставались не вскрытые решетчатые пазухи. Соустье с верхнечелюстной пазухой создавалось максимально широкое, что давало возможность провести лечение обострения воспалительного процесса местным воздействием антисептиками и антибиотиками с применением ЯМИК-метода или промыванием пазух через соустье. Рецидив полипоза наступал при персистенции воспалительного

процесса или прекращении больным использования топических кортикостероидов.

В 5-й подгруппе было только двое больных. Это были дети 10 и 12 лет. Удаление полипов давало им кратковременное улучшение носового дыхания, вскоре наступал рецидив. Они были переведены в центр по лечению муковисцидоза.

Появление способов эндоскопической и микроскопической риносинусохирургии обнадеживали в первые годы применения этого способа хирургического лечения в получении стойкого клинического результата при лечении полипозного риносинусита. Проведенный нами анализ отдаленных результатов лечения пациентов в конце восьмидесятых и начале девяностых годов прошлого столетия показал, что у некоторых больных рецидивы полипоза прекратились, а у некоторых рецидив возник уже вскоре после эндоскопической операции. Последующее изучение случаев рецидива показало, что полипы чаще всего рецидивировали у больных, одновременно страдающих бронхиальной астмой. Этот факт побудил нас к более тщательному изучению результатов хирургического лечения. В результате больные полипозным риносинуситом были разделены на пять групп в зависимости от наиболее вероятной причины возникновения и развития заболевания. Результаты отдаленного наблюдения показали, что в группе больных, у которых ведущей причиной полипоза было нарушение аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух, положительный результат (нет рецидива полипоза) был достигнут в 96% случаев, у больных при бактериальном воспалительном процессе положительный результат получен в 85% случаев, при грибковом процессе — в 88% случаев, при сочетании полипоза с бронхиальной астмой рецидив наступает быстро и положительный результат можно получить до 74% случаев только при сочетании хирургического и медикаментозного лечения с использованием топической терапии.

Более тщательный отбор пациентов во второй группе из 417 больных с разделением их на подгруппы с учетом наиболее вероятной причины возникновения полипоза подтвердил полученные нами ранее результаты при изучении историй болезни 1312 больных первой группы. Анализ результатов лечения показал, что по общей группе больных положительный результат получен в 88,73% случаев. По подгруппам: в первой подгруппе (ведущая причина нарушение аэродинамики) положительный результат получен в 94,33% случаев, при гнойно-полипозном процессе — в 90,16% случаев, при грибковом поражении пазух — в 86,21% случаев. Ниже показатели у больных при сочетании полипозного риносинусита с бронхиальной астмой. Мы разделили эту подгруппу на две части, выделив больных с непереносимостью неспецифических противовоспалительных средств. У больных полипозным риносинуситом при аспириновой триаде рецидив полипоза наступал чаще, в 77,19% случаев был получен положительный результат, рецидива полипоза не было в сроки наблюдения от пяти лет до одного года. Остальных больных пришлось оперировать повторно. При сочетании полипозного риносинусита с бронхиальной астмой без сочетания с непереносимостью неспецифических противовоспалительных средств положительный результат был получен в 84,62% случаев.

Если сравнивать результаты лечения больных первой группы, 1312 пациентов, с результатами лечения больных второй группы, 417 пациентов, то можно отметить следующее. В первых трех подгруппах получен примерно одинаковый результат в отдаленные сроки наблюдения. У больных полипозным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой результат несколько лучше у больных второй группы. Мы считаем, что это было достигнуто благодаря более активному подключению медикаментозной терапии и организации постоянного динамического наблюдения.

Проведенная нами работа еще раз убедила, что до настоящего момента в России оториноларингологи не учитывают риногенную причину риносинусита как ведущую. Изменение

анатомических структур полости носа, как врожденные, так и приобретенные являются предрасполагающим фактором для возникновения риносинусита, который в последующем может перейти в полипозную форму. Следует первоначально восстанавливать основную функцию полости носа — дыхательную. В этом случае операцию по устранению деформаций перегородки носа даже при одностороннем достаточном носовом дыхании следует рассматривать как профилактическую. Следует беречь и сохранять слизистую оболочку носа и околоносовых пазух как основной барьер защиты верхних дыхательных путей и всего организма от воздействий внешней среды. Эндоскопические и микроскопические способы современного хирургического лечения вполне оправдали себя теоретически и практически и они нуждаются в повсеместном внедрении. Радикальные способы хирургического лечения, как калечащие методы, должны уступить место функциональным. Функциональные эндоскопические и микроскопические методы дают возможность за одну операцию выполнить весь необходимый объем вмешательства, что уменьшает страдания больного, экономит средства пациента и государства. Больной, оперированный с использованием методов функциональной хирургии, может надеяться на положительный результат лечения даже после возникновения рецидива, поскольку у него сохранена слизистая оболочка и ее последующее лечение может остановить воспалительный процесс при соответствующем медикаментозном лечении и строгом динамическом наблюдении за пациентом. Оперированный по радикальной методике во многих случаях становится пациентом на весь срок жизни, особенно при сочетании полипозного риносинусита с бронхиальной астмой и особенно если ему производят конхотомию и создают «пустой нос».

Выводы

1. Анализ историй болезней пациентов полипозным риносинуситом и результаты отдаленного наблюдения показали практическую ценность выделения больных по ведущему этиологическому и патогенетическому признаку.

2. В группе больных, где ведущей причиной полипозного риносинусита является нарушение аэродинамики в полости

носа и околоносовых пазухах, положительный результат был получен от 94,33% до 96% в каждой из наблюдаемых групп только в результате хирургического лечения.

3. У больных, где ведущей причиной была бактериальная или грибковая флора, положительный результат был получен при сочетании хирургического лечения с антибактериальной или противогрибковой терапией. У больных с ведущей бактериальной флорой положительный результат был от 85% до 90,16% случаев, при грибковом процессе — от 88% до 86,21% случаев.

4. Сочетание полипозного риносинусита с бронхиальной астмой требует предоперационной подготовки и постоянного динамического наблюдения. Хирургическое лечение должно сочетаться с топической кортикостероидной терапией, сроки и длительность которой определяются индивидуально. В этом случае можно получить положительный результат до 84,62% случаев у больных астмой и у 77,19% у больных с аспириновой триадой.

5. Практически обосновано применение одномоментного эндоскопического хирургического вмешательства на всех пораженных околоносовых пазухах и внутриносовых структурах, направленного на восстановление дыхательной функции, аэрации пазух и ликвидацию полипозного процесса.

6. Срок динамического наблюдения за больными полипозным риносинуситом, этиологически связанным с нарушением аэродинамики в полости носа и околоносовых пазухах, воспалением, вызванным бактериальной и грибковой микрофлорой, при положительном результате лечения (практически здоров) должен быть не менее года.

7. Больные полипозным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой должны находиться на постоянном динамическом наблюдении.

8. После проведенного лечения больным полипозным риносинуситом необходимо проходить периодические осмотры оториноларингологом ежемесячно в течение первых трех месяцев после операции, в последующем каждые шесть месяцев. Осмотр при каждом случае острой респираторной инфекции.

Влияние препарата Аква Марис на цилиарную активность мерцательных клеток слизистой оболочки носа у больных полипозным риносинуситом

Л.А. Васина, Г.С. Карабаева

Российская медицинская академия последипломного образования

Лечение полипозного риносинусита остаётся важной проблемой в оториноларингологии. Её актуальность определяется как большой распространённостью заболевания, так и частым рецидивированием.

Большой прогресс в лечении полипозных риносинуситов был достигнут благодаря внедрению в практику функциональной эндоскопической риносинусохирургии и мягкотканых шейверов. Однако, как показали многолетние наблюдения, результат операции зависит не только от техники самой операции, но и от методики ведения до- и послеоперационного периода [2].

Известно, что операционная травма сопровождается морфологическими изменениями слизистой оболочки, а это в свою очередь приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта, который защищает органы дыхания от вредных факторов окружающей среды [3,4].

Мукоцилиарный транспорт (МЦТ) осуществляется с помощью мерцательных клеток, каждая из которых имеет 200—250 мерцательных ресничек, совершающих колебательные движения.

Снижение цилиарной активности приводит к замедлению МЦТ и тем самым увеличивает возможность вторичного инфицирования в послеоперационном периоде. Поэтому одним из требований, которые предъявляются к лекарственным препаратам, применяемым в послеоперационном периоде, является отсутствие угнетающего действия на цилиарную активность мерцательного эпителия.

В стандартную схему ведения послеоперационного периода входит орошение полости носа физиологическим раствором, для размягчения корок используется закапывание в нос различных растительных масел, а также орошение полости носа препаратами, приготовленными из морской воды [1].

Цель исследования: определение оптимального лекарственного препарата для лечения больных полипозным риносинуситом в послеоперационном периоде.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние препарата Аква Марис на цилиарную активность мерцательного эпителия у больных полипозным риносинуситом.
2. Изучить влияние физиологического раствора на цилиарную активность мерцательного эпителия у больных полипозным риносинуситом.
3. Сравнить полученные результаты между собой.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 30 больных полипозным риносинуситом.

Для каждого пациента была разработана анкета, которая включала в себя: анкетные данные (ФИО, возраст, пол, № истории болезни), анамнез заболевания, жалобы (по трехбалльной системе: 0-отсутствие признака, 1-минимальное проявление, 2-умеренное проявление, 3-максимальное проявление признака), отметку об использовании назальных препаратов за последний месяц, сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, непереносимость аспирина, аллергический ринит), данные КТ пазух носа, операция (дата, наименование), таблицу учёта цилиарной активности мерцательного эпителия. Всем больным проводилось общее обследование: общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, группа крови, резус фактор, кровь на RW, Hbs, HCV, ВИЧ, общий анализ мочи, ЭКГ, флюорография. У всех больных наличие заболевания было подтверждено результатами эндоскопического исследования полости носа и КТ носа и ОНИ.

Распределение пациентов по возрасту и полу: 26 мужчин и 4 женщины, в возрасте 16–69 лет. Длительность заболевания 2–35 лет. Сопутствующие заболевания: у 5 пациентов — бронхиальная астма, у 3 — непереносимость аспирина, у 1 — аллергический ринит, у 1 — хронический бронхит, у 1 — язвенная болезнь желудка. Использование назальных препаратов за последний месяц перед исследованием: 10 пациентов пользовались сосудосуживающими каплями, 4 — назонексом, 1 — биопароксом, 1 — ИРС 19.

Для исследования цилиарной активности мерцательных клеток мы использовали методику, предназначенную для определения частоты биения ресничек (ЧБР) при помощи измерения частоты изменения яркости в объектах, нанесённых в области расположения ресничек. Метод основан на прижизненном исследовании цилиарной активности мерцательного эпителия путём оптической микроскопии в светлом поле с одновременной фиксацией процесса микроскопии на видеокамеру с последующей архивацией видеоматериала в память компьютера. Подсчёт ЧБР осуществлялся с помощью специально разработанной компьютерной программы «Видеотест Морфология 5,0», предназначенной для просмотра видеоизображения двигающихся ресничек с последующей статистической обработкой полученных данных.

У каждого пациента с поверхности слизистой оболочки нижней носовой раковины, отступая 0,5 см от её переднего конца, брались по 2 соскоба реснитчатого эпителия, которые помещали на специальные предметные стёкла с лункой для исследования, глубиной в центре до 1,7 мм. В лунку добавляли исследуемый препарат:

— лунка А (контрольная) — физиологический раствор (0,9% раствор NaCl),

— лунка В — раствор Аква Марис.

Затем лунки накрывали тонкими покровными стёклами. Дальнейшее исследование проводили на исследовательском комплексе, включающем в себя: микроскоп, видеокамеру, компьютер. Исследование проводили в течение пяти часов, в комнате с постоянной температурой воздуха 23°C. Запись видеоизображения движущихся ресничек проводили через определённые промежутки времени (0 минут — сразу после забора реснитчатого эпителия, 60 мин., 120 мин., 180 мин., 240 мин., 300 мин.).

Результаты исследования и их обсуждение

Частота биения ресничек в физиологическом растворе на протяжении 1 часа практически не менялась и составляла в среднем $8,1 \pm 2,43$ Гц. Затем отмечалось постепенное уменьшение ЧБР: через 2 ч экспозиции ЧБР уменьшилась на 12% от исходного уровня и составляла в среднем $7,2 \pm 2,25$ Гц; через 3 ч ЧБР уменьшилась на 43% и составляла в среднем $4,7 \pm 2,67$ Гц; а через 4 ч ЧБР уменьшилась на 74% и составляла $2,1 \pm 1,85$ Гц, причём цилиарная активность сохранялась лишь у 15 из 30 обследуемых, через 5 ч экспозиции двигательная активность зарегистрирована только в четырех случаях на уровне 2–3 Гц. Продолжительность биений ресничек в физиологическом растворе в среднем составила $216 \pm 55,9$ мин.

Движения ресничек мерцательных клеток в растворе Аква Марис у 28 пациентов продолжались на протяжении всего времени исследования (5 часов), при этом частота биений ресничек через 5 часов в среднем составляла $6,1 \pm 2,15$ Гц и лишь в 2 случаях продолжительность биений ресничек составляла меньше 4 часов. В 16 случаях отмечалось увеличение ЧБР через 2–3 часа экспозиции в растворе Аква Марис от 0,8 до 1,5 Гц, в 10 случаях изменение величины ЧБР составило в среднем $+0,3$ Гц от исходного уровня и лишь в 4 случаях зарегистрировано уменьшение ЧБР. Через 4 часа экспозиции мерцательных клеток в растворе Аква Марис величина ЧБР уменьшилась в среднем только на 12% и составляла $7,1 \pm 2,48$ Гц, а через 5 часов уменьшилась на 25% и составляла $6,1 \pm 2,15$ Гц.

Среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ) величин ЧБР в физиологическом растворе и в растворе Аква Марис при экспозиции 0 мин., 60 мин., 120 мин., 180 мин., 240 мин., 300 мин. приведены в таблице. Для сравнения результатов использовался t-критерий Стьюдента, разница статистически достоверна при $p < 0,05$.

Таблица

Динамика частоты биения ресничек

	Время, мин					
	0	60	120	180	240	300
Аква Марис $M \pm \sigma$, Гц	$8,16 \pm 2,41$	$8,50 \pm 2,22$	$8,58 \pm 2,24$	$8,32 \pm 1,97$	$7,14 \pm 2,48$	$6,10 \pm 2,15$
Физиологический раствор. $M \pm \sigma$, Гц	$8,14 \pm 2,43$	$8,13 \pm 2,29$	$7,22 \pm 2,25$	$4,67 \pm 2,02$	$2,13 \pm 1,85$	$0,56 \pm 0,19$
Критерий Стьюдента, р-значение	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Динамика изменения ЧБР в растворе Аква Марис и в физиологическом р-ре представлена на графике (рисунок).

Цилиарная активность мерцательных клеток зависит от многих факторов: температуры окружающей среды, влажности, pH носового секрета, содержания в нём воды, белка, микроэлементов и др. [4, 5]. В литературе имеются сведения о положительном влиянии на двигательную активность мерцательных клеток ионов калия, магния, натрия. Раствор Рингера практически не влияет на движение ресничек [5].

Результаты проведённого исследования позволяют предположить что оптимальный состав солей и микроэлементов

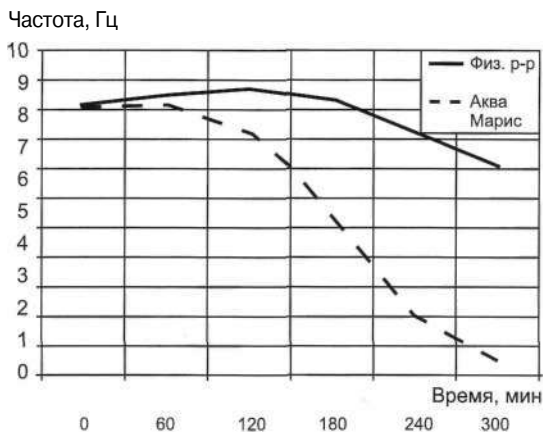


Рис. 1. График зависимости частоты биения ресничек от времени.

поддерживает биохимические процессы в мерцательных клетках и сохраняет стабильную цилиарную активность мерцательных клеток на протяжении 4-5 часов.

Выводы

На основе полученных нами результатов исследований можно сделать следующие выводы:

1. Препарат Аква Марис не угнетает цилиарную активность слизистой оболочки носа у больных полипозным риносинуситом.

2. Препарат Аква Марис оказывает позитивное влияние на цилиарную активность слизистой оболочки носа у больных полипозным риносинуситом.

3. Препарат Аква Марис может быть рекомендован для лечения больных полипозным риносинуситом в послеоперационном периоде.

Литература

1. Акулч И.И., Лопатин А.С. // *Российская ринология*. — 2003. — №1 — С. 43-46.

2. Лопатин А.С., Пискунов Г. З. и др. *Ведение предоперационного и послеоперационного периода при функциональных внутриносовых хирургических вмешательствах: Уч. пособие*. — М., 1998. — 12 с.

3. Пискунов Г. З., Пискунов С. З. *Клиническая ринология*. — М. Миклом, 2002.-390 с.

4. Сагалович, Б.М. *Физиология и патофизиология верхних дыхательных путей*. — М.: Медицина, 1967. — С. 75—82.

5. *Эффективность спрея физиомер в послеоперационный период при эндоназальных хирургических вмешательствах* / В. Т. Пальчун и др. // *Вестн. оториноларингологии*. — 2004. — №3. — С. 45-47.

Цилиарная активность клеток слизистой оболочки носа у курящих людей

В.Г. Изотов, Г.С. Карабаева

Российская академия последипломного образования

В настоящее время всему миру стало очевидно, что курение табака является причиной многих тяжелых заболеваний, приводящих к преждевременной смерти. Миллионы людей на планете поглощают никотин и токсины, находящиеся в сигаретном дыме. Это приводит ежегодно к 300 000 смертям в России и 4 млн в мире, каждые 8 секунд на планете наступает смерть в результате курения табака. Курение является социальной проблемой общества, которая актуальна как для курящих, так и для некурящих. Для курящих проблемой является бросить курить, для некурящих — избежать влияния курящего общества и не «заразиться» их привычкой [6].

Табакокурение является в настоящее время самой массовой хронической бытовой токсикоманией. Наибольшее распространение курения отмечено в возрастных группах 20—29 лет и 30-39 лет [5].

Первичное изменение в дыхательных путях — это раздражение слизистой оболочки веществами, содержащимися в табачном аэрозоле, такими, как летучие маслянистые вещества и так называемый табачный деготь. В течение одного года через дыхательные пути проходит 800 г дегтя. Табачный деготь также поражает мерцательный эпителий, ослабляя защитную и очистительную функцию слизистой оболочки дыхательных путей. На фоне хронического воздействия вредных агентов окружающей среды на слизистую оболочку, со стороны последней наблюдается глубокая перестройка ее эпителия, гибнет цилиарный аппарат, который не в состоянии уже эвакуировать вредные агенты. Наиболее сильным внешним раздражителем, подавляющим защитные механизмы дыхательной системы, является табачный дым. Под его воздействием происходит гиперсекреция слизи, структурные и функциональные изменения мерцательной активности клеток слизистой оболочки и, как следствие этого, снижение мукоцилиарного транспорта.

Известно, что табачный дым создает предрасположенность как к инфекционным, так и к аллергическим заболеваниям верхних дыхательных путей, очевидно подавляя и иммунную охрану, и иммуносупрессию. У курильщиков отмечается снижение как IgA-, так и IgG-ответа, в то время как IgE-ответ заметно повышается [1].

По мнению D.W. Kennedy (2000), в этиологию хронического риносинусита включены общие и местные причины, такие, как иммунодефицит, дискинезия ресничек, стресс, анатомические деформации, гранулематозные нарушения, влияние окружающей среды (вирусы, загрязнения воздуха, курение, аллергия, авиаперелеты) [7].

Многие авторы предложили многофакторную теорию полипозных риносинуситов. Согласно их теории, для возникновения полипозного риносинусита необходимо наличие врожденных или приобретенных биологических дефектов и воздействие факторов внешней среды, таких, как инфекционные, механические, физические и химическое воздействие [2].

В качестве одного из факторов, способствующих возникновению полипов, рассматривается раздражение слизистой оболочки табачным дымом и различными раздражающими химическими веществами [4].

Вследствие анатомических и физиологических особенностей слизистая оболочка носа является органом, в значительной степени подверженным воздействию внешних повреждающих факторов. Слизистая оболочка верхнего отдела дыхательных путей покрыта однослойным многорядным мерцательным эпителием респираторного типа, который образует тонкий и весьма ранимый барьер, постоянно бомбардируемый огромным количеством живого и мертвого антигенного материала. Структурная организация этого барьера позволяет эффективно защищать слизистые оболочки и организм в целом

от агрессивных воздействий вредных факторов окружающей среды [1].

Мукоцилиарная система является первой линией защиты организма от агентов окружающего мира и определяющей биоценоз дыхательных путей. Чужеродные частицы, бактерии, попадающие в полость носа с потоком вдыхаемого воздуха, прилипают к слизи, разрушаются энзимами, транспортируются в носоглотку и проглатываются.

В настоящее время в составе эпителия различают следующие группы клеток: ресничные (цилиарные), бокаловидные, нейросекреторные, вставочные — камбиальные элементы, выполняющие отмирающие ресничные и бокаловидные клетки. Основной функцией ресничных клеток является перемещение слизи. Поверхность данных клеток покрыта многочисленными ресничками, совершающими колебательные движения [3].

Выделяют первичную цилиарную дискинезию, в основе которой лежит врожденный дефект ультраструктуры ресничек, и вторичную, возникающую при различных заболеваниях или при воздействии неблагоприятных факторов.

Цель исследования: оценить цилиарную активность при заболеваниях носа и околоносовых пазух у курящих и некурящих пациентов.

Материал и методы исследования

Данная методика предназначена для определения частоты колебаний ресничек при помощи измерения частоты изменения яркости в объектах, нанесенных в области расположения ресничек. Метод основан на прижизненном исследовании цилиарной активности мерцательного эпителия респираторного типа путем оптической микроскопии в светлом поле с одновременной фиксацией процесса микроскопии на высокоскоростную видеокамеру с последующей архивацией видеоматериала и его программного анализа.

Оборудование: лабораторный микроскоп проходящего света Axioskop 40, видеокамера, компьютер, программа Видео Тест-Морфология 5.0, предназначенная для просмотра видеоизображения движущихся ресничек и для статистической обработки данных.

Материал для исследования получают с медиальной поверхности слизистой оболочки нижней носовой раковины, отступя 0,5 см от её переднего конца. Материал помещают в физиологический раствор на предметное стекло.

Исследование проводилось на кафедре ЛОР-болезней РМАПО. В исследование было включено 73 человека (35 мужчин и 38 женщин), средний возраст составил 30 лет, из них 51 с ЛОР-патологией (основная группа) и 22 практически здоровые и некурящие (контрольная группа). Всем пациентам проводилось общее обследование: общий анализ крови, коагулограмма крови, биохимический анализ крови, группа крови, резус-фактор, общий анализ мочи, ЭКГ. У всех больных наличие заболевания было подтверждено результатами эндоскопического исследования полости носа и КТ носа и околоносовых пазух. Для каждого пациента была разработана анкета, которая включала в себя: Ф.И.О., возраст, пол, сопутствующие заболевания, данные цилиарной активности мерцательного эпителия, показатели сахаринового теста, цитологическое исследование, длительность курения и количество выкуриваемых сигарет в день, определялся индекс курящего человека (ИК), который рассчитывается по следующей формуле: $ИК = (\text{число сигарет, выкуриваемых}$

в день)х12. Индекс >140 свидетельствует о том, что риск развития хронических болезней, связанных с курением, крайне высокий.

Результаты исследования

В контрольной группе активность реснитчатых клеток в области нижней носовой раковины составила в среднем 6,0 Гц. Группа пациентов с искривленной перегородкой носа - 18 пациентов - была разделена на две подгруппы: курящие (9 пациентов) и некурящие (9 пациентов). У курящих цилиарная активность составила в среднем 4,9 Гц, у 2 пациентов с длительностью курения более 10 лет активность ресничных клеток не обнаружена, у некурящих пациентов цилиарная активность составила в среднем 6,0 Гц. Группа пациентов с хроническим полипозным риносинуситом насчитывала 20 человек, длительность заболевания составила от 1 до 30 лет, из них 8 некурящих и 12 курящих пациентов с длительностью курения 10 и более лет. Максимальная цилиарная активность в данной группе была 13,8 Гц (у некурящего), среднее значение 7,3 Гц. У курящих цилиарная активность составила 3,7 Гц, а у 4 курящих пациентов с хроническим полипозно-гнойным синуситом цилиарная активность не обнаружена. У 13 пациентов с диагнозом острый гнойный верхнечелюстной синусит цилиарная активность составила в среднем 2,3 Гц у курящих (6 пациентов) и 3,2 Гц у некурящих (7 пациентов).

Выводы

Частота биения ресничек не зависит от архитектоники (искривления носовой перегородки) полости носа. Острые и хронические гнойные воспалительные процессы в околоносовых пазухах снижают цилиарную активность, как у курящих, так и у некурящих. При полипозном риносинусите у некурящих пациентов частота биения ресничек значительно выше, чем в контрольной группе. У некурящих пациентов в основной группе цилиарная активность выше, чем у курящих пациентов. У 8 курящих пациентов ИК определялся свыше 140 и цилиарная активность на нижних носовых раковинах не обнаружена, в образцах обнаружен плоский эпителий.

Таким образом, наши исследования объективно подтверждают факт вредного влияния табачного аэрозоля на физиологическую функцию слизистой оболочки полости носа, которая является первым барьером защиты организма от воздействия факторов окружающей среды.

Литература

1. Быкова В. П. // *Российская ринология*. — 1999. — № 1. С. 5-7.
2. Муминов А.И., Плужников М.С., Рязанцев С.В. // *Полипозный риносинусит*. — Ташкент, 1990. — С. 191.
3. Рихильманн Г., Лопатин А.С. // *Российская ринология*. — 1994. — №4. — С. 36-38.
4. Рязанцев С.В. // *Российская ринология*. — 1999. — № 1. — С. 22.
5. Чазова Л.В., Прохорова И.Н., Прохоров А.В. // *Терапевтический архив*. — 1989. — № 1. — С 40—43.
6. Чучалин А.Г., Сахарова Т.М., Новиков К.Ю. // *Русский медицинский журнал*. — 2001. том 9, — № 21. — С. 904—912.
7. Kennedy D. W. *Pathogenic factors in chronic rhinosinusitis*. // *Amer. J. Rhinology* - 2000. -A- 110.

Комплексное лечение хронического ларингита Рейнке («ларингита курильщика»)

С.Л. Таптапова, Т.Д. Сергеева, Л.А. Михайлова, Н.Г. Чучуева
ФГУ «Поликлиника № 3», ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ

Россия — одна из самых «курящих» стран мира. Так, среди россиян в настоящее время курят 65% мужчин и свыше 30% женщин. Отмечается отчетливая тенденция к увеличению количества курящей молодежи. Чтение литературы о вреде курения немногим помогло задуматься над тем, чтобы бросить курить. Самый яркий пример — врачи. Среди них курильщиков не меньше (а то и больше), чем среди людей других профессий [5].

Наибольший вред курение наносит сердечно-сосудистой системе, дыхательной системе и, наконец, является фактором, провоцирующим появление раковых опухолей. Приблизительно 90% смертей от хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) относятся на счет курения. По оценкам ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), в 2003 году от этого заболевания погибло 1,3 миллиона человек. Примерно в 85% случаев рака легкого можно обнаружить связь с курением. Риск возникновения рака легкого тем выше, чем больше сигарет выкуривают за день, чем дольше курят. Курение является основной причиной многих видов раковых заболеваний: рак легких, трахеи и бронхов — 85%, рак гортани — 84%, рак ротовой полости — 92%, рак пищевода — 78%, рак поджелудочной железы — 29%, рак мочевого пузыря — 47%, рак почек — 48%. Достоверно известно, что в первую очередь и раньше всего от курения страдают верхние дыхательные пути — глотка и гортань [2], причем изменения в слизистой оболочке этих органов нередко развиваются даже при небольшом стаже курения — 2–3 года и меньше (рис. 1, 2).



Рис. 2. Ларингит Рейнке.

Вещества, содержащиеся в сигаретном дыме, очень быстро нарушают функции мерцательного эпителия и систему мукоцилиарного клиренса дыхательных путей [3], что ведет к формированию хронического воспалительного процесса, который может проявляться симптомами хронического ринофарингита, фаринголарингита, а затем трахеобронхита и, наконец, ХОЗЛ.

Одним из часто встречающихся у курильщиков заболеваний является хронический ларингит Рейнке [1,9] (рис. 2).

Причем эта болезнь никогда не развивается у некурящих. Ранние ее проявления нередко остаются незамеченными в связи со скудностью симптоматики — часто это только ощущение утомляемости голоса на фоне большой голосовой нагрузки при отсутствии других симптомов. Следует отметить, что в доступной нам литературе нет указаний на обязательный отказ от курения, как неперемное условие успешного лечения. Как правило, это положение носит рекомендательный характер и, соответственно, редко выполняется.

Целью данной работы являлась ранняя диагностика и лечение начальных проявлений ларингита Рейнке у курящих пациентов на фоне изменений голоса, а также выявление и комплексное лечение клинически выраженных форм данного заболевания. Регистрация микросимптомов заболевания проводилась с помощью эндостробоскопа «АТМОС» с видеозаписью и распечаткой результатов обследования [6, 8]. На основании полученных данных осуществлялся выбор адекватной терапии, которая затем проводилась пациентам. Особое внимание уделялось проблеме курения, как основному этиологическому фактору этой патологии, и формированию у пациентов мотивации для отказа от курения [4, 9].

Все обследованные больные были разделены на следующие группы:

1-я группа - курильщики с небольшим стажем курения (от 5 до 10 лет) без длительных нарушений голоса, отмечающие только утомление голоса на фоне большой голосовой нагрузки при отсутствии других симптомов — 10 человек в возрасте от 29 до 45 лет (4 мужчин и 6 женщин). Следует отметить, что у женщин эти явления были несколько более выраженными и сопровождалась ощущением сухости в горле. При обследовании у части больных этой группы были выявлены признаки функциональной дисфонии по гипертонусному типу (4 человека) с чрезмерно выраженным закрытием голосовой щели, у других (6 человек) — симптомы функциональной



а



б

Рис. 1. Ларингит Рейнке, курение менее двух лет, но количество выкуренных сигарет 1,5-2 пачки в день: а) вдох; б) фонация.

дисфонии по гипотонусному типу с неполным закрытием голосовой щели.

У всех пациентов наблюдалось снижение амплитуды колебаний голосовых складок. У всех больных этой группы, кроме двигательных нарушений, в гортани при видеоларингоскопии отмечались в той или иной степени выраженные явления хронического ларингита — голосовые складки были слегка или умеренно гиперемизированы, несколько пастозны, с начальными полипозными изменениями, которые проявляются некоторой неровностью студенистого вида их поверхности и краев, небольшим количеством слизи на голосовых складках и в виде нитей между ними. Подобные изменения характерны для начальных проявлений хронического ларингита Рейнке. Если пациенты обращались в момент обострения или на фоне ОРВИ, эти изменения соответственно были выражены более ярко. Исходя из клинической картины, всем больным вначале проводился курс местной противовоспалительной терапии: биопарокс по 4 дозы 4 раза в день и альдецин по 2 дозы 2 раза в день [7], вливания в гортань софрадекса или раствора стрептомицина, при необходимости в сочетании с флуимуцилом, ингаляции антигистаминной смеси, 5 % раствора аминокaproновой кислоты, противовоспалительного сбора трав. В некоторых случаях при обострении процесса или сопутствующей ОРВИ лечение дополнялось пероральной антибактериальной терапией. Так, внутрь назначались антибиотики: супракс по 400 мг 1 раз в сутки, аугментин по 1000 мг 2 раза в сутки, авелокс 400 мг в сутки или другие препараты в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Курс антибактериальной терапии продолжался 5–7 дней. Внутри все больные получали также десенсибилизирующие средства: эриус по 5 мг или кларитин по 10 мг 1 раз в сутки — 7–10 дней. После лечения слизистая оболочка гортани обычно приходила в норму, однако начальные полипозные изменения голосовых складок, разумеется, сохранялись. Как только исчезали симптомы обострения, всем больным проводился курс дыхательной гимнастики по методу Э.Я. Золотаревой и фонопедическая терапия, предложенная С.Л. Таптаповой с акцентом на сочетании гласных, их пролонгацию и вокализацию 3 и 4 гласных [4].

У пациентов 1-й группы, отказавшихся от курения, на фоне описанных мероприятий был получен стойкий положительный эффект (8 человек) при сроках лечения до 2 месяцев (катамнез — до 5 лет).

2-я группа курильщики с длительным стажем курения (от 15 до 25 лет) и выраженной клинической картиной хронического ларингита Рейнке (рис. 3, 4, 5), отмечающие постоянную охриплость и частые срывы голоса даже при небольшой голосовой нагрузке, — 10 человек в возрасте от 30 до 60 лет. Обследование у больных хроническим ларингитом выявляло явные полипозные изменения голосовых складок, симметричное уменьшение амплитуды колебаний и слизистой волны, при полипозных изменениях отмечалась нелинейность, неравномерное утолщение краев голосовых



Рис.3. Функциональная дисфония по гипертонусному типу.



Рис. 4. Функциональная дисфония по гипотонусному типу.



Рис. 5. Полипы голосовых складок.

складок. Закрытие голосовой щели неполное. При ларингите Рейнке картина зависела от выраженности патологического процесса. Всем больным этой группы вначале проводилась противовоспалительная терапия, аналогичная той, что была описана выше, однако длительность местной терапии была большей, чем при начальных проявлениях данного заболевания, более продолжительным был курс местного ингаляционного лечения и внутригортанных вливаний. Следует отметить, что даже при выраженных полипозных изменениях голосовых складок на этом фоне все-таки имелась определенная положительная динамика, уменьшалась воспалительный фон и несколько сокращались полипозные изменения. После подготовительного этапа, включавшего указанную противовоспалительную терапию и мероприятия, направленные на отказ от курения, часть больных этой группы (2 человека) была госпитализирована и оперирована по поводу больших полипов голосовых складок.

Вскоре после операции (на 7–10-й день) уже в условиях поликлиники этим больным начиналось проведение ЛФК и фонопедии по методике, аналогичной той, которая использовалась в 1-й группе. Такое же лечение получали и те больные, которым не требовалась операция.

Во 2-й группе стойкий положительный эффект был получен у 6 пациентов, полностью отказавшихся от курения, но для этого потребовались более длительные сроки лечения — до 4 месяцев. У этих больных значительно уменьшились (хотя и не исчезли полностью) полипозные изменения голосовых складок, увеличился объем их движений и улучшилось смыкание при фонации, что привело к улучшению голоса: уменьшилась охриплость и утомляемость голоса, исчезли дискомфортные ощущения в области гортани, улучшился тембр голоса.

В лечении пациентов обеих групп особое внимание уделялось проблеме курения. Прежде всего, до начала каких-либо мероприятий всем больным объяснялась необходимость отказа от курения. Для решения этой проблемы они направлялись к психоневрологу, где проводилась рациональная психотерапия, в ряде случаев дополнявшаяся и медикаментозным лечением.

Следует отметить, что в итоге бросили курить не все больные, что обусловлено разной степенью никотинозависимости и характерологическими особенностями данного контингента. Но у тех, кто от курения отказался (1-я группа — 8 человек, 2-я группа — 6 человек), эффект от проводимой терапии был более выраженным и отличался стойкостью. У больных, продолжавших курить или возобновивших курение вскоре, после окончания лечения, несмотря на достигнутое улучшение, со временем вновь появлялись обострения или рецидивировали полипозные изменения в гортани. Катамнестическое наблюдение за больными всех 3 групп велось в течение 1–3 лет.

Полученные результаты позволяют говорить о необходимости детального обследования курящих больных даже с неярко выраженными голосовыми нарушениями, но имеющими систематическую эмоциональную и голосовую нагрузку. Для этого целесообразно использовать метод видеостробиоскопии [6, 8], дающий возможность выявлять микросимптоматику, позволяющую подобрать адекватное медикаментозное лечение и рекомендовать дифференцированную фонопедическую терапию на ранних сроках заболевания.

Особое внимание у больных с голосовыми нарушениями следует обращать на проблему отказа от курения, которая в этих случаях требует радикального решения. Только при этом условии возможно получение стойкого и длительного результата.

Следует при этом учитывать различие никотинозависимости у мужчин и женщин: у женщин никотинозависимость, как правило, выражена больше и поэтому бросить курить для женщины сложнее, чем для мужчины [1]. В силу этих причин для решения проблемы отказа от курения женщинам требует-

ся более длительный и интенсивный курс специализированной психотерапии, дополненный также медикаментозным лечением.

Литература

1. Антонию В.Ф. *Нарушения голоса и его реабилитация*. — М., 1995. — 17 с.
2. Барсуков В.П., Альшианский В.О. *Предраковые заболевания и ранний рак гортани*. — Кишинев, 1989. — 137 с.
3. Василенко Ю.С., Кителъ Г. *Хронический отечно-полипозный ларингит (болезнь Рейнке-Гайека)*. Актуальные вопросы оториноларингологии: Материалы конференции, посвященной 75-летию кафедры оториноларингологии Казанского государственного медицинского университета. — Казань, 2000. — С. 9–14.
4. Дмитриев Л.Б., Телелева Л.М., Таптанова С.Л., Ермакова И.И. *Фониатрия и фонопедия*. — М., Медицина, 1990— 272 с.
5. Елизаров А.Н. *с соавт. Курение и его статус у медицинских работников*. Избранные вопросы клинической медицины. ОБП УД Президента РФ. — М., — С. 337–342.
6. Иванченко Г.Ф. // *Вестник оториноларингологии*. — 1991. № 3. — С. 38–41.
7. Иванченко Г.Ф., Демченко Е.В. // *Русский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 13; № 21. — С. 1445.
8. Степанова Ю.Е., Швалев И.В. *Применение видеостробиоскопии для диагностики заболеваний гортани*. — Санкт-Петербург, 1998.
9. Чумаков Ф.И. *Доброкачественные опухоли, кисты, гиперпластические и дистрофические заболевания гортани: Автореф. Дис... канд. мед. наук*. — М., 1973. — 37 с.

Отдаленные результаты поршневой стапедопластики с применением тефлоновых и титановых протезов

С.Я. Косяков*, Е.В. Пахилина**, В.И. Федосеев***

*Консультант ФГУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ,

**Российская медицинская академия последипломного образования,

***Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования

Первые учения об отосклерозе относятся к 1735 году, когда Valsalva при патоморфическом исследовании височной кости обнаружил костное замещение кольцевидной подножной пластинки и анкилоз стремени. В последующие годы активно изучались этиология, патогенез, клиническая картина, методы исследования, диагностика заболевания и хирургическое лечение. Принципиально новый этап в оперативном лечении отосклероза начался после предложения Шея полностью удалять пораженное стремя и заменять его синтетическим протезом, соединенным с цепью оставшихся слуховых косточек [8]. С тех самых пор обсуждаются преимущества и недостатки стапедотомии и стапедэктомии и различные методики стапедопластики. При операциях на стремени применяли протезы из различных материалов: полиэтилена и тефлона; золота; проволоку из нержавеющей стали; протезы эластичного материала или комбинации полиэтиленового протеза с соединительной тканью; предлагалось соединить длинный отросток наковальни с овальным окном соединительной тканью, надхрящницей и хрящом; использование частей стремени. В настоящее время от использования полиэтилена и золота отказались. В первом случае из-за высокой степени экструзии, во втором случае вследствие образования грануляций в области вскрытого овального окна с развитием сенсоневральной тугоухости.

К настоящему времени только в России применяется методика «хрящ на вену», которая автоматически предполагает полное вскрытие окна преддверия [1]. В Европе стапедотомия

давно и прочно подтвердила свою большую безопасность и применяется повсеместно.

Наибольшее распространение полстолетия назад получили тефлоновые протезы, ценными качествами которых являются их индифферентность и «самоомыляемость» — свойства матиреала, благодаря которому тефлоновый протез обладает скользкой поверхностью (низкий коэффициент трения) [9]. Тефлон — фторорганическое соединение, твердое вещество белого цвета, устойчиво к действию высокой температуры, концентрированных кислот, щелочей и органических соединений; инертно к живым тканям и жидкостям, что обеспечивает биоинертность тефлона при контакте с перилимфой и окружающими тканями. Преимуществами поршневой методики являются: значительно меньший объем манипуляций в области овального окна; простота введения протеза; снижение вероятности попадания крови в преддверие лабиринта. Одной из отрицательных сторон отмечалась возможность некроза наковальни за счет механического крепления протеза, [2, 6].

Фиксация протезов на отросток наковальни особенно важный момент в стапедопластике. В тефлоновых протезах невозможно было контролировать степень закрытия петли, одеваемой на длинный отросток наковальни. В то же время избыточное расширение отверстия петли могло привести к люфту в месте соединения с наковальней, а следовательно, к несовершенной передаче движения между отростком наковальни и протезом, что ведет к потере звуковой энергии и большому остаточному костно-воздушному интервалу.

Это является одной из причин кондуктивного снижения слуха после стапедотомии и требует ревизии. Оптимальную фиксацию обеспечивают протезы с «мягким» ободком петли, изготовленной из платины, золота и титана, вследствие чего нет некроза.

Использование титановых протезов для стапедопластики — относительно новый метод (1993 г.), показавший превосходные результаты в Германии и других странах Европы. Титан объединяет свойства хорошей биосовместимости и оссеоинтеграции; за счет деликатной формы протезов отмечены хорошие механические свойства для передачи звука, отсутствует вероятность некроза длинной ножки наковальни за счет изгиба петли протеза, зажимаемого на длинной ножке наковальни [5, 7, 10]. Минимальный размер поршня, 0,4 мм, позволяет ввести его в стапедотомическое отверстие в основании стремени при достаточно сложных анатомических ситуациях.

Цель нашего исследования: оценить отдаленные результаты стапедопластики с использованием титановых и тефлоновых протезов.

Материал и методы исследования

Нами проведено ретроспективное исследование 104 стапедопластик: 1-я группа больных (28 человек), которым устанавливали тефлоновые протезы Shea, средний возраст пациентов $35 \pm 11,3$ года; 2-я группа больных (76 человек), которым устанавливали титановые протезы K-piston Kurz, средний возраст пациентов $39 \pm 10,8$ года. На операцию отбирали пациентов с порогами по костной проводимости, не превышающими 30 дБ. Пороги по воздушной проводимости не превышали 60 дБ, что свидетельствовало о функциональной полноценности окна улитки и предвещало результативность операции.

Всем больным проводилось предоперационное обследование, включавшее традиционный осмотр ЛОР-органов, исследование слуха камертонами, отомикроскопию, тональную пороговую аудиометрию в расширенном диапазоне частот и тимпанометрию с регистрацией акустических рефлексов. После операции пороги тональной пороговой аудиометрии регистрировали через 6 месяцев.

Стапедопластика производилась в большинстве случаев под местной анестезией интрамеатальным подходом. В основании стремени формировали отверстие по размеру сечения протеза (0,7—0,8 мм для титановых протезов и 0,8—1,2 мм для тефлоновых протезов). Длина протеза подбиралась индивидуально, в зависимости от высоты удаленной арки стремени и в среднем составляла 4,0—4,25 мм. При выполнении пациентом стапедотомии с установлением титановых и тефлоновых протезов пациенты соблюдали строгий постельный режим 1 сутки, на следующий день после операции больные вставали и ходили.

Об эффективности каждого метода стапедопластики судят по результатам, которые зависят от метода оценки. Для суждения о приросте слуха после операции на стремени ранее применяли несколько критериев. В настоящее время большинство отоларингов для оценки результатов операций на стремени пользуются определением величины костно-воздушного интервала (КВИ), остающегося после операции. Этот метод оценки дает возможность получить определенные представления об успешной реализации «улиткового резерва». Функциональная эффективность оценивается как отличная, если КВИ после операции для частот 0,125—2 кГц в пределах 10 дБ; хорошая — 11—20 дБ; удовлетворительная — больше 20 дБ [3, 6].

Учитывая данные ряда авторов об уменьшении КВИ и повышении порогов слуха на высоких частотах (3—8 кГц) после операции, для оценки функциональных результатов операций на стремени при проведении статистических исследований расчеты аудиограмм производили по всем частотам, группируя их в диапазонах 0,125—2 кГц и 3—8 кГц. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 6.0 и SPSS 13.0.

Для каждой из непрерывных величин в зависимости от типа распределения приведены: среднее (М) стандартное отклонение (а) либо медиана и квартили распределения. При сравнении групп до оперативного лечения по основным показателям (в зависимости от их типа распределений) использовались 1-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности 2x4 (сравнение групп до и после оперативного вмешательства, а также после операции в зависимости от типа протеза) — критерий χ^2 .

Для оценки эффекта поршневой стапедопластики применялся парный t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Уилкоксона.

Учитывая тот факт, что поиск больных, которым выполнялась стапедопластика с установлением тефлоновых протезов, был трудоемким за счет давности операции, в данной группе пациентов осложнений нет. В группе больных, которым устанавливали титановый протез, в послеоперационном периоде у 4 пациентов на фоне подъема АД появились признаки острой СНТ. Проводимая медикаментозная терапия к улучшению слуха, достигнутого на операционном столе, не привела. По количеству осложнений достоверных различий не выявлено (использован двусторонний точный критерий Фишера).

В табл. 1 представлены параметры воздушной проводимости (ВП) и костно-воздушный интервал (КВИ) до и после стапедопластики.

Таблица 1

Характеристика групп до и после поршневой стапедопластики

	Тефлоновые протезы (28 шт.)	Титановые протезы (76 шт.)	Критерий Манна-Уитни, р значение
ВП до операции 0,125-2 кГц: M±σ медиана квартили	58,48±9,93 58,00 53,00-63,00	50,38±10,45 51,00 42,00-57,00	0,001
ВП до операции 3-8 кГц: M±σ медиана квартили	51,75±13,78 48,75 40,00-60,00	53,09±16,21 55,00 40,00-67,50	0,77
ВП после операции 0,125-2 кГц: M±σ медиана квартили	26,06±8,23 24,50 20,00-32,88	25,42±12,03 22,50 17,50-30,30	0,35
ВП после операции 3-8 кГц: M±σ медиана квартили	47,14±19,74 43,75 32,50-65,00	37,27±16,60 35,00 22,50-48,75	0,001
КВИ до операции 0,125-2 кГц: M±σ медиана квартили	39,84±10,31 38,50 34,50-44,00	36,54±9,59 38,87 31,50-40,00	0,39
КВИ до операции 3-8 кГц: M±σ Медиана квартили	25,53±10,81 25,00 17,50-33,75	29,28±13,32 30,00 20,00-40,00	-
КВИ после операции 0,125-2 кГц: M±σ медиана квартили	6,72±5,83 7,00 0,50-9,50	10,76±5,49 10,00 7,50-12,50	0,001
КВИ после операции 3-8 кГц: M±σ медиана квартили	14,19±13,45 12,50 1,25-20,00	12,37±9,67 10,00 6,25-15,00	0,73

Таким образом, у пациентов 1-й группы до операции пороги по воздушной проводимости были выше на частотах 0,125–2 кГц, чем у пациентов 2-й группы; на высоких частотах различий нет. После операции пороги воздушной проводимости понижались в обеих группах равнозначно на низких частотах (0,125–2 кГц), на высоких (3–8 кГц) отмечено понижение порогов у пациентов 2-й группы. Костно-воздушный интервал до операции в обеих группах был одинаков. После операции отмечается большее понижение порогов на низких частотах (0,125–2 кГц) у пациентов 1-й группы.

Согласно статистическим данным достоверных различий после поршневой стапедопластики нет по результатам воздушной проводимости на частотах 0,125–2 кГц и костно-воздушного интервала на частотах 3–8 кГц. Таким образом, эффект стапедопластики наблюдается при установлении титановых и тefлоновых протезов. На высоких частотах (3–8 кГц) отмечается более выраженное улучшение слуха для титановых протезов; для тefлоновых — сокращение КВИ для частот 0,125–2 кГц.

В табл. 2 представлены данные, полученные после стапедопластики с установлением титановых и тefлоновых протезов, исследуемых нами пациентов.

Таблица 2
Послеоперационный костно-воздушный интервал (0,125–2 кГц) через 6 месяцев

Костно-воздушный интервал, дБ	Титановые протезы (76 пациентов), %	Тefлоновые протезы (28 пациентов), %
0-10	61,84	78,57
0-20	94,73	100
0-30	98,68	0
>30	1,32	0
Среднее	10,76дБ	6,72дБ

Таблица 3
Результаты хирургии стремени послеоперационного костно-воздушного интервала на частотах 0,125–2 кГц (Hausler R., 2006)

Костно-воздушный интервал, дБ	Berliner et al., 1996 1 год (277), %	Zurich, 1997	
		1 год (261), %	4 года (216), %
0-10	66,1	72,0	72,5
0-20	82,0	95,0	96,0
0-30	90,0	96,5	96,5
>30	10,0	3,5	3,5
Среднее	10,0 дБ	8 дБ	7,5 дБ

КВИ после операции на низких частотах у пациентов 1-й группы (тefлоновые протезы) был до 20 дБ у всех пациентов. У пациентов 2-й группы (титановые протезы) КВИ до 20 дБ=94% ($p=0,36$; достоверных различий нет).

В 2006 г. R. Hausler, представил результаты хирургии стремени, полученные после стапедопластики с установлением титанового протеза через 1 и 4 года, представленные в табл. 3.

Сравнивая полученные нами послеоперационные результаты с представленными данными R. Hausler, по отличному и неудовлетворительному результатам КВИ на частотах 0,125–2 кГц статистически достоверных различий нет с Zurich, 1997 (1 год). Berliner et al., 1996 (1 год) по количеству отличных послеоперационных результатов КВИ также не выявлено статистически достоверных различий, однако пациентов с неудовлетворительными (>30дБ) результатами в нашем ретроспективном анализе меньше.

Выводы

На основании полученных нами данных ретроспективного исследования следует, что улучшение слуха в отдаленные сроки наблюдается как при использовании титановых, так и тefлоновых протезов. При установке титановых протезов отмечается достоверно более выраженное понижение порогов слуха на высоких частотах (3–8 кГц), что может быть обусловлено меньшим диаметром стапедотомии. КВИ после операции на низких частотах у пациентов, которым устанавливали тefлоновый протез, находился в пределах 20 дБ у всех пациентов. У больных, которым устанавливали титановый протез при стапедопластике, КВИ составлял 20 дБ=94% ($p=0,36$; достоверных различий нет). Кроме того, при работе с титановыми протезами за счет изящности и удобства конструкции мы осуществляем полный контроль введения протеза в окно преддверия и поэтому степень хирургической травмы меньше. Большим преимуществом является контролируемая надежность фиксации титанового протеза на наковальне при полном исключении некроза длинного отростка наковальни. Послеоперационный период переносится легче пациентом за счет отсутствия излишней подвижности протеза в окне преддверия до момента полного заживления.

Литература

1. Никитина В. Ф. // Вестник оторинолар. — 2000 — № 5. — С. 35–38.
2. Пальчун В.Т., Сакалинкас М.А. Клиника и хирургия отосклероза. — Вильнюс, 1976. — С. 183–195.
3. Преображенский Н.А., Патякина О.К. Медицина. — М., 1973. — С. 272.
4. Глац С. Медико-биологическая статистика. — М., 1999. — С. 323–346.
5. Begall K, Zimmermann H. // Laryngo- Rhino- Otol. — 2000. — Vol. 79. — P. 139–145.
6. Mann W.J., Amedee R.G., Fuerst G. et al. // Otolaryngol Head Neck Surg. — 1996. — Vol. 115, № 2. — P. 324–328.
7. Schwager K. // Laryngo- Rhino- Otol. — 2000. — Vol. 79. — P. 762–766.
8. Shea J. // Ann. Otol. — 1958. — Vol. 67. — P. 932.
9. Shea J., Sanabria F., Smyth G. // Arch. Otolaryng. — 1962. — Vol. 76, № 5. — P. 516.
10. Zuur C.L., Lindeboom R., A.J.G. de Bruijn, and Tange R.A. // Otolology & Neurotology. — 2003. — Vol. 24. — P. 863–867.

Хирургическое лечение хронических болезней лимфоидного кольца глотки у детей

А. П. Якушенкова, Е. А. Светлова, К. Л. Мещеряков
ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ

В настоящее время постоянно совершенствуется техника выполнения самой распространенной в детской оториноларингологии операции — аденотомии. Проведение её под общей анестезией с оптическим контролем и использованием для удаления аденоидов различных модифицированных инструментов позволило в значительной степени улучшить отдаленные результаты оперативного лечения. Существующее разнообразие методов выполнения операции сталкивается с тем, что для обеспечения операционного доступа в носоглотку, а также её визуального контроля используется поднятие и вывешивание на катетерах мягкого нёба (рис.1). В данной



Рис. 1. Эндоскопическая аденоидэктомия - операционный доступ (цит. по Е.В. Гаршиной, 2006).

работе предпринята попытка обеспечить операционный доступ и визуальный контроль более щадящим методом. С этой целью нами был сконструирован специальный инструмент для подъема и фиксации мягкого нёба — нёбоподъёмник (рис. 2а, б). В процессе проведения оперативного вмешательства он позволяет осторожно поднимать мягкое нёбо, оставляя при этом свободной полость носа. Получен патент на полезную модель «Нёбоподъёмник» №67431 от 09.04.2007г.

Цель исследования — повышение эффективности хирургического лечения хронических болезней лимфоидного кольца у детей.

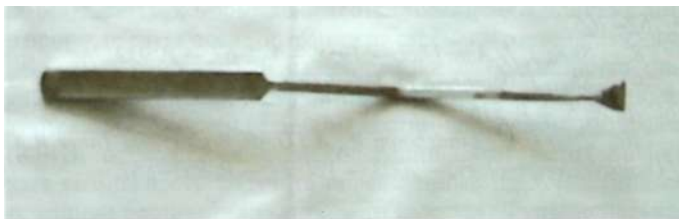


Рис. 2а. Нёбоподъёмник.



Рис. 2б. Нёбоподъёмник (вид с боку).

Материал и методы исследования

Проведено хирургическое эндоскопическое лечение с применением общей анестезии 200 детей в возрасте от 3 до 15 лет с хроническими болезнями лимфоидного кольца глотки. Все пациенты находились на лечении в детском ЛОР-отделении Федерального государственного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. Возрастной и половой состав пациентов представлен в табл. 1.

Таблица 1

Распределение наблюдаемой группы детей по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет			Всего
	3-6	7-11	12-15	
Мальчики	45	51	21	117
Девочки	32	36	15	83
Итого...	77	87	36	200

Результаты исследования и их обсуждение Предложенная нами методика аденотомии

После дачи оротрахеального наркоза с помощью интубационной трубки с раздуваемой манжетой и фиксации наружной части трубки лейкопластырем на левой щеке, производят анемизацию слизистой оболочки полости носа раствором ксилометазолина в возрастной концентрации.

Затем отсосом производят туалет носа и осуществляют тщательный эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки торцевым эндоскопом (рис. 3). В зависимости от возраста пациента и размеров его полости носа мы используем торцевые эндоскопы 1,9; 2,7 и/или 4 мм фирмы «Karl Storz» (Германия). Во время эндоскопии уточняют размеры аденоидных вегетаций, их форму, расположение относительно просветов хоан и трубных валиков (для



Рис. 3. Подробный эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки ребенка после дачи интубационного наркоза, туалета полости носа.



Рис. 4. В полость рта введен и раскрыт роторасширитель с языкодержателем фирмы «Aescular» (Германия).

их осмотра может использоваться также 30° эндоскоп), состояние слизистой оболочки, особенности строения нижних и средних носовых раковин, носовой перегородки, оценивают ширину общего носового хода, который является операционным доступом для эндоназального вмешательства в носоглотку ребенка.

По окончании эндоскопического осмотра в полость рта вводят роторасширитель с языкодержателем фирмы «Aescular» (Германия), раскрывают его (рис. 4), давлением указательного пальца опускают языкодержатель так, чтобы хорошо была обозрима задняя стенка глотки, при этом интубационная трубка фиксирована слева от языкодержателя. Необходимо учитывать, что при оптимальной длине выдвинутый языкодержатель не должен травмировать заднюю стенку глотки.

Далее для визуализации носоглотки левой рукой вводят в полость рта небоподъемник, приподнимают и фиксируют его рабочей лопаткой мягкое небо (рис. 5). При этом оценивают состояние задней стенки глотки, боковых валиков.

Затем правой рукой хирург заводит аденотом Бекмана за мягкое небо и устанавливает его по средней линии, упираясь в сошник так, чтобы аденоидные вегетации попали в кольцо инструмента. Убирает небоподъемник, срезает аденоидные вегетации, удаляет их вместе с аденотомом из полости рта.левой рукой хирург вновь фиксирует мягкое небо небоподъемником, правой рукой с помощью отсоса $d=3-4$ мм кратковременно удаляет геморрагическое отделяемое по задней стенке и вводит в носоглотку тупфер, размером приблизительно равный двум дистальным фалангам большого пальца кисти пациента, после чего небоподъемник извлекают из полости рта. При правильно



Рис. 5. Осмотр носоглотки через полость рта. Сверху видна скругленная часть рабочей лопатки небоподъемника, удерживающая мягкое небо.



Рис. 6. Раневая поверхность задней стенки глотки.

введенном тупфере стекание крови по задней стенке глотки прекращается. Гемостаз достигается удержанием тупфера в носоглотке от 2 до 4 минут, в зависимости от времени свертываемости крови пациента.

После плавного удаления тупфера из носоглотки мягкое небо приподнимают и фиксируют небоподъемником, удаляют геморрагические сгустки отсосом и осматривают носоглотку (рис. 6). При этом голову пациента желательнее отвести назад. Остатки аденоидной ткани, гипертрофированные участки боковых валиков удаляют конхотомом. При необходимости обрывки слизистой оболочки задней стенки глотки аккуратно подравнивают ножницами. При этом небоподъемник удерживает за ручку операционная сестра, а хирург работает инструментом и отсосом. Как правило, проведение этих манипуляций не требует дополнительного гемостаза. После удаления всех обрывков и неровностей раневой поверхности, оставленных аденотомом, приступают к эндоназальной части операции.

Приводя голову пациента в наклоненное положение, подбородок к груди, проводят туалет полости носа отсосом $d=1-2$ мм и осматривают торцевым эндоскопом полость носа и носоглотку. В просвете хоан визуализируют остатки лимфоидной ткани и удаляют их с помощью щипцов Блексли (рис. 7). При удалении гипертрофированной лимфоидной



Рис. 7. Эндоназальное удаление остатков лимфоидной ткани из просвета хоан с помощью щипцов Блексли под контролем торцевого эндоскопа.



Рис. 8. В геморрагическом отделяемом видны пузырьки воздуха, поступающие из глоточного устья правой слуховой трубы. Эндоскоп 0°.

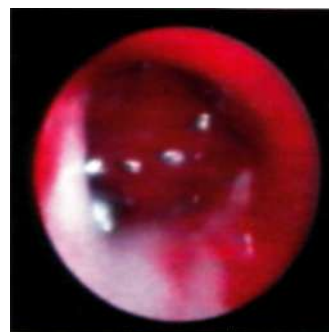


Рис. 9. Окончание операции, просвет хоаны свободен. Левая половина носа. Эндоскоп 0°.

ткани, перекрывающей просвет слуховой трубы в области её глоточного устья, появляются мелкие пузырьки воздуха (рис. 8). Под контролем эндоскопа удаляют лимфоидную ткань до полного восстановления просвета хоан (рис. 9).

Затем с помощью отсоса производят окончательную санацию полости рта и носа, удаляют роторасширитель.

Реаденотомия

После дачи интубационного наркоза производят эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки торцевым

эндоскопом, уточняют локализацию участков аденоидной ткани, выявляют наличие рубцов и других патологических изменений. У 4 (28,6%) детей с рецидивом аденоидных вегетаций лимфоидная ткань была расположена только в просвете хоан, что было подтверждено также осмотром через полость рта с помощью роторасширителя, небоподъёмника и 70° эндоскопа. Этим детям рeaденотомия выполнена эндоназально. С помощью щипцов Блексли и под контролем торцевого эндоскопа произведено удаление лимфоидной ткани из просвета хоан.

У 10 (71,4%) детей с рецидивом аденоидных вегетаций лимфоидная ткань располагалась как в просвете хоан, так и в своде носоглотки. Им рeaденотомия была выполнена по описанной выше методике аденотомии.

Тонзиллотомия

Тонзиллотомия была проведена детям с гипертрофией небных миндалин II—III степени. Техника выполнения ее не отличается от традиционного оперативного лечения, выполняемого под местной анестезией с помощью рычажной петли. Особенностью является то, что дача общей анестезии позволяет врачу провести вмешательство более аккуратно. Поскольку в полость рта введен роторасширитель, то накинуть петлю на гипертрофированный участок небной миндалины становится удобнее, чем пользоваться громоздким тонзиллотомом.

Тонзилэктомия

Тонзилэктомия была выполнена детям с хроническим декомпенсированным тонзиллитом. После дачи интубационного наркоза выполняли инфильтрационную анестезию 0,5% раствором новокаина в области передней дужки (рис.10).



Рис. 10. Инфильтрационная анестезия.



Рис. 11. Выделение миндалины с помощью распатора-отсоса фирмы «Aescular» (Германия).

Скальпелем делали разрез слизистой оболочки по краю передней дужки. Затем брали миндалину на зажим Кохера и отсепаарывали ее тупым путем от паратонзиллярной клетчатки с помощью распатора-отсоса фирмы «Aescular» (Германия) — (рис. 11, 12). Работа распатора-отсоса обеспечивает сухость



Рис. 12. Дистальный конец распатора-отсоса соединен с электроотсосом.

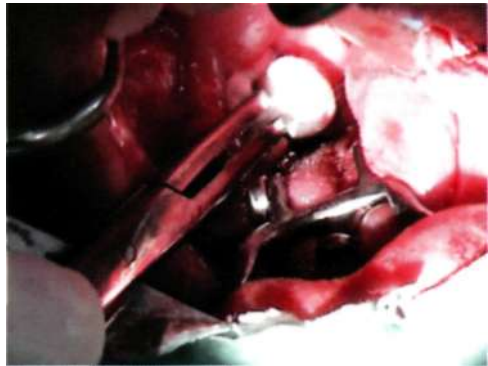


Рис. 13. Постановка тупфера в миндаликовую нишу.

операционного поля и позволяет хирургу оперировать без ассистента.

По окончании выделения миндалины от паратонзиллярной клетчатки рычажной петлей Бохана её снимали у основания и отдавали на гистологическое исследование. Гемостаз получали путем постановки в миндаликовую нишу тупфера на изогнутом зажиме Кохера (от 2 до 4 минут) — рис.13, либо путем коагуляции наиболее крупных сосудов с помощью электрокоагулятора (рис. 14).

Подслизистая вазотомия нижних носовых раковин была выполнена нами детям школьного возраста по поводу вазомоторного ринита. Операцию выполняли по методике, предложенной С.З.Пискуновым. По окончании вмешательства в полость носа вводили «пальчиковые» тампоны.

Папилломы маленького язычка и/или мягкого нёба были удалены во время оперативного вмешательства с помощью конхотома или штыкообразного пинцета и ножниц и отданы на гистологическое исследование.

Во время проведения оперативного вмешательства на глоточной и небных миндалинах при помощи роторасширителя с языкодержателем фирмы «Aescular» (Германия) инту-



Рис. 14. Электрокоагуляция.

бационную трубку сначала выводили на правую сторону и работали с левой нёбной миндалиной. Затем трубку фиксировали с другой стороны, проводили тонзиллотомию (тонзиллэктомию) правой нёбной миндалины, после чего выполняли аденотомию. Папилломы маленького язычка и/или мягкого нёба всегда убирали в первую очередь, поскольку они хорошо видны на неизмененной реактивными явлениями слизистой оболочке. Подслизистую вазотомию нижних носовых раковин всегда выполняли в последнюю очередь, так как она заканчивается постановкой тампонов в полость носа. В табл. 2 представлен весь объем выполненных оперативных вмешательств у наблюдаемой группы детей.

Таблица 2
Выполненные оперативные вмешательства
у наблюдаемых 200 детей

Операции	Количество
Аденотомия	186
Реаденотомия	14
Тонзиллотомия	57
Тонзиллэктомиа	12
Подслизистая вазотомия нижних носовых раковин	7
Удаление папиллом маленького язычка и мягкого нёба	3
Всего...	279

Анестезия

С целью обеспечения адекватного анестезиологического пособия во время оперативного лечения всем детям проводилась общая анестезия. У наших пациентов использовался оротрахеальный способ интубации. В выборе интубации важна слаженная работа анестезиолога и хирурга, так как при ЛОР-операциях верхние дыхательные пути представляют собой операционное поле, что значительно осложняет работу анестезиолога. Перед интубацией проводили тщательную очистку носоглотки. Внутривенно вводили миорелаксанты, после чего проводили интубацию и раздувание манжеты. Трубку тщательно фиксировали и с помощью армированного переходника выводили за пределы операционного поля. Интубационная трубка фиксировалась чаще слева, так как оперирующий доктор находился справа от больного. Иногда по ходу операции анестезиологу приходится менять сторону фиксации интубационной трубки снаружи.

В настоящее время при проведении наркоза при ЛОР-операциях широкое распространение получил пропофол в сочетании с фентанилом. Основными преимуществами применения пропофола являются: хорошая управляемость и отсутствие кумулятивного эффекта, стабильность показателей гемодинамики, быстрое восстановление психоэмоциональной и моторной активности, минимальный спектр побочных проявлений. Быстрое пробуждение больного и восстановление кашлевого рефлекса способствует хорошей санации носоглотки, что предотвращает затекание крови в дыхательные пути.

Мониторный контроль показателей гемодинамики и оксиметрию (рис. 15) осуществляли с момента поступления больного в операционную и в ближайшем послеоперационном периоде.

Перед экстубацией проводили тщательный туалет ротоглотки, аспирацию крови и слизи электроотсосом. Экстубацию проводили при полном восстановлении адекватного самостоятельного дыхания, кашлевого рефлекса и мышечного тонуса. При использовании пропофола больные быстро приходили в сознание, хорошо откашливали мокроту.



Рис. 15. Интраоперационный мониторинговый контроль.

После экстубации и полного пробуждения больных переводили в палату под наблюдение лечащего врача. Им назначался постельный режим до конца дня и голод на 2 часа. У наблюдаемой группы больных применение общей анестезии позволило выполнить оперативное вмешательство под контролем оптики, обеспечив при этом максимальную безопасность для пациентов во время операции.

Предоперационная подготовка

На операции дети госпитализировались уже подготовленные к вмешательству, имея на руках анализы. Госпитализировали ребенка накануне. Проводился подробный сбор анамнеза *morbi* и *vitae*, аллергического статуса, измерение температуры тела, осмотр педиатра, анестезиолога, лечащего доктора.

Всем детям, поступающим на плановое хирургическое лечение, в предоперационном периоде назначалась медикаментозная терапия дициноном и глюконатом кальция в таблетированном виде три раза в день. При беспокойном поведении давалась седативная микстура в возрастной дозировке, состоящая из: Dimedrolum 0,05; Glucosum 20,0; Magnesium sulfas 8,0; Inf. rad. Valerianae ex 12,0—200 ml; Tinctura Leonuri 6 ml.

Послеоперационное ведение

С целью обезболивания послеоперационного периода детям давали нестероидный противовоспалительный препарат «Нурофен» (ибупрофен) в форме детской суспензии, в возрастной дозировке. Применение нестероидного противовоспалительного средства в послеоперационном периоде позволяет решить одну из главных задач — рациональную комбинацию обезболивающего и противовоспалительного эффекта. Ибупрофен обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Он селективно ингибирует циклооксигеназу II в воспаленной ткани; тормозит синтез простагландинов и ферментов, разрушающих хрящевую ткань; подавляет образование свободных радикалов; имеет детскую форму выпуска в виде суспензии. При применении суспензии нурофена у детей после операций на ЛОР-органах побочных эффектов нами не отмечено. Препарат маленькие пациенты принимали охотно. Кроме того, при беспокойном поведении ребенка, как и в предоперационной подготовке, давалась седативная микстура. Все эти мероприятия позволяют значительно улучшить самочувствие ребенка в послеоперационном периоде, обеспечить его адекватное поведение и спокойное течение послеоперационного периода.

По поводу перенесенных эндоскопической аденотомии, реаденотомии дети наблюдались в стационаре в течение суток. Местно им проводились: анемизация слизистой оболочки, туалет полости носа. Это очень важные моменты, так как во время эндоскопических операций инструменты заводятся в глотку через полость носа, которая имеет довольно малые размеры и бурно реагирующую слизистую оболочку.

Таблица 3

Сводная таблица наблюдаемой группы детей до и после оперативного лечения

Показатели	До операции	После операции
Нормальные показатели передней активной риноманометрии	0(0%)	198 (99%)
Аденоиды II-III степени	186(93%)	0(%)
Рецидив аденоидов	14(7%)	0(%)
Гипертрофия небных миндалин II-III степени	57(28,5%)	0(0%)
Хронический декомпенсированный тонзиллит	12(6%)	0(%)
Аллергический ринит	11(5,5%)	11 (5,5%)
Постоянный храп	93(%)	0(0%)
Рецидивирующий отит	7(3,5%)	0(%)
Экссудативный средний отит	4(2%)	0(0%)
Часто болеющие дети	187(93,5%)	0(0%)

Самый выраженный болевой синдром отмечается у детей после оперативных вмешательств на глотке. При благоприятном течении послеоперационного периода даже на пятые сутки ребенку приходится давать обезболивающие средства заблаговременно до приема пищи. Если проводилась тонзиллотомия, то ребенок задерживался в стационаре до двух дней и получал также обработку полости рта 0,2% аэрозолью гексорала или раствором октенисепта в разведении 1:6. После перенесенной тонзиллэктомии — до 5 дней.

По поводу операций на носовых раковинах ребенок нуждается в стационарном наблюдении один — два дня. «Пальчиковые» тампоны из полости носа удаляются на следующий день после операции, далее ребенок может наблюдаться амбулаторно, однако на седьмой день его должен осмотреть оториноларинголог и провести тщательный туалет носа.

Большую помощь врачу при проведении различных процедур и манипуляций в послеоперационном периоде у детей оказывает правильно оснащенное рабочее место ЛОР-врача. В нашей работе мы использовали ЛОР-комбайн New Peerless в комплекте с микроскопом фирмы Nagashima (Япония).

Хорошая визуализация послеоперационной полости, возможность проведения ее тщательного туалета, анемизации и орошения лекарственными растворами слизистой оболочки способствуют гладкому течению послеоперационного периода, минимальной травматизации ребенка при проведении необходимых процедур и манипуляций (рис. 16, 17).



Рис. 16. Эндоскопическая картина правой половины носа на пятые сутки после аденотомии у ребенка 11 лет. Эндоскоп 0°.

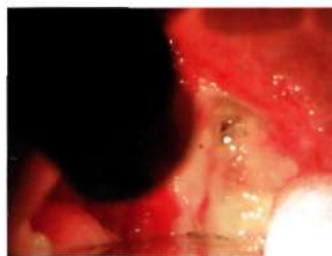


Рис. 17. Левая тонзиллярная ниша на пятые сутки после тонзиллэктомии у ребенка 11 лет.

После выписки из стационара ребенок наблюдается оториноларингологом амбулаторно в течение 7 дней. Ежедневно три раза в день родители должны проводить анемизацию слизистой оболочки и туалет носа ребенка. Для правильного проведения этих процедур амбулаторно удобно пользоваться спреями для носа, так как они равномерно орошают слизистую оболочку. Для анемизации мы рекомендуем родителям использовать оригинальный комбинированный спрей ринофлуимуцила, так как он обладает одновременно сосудосуживающим и муколитическим действием, а для очищения и увлажнения слизистой оболочки полости — назальный дозированный спрей Аква Марис.

У наблюдаемой группы больных не отмечено каких-либо серьезных осложнений. Возврата детей в операционную, связанного с осложнениями в раннем послеоперационном периоде, не было. Случаи подъема температуры, однократной рвоты или кратковременного кровотечения, не требующего задней тампонады, осложнениями не считаем, относя их к особенностям послеоперационного периода. Основные показатели до и после оперативного лечения у наблюдаемых детей отражены в табл. 3.

Таким образом, применяемая в данной работе техника проведения аденотомии под эндоскопическим контролем позволяет качественно провести оперативное лечение и отличается от всех предложенных ранее вариантов тем, что для поднятия и фиксации мягкого неба используется разработанный нами инструмент — небоподъемник. Он дает возможность поднимать и фиксировать мягкое небо на необходимое время в процессе оперативного вмешательства. Использование небоподъемника позволяет отказаться от катетеризации полости носа и вывешивания мягкого неба на катетерах, что в свою очередь сокращает время проведения операции, уменьшает послеоперационный отёк мягкого неба, исключает отёк слизистой оболочки полости носа и обеспечивает достаточный операционный доступ как через полость рта, так и носа.

Литература

1. Гаршина Е.В. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической аденоидэктомии и «стандартной» аденотомии: Дис... канд. мед наук. — Новосибирск. — 2006. — 156 с.
2. Патент на полезную модель А.П. Якушенкова, Е.А.Светлова, К.Л. Мещеряков «Небоподъемник» № 67431 от 09.04.2007 г.

Эффективность эндоскопической аденотомии у детей по результатам отдаленных наблюдений

О. В. Белова, Е. А. Новикова, А. П. Якушенкова

ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ, ФГУ «Поликлиника детская» УД Президента РФ

За последние десятилетия отмечается увеличение заболеваемости верхних дыхательных путей. Хронический аденоидит является одним из самых распространенных заболеваний в детском возрасте [4, 5, 7, 8, 10]. С социальной стороны это приводит к частым больничным листам родителей, снижению степени подготовки детей к школе, снижению качества жизни всей семьи, успеваемости у школьников. Лечение воспалительных заболеваний глоточной миндалины до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных проблем детской оториноларингологии [6, 7]. К сожалению, консервативные методы лечения: антибактериальная, антисептическая, иммуномодулирующая и элиминационная терапия не всегда дают желаемый эффект. По-прежнему основным показанием к оперативному лечению остается неэффективность консервативной терапии, поэтому при определенных показаниях приходится прибегать к оперативному лечению. К таким показаниям относятся частые респираторные заболевания, увеличение глоточной миндалины, приводящее к значительному затруднению носового дыхания, тугоухости, рецидивирующим или экссудативным средним отитам, деформации лицевого скелета, общим нарушениям физического и умственного развития ребенка. Однако проведенное грамотно консервативное лечение является качественной предоперационной подготовкой [2].

С внедрением новых технологий появились функциональные методы оперативного лечения, в частности наиболее распространенной операции в детской оториноларингологии — аденотомии. Техническое несовершенство классической аденотомии связано с тем, что операция производится вслепую [9, 3]. В последние годы в практику внедряется эндоскопическая аденотомия под наркозом [1].

Цель исследования: изучить отдаленные результаты эндоскопической и стандартной аденотомии у детей.

Материал и методы исследования

Под нашим динамическим наблюдением находились в 2001—2007 гг. 170 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 3 до 9 лет по 2—3 диспансерным группам здоровья, среди них 105 (61,7%) дошкольников и 65 (38,3%) школьников. Диагноз: аденоиды II—III степени был поставлен при первичной диспансеризации. Кроме аденоидов II—III ст. 112 (65,8%) из них страдали тубоотитом, храпом, гнусавым оттенком голоса, тенденцией к изменению лицевого скелета, гипертрофией небных миндалин. Сопутствующая соматическая патология была представлена заболеваниями бронхального дерева, неврологической симптоматикой, патологией внутриносовых структур. Пропуски посещаемости детского сада составили около 100—120 дней в году, школы от 45 — до 100 дней в году (1/3 года!). Наблюдаемые пациенты по результатам проводимого в течение 1—2 лет консервативного лечения нуждались в операции: 143 (84,1%) в аденотомии (один из них в реаденотомии), остальные 27 (15,9%) — в сочетанных.

Эндоскопическая аденотомия была проведена на базе ЦКБ с поликлиникой у 82 (48,2%) детей под эндотрахеальным наркозом с применением пропофола в возрастной дозировке. Во время удаления аденоидов под контролем 0° эндоскопа тщательно освобождались просветы хоан, области трубных валиков, гипертрофированные участки боковых столбов. У 27 (15,9%) детей были выполнены одномоментные операции: аденотонзиллотомии — 9, тонзиллотомия + коррекция внутриносовых структур — 7, аденотомия + коррекция внутриносовых

структур — 4, аденотонзиллотомия + коррекция внутриносовых структур — 7.

Стандартная аденотомия была выполнена 61 (35,8%) ребенку в других стационарах. Результаты оперативного лечения были оценены через 1—5 лет.

Кроме общеклинических методов исследования детям проводились: эндоскопия ЛОР-органов, рентгенография носоглотки, передняя активная риноманометрия.

Результаты исследования

Эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки у детей после проведения аденотомии под общей анестезией рецидива аденоидных вегетаций не выявил (рис. 1). В



Рис. 1. Эндоскопическая картина левой половины носа через два года после эндоскопической аденотомии. Эндоскоп 25°.

результате катamnестического наблюдения выяснено, что частота заболеваемости после оперативного лечения детей снизилась до 1—2 раз в год, отмечается также и снижение сроков заболевания, количества осложнений, необходимости госпитализации и проведения антибактериальной терапии во время болезни (рис. 2). По данным передней активной

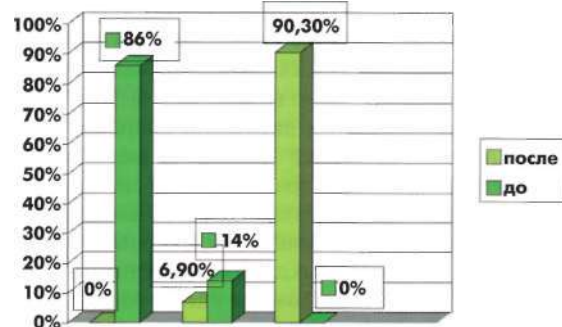


Рис. 2. Изменение частоты заболеваемости острыми респираторными инфекциями в год (в %) до оперативного лечения и в катamnезе.

риноманометрии нарушение носового дыхания выявлено после эндоскопической аденотомии у 1 (0,9%) ребенка с аллергопатологией и у 7 (11,4%) детей после стандартной аденотомии, что, вероятно, обусловлено оставшейся в просвете хоан лимфоидной тканью (рис. 3). Таким образом, в нашем



Рис. 3. Участок лимфоидной ткани в просвете правой хоаны (указан стрелкой) после «стандартной» аденотомии. Эндоскоп 0°.

наблюдении, эндоскопическая аденотомия оказалась в 12,6 раза эффективней «классической».

Кроме того, т.к. главным условием развития ребенка является его общение со взрослым, а происходит оно в том числе и через ЛОР-органы, мы видели изменение когнитивного развития. Так, у двух наблюдаемых нами детей после аденотомии был снят диагноз — задержка темпов психомоторного развития.

Таким образом, эндоскопическая аденотомия является эффективным методом лечения часто болеющих детей с патологией носоглотки и позволяет значительно улучшить качество проводимого оперативного лечения.

Травмы носа у детей грудного и раннего возраста

М.Р. Богомильский, И.Н. Кутруева

Актуальность проблемы посттравматических нарушений структур носа у детей грудного и раннего возраста подтверждается анализом материалов доступной отечественной и иностранной литературы по данной теме, где указывается, что отмечается тенденция к неуклонному росту травматизма, при этом травмы костей носа занимают первое место во всех возрастных группах населения. Среди больных, госпитализированных по поводу челюстно-лицевых травм, дети составляют до 13%, среди них с травмами носа до 28% и это без учета лечащихся амбулаторно с легкими повреждениями в виде ушибов и гематом мягких тканей наружного носа, в связи с чем данные о них в статистике не учитываются и в литературе не освещены. При этом достаточно большое количество среди них — это дети младшего возраста [1, 4]. До настоящего времени остаются предметом дискуссий вопросы механизма переломов костей носа у детей грудного и раннего возраста, т.к. в большинстве случаев травма у них своевременно не распознается и проявляет себя в виде деформаций структур носа в более старшем возрасте. Это подтверждают анализы анамнеза больных, госпитализированных для их коррекции, где в 36–47% случаев явная травма носа в анамнезе у детей отрицалась, но не исключались небольшие ушибы в раннем возрасте, которым не придавалось значения не только родителями, но в отдельных случаях и врачами [2, 5].

Возникновение травм структур носа у детей, характер повреждений, течение заболевания и его последствия существенно отличаются не только от травм у взрослых, но и в отдельных возрастных группах больных детского возраста, поэтому организация неотложных мер и некоторые способы лечения должны разрабатываться и проводиться в соответствии с возрастными анатомо-физиологическими и психологическими особенностями [3, 6].

Литература

1. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология. Учебник для вузов.* — М.: ГЭОТЛР-МЕД. — 2001. — 431 с.
2. Волков А.Г., Давыдова А.П., Хачкиева Е.В. // *Рос. риол.* — 2006. — №1 — С. 30.
3. Ковалева Л.М., Ланцов А.А. *Диагностика и лечение заболеваний глотки у детей.* — Санкт-Петербург: Издание СПб НИИИуха, горла, носа и речи, 1995.
4. Рафаилов В.В., Сватко Л.Г., Мангушев А.Р., Зайнетдинова Г.М. // *Материалы XVII съезда оториноларингологов России.* — 2006. — С. 473-474.
5. Романова Ж.Г. // *Материалы XVII съезда оториноларингологов России.* — 2006. — С. 474.
6. Соколов Р.О., Борзое Е.В., Иванов Е.К. // *Материалы XVII съезда оториноларингологов России.* — 2006. — С. 482—483.
7. Солдатов И.Б. *Лекции по оториноларингологии: Учебн. Пособие.* — 2-е изд. — М.: Медицина, 1994. — 170с.
8. Сотникова Н.Ю. // *Рос. риол.* — 2007. — № 2. — С. 117.
9. Фотин А.В., Альтман Е.М., Шустер М.А. *Аденоидные разрастания у детей (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации* — М. — 1973. — 14с.
10. Maciorkowska E., Kaczmarek M., Sulik M., Szafalowicz K. // *Pol. Merkuriusz. Lek.* — 1998. — N 5. — P. 335-337.

Материал и методы исследования

В данной работе обобщены результаты многолетних (с 1997 по 2007г.) клинических наблюдений за детьми раннего возраста с различными по сочетанности и степени тяжести повреждениями структур носа. Дети были доставлены родителями или бригадой скорой помощи в централизованное приемное отделение многопрофильной Морозовской детской городской клинической больницы и нуждались в экстренной или консультативной помощи врача-оториноларинголога

Для решения поставленных задач по изучению частоты встречаемости, причин возникновения и особенностей проявлений симптомокомплекса при травмах носа у детей грудного и раннего возраста и для большей информативности ожидаемых результатов нами был избран метод сравнительного анализа, чему способствовали возможности приемного отделения, когда врач может наблюдать клинические проявления травматического процесса у детей различных возрастных групп с первых часов и при необходимости проследить и сопоставить динамику течения заболевания и результаты от проводимого лечения.

С целью проведения многофакторного сравнительного анализа все больные грудного и раннего возраста были включены в группу основного наблюдения. В контрольную группу вошли больные с травмами структур носа старше 3 лет и до 15 лет.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного клинико-статистического исследования показали, что за указанное время специалистами приемного отделения (ларингологами, хирургами, окулистами, невропатологами и педиатрами) достаточно часто при совместных консультациях было принято 563274 (100%) больных

детей с разнопрофильной острой, хронической, травматической и, что важно отметить, сочетанной патологией, в частности и с травмой структур носа. При этом 445743 (79,13%) больным помощь была оказана амбулаторно и 117531 (20,87%) ребенок по результатам осмотра был госпитализирован в профильные отделения больницы.

Среди всех перечисленных разнопрофильных больных в оториноларингологической помощи нуждались 73226 (13%) детей, из них 46861 (66,99%) больному помощь была оказана амбулаторно и 26365 (33,03%) — в условиях стационара. В свою очередь, среди больных, нуждавшихся в неотложно-консультативной оториноларингологической помощи, дети с травмами структур носа всех возрастных групп составили 18,20%, или 13327 больных, из которых 66,38% (8846) лечились амбулаторно и 33,62% (4481) были госпитализированы по клиническим показаниям, при этом не всегда в ЛОР-отделение.

Таким образом, за исследуемый период дети с травмами носа составили 2,37% среди всех больных, принятых в приемном отделении с разнопрофильной и сочетанной патологией, 3,81% среди всех госпитализированных и 1,98% среди всех проконсультированных амбулаторно, при этом 17% среди стационарных и 18,88% среди амбулаторных оториноларингологических больных (рис. 1, 2).

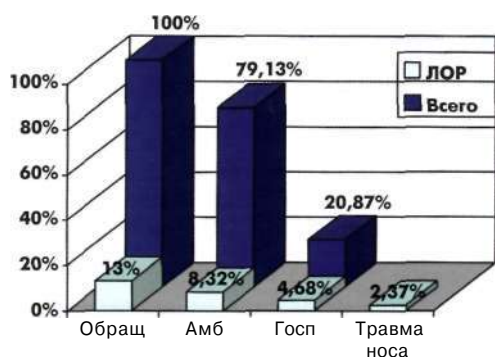


Рис. 1. Процентный состав детей, прошедших через приемное отделение.

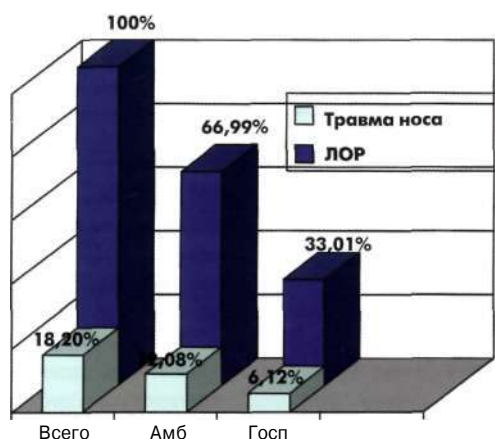


Рис. 2. Процентный состав детей с ЛОР-патологией и травмой носа.

Для определения возможности влияния возрастного фактора травматизма на частоту встречаемости травм структур носа у детей и для формирования основной группы наблюдения из больных до 3 лет мы проследили распределение всех 13327 (18,2%) детей с травмами носа по возрасту. По полученным данным, дети от 1-го месяца до 1-го года составили 1,66% (221), от 1 года до 3 лет - 14,46% (1928), от 3 до 7 лет - 23,93% (3186), от 7 до 12-36,94% (4923) и от 12-ти до 15-ти лет-23,03% (3069) больных (таблица 1, рис. 3).

Таким образом, наименьшая частота встречаемости травм носа наблюдалась у больных в возрасте до одного года, а

Таблица 1
Возрастной состав наблюдаемых пациентов

Возраст	Число детей	
	абс.	%
До 1 года	221	1,66
1-3 года	1928	14,46
3-7 лет	3186	23,91
7-12 лет	4923	36,94
12-14 лет	3069	23,03
ВСЕГО:	13327	100

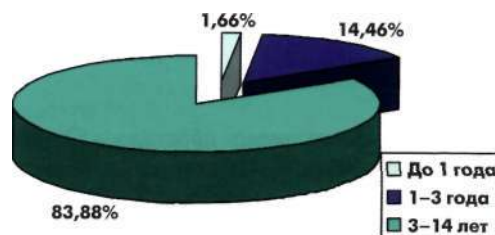


Рис. 3. Процентный состав наблюдаемых по возрастам.

наибольшая — от 7 до 12. Но при проведении сопоставительного анализа в количественно-процентном соотношении нами была прослежена настораживающая тенденция увеличения количества больных, особенно заметная в основной группе наблюдения. Так, по полученным нами данным, дети с травмами структур носа в возрасте от одного месяца до 3 лет составили 16,13%, где 1,66% — это больные до 1 года. При этом, по данным литературы, за разное время больных с травмами носа до 3 лет было не более 14%, где дети до 1 года составляли не более 0,8—1%. Но если принять во внимание, что практически все предыдущие исследования по проблеме травм носа у детей проводились преимущественно среди стационарных больных в ЛОР-отделениях и при челюстно-лицевой травме и на меньшем количестве клинического материала, то полученные статистические различия можно расценить как статистически достоверные разночтения, связанные не столько с резким ростом количества травм носа у детей, в частности раннего возраста, а скорее из-за узкопрофильности исследований и отсутствия данных амбулаторных наблюдений.

Результаты наших исследований показали, что при более высоком уровне травм структур носа среди мальчиков контрольной группы, чем среди девочек, отмечались его значительные колебания в каждой отдельной возрастной группе. Так, как было уже отмечено ранее, наибольшее число травм носа случалось у детей 7—12 лет — 36,94%, где доля мальчиков составила 73,2%, а девочек — 26,8%, при этом среди больных 12—15 лет при общем заметном снижении числа травм носа — 23,03%, более резко оно происходит среди девочек — 82,3% к 17,7%.

Анализ больных из основной группы показал, что количество повреждений структур носа среди детей обоих полов (16,13%) практически равно, с небольшой тенденцией к увеличению в пользу мальчиков трехлетнего возраста — 52,49% (1128) к 47,51% (1021).

Наши данные при анализе больных из контрольной группы показали, что наибольший процент травм носа наблюдался в декабре - 7,19%, в марте - 8,41%, в сентябре - 11,03%, январе — 11,49% и пиком травматизма был октябрь — 14,30% (рис. 4).

Наиболее часто повреждения носа случались в начале и конце недели, а в течение суток с 14 до 17 — 19 часов. В первые

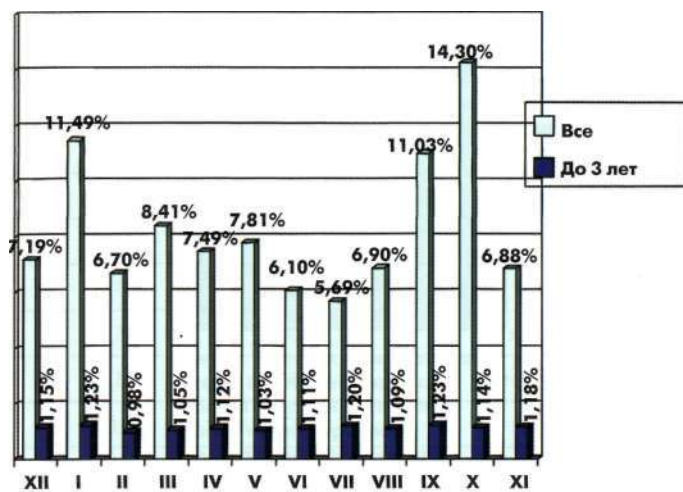


Рис. 4. Сезонность травм носа.

сутки с момента получения травмы обратилось 82,4% больных, из них 63,5% — в первые часы. Именно эти дети доставлялись бригадой скорой помощи чаще всего из детских учреждений или при автотравмах (рис. 5).

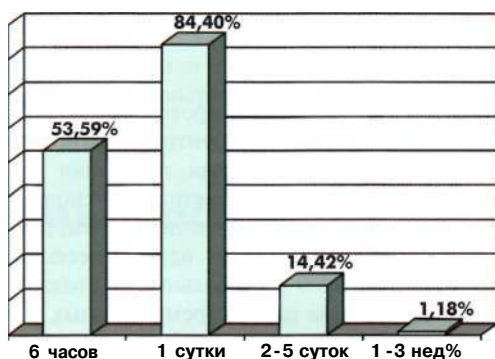


Рис. 5. Время обращения детей с травмой носа к врачу.

При аналогичном анализе больных основной группы таких понятий, как «сезонность» и «пики травматизма», нами выявлено практически не было. В среднем, ежемесячное число больных с травмами носа до 3 лет колебалось от 1% до 1,3%, при этом не было столь явной зависимости от дня недели и времени суток. Обращаемость с детьми раннего возраста, получившими травму носа в первые сутки и в первые часы — до 91,02%, транспортировка бригадой скорой помощи в 89,3% случаев. Исключение составляли отдельные летние месяцы, когда при сохранении среднемесячной численности больных данной возрастной группы изменялись сроки обращения за неотложно-консультативной помощью с момента получения ребенком травмы. В указанные месяцы большинство обращений происходило на 2-й и даже 4-й день и объяснялось родителями или отсутствием возможности транспортировки пострадавшего ребенка, или ухудшением его состояния несмотря на проводимое лечение, рекомендованное по месту первичного обращения.

Проводя анализ причин травм носа у детей, в понятие «уличной травмы» мы включили все случаи травматизации структур носа у детей от падения при катании на велосипедах, роликовых коньках, санках, качелях, при падении с «дворовых конструкций», при выпадении из прогулочных колясок, а также все травмы носа, включая и сочетанные, полученные в следствие неорганизованного досуга (драки и избиения на улицах и в подъездах).

В понятие «бытовые травмы» мы отнесли все случаи травм носа, полученных в результате неумелого обращения детей с

домашними предметами, неконтролируемых игр в отсутствие взрослых, а также травмы из-за неосторожности самих родителей.

Термин «школьные травмы» объединил в себе все случаи травматизации детей во всех организованных детских коллективах, включая ясли и сады, учитывая, что на современном этапе дошкольное образование начинается уже с 2–3-летнего возраста. Нами учитывались все случаи как случайных падений и столкновений детей, так и преднамеренные удары и толчки, кроме этого травмы носа, полученные в драках на переменах и в школьных дворах, а также травмы из-за неумелого обращения с предметами труда на производственно-практических занятиях.

«Транспортные травмы» включили в себя все случаи травм структур носа у детей, возникшие во время аварий и при наездах транспортных средств.

К «спортивным травмам» были отнесены травмы носа, полученные детьми при занятии спортом в секциях, клубах, уроках физкультуры, а также на домашних «настенных спортивных комплексах» и тренажорах, удары о бортики бассейнов.

Полученные результаты анализа анамнестических данных исследуемых групп больных с травмами носа позволил нам выяснить наиболее типичные обстоятельства и связанные с ними причины возникновения поврежденных структур носа у детей относительно возраста.

Наибольший процент травматизма среди больных всех возрастных групп 13327 (100%), где 2149 (16,12%) — это дети раннего возраста, принадлежит фактору «уличной травмы» — 44,91%, среди которых 6,58% — дети до 3 лет, далее идет «школьная травма» — 24,06%, где 8,83% больные из группы «основного наблюдения», и последовательно «бытовая» — 13,02% и 71,24%, «спортивная» — 11,05% и 8,49%, «автотравма» — 6,96% и 11,96% (рис. 6).

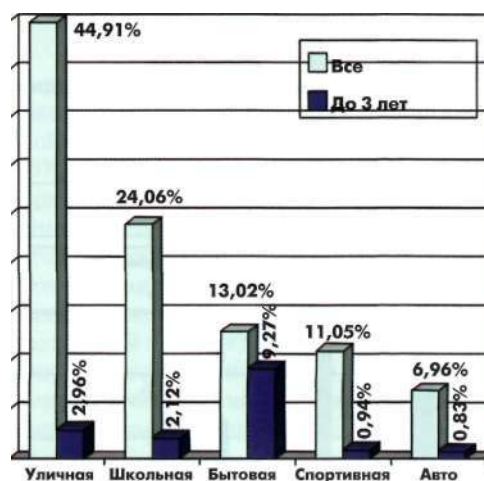


Рис. 6. Виды травм.

Таким образом, в соответствии с представленной нами трактовкой этиологических факторов травм структур носа у детей, среди больных основной группы, т.е. от одного месяца до 3 лет — 2149 (100%) прослеживались все из вышеперечисленных: бытовые травмы — 1236 (57,52%), уличные — 394 (18,33%), детские учреждения — 283 (13,17%), спортивные травмы — 125 (5,82%) и автотравмы — 111 (5,16%).

При этом для детей до одного года (221 — 10,28%) чаще всего были характерны травмы носа, полученные при падении с предметов мебели дома, при опрокидывании прогулочных колясок на улицах или подъездах домов, неосторожности родителей.

Для детей от одного года до 2 лет (682 — 31,74%) причинами травматизации можно считать последствия недостаточности координации движений при первых навыках самостоятельного

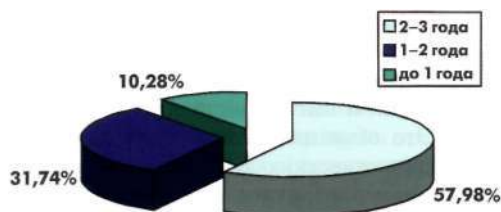


Рис. 7. Процентный состав детей первых трех лет жизни с травмами носа.

передвижения, а также позднего развития охранительного рефлекса — «выставления рук вперед» при падении, кроме этого, фрагментированность внимания и как следствие падение на пол, удары о мебель и ее опрокидывание на себя. На улице — выпадение из прогулочных колясок, удары об ограждения песочниц, травмы от ударов качелями.

У детей 2–3 лет (1246 — 57,98%) двигательные навыки становятся уверенней, возникает инициативность и подвижность, а следовательно, возможность травматизации. Кроме вышеперечисленных причин травм носа, которые также имели место в данной возрастной группе, нами были констатированы травмы от падения с подоконников, перил лестниц, со спортивных комплексов на улице и дома, травмы от падения с велосипедов, саней, качелей, от случайных ударов по лицу твердой игрушкой или в драке (рис. 7).

Заключение

При подведении итогов проведенного анализа по определению максимально достоверной частоты встречаемости травм структур носа у детей раннего возраста в сопоставительном аспекте с другими возрастными группами больных с аналогичной патологией нам удалось установить, что:

— распространенность травм структур носа у детей грудного и раннего возраста, т.е. от одного месяца до 3 лет (1,66%), значительно выше, чем показывают данные литературных ис-

точников (0,8—1%), что частично объясняется отсутствием в них амбулаторных наблюдений;

— влияние общепризнанных «факторов травматизма» на формирование уровня и структуры при травмах носа у детей, таких, как: пол, возраст, сезонность и время обращения, не являются определяющими при травмах носа у детей грудного и раннего возраста и начинают явно прослеживаться у больных начиная с 3 лет. Так, по нашим данным, количество поврежденных структур носа у детей грудного и раннего возраста приблизительно одинаково для обоих полов (52,49% к 47,51%), тенденция к увеличению в пользу мальчиков появляется после 2,6—3 лет. Отсутствуют понятия «сезонности» и «пиков» травматизма, столь явные в других возрастных группах детей, т.е. в течение всего года среднемесячное число больных с травмами носа до 3 лет колеблется от 1% до 1,3%. Обращаемость родителей с травмированными детьми за первичной неотложно-консультативной помощью в первые сутки и часы составляет до 91,02% случаев.

Литература

1. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Травмы носа// В кн.: *Детская оториноларингология*. — М., 2001. — С. 153—157.
2. Бокштейн Ф.С. Травмы носа// В кн.: *Внутриносовая хирургия*. — М.: Медгиз, 1956. — С. 25—48.
3. Валькер Ф.И. *Морфологические особенности развивающегося организма*. — Л., 1955.
4. Компанеев С.М. Повреждения носа/ В кн.: *Болезни носа и околоносовых пазух*. — Киев, 1949. — С. 2—281.
5. Лисицын Е.Д. *Скорая и неотложная помощь при травмах и инородных телах носа у детей*// В сб.: *Труды 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Том LXXXII. Серия -педиатрия, выпуск 17*. - М., 1977. - С. 31-37.
6. Шеврыгин Б.В. *Помощь при повреждениях носа*// *Воен.-мед. журнал*. - 1973. - № 9. - С. 68-70.

Стоматологическая помощь у детей с ЛОР-патологией

Ф.Ф. Лосев, А.П. Якушенкова, В.П. Фоминых, И.А. Есаков, Т.Д. Кишинец
ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ

Возникновение и клиническое проявление стоматологических заболеваний у детей во многом определяется состоянием внутренних органов и систем организма [2, 6]. Заболевания внутренних органов способствуют развитию или усугубляют течение различных патологических процессов зубочелюстной системы, возникновению которых предшествует или сопутствует нарушение гомеостаза полости рта [9, 6]. Наиболее выраженное неблагоприятное влияние общих соматических заболеваний отмечается именно в детском возрасте, в период закладки и развития и наименьшей зрелости зубов. Под влиянием общих заболеваний изменяются условия формирования и созревания твердых тканей зуба, что делает их менее устойчивыми к патогенным действиям внешней среды [2, 6].

Заболеваемость кариесом и интенсивность данного процесса напрямую зависит от состояния иммунного статуса организма ребенка, наличия у него хронических заболеваний. Кариес зубов и его осложнения особенно часто возникают и активно развиваются у детей с различными хроническими заболеваниями инфекционно-аллергической природы [1, 3, 4, 11]. Общесоматические заболевания изменяют условия формирования и созревания твердых тканей зуба, что делает их менее устойчивыми при воздействии кариесогенных факторов.

По данным Т.Ф.Виноградовой [5], 89,1% детей нуждаются ежегодно в санации полости рта. Среднее число пломб, ста-

вящихся в год одному ребенку, равно 4,43, из них 2,1 за счет рецидивов кариеса, зубы разрушаются настолько быстро, что в течение года 16,8% подлежат удалению, а 63,6% депульпируются, и, к сожалению, ситуация с годами не только не улучшается, но и становится хуже. Так за 2006 год было установлено, что у детей к пяти годам распространенность составляет 73%, а в среднем на одного ребенка приходится 2, 84 кариозных зуба по КПУ (Солвей Фарма, 2006).

Особую проблему представляет лечение детей младшего возраста с сопутствующей патологией и имеющих негативный опыт лечения у стоматолога. Так, по данным N.Savanheimo и соавт. [13], 39% детей имеют негативный опыт лечения у стоматолога в возрасте до 3 лет, 32% исследуемых испытали по 4 случая безуспешного лечения.

Поэтому решающее значение при проведении лечебных манипуляций имеет выбор обезболивания. По данным С.А. Рабиновича [10], ни одна из лечебно-профилактических программ в детской стоматологии не может быть осуществлена без учета обезболивания необходимых вмешательств.

В педиатрической стоматологии даже лечение кариеса молочных зубов может стать проблемой и в случае неудачи сформировать у ребенка стойкое негативное отношение к стоматологическому лечению. Использование местной анестезии у детей младшей возрастной группы сопряжено с

вероятностью возникновения ряда серьезных осложнений. Большинство местных анестетиков расширяют сосуды (за исключением мепивикаина). Поэтому многие производители для улучшения качества анестетика добавляют в его состав вазоконстрикторы, что приводит к ишемии тканей, гипоксии в зоне введения и как следствие усиление эффекта анестезии. Но все вазоконстрикторы относятся к группе сильнодействующих препаратов, оказывающих на организм в малых концентрациях серьезное воздействие [10].

У детей до 3 лет не сформированы регуляторные механизмы вегетативной иннервации, что увеличивает вероятность резкого возрастания гормонов в крови, приводящее к разного рода неуправляемым реакциям организма.

Немаловажной проблемой, связанной с применением местных анестетиков, является вероятность возникновения аллергических реакций. По данным С.А.Рабиновича и соавт. [10], 50% осложнений в виде аллергических реакций в стоматологии вызывают местные анестетики, а учитывая, что, по данным педиатров, более 65% современных детей имеют атопический дерматит, вероятность осложнений при применении местных анестетиков резко возрастает.

Поэтому возможность санировать полость рта ребенка во время операции по поводу его основного заболевания под общей анестезией в значительной степени облегчало работу врача и снижало риск возникновения интраоперационных осложнений. Необходимо принять во внимание, что 84% детей, прошедших лечение по нашей методике, имели негативный опыт лечения у стоматолога, и, к сожалению, некоторые родители, до обращения к нам, оставили попытки санировать полость рта своего ребенка, что в свою очередь не только тормозило лечение основной патологии, но и усугубляло ее течение. Поэтому, в своем роде, мы для них были последней инстанцией.

У детей младшего возраста порой необходимо не обезболить, а выключение сознания [10]. Но принимать решение в пользу санации полости рта под общей анестезией надо предельно осторожно. В большинстве случаев квалифицированная работа персонала, заботливое отношение к ребенку, длительный адаптационный период позволяют провести лечение консервативным методом. Но, работая в стационаре, мы очень часто сталкиваемся с ситуациями, когда ребенку показано лечение основной патологии под общей анестезией, однако проведение этого лечения откладывается на неопределенный срок, так как полость рта не санирована. А если учесть, что основная масса операций проводится под общей анестезией, то сам собой встает вопрос о проведении санации полости рта одновременно с хирургическим лечением основной патологии.

Перед тем как планировать санацию полости рта под общей анестезией, каждому ребенку проводился обязательный объем исследований, позволяющий избежать неожиданностей во время операции, определить объем работы врача во время операции и этапность манипуляций. На наш взгляд, именно предоперационная подготовка во многом определяет успех лечения и сводит к минимуму послеоперационные осложнения.

С развитием эндоскопической хирургии и активным ее внедрением в повседневную практику [12] возможность санации полости рта под наркозом в значительной степени увеличивается при проведении симультанного оперативного лечения основной и стоматологической патологии.

Обезболивание в стоматологии и оториноларингологии — это одна из первоочередных задач, именно болевые ощущения пациента во многом ограничивают действия врача в проведении полного объема лечебных мероприятий и зачастую из-за боли снижается качество лечения. В большинстве случаев не только дифференциальная диагностика, но и само лечение в этих смежных областях сопровождается неприятными или болевыми ощущениями, что во многом способствует

формированию негативного отношения к лечению, особенно у детей.

Особенно важно обеспечение эффективного анестезиологического пособия и интенсивной терапии в педиатрической практике. Это объясняется тем, что у детей вследствие их анатомо-физиологических особенностей гораздо чаще, чем у взрослых, могут возникнуть критические состояния, выведение из которых потребует реанимации и интенсивной терапии. В ответ на любое оперативное вмешательство и болезненную манипуляцию возникает различной степени стрессовая реакция, обусловленная психической травмой, болевым синдромом и теми изменениями гомеостаза, которые протекают во время операции (кровопотеря, нарушение газообмена, биохимические сдвиги и др.). Эта реакция чрезвычайно многогранна. Пусковым механизмом ее могут быть операционная травма, кровопотеря, манипуляции на рефлексогенных зонах. Все это приводит к нарушению функции дыхания, кровообращения, резким сдвигам свертывающей и антисвертывающей систем и метаболических процессов. Ответная реакция нейровегетативной системы способствует возникновению спазма периферических сосудов, дополнительному выбросу в кровь катехоламинов, нарушению всех видов обмена. Возникает порочный круг, когда многие нарушения гомеостаза уже не зависят от вызвавшей их причины, а сами способствуют дальнейшим изменениям. Таким образом, главной задачей анестезиологического пособия в педиатрии является обеспечение уравновешенного поведения ребенка вне зависимости от объема и характера вмешательства; безболезненности самих манипуляций; нормального вегетативного состояния пациента. Обеспечение безболезненного лечения во многом определяет объем выполненных манипуляций, их качество, течение лечебного процесса и восстановительного периода. Поэтому при выборе метода анестезии необходимо руководствоваться возрастом ребенка, его психологическим состоянием, общим состоянием, сопутствующими заболеваниями, объемом хирургического вмешательства, возможными осложнениями, степенью риска. Оперативное вмешательство с применением любого вида обезболивания должно проводиться только с согласия родителей, с обязательным разъяснением о возникновении возможных осложнений, о длительности вмешательства и его исходе.

Эндотрахеальный способ общей анестезии является наиболее оптимальным и безопасным. Он позволяет значительно расширить возможности избежать серьезные осложнения во время операции и в послеоперационный период [7].

Возможность проведения совместных стоматологических и оториноларингологических операций под общим обезболиванием в значительной степени помогает решить те проблемы и задачи, которые стоят перед стоматологом: это и безболезненное лечение, и большой объем выполненной работы за достаточно короткий срок, и хорошее качество лечения, и, конечно, отсутствие негативных эмоций у маленького пациента.

Основными принципами детской анестезиологии являются: защита ребенка от любых негативных внешних воздействий, психического перенапряжения, страха, боли, травмы; восстановление, управления и поддержания жизненно важных функций в критических ситуациях. В ответ на любую лечебную манипуляцию у ребенка, в зависимости от его психологических особенностей, может возникнуть стрессовая реакция, вызванная психоэмоциональным напряжением, страхом, болью, изменениями гомеостаза организма (нарушение гемодинамики и дыхания, изменения обменных процессов, биохимических сдвигов, кровопотерей). Помимо этого, пугающие ребенка сопровождающие стоматологическое лечение вибрация, шум, пугающий вид инструментов, следы крови на тампоне могут вызвать негативную реакцию [10].

Для проведения симультанного оперативного лечения, когда предусматривается достаточно большой объем вмешательств в нескольких анатомических областях, безусловно, приоритет отдается общему обезболиванию, позволяющему решить все задачи, стоящие перед врачами.

Используемая сейчас общая анестезия представляет собой комбинированную, многокомпонентную методику. Для ее обеспечения применяются комбинации различных фармакологических препаратов (ингаляционные анестетики, гипнотики, анальгетики, транквилизаторы и др.).

Безусловно, лечение зубов детей под общей анестезией является для многих родителей последней возможностью санировать полость рта ребенка. И конечно, в своем роде, это является тактикой отчаяния. Но если взять во внимание, что ребенку показано оперативное вмешательство под общей анестезией, то возможно одномоментно санировать полость рта ребенка или сделать стоматологическую операцию, тем самым обеспечив максимальный комфорт ребенка во время лечения. А если при этом есть возможность в значительной степени уменьшить число осложнений, сократить сроки лечения, устранить фактор психоэмоционального напряжения маленького пациента, то данная методика для большинства детей с сочетанной патологией будет методикой выбора, позволяющей улучшить качество жизни ребенка.

Цель исследования — повышение эффективности детей с сочетанной стоматологической и оториноларингологической патологией.

Материал и методы исследования

Нами в ходе обследования 447 детей, поступивших на оперативное лечение в ЛОР-отделение, выявлено 87 (19,4%) пациентов, в возрасте от 2 до 9 лет, имевших сочетанную стоматологическую патологию. Все они обратились в ЛОР-отделение детского корпуса ЦКБ УД Президента РФ с оториноларингологической патологией, которая была представлена у 62 (71,3%) гипертрофией аденоидов, у 12 (13,8%) детей — гипертрофией аденоидов и миндалин, экссудативный средний отит был представлен у 3 (3,4%), а также двухсторонняя тугоухость I—II степени — у 5 (5,8%), 3 (3,4%) детей страдали храпом, 2 (2,3%) из них — синдромом обструктивного апноэ сна.

В сочетании с оториноларингологической патологией в ходе стационарного обследования у всех 87 детей были выявлены стоматологические заболевания: у 47 (54%) детей — укороченная уздечка языка, обострение хронического периодонтита у 15 (17,2%) детей, у 7 (8%) — хронический периодонтит, хронический пульпит — у 21 (24,1%), средний кариес — у 52 (59,8%) пациентов. Причем у 45 (51,7%) детей стоматологическая патология была представлена несколькими нозологическими единицами, у 5 (5,8%) — патология зубов сочеталась с укороченной уздечкой языка, 45 (51,7%) детей нуждались в санации полости рта.

Большинство детей, госпитализированных к нам в стационар по поводу оториноларингологической патологии и обследованные нами перед оперативным вмешательством, имели не только стоматологическую патологию, но и негативный опыт лечения у стоматолога. Поэтому нашей задачей было не только подготовить пациента к операции по основному заболеванию, но изменить психоэмоциональный настрой по отношению к стоматологическому лечению.

Учитывая, что основной патологией при поступлении была оториноларингологическая патология и дети поступали в ЛОР-отделение для проведения хирургического лечения основного заболевания, стоматологическая патология выявлялась при обследовании детей перед операцией.

Все пациенты проходили общеклинические, оториноларингологические и стоматологические методы исследования, такие, как ортопантомография, эндоскопия, риноманометрия, исследование мукоцилиарного транспорта. На основании

проведенных методов исследования проводилось планирование объема и содержание оперативного лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

В нашей работе нам особенно интересен был расчет индекса КПУ полостей и прирост интенсивности кариозных полостей, так как именно эти показатели в достаточной мере позволяли определить качество лечения при симультанных операциях. Прирост интенсивности (заболеваемость) рассчитывался для каждой возрастной группы, выделенной нами в ходе исследования. Помимо расчета прироста интенсивности нами вычислялась разница между кариесом зубов и кариесом полостей, количество депульпированных зубов за этот год, количество удаленных постоянных зубов за этот год. Показатели интенсивности поражения кариесом и прирост интенсивности кариеса представлены в таблице.

Таблица
Прирост интенсивности (заболеваемость) кариеса у детей разных возрастных групп через год после лечения

Возраст, лет	Интенсивность кариеса до операции	Интенсивность кариеса через год после лечения	Прирост интенсивности
2-3, n=23	5,5	6,0	0,5
3-7, n=15	6,8	7,2	0,4
8-9, n=7	4,8	5,1	0,3

Как видно из данных таблицы, дети, проходившие лечение у нас, имели высокий и очень высокий уровень интенсивности кариеса зубов, что подтверждает утверждение о высокой интенсивности кариеса у детей с сопутствующей патологией. Прирост интенсивности за истекший после лечения год составил от 0,3 до 0,5 в разных возрастных группах, что представляет собой достаточно низкий показатель прироста интенсивности (заболеваемости).

Разница между К зубов и К полостей составила 0,05. Это достаточно низкий показатель. Таким образом, только 21,8% детей через год нуждались в лечении зубов, тогда как 50% считается хорошим показателем. За год, прошедший после лечения, ни одному ребенку не был депульпирован ни один зуб. По ортодонтическим показаниям было удалено два постоянных зуба у одного (1,1%) ребенка.

При проведении через год осмотра детей, у которых зубы с хроническим периодонтитом были вылечены консервативно, а также детей, имеющих зубы, леченные по поводу пульпита методами пульпотомии и пульпэктомии, делалась прицельная рентгенография для объективной оценки состояния костной ткани и периодонта. Хотелось отметить, что ни один ребенок за истекший после лечения год не имел ни одного осложнения в периапикальной области.

При осмотре через год детей, прооперированных по поводу укороченной уздечки языка, все родители отмечали значительное улучшение речи, появление ощутимых результатов ортодонтического лечения.

Родители детей с диагнозом: укороченная уздечка языка, как правило, предъявляли жалобы двух видов — нарушение речи или ортодонтическая патология. Причем на речевые нарушения у детей жаловались 39 (82,9%) родителей, 35 из них обращались к помощи логопеда, но лечение проходило без видимых результатов. У 8 (17,1 %) детей направление на пластику уздечки языка было от врача-ортодонта, поскольку ранее проведенное ортодонтическое лечение не удовлетворяло ни родителей, ни врача. После проведенного оперативного лечения данной патологии, эта группа детей продолжала лечение у специалистов — логопеда и ортодонта. Так, опрос родителей через год после проведенной пластики уздечки языка показал,

что 38 (80,8%) человек оценили результаты операции как очень хорошие и отметили значительный прогресс у детей в развитии речи и ортодонтическом лечении, 9(19,2%) оценили результаты операции и лечение у других специалистов как хорошие. Все родители отмечали, что проведенная операция значительно помогла их детям в решении речевых и ортодонтических проблем, особенно родителей удовлетворяло то, что проведенная пластика уздечки языка во время симультанной операции не вызвала у их ребенка психоэмоционального напряжения и прошла совершенно безболезненно.

Таким образом, стоматологическое лечение проводилось в полном объеме и с обязательным профилактическим этапом, тем более, если учесть, что в основном мы лечили детей с пониженной резистентностью организма. Необходимо отметить психологический момент профилактического этапа лечения. Ребенок, который панически боялся стоматолога и у которого посещение стоматолога ассоциируется только с болью и страхом, вдруг обнаруживал для себя, что лечение у стоматолога может быть приятным, так как обработка пломб и герметизация фиссур — безболезненные манипуляции, что в дальнейшем в значительной степени уменьшит страх ребенка перед посещением стоматологического кабинета.

Литература

1. Белова Н.А. // «Стоматология» — № 4. — 1980. - С. 54—57.
2. Вельтищев Ю.Е. Экология и здоровье детей // Под ред. Г.И. Донской и соавт., 1996.

3. Виноградова Т.Ф. Клиника, диагностика и лечение заболеваний зубов у детей. — М., 1968.
4. Виноградова Т.Ф. и др. // Стоматология — 1977. — №. — С.
5. Виноградова Т.Ф., Блехер Г.А., Максимова О.П., Григорьева Е.Е. // Стоматология - 1982. - №5. - С. 12-15.
6. Даутов Ф.Ф., Лысенко Г.Н., Лысенко А.И. // Гигиена и санитария. — 2005. — №5. — С. 16-17.
7. Дебрянский В.А., Кутин Г.А. // Рос. риол. — 1998. — № 3. — С. 11-12.
8. Латышевская Н.И., Мазницына Л.С., Михальченко В.Ф., Давыденко Л.А. // Гиг. сан. - 2004. - № 4. - С. 29-31.
9. Мельниченко Э.М., Горбачева К.А., Яцук А.И., Чешко Н.Н. // Стоматология. - 1996. - №2. - С. 59-61.
10. Рабинович С.А. и соавт. Особенности обезболивания при лечении стоматологических заболеваний у детей. — М., — 2005. — С. 7.
11. Удовицкая Е.В., Билецкая И.С., Корчак Л.Ф. и др. // Стоматология. — 1982. — № 6. — С. 15—16.
12. Якушенкова А. П. Обоснование и эффективность новых методов хирургического лечения хронических болезней носа, околоносовых пазух и глотки у детей: Дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 2006.
13. Savanheimo N., Vehkalahti M.M., Pihakari A., Numminen M. // International Journal of Paediatric Dentistry. — 2005. — № 15. - С. 48-454.

Хирургическое лечение анкилоглоссии во время симультанного лечения стоматологической и оториноларингологической патологии у детей младшего, дошкольного и младшего школьного возраста

Ф. Ф. Лосев, В.П. Фоминых, А.П. Якушенкова, Т.А. Кишинец, И.А. Есаков
ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ

Анкилоглоссия, или укороченная уздечка языка, — довольно часто встречающаяся врожденная аномалия развития, представляющая собой протяженностью нарушение прикрепления уздечки к нижней поверхности языка и ограничивающее его подвижность.

В младенческом возрасте данная патология, в зависимости от степени тяжести, может приводить к затрудненному сосанию у грудных детей, а при отсутствии своевременной диагностики и устранения данной патологии может являться причиной нарушения речи и заболевания пародонта, формирования патологического прикуса.

Клинические признаки нарушения прикрепления уздечки языка следующие:

- при выдвигании языка из полости рта его кончик нередко раздваивается и приобретает форму «сердечка»;
- ребенок с трудом облизывает верхнюю и нижнюю губы;
- нарушено произношение некоторых звуков.

В своей практике мы сталкивались с детьми, у которых различные функциональные нарушения были обнаружены уже в период молочного или смешанного прикуса стоматологами, логопедами, педиатрами, оториноларингологами. Безусловно, ранняя диагностика этой патологии и ее устранение в младенческом возрасте во многом облегчает жизнь ребенка и предупреждает развитие многих осложнений.

Неправильное прикрепление уздечки может стать причиной отслоения десны от шейки зуба, что приводит к хронической функциональной травме, нарушению обменных процессов, скоплению зубного налета и как следствие возникновение дистрофических процессов в пародонте. Помимо этого анкилоглоссия является предрасполагающим фактором к развитию зубочелюстных аномалий, нарушению речи [1, 2, 3]. Для предупреждения нарушения развития челюстей требуется ранняя диагностика и устранение укороченной уздечки языка, так как при данной патологии ребенок не может полноценно сосать, а при нарушении полноценного акта сосания нижняя челюсть может не переместиться вперед до соединения с альвеолярным отростком верхней челюсти и остаться недоразвитой.

Хирургическое лечение анкилоглоссии желательнее проводить в раннем младенческом возрасте для профилактики осложнений, о которых было сказано выше. Но, к сожалению, своевременная диагностика данной аномалии зачастую не проводится.

Хирургическое лечение данной патологии проводится в амбулаторных условиях под местной анестезией и представляет для ребенка достаточно серьезное испытание. Вид инструментов, крови на материале, фиксация языка и пр. может привести к серьезному стрессу у маленького пациента и

в дальнейшем к формированию у него стойкого страха перед посещением стоматолога.

Учитывая, что дети поступали в ЛОР-отделение для проведения хирургического лечения основного заболевания под общей анестезией, возможность проведения пластики уздечки языка во время операции по поводу его основного заболевания под общей анестезией представлялась нам достаточно заманчивой. Тем более, что все наши операции проходили под интубационным наркозом, мониторингом жизненно важных функций организма, что в значительной степени облегчало работу врача и снижало риск возникновения интраоперационных осложнений.

Особую проблему представляет лечение детей младшего возраста с сопутствующей патологией и имеющих негативный опыт лечения у стоматолога. Так, по данным N. Savanheimo и соавт. [6], 39% детей имеют негативный опыт лечения у стоматолога в возрасте до 3 лет, 32% исследуемых испытали по 4 случая безуспешного лечения.

Цель исследования — повышение эффективности хирургического лечения детей с анкилоглоссией и сочетанной отоларингологической патологией.

Материал и методы исследования

В ходе стоматологического осмотра 447 детей в возрасте от 2 до 9 лет, поступивших на хирургическое лечение основной патологии в отоларингологическое отделение, у 47 (10,5%) пациентов была выявлена анкилоглоссия.

Методика проведения оперативного лечения анкилоглоссии

Данная операция заключается в пластическом перемещении уздечки до ее нормальных границ. Особенностью данной операции является фиксация языка в необходимом положении. Мы отказались от использования инструментального языкодержателя и желобовидного зонда, поскольку их использование не обеспечивало надежной фиксации языка во время операции и затрудняло работу врача, что было чревато возникновением различного рода осложнений (смещение языка, кровотечение при проведении пластики). Для надежной фиксации языка и обеспечения хорошего обзора операционного поля, язык прошивался толстой лигатурой из шелка или кетгута, отступя от кончика языка на 1,5–2 см в направлении справа на лево. Лигатура фиксировалась на зажим, что облегчало работу ассистента при фиксации языка в нужном положении во время операции (рис. 1, 2).



Рис. 1. Наложение удерживающей язык лигатуры.

Язык фиксировался в нужном положении с натянутой уздечкой, такое положение обеспечивало достаточно четкое просматривание просвечивающихся сосудов, затем ножницами с тупыми браншами рассекалась слизистая с учетом топографии сосудов, при недостаточном увеличении длины уздечки ткани тупо проходили и увеличивали площадь операционного поля, при необходимости осуществлялся гемостаз (рис. 3а, б).



Рис. 2. Фиксирующая язык лигатура.



а



б

Рис.3. Пластика уздечки языка.



Рис. 4. Операционная рана.

После этого накладывались швы на слизистую, как правило, 2–3 (викрил № 4) — рис. 4, 5.

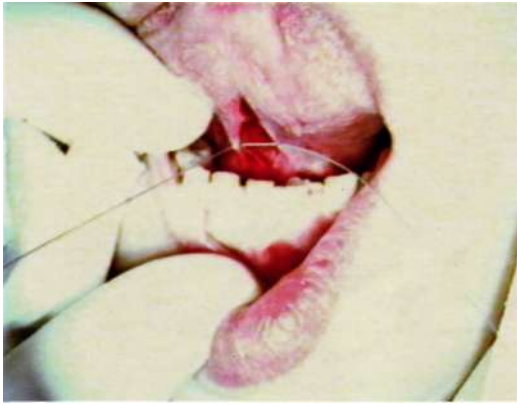


Рис. 5. Наложение швов на слизистую языка.



Рис. 6. Вид уздечки после пластики.

В заключение убирали лигатуру с языка, удерживающую его во время операции в нужном положении (рис. 6).

Результаты исследования и их обсуждение

Родители детей с диагнозом: укороченная уздечка языка, как правило, предъявляли жалобы двух видов — нарушение речи или ортодонтическая патология. Причем на речевые нарушения у детей жаловались 39 (82,9%) родителей, 35 из них обращались к помощи логопеда, но лечение проходило без видимых результатов. У 8 (17,1%) детей направление на пластику уздечки языка было от врача-ортодонта, поскольку ранее проведенное ортодонтическое лечение не удовлетворяло ни родителей, ни врача. После проведенного оперативного лечения данной патологии, эта группа детей продолжала лечение у специалистов — логопеда и ортодонта.

При осмотре через год детей, прооперированных по поводу укороченной уздечки языка, все родители отмечали значительное улучшение речи, появление ощутимых результатов ортодонтического лечения. Так опрос родителей через год после проведенной пластики уздечки языка показал, что 38 (80,8%) человек оценили результаты операции как очень хорошие и отметили значительный прогресс у детей в развитии речи и ортодонтическом лечении, 9 (19,2%) оценили результаты операции и лечение у других специалистов как хорошие. Все родители отмечали, что проведенная операция значительно помогла их детям в решении речевых и ортодонтических

проблем, особенно родителей удовлетворяло то, что проведенная пластика уздечки языка во время симультанной операции не вызвала у их ребенка психоэмоционального напряжения и прошла совершенно безболезненно.

Заключение

Проведение любой хирургической коррекции у ребенка в амбулаторных условиях под местной анестезией провоцирует психологическое напряжение. Страх обладает тормозящим действием на психику, вызывая усиление сердечной деятельности, повышение или снижение моторной активности туловища и конечностей, речь становится путанной, возникают вазомоторные нарушения: побледнение кожных покровов, обильное потоотделение, учащение дыхания, появляется повышенная секреция, возможно мочеиспускание, повышается функция кишечника [5]. Это особенно опасно для детей с сопутствующей патологией. Поэтому возможность проведения пластики уздечки языка под общей анестезией во время оперативного лечения основной патологии, на наш взгляд, является очень удобной как для самого маленького пациента, так и для его родителей, а также для врача. Поскольку беспокойное поведение ребенка вынуждает врача работать в состоянии эмоционального напряжения, что в значительной степени снижает качество лечения, может привести к осложнениям во время операции, ограничивает объем вмешательства [4, 5].

Данные нашего исследования показывают, что проведение хирургической коррекции укороченной уздечки языка во время операции по поводу основной патологии, в частности отоларингологической, проводимой подобной анестезией, позволило предупредить возможность развития осложнений, качественно провести лечение, сократило время самой операции, а также полностью устранило фактор психоэмоционального напряжения у пациента. Именно отсутствие страха и стресса у ребенка и как следствие спокойное поведение в кабинете стоматолога в последствии родителями отмечалось как основной положительный момент в проведенном лечении.

Литература

1. Виноградова Т.Ф. Диспансеризация детей у стоматолога. — М., Медицина, - 1988. - С. 107-115.
2. Григорьева Л.П. и др. Профилактика зубочелюстных аномалий у учащихся начальных классов, живущих в районах с высоким содержанием фтора в питьевой воде. — Киев, — 1984. — С. 7.
3. Паршин Д.В., Выявление частоты встречаемости факторов риска возникновения основных стоматологических заболеваний. //Институт стоматологии. — 2006. — № 1. — С. 80—82.
4. Персии Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В. Стоматология детского возраста. — М.: Медицина, — 2003. — С. 69.
5. Рабинович С.А. и соавт. Особенности обезболивания при лечении стоматологических заболеваний у детей. — М., 2005. — С. 7.
6. Savanheimo N., Vehkalahti M.M., Pihakari A., Numminen M. // International Journal of Paediatric Dentistry. — 2005. — Vol. 15. — С. 448-454.

Симультанное лечение хирургической и оториноларингологической патологии у детей младшего возраста

А.Ф. Леонтьев, М.Н.Малушин, А.П.Якушенкова, Е.П.Николаев

ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ, ФГУ «Поликлиника клиничко-диагностическая» УД Президента РФ

Симультанные операции направлены на одномоментную коррекцию двух и более заболеваний в одной или нескольких анатомических областях [2, 6]. Эти вмешательства начали применяться уже давно [3], но, несмотря на очевидную рациональность их использования, до настоящего времени они выполняются довольно редко. Существует несколько классификаций симультанных операций: по степени тяжести, по показаниям, по доступам, по характеру сочетания совместных операций [1].

Современные тенденции развития медицинской помощи направлены на использование более прогрессивных и экономичных методов лечения. Совершенствование качества анестезиологического пособия и внедрение щадящих эндоскопических операций [7], а также появление новых методов предоперационной диагностики позволяют минимизировать травматичность вмешательств и таким образом расширить показания к проведению симультанных вмешательств.

В настоящее время еще не определены четкие показания к их проведению и последовательности выполнения.

В ряде случаев они производятся как бы автоматически, например, при эндоскопических оперативных вмешательствах на органах брюшной полости у больных с пупочной грыжей. В других случаях у хирургов и гинекологов выполнение таких операций является вынужденной мерой, когда во время вмешательств впервые диагностируется какая-либо дополнительная патология органов брюшной полости. Основные трудности и спорные моменты возникают при необходимости выполнения симультанных операций в плановом порядке различными специалистами на анатомически разобщенных участках тела.

В педиатрической практике наиболее частыми плановыми операциями являются операции на ЛОР-органах, органах брюшной стенки и наружной мочеполовой системы. В литературе мы не встретили описания симультанных вмешательств при такой сочетанной патологии, и несмотря на явные преимущества их применения они не получили широкого распространения.

Проведение одномоментного оперативного лечения сочетанной патологии имеет ряд неоспоримых преимуществ: сокращаются сроки выздоровления пациентов, в значительной степени уменьшается количество осложнений во время операции и в послеоперационном периоде, происходит сокращение сроков госпитализации, уменьшается медикаментозная нагрузка в пред- и послеоперационном периоде, снижается число наркозов и психическая нагрузка пациентов [1, 2, 4]. Симультанные операции при необходимости могут выполняться и по экстренным показаниям, например, при сочетанной травме, но в плановом порядке они должны выполняться только после тщательного обследования больного [5]. Решение должно приниматься коллегиально всеми специалистами, участвующими в лечении ребенка, с учетом индивидуальных особенностей в каждом конкретном случае.

Именно в педиатрии имеет огромное значение психоэмоциональный фактор не только самого маленького пациента, но и его родителей. В настоящее время для проведения плановой операции в стационаре необходимо собрать пять различных справок, заключений и выполнить не менее семи исследований. Проведение симультанных операций во

многом сокращает сроки подготовительного этапа, уменьшает количество осложнений во время самого лечения, сокращает сроки выздоровления.

Особую категорию больных представляют дети младшего возраста от 2 до 4 лет. С одной стороны, работа с детьми данной возрастной группы сопряжена с определенными трудностями, это и проблемы с управлением поведения ребенка, растянутый во времени процесс лечения, большая вероятность осложнений во время самого лечения.

Безусловно, проведение симультанных операций зависит от степени оснащенности медицинского учреждения, от наличия специального медицинского оборудования и обученного персонала. В настоящем сообщении обобщен опыт проведения не применявшихся ранее симультанных операций по поводу сочетанной хирургической и оториноларингологической патологии.

Всего симультанные операции выполнены 18 детям в возрасте от 2 до 4 лет. Хирургические болезни были представлены следующим образом: пупочная грыжа — у 5 (28%) детей, паховая грыжа — у 6 (33%), фимоз — у 4 (22%) и гипертрофический невус — у 3 (17%).

Отоларингологическая патология у этих детей считалась основным заболеванием. В ряде случаев у детей было 2 или 3 различных ЛОР-заболеваний, требующих хирургической коррекции. В 14 (77,8%) случаях у пациентов диагностировали аденоиды III степени (рис.1), в 4 (22,2%) аденоиды II—III



Рис. 1. Эндоскопическая картина правой половины носа. Просвет хоаны выполнен аденоидной тканью. Эндоскоп 0°.



Рис. 2. Фарингоскопическая картина. Гипертрофия небной миндалины.

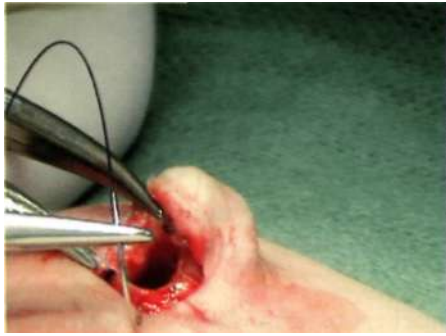


Рис.3. Пластика пупочного кольца.

степени и гипертрофию миндалин II—III степени (рис. 2), в 7(38,9%) - дети страдали храпом, двое (11,1%) из них синдромом обструктивного апноэ сна. Контрольную группу составляли 30 детей, оперированных раздельно.

Всем детям кроме общеклинических методов проводилось оториноларингологическое обследование и обязательный осмотр детского хирурга в стационаре в момент подготовки к оперативному эндоскопическому лечению оториноларингологической патологии.

Оперативное лечение проводили одномоментно под интубационным наркозом. Сначала чистые оперативные вмешательства проводили детские хирурги (рис. 3), после чего всем детям была произведена эндоскопическая аденотомия, а 4 (33,3%) и тонзиллотомия. При фимозе в чистом виде или в сочетании с синехиями крайней плоти выполнялась пластика крайней плоти. При паховых грыжах проводилась пластика по Краснобаеву, а пупочные грыжи ликвидировались наложением швов на апоневроз так же, как и при лапароскопических операциях.

Эндоскопическая аденотомия проводилась под оптическим контролем жесткими торцевыми эндоскопами фирмы «Storz» диаметрами 2,7 и 1,9 мм. После удаления массива аденоидных вегетации аденотомом Бекмана и достижения гемостаза, по дну полости носа вводили эндоскопы и, следя за операционным полем на мониторе видеостойки, щипцами Блексли тщательно удаляли оставшуюся лимфоидную ткань из просвета хоан, области слуховых труб, гипертрофированные участки трубных валиков.

Пациенты были выписаны из стационара на 1–2-е сутки после оперативного лечения в удовлетворительном состоянии. На 7-е сутки после оперативного лечения дети были повторно осмотрены специалистами.

В послеоперационном периоде в 1-е сутки после оперативного лечения состояние пациентов соответствовало объему проведенных операций. У 4 детей после перенесенной тонзиллотомии в тонзиллярных нишах определялись фибриновые наложения на лимфоидной ткани. Им проводилась обработка зева Гексоралом (спрей) 2 раза в день. В полости носа у всех наблюдаемых пациентов отмечался умеренно выраженный послеоперационный реактивный отек слизистой оболочки. Детям проводили туалет носа, анемизацию слизистой оболочки, орошение её раствором октенисепта 1:6.

По поводу сочетанных операций большого внимания требовали дети после пластики крайней плоти. Ежедневно им проводились перевязки с выведением головки полового члена, делались ванночки со слабым раствором перманганата калия и проводилась обработка препуциального мешка мазью Лоринден С. Кожные швы, наложенные после грыжесечения или удаления невуса, снимали на 7-е сутки. Заживление послеоперационных ран происходило первичным натяжением и каких-либо отличий в течении послеоперационного периода по сравнению с традиционно оперированными больными не было.

Повторный осмотр, проводимый на 7-е сутки после оперативного лечения, показал, что по данным передней активной риноманометрии у всех пациентов отмечали восстановление носового дыхания. Показатели суммарного объемного потока полости носа при давлении 150 Па составили 258+40 мл/с, что практически не отличается от показателей ($p>0,05$) контроля данной возрастной группы. При исследовании в катамнезе через полгода: жалоб нет, дети нормально росли и развивались, храпа и синдрома обструктивного апноэ сна не выявлено ни в одном случае. Хирургическая патология также была ликвидирована. Ни у одного наблюдаемого нами пациента не выявлено каких-либо осложнений после проведения симультанного лечения под общей анестезией.

Таким образом, проведенное исследование показало перспективность дальнейшего внедрения данной методики. Внедрение современных технологий позволяет в значительной степени снизить риск возникновения осложнений во время и после операций, уменьшить психоэмоциональное напряжение ребенка и его родителей, повысить качество хирургического и оториноларингологического лечения у детей младшего возраста.

При выборе метода лечения, который наиболее подходит ребенку и его семье, нужно руководствоваться возрастом пациента, объемом и сложностью вмешательства, возможным риском. Как показало данное исследование, симультанное хирургическое лечение под общей анестезией явилось существенной помощью родителям в разрешении как хирургических, так и оториноларингологических проблем ребенка в условиях стационара.

Литература

1. *Брехов Е.И., Савинова Е.Б., Савинова Е.А. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2005. — № 2. — С. 49–51.*
2. *Буянов В.М., Маховский В.З. // Хирургия. — 1990. — №. — С. 81–86.*
3. *Вишневский А.В. // Собрание трудов. — М., 1950. — Т. 2. — С. 100.*
4. *Галимов О.В., Праздников Э.Н. и др. // Клиническая хирургия. - Киев, 1992. - № 8. - С. 35–38.*
5. *Малиновский Н.Н., Савчук Б.Д., Агейчев В.А., Борушко М.В. // Хирургия. - 1983. - №3. - С. 63–68.*
6. *Ходаков В.В., Копылов Ф.Н., Ранцев М.А. // Вестник хирургии. - 1993. - №5. - С. 24–30.*
7. *Якушенкова А.П., Светлова Е.А. Значение эндоскопии при аденотомии у детей // Медицинская техника. — 2004. — № 1. — С. 39–40.*

Ятрогенные кохлеовестибулярные нарушения

Е.М. Павлюшина, С.В. Морозова, В.А. Горбунова, А.С. Лопатин

Внутреннее ухо играет важную роль в процессе познания и социальной адаптации человека, поэтому велика значимость проблемы диагностики и лечения периферических слуховых и вестибулярных расстройств. В возникновении кохлеовестибулярных нарушений доказана роль различных этиологических факторов, среди которых немаловажное значение имеет ятрогенная ототоксичность [11].

Поражение внутреннего уха, сопровождающееся снижением слуха, ушным шумом и вестибулярными расстройствами, может быть следствием применения лекарственных средств с известным ототоксическим побочным действием.

До применения антибиотиков наиболее ототоксичными лекарственными препаратами считались мышьяк, хинин, хлорохин, салицилаты. К настоящему времени эта группа препаратов пополнилась антибиотиками аминогликозидного ряда (неомицин, канамицин, дигидрострептомицин, стрептомицин, тобрамицин, сизоцимин, амикацин, нетилмицин, рибостамицин, метилмицин, тобромицин, гентамицин, ципрофлоксацин, эритромицин), петлевыми диуретиками (ацетазоламид, этакриновая кислота), нестероидными противовоспалительными средствами (ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат, диклофенак, ибупрофен, индометацин), противоопухолевыми препаратами — производными платины (цисплатин, карбоплатин). Ятрогенное воздействие может наблюдаться также при приеме ингибиторов АПФ (эналаприл, моноприл), анестетиков (лидокаин), антидепрессантов (ксанакс, амитриптилин, нортриптилин), противомаларийных препаратов (хлорохин), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, нитроглицерин), антиконвульсантов (дифенин, фенобарбитал, финлепсин), бензодиазепинов, нейролептиков (фенотиазины, галоперидол), препаратов лития и других. Следует отметить, что головокружение способны вызывать более 500 лекарственных препаратов [20]. Высокая фармакологическая активность и эффективность при клиническом использовании указанных лекарственных препаратов обуславливает их широкое применение в различных областях клинической практики.

Ототоксичность рассматривается как самостоятельный вид токсичности, затрагивающий наружное, среднее и/или внутреннее ухо.

Оценка функциональных нарушений при ототоксическом поражении внутреннего уха проводится по следующим критериям 11 шкал (на основе МКФ) с балльной оценкой по шкалам:

1. Звон или шум в ушах.
2. Головокружение.
3. Ощущение падения.
4. Тошнота, связанная с головокружением.
5. Наклон.
6. Нахождение в положении лежа.
7. Использование точных движений кисти.
8. Передвижение в пределах жилища.
9. Ходьба на короткие расстояния.
10. Ходьба на дальние расстояния.
11. Использование пассажирского транспорта.

5 — балльная оценка (5 — абсолютные нарушения, 1 — нет нарушений)

На основании оценки функциональных нарушений и объективного обследования больного оценивается степень ототоксичности.

Существует 4 степени оценки ототоксичности (таблица).

Таблица

Степень ототоксичности	Клинические признаки
0	Отсутствие слуховых нарушений
I	Снижение слуха только по данным аудиометрии
II	Шум в ушах или снижение слуха, не требующие лечения или слухопротезирования
III	Шум в ушах или снижение слуха, требующие лечения или слухопротезирования
IV	Тяжелое одно- или двустороннее снижение слуха или глухота, не поддающиеся лечению или слуховой коррекции

Наибольшее число публикаций посвящено антибиотикам аминогликозидного ряда [2, 4], причем сведения об ототоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов, в частности стрептомицина, появились сразу после его открытия и применения для лечения больных туберкулезным менингитом. Открытые позднее антибиотики этого ряда также обладают ототоксическим действием. По некоторым данным, частота развития ототоксичности амикацина составляет 12,9%, гентамицина — 11%, тобромицина — 11,5%, метилмицина — 2%.

Гентамицин в 2 раза токсичнее стрептомицина. Частота токсического поражения внутреннего уха при терапевтических концентрациях аминогликозидов в сыворотке достигает 15–40% и зависит от возраста пациента, дозы препарата, кратности приема и длительности лечения. Токсическое воздействие проявлялось как в виде кохлеарных, так и вестибулярных расстройств.

Так, вестибулотоксичны стрептомицин и тобрамицин, особенно у больных с почечной недостаточностью, а гентамицин поражает преимущественно улитку. Наиболее ранние нарушения слуха возникают на частотах 12–16 кГц и выявляются при аудиологическом исследовании слуха в расширенном диапазоне частот. Последствия токсического воздействия сохраняются в течение 2–3 недель, но при отсутствии адекватного лечения могут стать необратимыми. Характерно, что даже после отмены препарата прогрессирование тугоухости у пациента не прекращается [14]. Высокочувствительны к токсическому действию аминогликозидов дети раннего возраста, частота ототоксических осложнений у них колеблется от 26 до 70%. Наиболее тяжелые и необратимые токсические повреждения внутреннего уха развиваются у новорожденных, матери которых во время беременности получали лечение аминогликозидами, что объясняется способностью этих антибиотиков проникать через плацентарный барьер [16].

Проведенные исследования показали, что аминогликозиды, воздействуя на сосудистую полоску, вызывают в ней значительный сосудистый спазм, который влечет за собой нарушение микроциркуляции, секреции эндолимфы, изменение ее ионного состава, что сказывается на питании

спиральной связки и спирального органа, в том числе и на нейроэпителиальных клетках кохлеарного и вестибулярного отделов внутреннего уха. При этом в сосудистой полоске и спиральной связке уменьшается содержание мукополисахаридов ряда ферментов, подавляется активный транспорт, связанный с АТФ-азной активностью. В слуховых и вестибулярных рецепторных клетках нарушается обмен нуклеиновых кислот, синтез протеина и фосфолипидов, снижается активность окислительно-восстановительных ферментов и эстераз, что в конечном итоге ведет к гибели этих клеток [1].

Ототоксический эффект диуретиков вызван негативным воздействием на сосудистую полоску и наружные волосковые клетки в базальной части улитки, это связано с их способностью нарушать барьер между эндо- и перилимфой в улитке за счет изменения плотности соединения маргинальных клеток, ограничивающих эндолимфатическое пространство. Образующийся дисбаланс натрия, калия, хлора, снижение содержания кальция вызывают угнетение восприятия звукового раздражения структурами улитки. Опасность этого эффекта возрастает при назначении высоких доз препаратов, длительном их применении и введении одновременно с другими средствами, которые также обладают аналогичными побочными проявлениями [8, 21].

Из нестероидных противовоспалительных средств наиболее токсичны для органа слуха салицилаты — ацетилсалициловая кислота и натрия салицилат — вследствие их влияния на биоэлектрические процессы в улитке за счет нарушения проводимости мембран волосковых клеток [1, 16]. Токсическое действие салицилатов основано на попадании только ионизированных молекул через сосудистую стенку в ткани. Их процент возрастает при сдвиге рН в кислую сторону, поэтому при ацидозе салицилаты поступают в ткани, в том числе и в ЦНС, создавая быстро высокие токсические концентрации. Кроме того, салициловая кислота тормозит образование АТФ, которая необходима для выработки энергии и рассматривается как один из медиаторов нервного возбуждения [16]. При длительном приеме значительных доз салицилатов возможно развитие сенсоневральной тугоухости с потерей слуха до 20–40 дБ. Как правило, тугоухость и шум в ушах обратимы и исчезают через 24–72 часа после отмены ототоксичного препарата.

Одним из важнейших механизмов развития тугоухости некоторые авторы рассматривают повышенную способность токсических веществ проникать через гематолабиринтный барьер и длительно там задерживаться. Экспериментальные исследования показали, что нарушение гематолабиринтного барьера для токсических веществ повышается при воздействии звуковых раздражителей, изменении иммунологической реактивности организма, в частности в виде аллергической её перестройки, которая в той или иной мере сопутствует большинству заболеваний [18].

Клинические наблюдения и результаты экспериментов свидетельствуют о том, что токсическое действие препаратов резко возрастает при нарушении выделительной функции почек. И здесь снова проявляется двойной механизм препаратов с ототоксическим действием на структуры внутреннего уха. С одной стороны, почечная недостаточность приводит к повышению концентрации азотистых шлаков и препаратов в крови вплоть до порогового уровня, при котором начинается их переход через гематолабиринтный барьер. С другой стороны, нарушение функции почек само по себе является фактором, способствующим повреждению барьера и, следовательно, ускоряющим переход препаратов из крови в жидкость лабиринта [15, 20].

Цисплатин является препаратом выбора при лечении ряда солидных опухолей [7, 17]. Однако его применение в повседневной клинической практике осложняется рядом серьезных побочных явлений, типичных для производных платины. Кроме эметогенной токсичности, миелотоксичности,

аллопеции могут возникать такие стойкие осложнения, как нейро- и нефротоксичность, а также ототоксичность, что может значительно ухудшать качество жизни пациента, стать дозолимитирующим фактором или даже стать причиной отмены химиотерапии [7]. Данные относительно частоты развития ототоксичности, несмотря на более чем двадцатилетний опыт широкого применения цисплатина при лечении злокачественных опухолей, разноречивы и колеблются в широких пределах: от 6 до 100% [25, 29, 32, 35, 37, 38]. Проявление ототоксичности ряд авторов [24, 28, 32] отмечали уже после введения разовой дозы 100 мг/м² цисплатина. Через 48 часов после однократного введения 200 мг/м² цисплатина, С.Е. Pollera и соавт. [34] зафиксировали развитие ототоксичности. Внезапную потерю слуха на оба уха наблюдали J. Domepesh и соавт. [26] у 17-летнего больного, также после однократного вливания разовой дозы препарата. Но все же большинство исследователей подчеркивают, что средняя кумулятивная доза цисплатина, на фоне которой развиваются токсические нарушения в слуховом анализаторе — 300–400 мг/м². Увеличение кумулятивной дозы приводит к росту частоты ототоксичности [22, 24, 32, 34, 39]. По данным J. Korelman и соавт. [31], применение высоких разовых доз приводит к 100% ототоксичности. Ряд авторов отмечают, что разовая доза цитостатика вызывает снижение слуха преимущественно на высокие частоты, в то время как при кумуляции дозы этот процесс распространяется на средние и даже низкие частоты [26, 31, 39]. Тяжелые повреждения слуха, по данным ряда исследователей [22, 33], встречаются у 7–21 % больных.

Механизм развития цисплатиновой ототоксичности до сих пор до конца неясен. Одни авторы [21,23] считают, что механизм токсичности схож с тем, который свойственен антибиотикам аминогликозидного ряда, с той разницей, что аминогликозиды повреждают и вестибулярный отдел внутреннего уха.

Экспериментальные радиоизотопные исследования показали, что накопление цисплатина происходит в базилярной мембране, сосудистой полоске и в вестибулярной части улитки. Содержание в сосудистой полоске втрое больше, чем в базилярной мембране. При этом наблюдали изменения в клетках, характерные для апоптоза, а также пикноз и уплотнение ядра, ДНК-фрагментацию в органе Корти, спиральном ганглии и сосудистой полоске [3, 27, 35]. Является ли это причиной или следствием токсического поражения наружных волосковых клеток остается до конца неясным.

Воздействие соединений платины имеет некоторое сходство с воздействием солей других тяжелых металлов.

При приеме внутрь ядовитых солей бария возникновение головокружения возможно наряду с другими нежелательными побочными проявлениями (жжение во рту, боли в эпигастральной области, слюнотечение, тошнота, рвота, жидкий стул). Прием медного купороса и бордосской жидкости сопровождается головной болью, слабостью, головокружением, затруднением дыхания, судорогами, коллапсом, острой почечной недостаточностью (анурия, уремия) [10].

Следует отметить, что ятрогенное медикаментозное головокружение у пациентов старших возрастных групп имеет ряд особенностей.

Пожилые больные потребляют в большинстве случаев гораздо больше лекарственных средств, чем молодые, в связи с чем головокружение может оказаться ожидаемым побочным эффектом. С возрастом повышается чувствительность органов и рецепторных полей к действию барбитуратов, морфина, нитразепама, дигоксина и других препаратов, вследствие чего эти препараты могут вызывать головокружение у пожилых лиц даже в стандартной дозировке [5,6].

Психотропные средства нитразепам и диазепам, которые часто назначают пожилым больным, иногда вызывают галлюцинации с нарушением зрительной и слуховой функций. Кроме того, они могут привести к нарушению психомоторной и координационной функций и появлению головокружения.

Противосудорожные средства оказывают токсическое действие на центральные вестибулярные связи и могут вызывать выраженное нарушение равновесия и нистагм, которые по своему проявлению не отличаются от синдрома задней черепной ямки. [5,6]

О важности данной проблемы свидетельствует многочисленность предложенных способов и методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции ототоксических кохлеовестибулярных нарушений.

1. Медикаментозное лечение и профилактика ятрогенной ототоксичности.

1. С целью улучшения трофики и регенерации структур улитки используются галантомин и АТФ, вводятся парентерально.

2. Для предотвращения обменных нарушений в слуховом анализаторе применяют пиридоксин (В₆), глутаминовую кислоту, участвующих в обмене веществ центральной и периферической нервной системы. Кокарбоксилаза применяется при ацидотических состояниях, возникающих в возбудимых структурах улитки. Глутаминовая кислота является нейромедиаторной аминокислотой. Оказывает дезинтоксикационное, стимулирующее окислительно-восстановительные процессы действие. Способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, переносу ионов калия.

3. В качестве протективных средств сенсорных нарушений используются никотинамид, цитохром С, 4-метилурацил.

5. Из-за способности (В-адреноблокаторов повышать амплитуду центральных слуховых вызванных потенциалов в лечебных целях используется обзидан.

6. Ноотропил (пирацетам) стимулирует обменные процессы и кровоснабжение, в т.ч. в ишемизированных участках мозга. Активирует окислительно-восстановительные процессы. Применяется для лечения и профилактики аминогликозидного ототоксикоза.

7. Кавинтон (винпоцетин) оказывает сосудорасширяющее действие, усиливает кровоток, улучшает снабжение мозга кислородом, а также способствует утилизации глюкозы. Назначается в виде инфузионной терапии в течение 14 дней, далее по 5 мг 3 раза в день от 1 до 2 месяцев.

8. Бетасерк как вертиголитический препарат, улучшающий микроциркуляцию лабиринта. 24 мг 2 раза в день или 16 мг 3 раза в день от 2 до 3 месяцев [10].

II. Немедикаментозные методы лечения ятрогенной ототоксичности:

1. Рефлексотерапия.

2. Гирудотерапия.

3. Гипербарическая оксигенация.

При ототоксическом поражении вестибулярного отдела внутреннего уха повышению статокINETической устойчивости способствует проведение вестибулярной тренировки. Активная тренировка проводится посредством гимнастических упражнений. Проведение пассивной тренировки возможно при помощи различных вращающихся и качающихся установок (кресло Барани, установка Хилова, установки Маркаряна, Стрельцова, Разсолова). Смешанная форма вестибулярной тренировки включает гимнастические упражнения и пассивные приемы для повышения неспецифической статокINETической устойчивости [12, 16].

Литература

1. Аликбеков И.М. // Вестник оториноларингологии. — 1997. -№4.- С. 20-23.
2. Базаров В.Г., Лисовский В.А., Мороз Б.С., Токорев О.П. Основы аудиологии и слухопротезирования. — М.: Медицина, 1984. — С. 52-65.
3. Бойцова Л.В. // Современные проблемы токсикологии. — 1998. -М 3. - С. 28-32.
4. Борисова Т.А. Таксаны в лечении диссеминированного рака молочной железы —Дисс. канд.мед. наук. — М., 1998.

5. Веселаго О.В. Головокружение. — М., Триада-Фарм. — 2001.

6. Горбачёва Ф.Е, Натяжкина Г.М., Чучин М.Ю. // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 2.

7. Горбунова В.А. //Вопр. Онкологии. — 1989. — №3. — С. 25-330.

8. Клиническая токсикология детей и подростков. / Под ред. И.В. Маркова, ВВ. Афанасьева, Э.К. Цибулькина: в 2-х томах. — СПб.: Интермедика, Специальная литература. — 1999. — Т. 2. — С. 353-399.

9. Куц Б. В., Гофман В. Р. Проблема//Новости оторинолар. и логопат. — 2000. — N2(22). — С. 91-95.

10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. — М.: Новая волна. — 1999. — С. 165—167.

11. Морозова С. В. Головокружение в практике врача-интерниста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 1.

12. Морозова С.В., Войнарович А.О., Лебедева Л.И., Павлюшина Е.М. Возможности медикаментозной коррекции цисплатиновой ототоксичности в химиотерапии злокачественных опухолей. XII съезд оториноларингологов России. Нижний Новгород, 2006. — С. 390.

13. Неретин В. Я., Якушин М. А, Исаев В. М., Якушина Т. И. Головокружение (Дифференциальная диагностика и лечение) Сб. трудов МОНИКИ — М., 2002.

14. Несечная Л.Б., Коротченко В.В., Терешенко О.Н. // Вестник оториноларингологии. — 1984. — № 3. —С. 16—22.

15. Овчинников Ю.М., Константинова Н.П. и др. //Вестник оториноларингологии, — 1996. — № 3. —С. 12— 17.

16. Овчинников Ю.М. Введение в отоневрологию. М. Академия. — 2006. -224с.

17. Переводчикова Н.И., Завалишин И.А. и др. // Вопр. онкол. — 1991. — №1 — С. 79-81.

18. Сагалович Б.М. Методы исследования слуха в клинической аудиологии // Тугоухость. — М.: Медицина. — 1978. — С. 167.

19. Тугоухость. / Под ред. Преображенского Н.А. — М.: Медицина. — 1978. — С. 439.

20. Энциклопедия лекарств. Под редакцией ГЛ. Вышковского. М.:—2002.—изд.—9с.—95,

930.

21. Alam S.A., Ikeda K, Oshima T. et al. //Hear Res. — 2000. — Vol. 141. — № 1-2. — P. 2838.

22. Assietti R., Olson J.J. //J/ Neurooncol/-1996/ - Vol. 27. - № 3. - P. 251-258.

23. Avril M.F, Ortoli J.C., Fortier-Beaulien M. et al. // Proc. ASCO. -1992. - Vol. 11.344 (abst 1181).

24. Blakley B. W., Myers S.F. Patterns //Otolaryngol Head Neck Sur. — 1993. — Vol. 109. -M3.- P. 385-391.

25. Bokemeyer C., Berger CC., et al. //Br. J. of Cancer. — 1998. — Vol. 77, -№8.- P. 1355-1362.

26. Domenech J., Santabarbara P., Carulla M. Traserra J. // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. — 1988. — Vol. 50. — № 6. — P. 405-408.

27. Ford MS., Nie Z., Whitworth C, Rybak L.P. et al. //Hear Res. 1997. — Vol. 111. — № 1-2. — P. 143-152.

28. Grammatica L., Achille G., Cortese M. // Unit of the Acta Otorhinolaxng of Ital. — 1992. — Vol. 12. -№4.- P. 383-388.

29. Helson L., Okonkwo F, Anton L. et al. //Clin Toxicol. — 1978. Vol. 13. — P. 469-478.

30. Huang T, Stracher A., Kim A. et al. // Brain Res. — 1999. Vol. 11. — № 1-2. — P. 234-243.

31. Kopelman J., Budnick A.S., Sessions R.B. et at. // Laryngoscope. — 1988. — Vol. 98. — P. 858-864 (abstr).

32. Laurell G., Jungnelius U. //Laryngoscope. — 1990. — Vol. 100. №7. — P. 724-734.

33. Melamed L.B., Selim M.A., Schuchman D. et al. // A preliminary report Cancer. — 1985. — Vol. 1. — № 1. — P. 41—43.

34. Pollera C.F., Marolla P., Nardi M., Ameglio F. et al. //Cancer Chem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 21. — №1 — P. 61-64.

35. Reddet R.R., Kefford R.F., Grant J.M. et al. // *CanCER Treatment Reports*. - № 1. - P. 19-23.

36. Rubin W. // *Arch Otolaryngol*. - 1973. - Vol. 97. - P. 135-138.

37. Rybak L.P. // *Aim. Rev. Parmacol. Toxicol*. - 1986. - Vol. 26. - P. 79-99.

38. Schwabe H.R., Helman R., Mathew M. et al. // *Dutch Med Wochenschr*. - 1992. - Vol. 24. - №4. - P. 121-126.

39. Waters O.S., Ahmad M., Katsarkas A. et al. // *Ear Hear*. - 1991. - Vol. 12. - №2. - P. 91-102.

Анти-В-клеточная терапия - новый рубеж в лечении ревматоидного артрита

А.В.Гордеев, И.В.Пожаров

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неуклонно прогрессирующим деструктивным поражением суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений.

По данным Всемирной организации здравоохранения, РА уже давно превратился из медицинской в социально-экономическую проблему XXI века. Основанием для подобного вывода послужили следующие факты.

Ревматоидный артрит — широко распространенное заболевание. Им страдает более 1% населения Земли [1]. Через 12—15 лет от начала заболевания примерно 70% пациентов теряют трудоспособность, а треть становится полными инвалидами [19]. При этом 75% больных становятся инвалидами в допенсионном возрасте — женщины до 44 лет, а мужчины до 49 лет. Жизненный прогноз пациентов с РА столь же неблагоприятен, как и при онкологических заболеваниях (лимфогранулематоз IV стадии), инсулинзависимом сахарном диабете, инсульте и трехсосудистом поражении коронарных артерий. Средняя продолжительность жизни больных РА на 10—15 лет короче ожидаемых возрастных уровней, а 5-летняя выживаемость при системных вариантах этого заболевания не превышает 50% [17].

Абсолютно доказанным считается и другой неутешительный факт — при РА отмечено двухкратное увеличение смертности от инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с общей популяцией, и более того показатели сердечно-сосудистой летальности больных РА оказались выше, чем в такой классической группе риска, как больные сахарным диабетом. Примечательно, что увеличение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний прослеживается уже в дебюте РА, ассоциируется с тяжестью суставного синдрома и серопозитивностью по ревматоидному фактору, а не с классическими (гипертония, курение, гиперлипидемия, диабет и др.) факторами риска развития атеросклероза.

Экономический ущерб, причиняемый РА, сопоставим с затратами на лечение ишемической болезни сердца (включая операции АКШ) и опухолевых заболеваний. Так, по данным Национального института здоровья США, в 1995 году на заболевание суставов в этой стране потрачено 82,4 млрд долларов. В Западной Европе стоимость 1-го больного РА равняется 15 000 евро в год [24].

Поскольку этиология РА неизвестна — это делает невозможным проведение эффективной этиотропной терапии, нацеленной, в идеале, на излечение от страдания. Накопленные знания о механизмах развития воспаления и аутоиммунитета послужили основанием для разработки концепции ранней (не позднее трех месяцев от дебюта артрита) и агрессивной «патогенетической (базисной) терапии» — лечение цитостатическими препаратами (метотрексат, лефлюнамид, циклофосфан), пришедшими в ревматологию, в основном, из онкологии со всеми их очевидными достижениями и не менее явными недостатками.

Сегодняшний прорыв в фармакотерапии РА связан с разработкой принципиально новых групп лекарственных средств

— «биологических» агентов, механизм действия которых связан с избирательным блокированием не только медиаторов воспаления (фактор некроза опухолей альфа, интерлейкины и др.), но и с возможностью избирательно «извлекать» из иммунопатогенеза РА конкретную популяцию В-лимфоцитов — CD20+. Другими словами, в последнем случае «мишенью» терапии РА становится всего лишь один конкретный тип клеток организма.

Разработка концепции анти-В-клеточной терапии [8, 20, 22] не только существенно расширила возможности лечения РА, но и аргументированно изменила представления о патогенезе данного заболевания. Существует несколько механизмов подавления В-лимфоцитов. Наиболее пристальное внимание в настоящее время отводится использованию моноклональных анти-CD20+ антител - ритуксимаба.

Ритуксимаб (MabThera®, Hoffmann-La Roche Ltd.) — генно-инженерные химерные антитела к CD20+, содержащие человеческий IgG1Fcк—постоянные регионы и непостоянные легкие и тяжелые цепи мышиного анти-CD20+ (IDEC-2B8), реагирующие с человеческими CD20+. Однократное введение препарата приводит к транзиторному снижению уровня CD20+ клеток, длящееся до 6 месяцев, после чего в течение последующих 9—12 месяцев происходит нормализация уровня В-клеток.

Теоретические предпосылки к применению анти-CD20 антител у больных РА

Несмотря на интенсивные исследования, до сих пор не определен конкретный фактор, индуцирующий воспалительный каскад в синовиальной мембране больных РА, приводящий к гиперплазии синовиоцитов, инфильтрации мононуклеарными клетками, неоангиогенезу, формированию паннуса и, в конечном итоге, разрушению суставов. Гистологическая картина хронического воспаления синовиальной мембраны обладает значительной гетерогенностью, что затрудняет интерпретацию выявленных изменений. Наиболее постоянной гистологической находкой является диффузная лимфоцитарная инфильтрация, которая в определенном проценте случаев (~10%) принимает вид организованных фолликулоподобных структур, основным компонентом которых являются активированные В-лимфоциты. Определены три основных подтипа В-клеток: дифференцированные плазматические клетки, окружающие фолликулярные структуры; зрелые CD20+ В-лимфоциты, тесно взаимодействующие с CD4+Т-хелперными клетками, и активированные В-лимфоциты, формирующие подобие герминативного центра лимфатических узлов, которые про-лиферируют в сеть фолликулярных дендритных клеток. Это позволило ряду исследователей рассматривать синовиальную мембрану больных РА в качестве третичного лимфоидного органа. Удаление В-клеток за счет связывания с анти-CD20-антителами не только само по себе предотвращает образование герминативных центров, но также тормозит В-клеточное программирование стромальных клеток

(и их последующее образование в экстрафолликулярные дендритные клетки) и таким образом образование новых герминативных центров в синовиальной ткани [13].

Кроме того, активация Т-лимфоцитов, ключевого компонента патогенеза РА, напрямую зависит от присутствия В-лимфоцитов [20, 22]. В то же время сами Т-лимфоциты могут способствовать активации В-клеток, вероятно, посредством выработки цитокинов (IL-6, фактор активирующий В-лимфоциты и др.), стимулирующих выживание и функционирование В-лимфоцитов [21], что обуславливает эффективность сочетанной терапии с препаратами, подавляющими активность Т-лимфоцитов. Сопричастность В-лимфоцитов в поддержании ревматоидного воспалительного процесса сводится к следующему:

1. Функционирование в качестве антигенпрезентирующих клеток, вырабатывающих костимулирующие сигналы CD4+, благодаря которым осуществляется их распределение и эффекторные функции.

2. Продуцирование в синовиальной мембране провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , IL-6, IL-10.

3. Синовиальная оболочка больных РА содержит избыточное количество В-лимфоцитов, продуцирующих ревматоидный фактор. Известно, что серопозитивный РА ассоциирован с более агрессивным течением заболевания, более частым развитием внесуставных проявлений, большей частотой инвалидизации и увеличением смертности пациентов.

Степень вовлечения каждого из этих механизмов напрямую зависит от пула В-клеток: в периферической крови превалирует антителозависимая цитотоксичность, в то время как комплементзависимый лизис клеток происходит в основном в лимфоидных органах.

Исследования J.C. Edwards с соавт. [7, 8] демонстрируют уменьшение активности аутоиммунных процессов, происходящее одновременно с падением уровня В-лимфоцитов в периферической крови, несмотря на то, что уровень иммуноглобулинов сыворотки оставался в пределах нормальных значений. Это доказывает, что В-лимфоциты играют также антителонезависимую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний вообще и при РА в частности. Еще одним возможным механизмом снижения числа В-лимфоцитов в периферической крови может быть блокада неизвестного аутоантитела, прямо или косвенно участвующего в формировании иммунных комплексов, без вовлечения иммуноглобулинов. Отсутствие периферических В-лимфоцитов, определяемых стандартными методиками, не всегда коррелирует с клинической эффективностью терапии анти-CD20-антителами и позволяет прогнозировать эффективность повторных курсов. Тем не менее, результаты недавних исследований показывают, что сохранение активности В-клеток в синовиальной ткани [5], а также обнаружение с помощью проточной цитофлуометрии преплазматических клеток [6] позволяет прогнозировать обострение РА.

Клиническое применение

В отличие от других «биологических» препаратов, ритуксимаб (MabThera®, Roche) первоначально не разрабатывался для лечения неонкологических больных. Тем не менее, появившиеся в начале его использования единичные сообщения об исчезновении признаков РА у пациентов с CD20+ В-клеточными неходжкинскими лимфомами, прошедших курс лечения анти-CD20+ антителами по поводу основного заболевания, а также накапливающиеся параллельно с ними случаи эффективности препарата у больных с иными аутоиммунными заболеваниями, заставили провести целую серию открытых исследований, охвативших несколько десятков больных РА [7, 15, 18], показавших возможность эффективного применения ритуксимаба. Однако лишь только через несколько лет после завершения ряда многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ),

представленных в данной статье, ритуксимаб получил признание в качестве препарата для базисной терапии РА.

В настоящее время клиническая и лабораторная оценка эффективности любой базисной терапии РА проводится по критериям, предложенным Американским колледжем ревматологов (American College of Rheumatology — ACR), и традиционно выражается в процентах улучшения показателей активности артрита от исходного уровня. Так ACR20 соответствует не менее чем 20% снижению показателей клинической и лабораторной активности РА. Также выделяют показатели ACR50 и ACR70, определяющие снижение активности РА на 50% и 70% соответственно.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, проведенное J. Edwards с соавт. [10], впервые доказало эффективность направленного селективного подавления В-лимфоцитов моноклональными анти-CD20-антителами у 161 пациента с активным РА, торпидным к лечению метотрексатом (не менее 10 мг/нед.). Анализ эффективности терапии ритуксимабом к 48-й неделе лечения по критериям ACR продемонстрировал достоверную клиническую эффективность единственного курса препарата. Также необходимо отметить достоверную прибавку клинической эффективности на фоне сочетанного приема с метотрексатом (MT), в отсутствие нарастания частоты нежелательных реакций, коррелирующую с динамикой лабораторных показателей (табл.1).

Анализ динамики лабораторных показателей на фоне приема ритуксимаба показал достоверную корреляцию

Таблица 1
Результаты лечения ритуксимабом больных РА, резистентных к традиционной базисной терапии, к 48-й неделе лечения [14]

	Метотрексат (n=40)		Ритуксимаб (1,0x2) (n=40)		Ритуксимаб + ЦФ (n=41)		Ритуксимаб + MT (n=40)	
	24 нед.	48 нед.	24 нед.	48 нед.	24 нед.	48 нед.	24 нед.	48 нед.
ACR20	38%	20%	65%	33%	76%	49%	73%	65%
ACR50	13%	5%	13%	15%	41%	27%	43%	35%
ACR70	5%	0%	15%	10%	15%	10%	23%	15%

MT - метотрексат; ЦФ - циклофосфамид

между динамикой клинической картины заболевания и лабораторными маркерами воспаления. Максимум изменений — в группе сочетанного применения ритуксимаба и MT, показавшей наибольшую клиническую эффективность (табл. 2.)

В этом же исследовании не нашли подтверждения высказывавшиеся ранее предположения о снижении эффективности препарата при проведении повторных курсов в связи с образованием антихимерных антител. Несмотря на их выявление у 4,3% пациентов, достоверные различия в клинической эффективности не были обнаружены.

Опубликованы результаты исследования — DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA), включившего 465 пациентов с серопозитивным по РФ умеренно тяжелым и тяжелым РА, резистентным к традиционной базисной терапии, в том числе к ингибиторам TNF α — 27–32% больных [9], которые убедительно продемонстрировали достоверную клиническую эффективность препарата в отсутствии приема кортикостероидов. Также было установлено, что комбинированная терапия MT и ритуксимаба оказалась достоверно эффективнее монотерапии MT и носила дозозависимый эффект (табл. 3). Эффективность повторных курсов введения препарата была аналогична эффекту, наблюдавшемуся после первого курса [16]. Средний интервал между необходимостью

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей на фоне приема ритуксимаба (РТ) [14]

	МТ	РТ	P (с МТ)	РТХ + ЦФ	P (с МТ)	РТ + МТ	P (с МТ)
	(n=40)	(n=40)		(n=41)		(n=40)	
РФ	2.15	-16.86	<0.0001	-19.99	<0.0001	-18.21	<0.0001
Анти-ССР	-0.04	-14.16	<0.0001	-12.19	<0.0001	-10.11	<0.0001
IL-6	-3.82	-22.86	0.0303	-32.5	0.0008	-35.79	0.0006
СРБ	-5.94	-28.3	0.0818	-31.44	0.0016	-36.33	0.0052
SAA	2.08	-15.16	0.0013	-21.84	0.0005	-30.56	<0.0001

Забор анализов происходил на 0, 4, 16, 24 неделе, с последующим расчетом медианы от 0 до 24 недели, %.

РФ — ревматоидный фактор; Анти-ССР — антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; СРБ — С-реактивный белок; SAA — сывороточный α-протеин.

Таблица 3
Результаты лечения ритуксимабом больных РА, резистентных к традиционной базисной терапии, к 24-й неделе лечения в исследовании DANCER [17]

	Метотрексат (n=149)	Ритуксимаб (500x2) (n=124)	Ритуксимаб (1000x2) (n=192)
ACR20 (p < 0,0001)	28%	54%	55%
ACR50 (p < 0,001)	33%	13%	34%
ACR70 (p < 0,05)	13%	5%	20%

повторных курсов введения препарата имел отчетливый дозозависимый эффект и варьировал от 24 до 48 недель.

Схожие данные получены и в других исследованиях, в том числе в недавно опубликованных предварительных результатах РКИ — REFLEX (Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA), включившего в себя 520 пациентов, устойчивых к терапии ингибиторам TNFα [3]. Представленные данные продемонстрировали, что 37% пациентов сохранили клиническую ремиссию заболевания более 48 недель с момента проведения первого курса ритуксимаба. Анализ эффективности терапии к 24-й неделе лечения показал статистически значимый ответ по всем критериям ACR. Интересно, что эффективность ритуксимаба зависела не только от дозы, но и от количества использовавшихся ранее различных ингибиторов TNFα (табл. 4). Результаты исследования продемонстрировали

Таблица 4
Результаты лечения ритуксимабом больных РА, резистентных к блокаторам TNFα в исследовании REFLEX [15]

Кол-во ингибиторов TNFα	ACR, %	Метотрексат (n=201)	Ритуксимаб (n=298)
1	Число пациентов	121	179
	ACR20	21%	58%
	ACR50	7%	30%
	ACR70	1%	14%
2	Число пациентов	80	119
	ACR20	14%	42%
	ACR50	3%	22%
	ACR70	3%	10%

Ответ по критериям ACR к 24-й неделе в зависимости от количества ранее использовавшихся ингибиторов TNFα.

отсутствие рентгенологического прогрессирования деструкции суставов у 61 % пациентов на протяжении не менее 56 недель. Для сравнения — в группе плацебо (МТ) этот показатель был равен 52% [16]. Аналогично исследованию DANCER, авторами не получено данных, свидетельствующих о снижении эффективности повторных курсов ритуксимаба.

При «прямом» сравнении ритуксимаба (взяты средние значения по данным РКИ) с другими базисными противоревматическими препаратами, включая ингибиторы TNFα, можно отметить, что несмотря на изначально более тяжелый контингент больных, включенных в рандомизированные клинические исследования, эффективность ритуксимаба по крайней мере не уступает традиционной терапии РА (рисунок).

Что касается нежелательных реакций, связанных с применением ритуксимаба, исследование R. F. van Vollenhoven с соавт. [23], объединившее

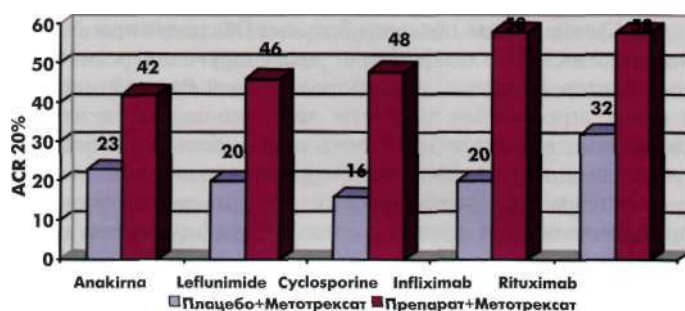


Рис. Сравнение прироста клинической эффективности базисных противоревматических препаратов в сравнении с метотрексатом (ACR20) в РКИ*

* по James R. O'Dell [22], с изменениями.

1039 пациентов, получавших препарат, 839 из которых прослежены на протяжении не менее 1 года, показало, что на протяжении всего периода наблюдения (1669 пациентов/лет) нежелательные реакции возникали у 88% пациентов: абсолютное большинство из которых было связано с развитием инфузионного симптомокомплекса и варьировало от легкой до умеренной степени выраженности (I—II ст. согласно Common Toxicity Criteria, CTC), уменьшаясь от курса к курсу (71%, 64%, 55% — 2—4 курсы, соответственно). Предварительное введение кортикостероидов (100 мг. в преднизолоновом эквиваленте) позволило существенно уменьшить частоту нежелательных реакций в рамках инфузионного симптомокомплекса и в настоящее время является стандартом терапии. Серьезные нежелательные реакции отмечались у 26% пациентов, в группе плацебо — у 22%. Инфекции, требовавшие в/в введения антибиотиков, отмечались у 7% пациентов, по сравнению с 3% в группе плацебо. Не было зафиксировано ни одного случая обострения туберкулезного процесса, также не отмечено увеличения риска возникновения онкологических заболеваний.

Заключение

Исходя из результатов проведенных исследований, эффективность применения анти-CD20 у пациентов с РА в настоящее время не вызывает сомнения. Суммируя результаты представленных выше исследований (табл. 5), показатели эффективности терапии (по 1000 мг 2 раза в 1 и 15 день) ритуксимабом (de facto ставшая стандартной), в сочетании с МТ оказались следующими: ACR20 - 58±7%; ACR50 - 36±2%; ACR70- 15,5±1,5%.

Несмотря на отсутствие окончательных результатов некоторых исследований, уже сейчас можно с уверенностью констатировать, что ритуксимаб занял достойное место

Сравнительный анализ эффективности терапии ритуксимабом к 48-й неделе лечения [14, 15, 17]

Таблица 5

	Метотрексат (10—25 мг/нед.)			Ритуксимаб (1000 мг.х 2)+Метотрексат		
	Edwards J..	DANCER	REFLEX	Edwards J.	DANCER	REFLEX
ACR20	20%	45%	33%	65%	59%	51%
ACR50	5%	20%	8%	35%	38%	34%
ACR70	0%	8%	4%	15%	17%	14%
DAS28-ремиссия	-	5%	4%	-	10%	12%

в базисной терапии РА, являясь своеобразным «тылом» для наиболее тяжелой категории пациентов, торпидных к лечению не только метотрексатом и/или лефлуномидом, но и ингибиторами TNFa.

Литература

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatology Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* - 2002. - Vol. 46. - P. 328-346.
2. Breedveld F.C., Agarwal S., et al. *ACR.* - 2006.
3. Cohen, et al. *ACR.* - 2005 (Abstract 1830).
4. Cooper N.J. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 39. — P. 28—33.
5. Dass S., Rawston A.C. et al. - *ACR 2006.*
6. Dass S., Coulthard. L. et al. - *ACR 2006.*
7. Edwards J.C., Cambridge G. // *Rheumatology (Oxford).* — 2001. - Vol. 40. - P. 205-211.
8. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2572-2581.
9. Emery P., Fillipowicz—Sosnowska A., Szczepanski L. et al. // *EULAR.* - 2005; June 8-11, 2005, Viena, Austria, OP008. <http://ard.>

bmjjournals.com/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jimmunol&resid=175/4/2579

10. Emery P., Szczepanski L., Szechinski J. et al. // *Arthritis Rheum.* - 2003. - Vol. 48 (Suppl). - P. S439.

11. Fleischmann R.M., Emery P., Eilipowicz-Sosnowska A. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* - 2005. - Vol. 64 (Suppl III). - P. 434.

12. James R. O'Dell // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2591-2602.

13. Jimenez-Boj E., Redlich K., Turk B. et al. // *J. Immunol.* - 2005. - Vol. 175. - P. 2579-2588.

14. Kremer J.M. et al. *ACR.* - 2006.

15. Leandro M.J., Edwards J.C.W., Cambridge G. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 61. - P. 883-888.

16. Pavelka K., Emery P., Fillipowicz—Sosnowska A. et al. *Efficacy and safety following repeated course of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis.* *EULAR 2005; June 8— 11, 2005, Viena, Austria, SAT0080.*

17. Pinkus T., Callahan L.F. // *J. Rheumatol.* - 1986. - Vol. 13. - P. 841-845.

18. Reyes-Salinas A., Carrillo-Vázquez S.M., Rodriguez-Falcyn M., Saavedra-Salinas M.A. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64 (Suppl III). - P. 472.

19. Scott D.L., Symmons D.P., Coulton B.L., Popert A.J. // *Lancet.* - 1987. № 1. - P. 1108-1111.

20. Silverman G.J., Carson D.A. // *Arthritis Res. Ther.* — 2003, (Suppl 4). - P. S1-S6.

21. Takemura S., Klimiuk P.A., Braun A. et al. // *J. Immunol.* — 2001. - Vol. 167. - P. 4710-4718.

22. Tsokos G.C. // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350, - P. 2546-2548.

23. Van Vollenhoven R.F., Emery P. et al. *ACR.* - 2006.

24. Yelin E., Wanke L.A. // *Arthritis Rheum.* - 1999. - Vol. 42. - P. 1209-1218.

Метод анализа экспрессии генов в разработке лекарственных средств из лекарственного растительного сырья

А.И. Иванов, С.А. Коростелев, Л.А. Кумышева

ФГУП «Межбольничная аптека» Уд Президента РФ, Московская медицинская академия им И.М. Сеченова

В последние годы известно большое количество разнообразных молекулярных механизмов, реализующих функцию клеток. Оценка влияния веществ на такие молекулярные механизмы позволяет прогнозировать их биологические свойства. В свою очередь такие молекулярные механизмы регулируются активностью тех или иных генов. Поэтому методы молекулярной биологии, расшифровка генов и понимание их функции позволили не только определить механизм развития многих заболеваний, сформировать новые подходы к диагностике, методам их лечения, но и использовать аналогичные методы для оценки эффективности, безопасности и качества лекарственных средств, в том числе и производимых из растительного сырья.

Безусловными предпосылками к возможности такого подхода для оценки лекарственных растительных средств является развитие таких направлений, как геномика, протеомика и биоинформатика, благодаря которым расшифрованы строение отдельных генов, определена структура и функция кодируемых

ими белков и метаболических процессов, связанных с ними. Генетическим профилем клетки определяется ее фенотип, функционирование и ответ на воздействие окружающей среды. Активность генов, экспрессируемых клеткой, очень динамична и быстро отвечает на внешние стимулы. Таким образом, с помощью анализа экспрессии генов возможно не только лучшее понимание молекулярных механизмов функционирования клетки, биохимических процессов и функции, но и оценка их динамики под влиянием внешних факторов, в том числе лекарственных средств.

Теоретической основой анализа генной экспрессии является обнаруженное еще в начале 50-х годов Уотсоном и Криком явление комплементарности нуклеотидных оснований. Это свойство дает возможность определить нуклеотидную последовательность в ДНК на основании гибридизации с известной комплементарной ей пробой. Впервые практическая возможность определения специфических полинуклеотидов из ДНК, разделенных методом гель-электрофореза, была показана

Е.М. Southern в 1975 году [31]. Разработанные впоследствии методики для определения экспрессионных профилей, такие, как вестерн-блоттинг, нозерн-блоттинг, обратная транскриптазаполимеразная цепная реакция (RT-PCR), твердофазный иммуоферментный анализ, гибридизация *in situ* и иммуногистохимия больше всего подходят для анализа одиночных генов. Несмотря на то, что некоторые из этих методов можно модифицировать для анализа множества генов, процедура в этом случае становится чрезмерно сложной технически. Высокопроизводительным и эффективным методом оценки экспрессии множества генов является использование ДНК-чипов. Технология ДНК-чипов впервые описана в 1995 году М. Schena [27]. Сегодня большинство ДНК-чипов производится синтезом *in situ* фотолитографическим способом либо фиксируется к основанию (стекло, кремний, нейлон) после синтеза и состоит из коротких 20–25 олигонуклеотидов комплементарных последовательностям исследуемых генов [3, 28]. При этом каждому гену соответствует несколько (10–20) таких меченых олигонуклеотидов (зондов). Это существенно повышает точность и воспроизводимость количественного анализа генной экспрессии. Плотность размещения таких олигонуклеотидов, а следовательно, количество генов, анализируемых на одном чипе, могут быть очень велики и охватывать весь геном любого организма, включая человека. На такой чип наносятся меченый (как правило, флуоресцентной меткой) субстрат, представляющий собой обычно к-ДНК или РНК, синтезированную с помощью обратной транскрипции с м-РНК пробы (мишень). В течение определенного времени происходит гибридизация меченой мишени с зондом. Далее излишек пробы удаляется и производится детекция меченых нуклеотидов с помощью специальных устройств, при этом учитываются только те олигонуклеотиды или ДНК-фрагменты, с которыми гибридизировалась меченая ДНК и интенсивность сигнала, отражающая количество меченых молекул в данной ячейке чипа.

ДНК-чипы представляют собой подходящую высокопроизводительную платформу для исследования и разработки лекарственных растительных средств. Безусловно, действие таких лекарственных средств опосредуется химическими соединениями, качественный и количественный состав которых опосредуется генетическим профилем растения. Поэтому оценка генетического профиля лекарственного растения может служить хорошим методом оценки лекарственного растительного сырья. Применение его в фармакогнозии возможно для правильной идентификации растительного сырья, его стандартизации и контроля качества.

Фармакогнозия в основном идентифицирует и оценивает качество растительного сырья с помощью рутинных ботанических, морфологических и органолептических параметров лекарственного сырья, которые не всегда полноценно отражают его характеристики. Конечно, применение спектрометрических, ЯМР, ВЭЖХ, ГЖХ и т.п. методов является хорошим способом оценки химического профиля и, как следствие, качества растительного сырья. В то же время химические методы при анализе растительного сырья в некоторых случаях имеют ограничения, связанные с большим количеством биологически активных соединений, так как часто только комбинация свойств каждого из них вызывает необходимый терапевтический эффект. Поэтому, помимо количественных значений того или иного химического соединения, входящего в состав растительного сырья, важное значение имеет и их относительное содержание. Фармакогнозия включает использование генотипически опосредованных молекулярных методов, позволяющих получить наиболее полные характеристики растительного сырья. ДНК-маркеры обладают рядом преимуществ по сравнению с обычными фенотипическими маркерами. ДНК-маркеры являются наиболее достоверными, так как генетическая структура является уникальной для каждого вида и не зависит от возраста,

состояния и от факторов окружающей среды [6]. ДНК может быть выделена из сырого, высушенного или обработанного растительного материала [39]. Наличие в образце растения определенных нуклеотидных последовательностей может служить наиболее специфичным критерием присутствия в нем определенных генов. В качестве уникального метода, используемого для этих целей, может быть анализ экспрессии генов, набор которых уникален для каждого вида лекарственных растений, и сравнение их с видоспецифичными зондами. Такие зонды способны улавливать комплементарные мишени ДНК-последовательностей, если они присутствуют в анализируемом образце.

Техническая возможность такого подхода была продемонстрирована для дифференциации нескольких видов Рябчика императорского (*Fritillaria*). Результаты этого исследования показали, что используемая технология является быстрым и высокопроизводительным способом определения видов растений [33]. В отношении лекарственных растений такой подход был использован для определения нескольких видов растений рода *Dendrobium*, которых в Китае произрастает более 60 разновидностей. Однако не все они применяются в качестве лекарственного сырья, что делает важной проблему идентификации необходимых видов. С помощью метода анализа генной экспрессии пять близкородственных видов *Dendrobium* (*D. aurantiacum* Kerr, *D. officinale* Kimura и Migo, *D. nobile* Lindl., *D. chrysotoxum* Lindl. и *D. fimbriatum* Hook) были идентифицированы достаточно точно [18]. Кремниевый ДНК-чип, содержащий видоспецифичные олигонуклеотидные зонды, был использован для идентификации ряда токсичных видов (*Aconitum carmichaeli*, *A. kusnezoffii*, *Alocasia macrorrhiza*, *Croton tiglium*, *Datura innoxia*, *D. metel*, *D. tatula*, *Dysosma pleiantha*, *Dy. versipellis*, *Euphorbia kansui*, *Hyoscyamus niger*, *Pinellia cordata*, *P. pedatisecta*, *P. ternata*, *Rhododendron molle*, *Strychnos nux-vomica*, *Typhonium divaricatum* и *T. giganteum*) растений, применяемых в традиционной китайской медицине [5]. Эти и другие исследования показали, что определение видов медицинских растений с помощью ДНК-чипа является экономичным и точным средством контроля качества и мониторинга безопасности лекарственных средств и нутрицевтиков из растительного сырья. Существенным преимуществом такой подход обладает при идентификации высушенного или обработанного сырья, когда его морфологическая оценка не может быть достаточно достоверна. С другой стороны, он может быть использован для дифференциации морфологически сходных лекарственных растений, которые могут значительно отличаться по своим биологическим свойствам. Важным достоинством описываемого метода является возможность быстрого тестирования множества образцов, в то время как использование традиционных (основанных на анализе химических компонентов) методов тестирования является трудоемким процессом, а тестирование на основе морфологических характеристик недостаточно точным методом.

К сожалению, клинический опыт и огромная практика использования растительных лекарственных средств многими поколениями не являются абсолютной гарантией их эффективности и безопасности. Остается много вопросов, касающихся эффективности, безопасности, фармакокинетики и механизма действия лекарственных средств, получаемых даже из наиболее широко используемых лекарственных растений. В лекарственных растительных препаратах большое количество химических веществ совместно действует на множество мишеней. Подход с использованием ДНК-чипа может быть легким и высокопроизводительным методом получения необходимой доказательной базы биологического действия новых и известных лекарственных средств из растительного сырья. Анализ изменения экспрессии генов в клетках (на животных моделях или *in vitro*) под влиянием биологически активных веществ может служить инструментом

оценки их эффективности, безопасности, прогнозирования потенциальных побочных эффектов и может быть использован как для скрининга, так и для определения молекулярных мишеней и изучения механизма их действия.

Наиболее достоверные данные изменения экспрессии генов получены при изучении влияния лекарственных растительных средств и отдельных химических веществ растительного происхождения в отношении онкологической патологии. Вероятно, это связано с тем, что генетическая регуляция опухолевого процесса изучена достаточно хорошо, в нем определена роль конкретных генов и создано достаточное количество ДНК-чипов, которые можно использовать для оценки их экспрессии и ее динамики под влиянием растительных препаратов. Так, с помощью ДНК-чипа, содержащего 12600 олигонуклеотидных последовательностей, была изучена антипролиферативная активность корней Коптиса (*Coptidis rhizome*) в отношении восьми клеточных линий рака поджелудочной железы человека. Среди множества нуклеотидных последовательностей были отобраны 13 и 20 генов с сильными корреляциями ($> 0,81$) с антипролиферативной активностью для *C. Rhizome* и его основного активного компонента берберина соответственно. Среди этих 33 генов уровни экспрессии 12 генов совпадали у обоих изучаемых объектов. Вероятно, именно эти гены связаны с противоопухолевой активностью берберина. Таким образом, были идентифицированы общие и отличные гены, ответственные за антипролиферативное действие *Coptidis rhizoma* и очищенного берберина. Вероятно, выбранная стратегия позволит лучше понять механизм противоопухолевой активности и других растительных лекарственных средств [14]. Другое исследование лекарственного средства, содержащего этот же растительный компонент, проведено с использованием технологии анализа экспрессии генов в двух линиях ячейки рака молочной железы человека — эстрогензависимых MCF7 и эстроген-независимых MDA-MB-231. Инкубация этих клеток с экстрактом *Coptidis rhizoma* вызывало дозо- и время-зависимый антипролиферативный эффект. Этот эффект был более выраженным в отношении клеток MCF7. Исследование также показало большое увеличение м-РНК, кодирующие молекулы IFN- β и TNF- α в этих клетках. Введение в культуру клеток антител против IFN- β заметно блокировало антипролиферативный эффект экстракта изучаемого растения, что доказывает участие в его механизме действия бета-интерферона. Учитывая, что бета-интерферон является одним из самых важных эндогенных белков, участвующих в противоопухолевой защите, увеличение экспрессии этого гена, по крайней мере частично, объясняет его противоопухолевый эффект. Результаты этого исследования также показывают эффективность использования метода анализа экспрессии в изучении механизма действия лекарственных растений [15]. Обнаружено, что механизм действия алкалоидов некоторых растений семейства бересклетовых (*Celastraceae*), применяемых в китайской народной медицине, опосредуется через гены семейства *c-myc*, которые участвуют в процессах пролиферации, дифференцировки и канцерогенеза, а также ген, кодирующий сигнальный белок NF-каппа, который является регулятором экспрессии многих генов, вовлеченных в процессы апоптоза и деления клеток [43]. В другом исследовании анализ с ДНК-чипом показал, что транскрипция генов, связанных с апоптозом, модифицируется в клетках PC12, под влиянием экстракта Гинкго билоба (*Ginkgo biloba*), что, вероятно, и опосредует механизм его цитостатического действия [19, 29]. Кроме того, этим же методом показано, что в подвергнутых воздействию экстракта Гинкго билоба опухолевых клетках молочной железы человека изменялась экспрессия генов, которые участвуют в регуляции клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки или апоптоза [10]. С помощью анализа геной экспрессии и RT-PCR-анализа были найдены лекарственные мишени действия водного экстракта

корня пиона. Так, водный экстракт корня пиона оказывает подавляющее воздействие на рост опухолевых клеток HerG2 и Her3B [17]. В нескольких аналогичных исследованиях показано, что 16 генов, участвующих в деградации ДНК, контроле клеточного цикла, связывании нуклеиновых кислот и фосфорилировании белков, изменились более чем в 5 раз под влиянием экстракта из растения *Scutellaria barbata* (*S. barbata*), произрастающего в южном Китае, широко используемого как противовоспалительное и мочегонное средство. Кроме того, некоторые исследования свидетельствуют, что экстракты *S. barbata* обладают ингибирующим влиянием на некоторые формы рака (печени, молочной железы, хорионэпителиома, опухоли пищеварительной системы). Однако механизм, лежащий в основе такой противоопухолевой активности, был неясен. Для его изучения использовали линию легочных опухолевых клеток A549. Результаты показали, что спиртовой экстракт *S. barbata* обладал выраженным цитотоксическим эффектом, реализуемым через апоптоз. Анализ показал, что экспрессия 16 генов, вовлеченных в повреждение ДНК, контроль клеточного цикла, связывание нуклеиновых кислот и фосфорилирование белка, изменялась более чем в 5 раз. Кроме того, было обнаружено его ингибирующее влияние на клетки, несущие рецепторы CD209 (родственные дендритным клеткам). Вероятно, именно эти механизмы лежат в основе противоопухолевого эффекта *S. barbata*. [41]. С помощью ДНК-чипа, содержащего 24 гена, связанных с клеточным циклом, было изучено антипролиферативное действие четырех лекарственных растений (*Radix Linderae*, *Hebra Artemisiae Annuae*, *Radix Ameliae*, *Radix Astragali*) на опухолевые клетки SMMC-7721. Полученные данные показали очевидное влияние изученных лекарственных растений на ключевые гены, регулирующие клеточный цикл [35]. Клинические испытания лекарственного растительного средства PC-SPES показали выраженный эффект у пациентов с поздними стадиями рака простаты. Лабораторные исследования и клиническое наблюдение позволяют предположить, что эффекты PC-SPES, по крайней мере частично, реализуются через его эстрогенную активность, хотя окончательно механизмы его действия оставались в значительной степени неясными. Использование анализа генетической экспрессии позволили определить, что PC-SPES изменил экспрессию 156 генов в клетках карциномы простаты LNCaP. Особенно показательным, что под его влиянием была снижена экспрессия генов, кодирующих альфа-бета- и тубулины и рецепторы андрогена. Таким образом, сравнение экспрессии генов до и после лечения показало ассоциацию активности PC-SPES с изменением экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла и клеточной структуры, а также их ответа на андрогены [4].

Ряд исследований показал эффективность применения метода анализа экспрессии генов с целью изучения механизма действия лекарственных растительных средств при сердечно-сосудистых заболеваниях. В экспериментальных моделях постинфарктной сердечной недостаточности (крысы) с использованием ДНК-чипа, содержащего 4096 генов, показано, что таковая коррелирует с изменением экспрессии большого количества генов, вовлеченных в энергетический метаболизм, связанных с пролиферацией кардиомиоцитов. Введение в рацион животных растительной пищевой добавки Q1 в течение 4 недель не только существенно улучшает сердечную функцию, но и модифицирует экспрессию указанных генов [42]. Изучение молекулярного механизма действия лигустриана, основного действующего компонента Любистока сычуаньского (*Ligusticum Chuanxiong*), также проводилось в отношении генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В культуре человеческих эндотелиальных клеток, полученных из пуповинной вены после 4-часовой обработки лигустрианом, увеличивалась экспрессия генов, регулирующих связывания кальция АТФазой, работу натриевых каналов и гена P450c11, кодирующего бета-гидроксилазу. В то же время снижалась

экспрессия гена аполипопротеина С-II. Эти результаты были подтверждены методом RT-PCR [20]. Использование ДНК-чипов, содержащих зонды, соответствующие генам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показало, что молекулярные механизмы действия сапонинов из корневища Анемаррены асфодоловидной (*Anemarrhena asphodeloides*) опосредуются влиянием на функции эндотелиальных клеток вен [21]. Другое аналогичное исследование продемонстрировало значительное подавление индуцируемой эндотелиальной экспрессии нового кардиорегуляторного гена с помощью экстракта виноградных косточек [2].

Показана возможность использования ДНК-чип-технологии в оценке механизма биологического действия лекарственных растительных средств и при ряде других заболеваний. Так, при использовании ДНК-чипа, содержащего зонды комплементарные крысиному геному, показано, что регулирующие влияние флавоноидов из Горянки крупночашечковой (*Epimedium macropetalum*) на иммунную систему старых крыс связано с восстановлением нарушенного равновесия генной экспрессии в лимфоидных клетках [7]. Технология анализа генной экспрессии была использована при изучении механизма действия комплексного лекарственного средства из растительного сырья VI-28, применяемого в традиционной китайской медицине для лечения больных СПИДом и гепатитом В. Показано, что под влиянием этого средства в лимфоидных клетках человека существенно увеличивается экспрессия генов IL-1, IL-1, IFN- γ и других белков, регулирующих иммунологическую функцию [24]. С помощью анализа экспрессии генов был изучен механизм действия хорошо известного иммуностимулирующего растения Эхинацея. Исследование показало, что экстракт корней или надземных частей этого растения изменяет экспрессию CD83 маркера на дендритных клетках человека, известных как специализированные антигенпрезентирующие клетки, запускающие механизм Т-клеточного иммунного ответа. Кроме того, под влиянием экстракта *E. purpurea* снижалась экспрессия генов, отвечающих за продукцию хемокинов (например, CCL3 и CCL8) и их рецепторов (например, CCR1 и CCR9). Экспрессия других генов, кодирующих белки CCL4 и CCL2, наоборот повышалась. Это исследование свидетельствует, что экстракты *E. purpurea* могут изменять дифференцировку дендритных клеток и экспрессию специфических иммунорегуляторных генов в них [34]. Целью другого исследования было доказать, что стимуляция регенерационных процессов в печени под влиянием лекарственного средства, содержащего Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi), коррелирует с экспрессией генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, а также "ранних генов", кодирующих ядерные белки, которые являются транскрипционными факторами и регулируют экспрессию других генов (*c-fos* и *c-tus*). Оказалось, что введение различных доз изучаемого лекарственного средства мышам BALB/c с 70% гепатектомией вызывает дозозависимые изменения экспрессии указанных генов. Эти эффекты коррелируют с сывороточным уровнем ИЛ-6 и пролиферативной активностью клеток печени [36]. Использование ДНК-чипа, содержащего 18816 генов, позволило выявить, что экспрессия 33 генов модифицируется при лечении растительными лекарственными средствами почечной недостаточности, что коррелирует с клиническим эффектом и может быть индикатором эффективности применяемого лечения [23]. На экспериментальных моделях был показан механизм действия растительных гликозидов при восстановлении пространственной памяти мышей, страдающих от мозговой ишемии. Под их влиянием было отмечено существенное увеличение экспрессии генов, регулирующих клеточный цикл, сигнальную трансдукцию и др. Чтобы показать механизм восстановления пространственной памяти мышей, страдающих от мозговой ишемии под влиянием растительных гликозидов, был использован ДНК-чип, содержащий 1176 известных генов. Показано, что патологический процесс

в ишемизированном мозге мышей связан с изменением экспрессии около 100 генов, включая гены, регулирующие клеточный цикл и принимающие участие в трансдукции сигналов и факторов транскрипции в нервных клетках. Дозозависимый эффект от введения гликозидов показал, что сокращение объема некротизированной зоны связано, примерно, с двукратным изменением экспрессии этих генов [37]. Эффективность использования ДНК-чипов установлена при изучении механизма противовоспалительного действия стандартизованного экстракта Босвеллии (*Boswellia serrata*) [26], нейропротективного действия экстракта из листьев *Ginkgo biloba* [40], метаболической активности тритерпеновых компонентов, полученных из тропического растения Сентелла азиатская (*Centella asiatica*) [8].

Кроме изучения механизма фармакологического действия лекарственных средств, оценка генетического профиля может быть полезной для определения индивидуальной, расовой и популяционной чувствительности к действию лекарственного средства, а также преодолению лекарственной резистентности или индивидуальной непереносимости на отдельные лекарственные средства, выявления генов, отвечающих за чувствительность или устойчивость к препарату, и выделения пациентов, применение лекарственного средства у которых будет наиболее эффективно (фармакогеномика). Это особенно важно при использовании многокомпонентных лекарственных средств, получаемых в том числе и из лекарственного растительного сырья. Так, ДНК-чипы могут быть использованы для прогнозирования эффективности препарата у отдельных пациентов и полезны для индивидуального подбора его дозы и длительности использования. В отношении лекарственных растительных средств такое исследование было сделано с использованием зондов, ассоциированных с генами, кодирующими белки, которые регулируют артериальное давление. Такой подход оказался достаточно эффективным при оценке индивидуального ответа на растительные антигипертензивные препараты. Так, использование панели, содержащей 74 нуклеотидные последовательности, кодирующие 25 генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, показало возможность прогнозирования реакции пациентов на прием лекарственных средств [22].

В токсикологических исследованиях оценка экспрессии генов и сопоставление ее с известными данными может быть инструментом скрининга токсичных свойств новых химических соединений, предлагаемых в качестве лекарственных средств [1, 38]. Изменение экспрессии генов, например, регулирующих процессы апоптоза, связанных с ответом на повреждение ДНК или стрессорные реакции, принимающих участие в процессах детоксикации или некоторых генов, обеспечивающих процессы гликолиза, биосинтеза аминокислот и нуклеотидов, катаболизм белков — т.н. «housekeeping genes» (бета-актин, GAD67, циклофилин А и т.п.) под влиянием изучаемого вещества, как правило, коррелирует с его системной токсичностью. Это подтверждается несколькими исследованиями с ДНК-чипом, содержащим нуклеотидные последовательности, комплементарные более чем 12000 человеческим генам, ассоциированным с проявлением токсического действия к большому числу токсинов [25]. Известно, что прием лекарственных растительных средств может маскировать, усиливать или ослаблять эффект других лекарственных средств, используемых в комбинации. Механизм и результат такого взаимодействия вполне может быть предсказан при помощи ДНК-чипа [10, 11].

Заключение

Традиционно исследование лекарственного средства было сосредоточено на оценке его действия на один или несколько клеточных субстратов. В то же время в патогенезе любого заболевания могут быть задействованы десятки белков. Поэтому при создании новых лекарственных средств следует

выбирать такие химические соединения или их комбинации, которые блокируют максимально возможное количество патологических изменений на клеточном или системном уровне. Во многих случаях такие удачные комбинации созданы природой в виде лекарственных растений. Однако они могут содержать очень большое количество химических веществ, которые не всегда действуют синергично. В силу поликомпонентности лекарственных растительных средств оценка их свойств традиционными методами достаточно сложна и не всегда объективна. Современным подходом решения этих проблем является анализ экспрессии генов с помощью ДНК-чипа. Это стало возможным благодаря изучению структуры геновой экспрессии и ее динамики на различных стадиях развития заболевания. Таким образом, формирование базы данных биомаркеров нормального и патологического состояния человека помогает не только в оценке развития заболевания, его прогнозе, но и дает возможность оценить эффективность применения лекарственного вещества или комбинации таковых.

С другой стороны, анализ экспрессии генов может быть полезен для формирования необходимой биологической активности лекарственного средства из растительного сырья путем экстракции некоторых соединений или, наоборот, добавлением в композицию других компонентов, обладающих однонаправленным эффектом, но, возможно, опосредованными другими биохимическими механизмами. Представленные данные показывают, что анализ экспрессии генов может быть использован для создания оптимальной композиции лекарственных растений, обеспечивающей ее адекватную фармакодинамику. Этот подход может быть полезен и для идентификации активных компонентов, дальнейшее выделение или синтез которых может быть путем создания новых лекарственных средств.

В области фармакогеномики с помощью ДНК-чипов возможен индивидуальный подбор максимально эффективных лекарственных средств или выделения групповых признаков, определяющих подбор оптимального препарата.

Скрининг экспрессии генов, отвечающих за токсические эффекты, может быть эффективен для прогнозирования побочных эффектов, связанных с наличием в лекарственном растительном средстве некоторых компонентов, определение и элиминация которых из состава препарата, может снизить проявление его токсических свойств.

Анализ экспрессии видоспецифичных генов с помощью ДНК-чипа может быть важным инструментом идентификации растительного сырья, применяемого для производства лекарственных средств. Особенно информативным этот метод является при дифференциации близкородственных или морфологически сходных видов. Он также может быть полезен для идентификации высушенного или частично обработанного сырья, когда морфологическая идентификация его невозможна. Преимуществом описываемой технологии является не только точность результатов, но также ее скорость и невысокая стоимость по сравнению с традиционными аналитическими методами. Следует отметить, что подтверждение качества лекарственных растительных средств и нутрицевтиков с помощью анализа геновой экспрессии позволит значительно увеличить их качество и, соответственно, коммерческую выгоду для производителей. С другой стороны, стандартизация и официальное признание этого метода национальными регуляторными организациями будет важным инструментом борьбы с некачественной и фальсифицированной продукцией.

Таким образом, ДНК-чипы являются новой и эффективной стратегией для полной оценки экспрессии генов, которая может быть полезна при создании новых лекарственных средств из растительного сырья. Однако ряд проблем в некоторых случаях может ограничивать использование ДНК-чипов для этих целей. Прежде всего, это отсутствие полных баз

данных об экспрессии специфичных генов в изучаемых видах лекарственного растительного сырья. Формирование банков генов лекарственных растений, произрастающих в различных регионах, и формализация полученных данных, безусловно, являются необходимой задачей, без которой невозможна оценка результатов, получаемых в отдельных экспериментах. Важным шагом в этом направлении является международный проект Consortium for the Barcode of Life (CBOL), содержательной частью которого является формирование базы данных, содержащих генетические штрих-коды (видоспецифичную последовательность ДНК) животных и лекарственных растений. Другой стороной этой же задачи является создание ДНК-чипов со специфичными для исследуемых видов олигонуклеотидами. Оценка фармакодинамики лекарственных растительных средств с помощью ДНК-чипов ограничивается наличием доказанных маркеров патологии на уровне экспрессии генов. Поэтому большую роль в разработке ДНК-чипов играют биоинформатика и статистические данные. Так, только результаты многих экспериментов могут быть доказательной базой связи экспрессии того или иного гена с определенным заболеванием или патологическим состоянием.

Другие проблемы использования ДНК-чипов связаны с их чувствительностью, а также точностью, специфичностью и воспроизводимостью результатов, получаемых с их применением. Хотя чувствительность этого метода достаточно высока, она может колебаться от одной до десятков копий м-РНК на клетку, что в некоторых случаях может иметь существенное значение. Несмотря на то, что абсолютная оценка уровня транскрипции с использованием описываемого метода невозможна, текущие возможности позволяют достаточно точно оценить уровень экспрессии генов, когда он существенно превышает чувствительность метода. Недостаточная специфичность метода может зависеть от низкой специфичности к-ДНК зондов, а иногда встречающиеся проблемы с воспроизводимостью данных в основном связаны с использованием различных технологических платформ [30]. Поэтому, несмотря на то, что микрочипы ДНК обладают огромным потенциалом для применения в фармакогнозии, фармакодинамике и фармако- и токсикогеномике, они все еще находятся на стадии исследования и нуждаются в верификации другими стандартными методами.

Другой фактор, лимитирующий применение микрочипов, — это стоимость технологии. Стоимость таких чипов может быть небольшой только при их массовом производстве. Одним из технологических процессов изготовления ДНК-чипов является применение разработанных для нужд микроэлектроники литографических технологий с использованием ультрафиолетового излучения. Такая технология позволяет синтезировать олигонуклеотиды непосредственно на поверхности чипа. Недостатком этой технологии является необходимость литографических масок, что ограничивает возможность синтеза этих чипов рамками крупных фирм. Последним достижением в данной области стала разработка технологии, позволяющей обойтись без литографических масок. Это делает синтез чипов с плотностью олигонуклеотидов любой заданной последовательности, превышающей 1 000 000 на 1 см², доступным любой лаборатории.

Таким образом, при решении вопроса создания стандартизированных, чувствительных и воспроизводимых платформ ДНК-чипов, баз данных и методов регистрации оцениваемых экспрессионных профилей, микрочипы ДНК можно будет использовать в исследовании лекарственных растительных средств как стандартную методику. В то же время, несмотря на огромный потенциал технологии микрочипов, важность биологических исследований в культурах клеток и экспериментов *in vivo* остается по-прежнему большой. Поэтому стратегия создания новых лекарственных средств с использованием растительного сырья должна интегрировать как традиционные, так и современные, основанные на

молекулярных технологиях методы для получения необходимых доказательств эффективности, безопасности и качества лекарственных средств из растительного сырья.

Литература

1. Amin R.P., Hamadeh H.K., Bushel P.R. et al. // *Toxicology*. - 2002. - P. 181, 555-563.
2. Barret J.C., Kawasaki E.S. // *Drug. Discov. Today*. - 2003. - №8. - P. 134-141.
3. Bagchi D., Sen C.K., Ray S.D., Das D.K., Bagchi M., Preuss H.G. et al. // *Mutat Res.* - 2003. - P. 523-524., 87-97.
4. Bonham M., Arnold H., Montgomery B., Nelson P.S. // *Cancer Res.* - 2002. - Vol. 62. - P. 3920-3924.
5. Carles M., Cheung M.K., Moganti S. et al. // *Planta Med.* - 2005. - Vol. 71. - P. 580-584.
6. Chan K. // *Chemosphere*. - 2003. - Vol. 52. - P. 1361-1371.
7. Chen Y, Shen Z. Y, Chen W.H. // *Zhongguo ZhongXi YiJie He Za Zhi*. - 2004. - Vol. 24. - P. 59-62 [Chinese].
8. Coldren C.D., Hashim P., Ali J.M. et al. // *Planta Med.* 2003. - Vol. 69. - P. 725-732.
9. Coxeter P.D., McLachlan A.J., Duke C.C., Roufogalis B.D. // *Curr Med Chem*. - 2004. - № 11. - P. 1513-1525.
10. De Feudis F. V, Papadopoulos V, Drieu K. // *Fundam Clin Pharmacol*. - 2003. - №17. - P. 405-417.
11. Fugh-Berman A. // *Lancet*. - 2000. - P. 355, 134-138.
12. Hacia J.G., Collins F.S. // *J/ Med. Genet*. - 1999. - Vol. 36. - P. 730-736.
13. Hara A., Iizuka N, Hamamoto Y. Et al. // *Life Sci*. - 2005. - № 15-77(9). - P. 991-1002.
14. Iizuka N, Oka M., Yamamoto K. et al. // *Int. J. Cancer*. 2003. - Vol. 107. - P. 666-672.
15. Kang J.X., Liu J., Wang J. et al. // *Carcinogenesis*. - 2005. - Vol. 26, № 11. - P. 1934-1939.
16. Ko S.Y., Lin S.C., Chang K.W. et al. // *J. Oral. Pathol. Med*. - 2003. - Vol. 32. - P. 399-407.
17. Lee S.M., Li M.L., et al. // *Life Sci*. - 2002. - Vol. 71. - P. 267-2277.
18. Li T., Wang J., Lu Z. Chien-Shiung Wu. // *J. Biochem. Biophys. Methods*. - 2005. - Vol. 28; 62, № 2. - P. 111-123.
19. Li W., Pretner E., et al. // *Cell. Mol. Biol*. - Vol. 48. - P. 55-662.
20. Li Z., Li D., Huang J. Et al. // *Pol. J. Pharmacol*. - 2004. - Vol. 56, № 4. - P. 427-433.
21. Li Z.S., Li D.L., Huang et al. // *Yao Xue Bao*. - Vol. 38. - P. 496-500 [Chinese].
22. Liljedahl U., Karlsson J., Melhusetal. // *Pharmacogenetics*. - 2003. - № 13. - P. 7-17.
23. Pan L., Wang M., Wang J.G. et al. // *Am. J. Chin. Med*. - 2006. - Vol. 34, № 3. - P. 387-400.
24. Pan-Hammarstrom Q., Wen S., Hammarstrom L. // *J. Interferon. Cytokine Res*. - 2006. - Vol. 26, № 9. - P. 628-636.
25. Pennie W.D. // *Toxicology*. - 2002. - P. 181-182; 551-554.
26. Roy S., Khanna S, Shah H. et al. // *DNA Cell Biol*. - 2005. - Vol. 24. - P. 244-255.
27. Schena M., Shalon D., Davis R.W., Brown P.O. // *Science*. - 1995. - P. 270, 467-470.
28. Sinibaldi R. // *Drug. Discov. World*. - 2003. - № 5. - P. 37-43.
29. Smith J.Y., Burdick A.J., Golik P. et al. // *Cell. Mol. Biol*. - 2002. - Vol. 48. - P. 699-707.
30. Sorin Draghici, Purvesh Khatri, Aron C. // *Eklund, Zoltan Szallasi Reliability and reproducibility issues DNA microarray measurements Trends in Genetics*. - 2006. - № 22 (2). - P. 101-109.
31. Southern E.M., // *J. Mol. Biol*. - 1975. - Vol. 98, № 3. - P. 503-517
32. Tsai W.C., Tsai S. T., Ko J. Y. et al. // *Oral Oncol*. - 2004. - Vol. 40. - P. 418-426.
33. Tsoi P. Y, Wu H.S., Wong M.S. et al. // *Acta Pharm Sin*. - 2003. - №4. - P. 185 - 190.
34. Wang C.Y., Chiao M.T., Yen P.J. et al. // *Genomics*. - 2006. - Vol. 88, N9 6. - P. 801-808.
35. Wang G.L., Chen C.B., Gao J.M. et al. // *Molecular Cytogenetics Lab, Nankai University, Tianjin 300071, China*.
36. Wang J. Y, Chiu J.H, Tsai T.H. et al. // *Int. J. Mol. Med*. - 2005. - Vol. 16, № 2. - P. 221-231.
37. Wang Z., Du Q., Wang F. et al. // *J. Neurochem*. - 2004. - Vol. 88. - P. 1406-1415.
38. Waring J/F/ Gum R, Morfitt D. et al. // *Toxicology*. - 2002. - Vol. 181. - P. 537-550.
39. Warude D., Chavan P., Kalpana J., Patwardhan B., *Plant Mol. // Biol. Rep*. - 2003. - Vol. 21. - P. 1.
40. Watanabe C.M., Wolfram S., Ader P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 2001. - №9. - P. 6577-6580.
41. Yin X, Zhou J., Jie C. Et al. // *Life Sci*. - 2004. - Vol. 75. - P. 2233-2244.
42. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. - 2005. - Vol. 25, № 1. - P. 45-48.
43. Zhuang W.J., Fong C.C., Cao J. et al. // *Hutch Phytomedicine*. - 2004. - № 11. - P. 295-302.

Большие проблемы малого таза

А.Ф. Лазарев, Ю.С. Костенко
ФГУ «ЦИТО» им. Н.Н. Приорова

Механические повреждения тазового кольца вследствие дорожно-транспортных происшествий встречаются не только в зрелом возрасте, но и у детей. Несмотря на успехи в лечении сочетанных повреждений тазового кольца, встречаются редкие деформации, специфичностью которых являются: проявление в отдаленные сроки после травмы и отсутствие связи с функцией опорно-двигательной системы.

Неправильно сросшиеся в детском возрасте повреждения переднего полукольца таза и лобкового симфиза, как правило, не нарушают функцию таза и не сказываются на локомоторной функции в целом. Однако грубые нарушения анатомии в области сочленения лобковых костей могут препятствовать реализации сексуальной функции у девушек за счет сужения входа во влагалище. Таким образом, гинекологическая проблема переходит в разряд ортопедической и требует хирургической коррекции.

В доступной литературе мы не встретили описания способов решения данной проблемы.

Под нашим наблюдением находилось 3 пациентки с остеогенной стриктурой входа во влагалище различной этиологии.

Пациентка С, 25 лет. Поступила в 1-е травматолого-ортопедическое отделение ФГУ ЦИТО в 1994г., через 17 лет после автодорожной травмы, с жалобами на невозможность выполнения полового акта.

Травма в восьмилетнем возрасте в 1977 г., в результате ДТП (сбита автобусом) получила тяжелую сочетанную травму с множественными переломами костей таза, повреждениями промежности и прямой кишки. Лечилась оперативно — шов лонного сочленения провололочной нитью и наложение противоестественного заднего прохода с последующим наложением колоректального анастомоза. В результате лечения полное восстановление функции кишечника и непрерывности тазового кольца. В дальнейшем росла и развивалась в соответствии с возрастом. Жалоб не предъявляла.

В 1991г. вышла замуж, тогда появились проблемы с реализацией сексуальной функции.

При обследовании выявлен синостоз лобковых костей, утолщение последнего в переднезаднем размере, уменьшение угла, образованного восходящими ветвями седалищных костей, до 750 (норма до 1200) — рис. 1. Со стороны опорно-двигательного аппарата- локомоторных нарушений не выявлено, походка не изменена. При вагинальном исследовании отмечается сужение входа во влагалище, пропускает ногтевую фалангу указательного пальца (около 1см).

С целью коррекции выполнена резекция восходящих ветвей седалищных костей с сохранением синостоза ветвей лонных костей. Достигнуто расширение входа во влагалище до 4см. Послеоперационное течение гладкое. При дальнейшем наблюдении жалоб не отмечает, имеет ребенка 5 лет, родоразрешение путем кесарева сечения. Контрольный осмотр через 12 лет, нарушений со стороны опорно-двигательной системы нет, локомоторная функция не нарушена. На контрольных Ro-граммах достигнутое взаимоотношение костей без изменений, остеофитов и оссификатов не выявлено (рис. 2). В интимной жизни затруднений не отмечает.



Прямая проекция Кaudальная проекция

Рис. 2.

Пациентка М., 16 лет. В девятилетнем возрасте, 1994 г., в результате дорожно-транспортного происшествия были получены переломы седалищной кости справа и лонной кости слева, разрыв уретры. Лечение переломов костей таза — консервативное, разрывов уретры — оперативное с положительным эффектом. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Через 7 лет после травмы появились жалобы, связанные с неудачной попыткой начать половую жизнь. В 2003 году обратилась в ФГУ ЦИТО.

При обследовании нарушений опорно-двигательной системы и локомоторных функций не выявлено. Рентгенологически (рис. 3) синостоз лобковых костей с резким увеличением переднезаднего размера и уменьшение угла, образованного восходящими ветвями седалищных костей, до 600 (норма до 1200). При вагинальном исследовании отмечается резкое сужение входа во влагалище, пропускает ногтевую фалангу указательного пальца (около 1 см).

Проведена моделирующая резекция лобковых костей с формированием межлобкового диастаза (до 1 см), нейлонопластика связок лобкового симфиза, резекция восходящих ветвей седалищных костей с формированием диастаза до 5 см, металлодез реконструктивной пластиной LCP. Послеоперационное течение гладкое с полным восстановлением тазового кольца.

За период последующего трехлетнего наблюдения жалоб не предъявляла, затруднений в интимной жизни не отмечает, вышла замуж.

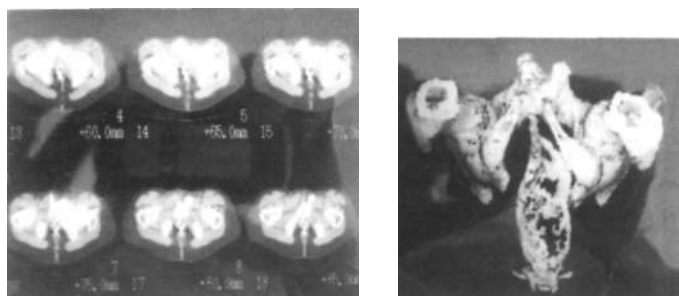
Подобные сексуальные затруднения могут быть следствием деформаций скелета на фоне системной патологии.

Пациентка Г., 25 лет. Поступила в ФГУ ЦИТО в 2006 году с жалобами на проблемы в сексуальной жизни. С 15-летнего возраста



Прямая проекция

Кaudальная проекция



КТ таза, реконструкция

Рис. 1.



Рентгенограммы до операции



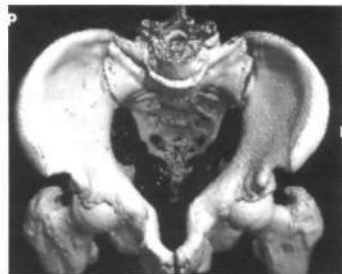
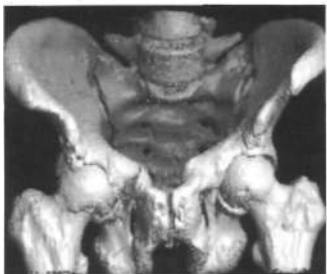
Рентгенограммы после операции

Рис. 3.

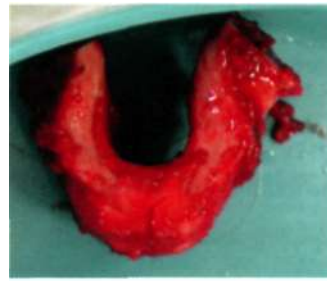
отмечает нарастающую слабость, резкие боли в тазобедренных суставах, позвоночнике, затем выраженные нарушения походки (ходила при помощи костылей), нарастала кифотическая деформация грудного отдела позвоночника, бочкообразная деформация грудной клетки. Пациентка лечилась консервативно по месту жительства. Выявлены в динамике нарастающие деформации костей таза, плакиспондилит тел позвонков, перестроечные переломы лонных и седалищных костей. В 2000 году диагностирована гипофосфатемическая форма остеомаляции, проведена консервативная терапия, направленная на лечение данного патологического состояния, на фоне которой улучшились биохимические показатели крови, прекратилась нарастать деформация костей скелета. Стабилизация состояния на фоне лечения отмечается последние пять лет. При обследовании нарушений опорно-двигательной системы и локомоторных функций нет. Рентгенологически (рис. 4) синостоз лобковых костей с резким увеличением переднезаднего размера и уменьшением угла, образованного восходящими ветвями седалищных костей, до 400 (норма до 1200). При вагинальном исследовании отмечается резкое сужение входа во



Рентгенография костей таза обзорная и каудальная проекции



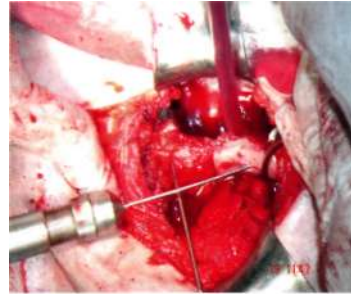
КТ таза, мультипланарная реконструкция



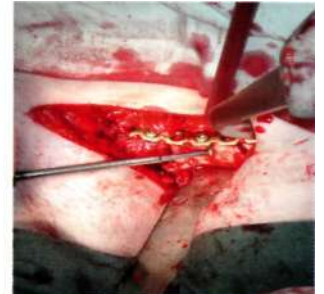
Резецированный лобковый симфиз



Формирование аутотрансплантата



Фиксация тазовой пластиной АО



Рентгенограммы после операции

Рис. 4.

влагище, пропускает ногтевую фалангу указательного пальца (около 1 см).

Пациентке выполнена резекция лобковых и седалищных костей с учетом сохранности лобкового симфиза, сформирован аутотрансплантат, который уложен в межлобковое пространство, произведена фиксация тазовой пластиной АО. Послеоперационное течение гладкое с полным восстановлением тазового кольца, влагище пропускает 3 пальца (до 5 см).

Заключение

В редких случаях восстановление непрерывности тазового кольца в переднем отделе после оперативного и консервативного лечения может сопровождаться стабильными деформациями, нарушающими анатомию и функцию малого таза. Остеогенные стриктуры входа во влагище могут значительно затруднять нормальную сексуальную жизнь у девушек.

Патологический синостоз лобковых костей вызывает большие проблемы малого таза, требующие хирургической коррекции. Костно-пластические операции на тазовом кольце можно рассматривать как метод выбора оперативного лечения с положительным долгосрочным прогнозом.

Литература

1. Соколов Б.А., Шеткин В.А., Якимов С.А. и др. Анализ отдаленных результатов консервативного лечения переломов костей и разрывов сочленений таза. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 1999. — №4. — С. 29—33.

Влияние вертебропластики на прочностные характеристики тел позвонков (экспериментальное исследование)

А.К. Морозов, Е.В. Огарёв, Н.С. Гаврюшенко
ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова»

В настоящее время в клинике травматологии-ортопедии все более широкое применение получает метод пункционной вертебропластики для лечения больных с разнообразными поражениями тел позвонков на почве остеопороза, травмы, опухолевого процесса [2, 3, 4, 8]. Считается, что пункционная вертебропластика (перкутанная цементопластика, перкутанная вертебропластика, транспедикулярная вертебропластика) является малоинвазивным методом обеспечения стабилизации и консолидации поврежденных тел позвонков с использованием костного цемента.

Смысл вмешательства заключается во введении костного цемента в тело пораженного позвонка, в результате чего полужидкий цемент распространяется по губчатой костной ткани и по мере полимеризации костного цемента обеспечивается укрепление пораженного позвонка и предупреждение развития компрессионного перелома. Считается, что введение стабилизирующего агента в тело позвонка приводит к значительному снижению выраженности болевого синдрома в 80–90% случаев [3, 4, 8].

По некоторым данным, чрескожная вертебропластика в 1,5–4% случаев может приводить к возникновению ряда осложнений: компрессии спинного мозга и его корешков вследствие утечки цемента в позвонковый канал, переломов ребер и отростков позвонка, эмболии цементом легочной артерии, кровотечения и др. Возможно, возникновение этих осложнений связано с неправильной техникой выполнения вертебропластики, методике которой мы попытались оптимизировать в эксперименте.

Вместе с тем в литературе практически нет данных экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность транскutánной вертебропластики. Поэтому, чтобы объективно определить значение чрескожной вертебропластики для стабилизации тел позвонков в норме и при патологии (остеопорозе), нами было проведено настоящее исследование.

Целью настоящего исследования было изучение прочностных характеристик тел позвонков в норме и при остеопорозе до и после вертебропластики в корреляционной связи с лучевыми методами диагностики в эксперименте.

Материал и методы исследования

В качестве объектов исследования использовались секционные комплексы груднопоясничного отдела позвоночника. Всего было исследовано 45 препаратов. Возраст кадавров колебался от 36 до 100 лет (средний возраст составил 68,5 года). На первом этапе производилась обзорная рентгенография, компьютерная томография, денситометрия для оценки состояния позвоночного сегмента.

Поскольку прочность опорных структур скелета во многом определяется состояние костной ткани, для более точной оценки эффективности вертебропластики нами были изучены прочностные характеристики тел позвонков и позвоночных сегментов в норме, при остеопении и остеопорозе. Ведущее значение имело определение минеральной плотности кости

(МПК) поясничных позвонков методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). DEXA выполнялась на аппарате LUNAR-Prodigy (USA). Согласно рекомендациям ВОЗ, сравнение производилось по пиковой плотности костной массы (Т-масштаб). При этом значения $+1$ S.D. (стандартных отклонений) расценивались как норма; значения, отклоняющиеся более чем на -1 S.D., но менее чем на $-2,5$ S.D., классифицировались как остеопения; значения с отклонением более чем на $-2,5$ S.D. — как остеопороз и при наличии компрессионного перелома хотя бы одного из позвонков — как тяжелая форма остеопороза [1].

Таким образом, нами были исследованы 14 секционных препаратов с нормой, 16 препаратов с остеопенией и 15 препаратов с остеопорозом (из них компрессионные переломы позвонков встретились в 4 случаях). Данные денситометрии соотносились с результатами обзорной рентгенографии и компьютерной томографии.

Далее определялись прочностные характеристики тел позвонков и позвоночных сегментов с помощью универсальной испытательной машины «ZWICK-1464». Предварительно анатомические препараты очищались от мягких тканей: при проведении эксперимента на телах отдельных позвонков с замыкательных пластинок полностью удалялись межпозвонковые диски; при исследовании целых позвоночных сегментов в местах контакта анатомического препарата с деталями машины удалялись остатки *disci intervertebrales* и паравертебральные мышцы, но с сохранением всех связочных структур между позвонками. Во время проведения эксперимента определялись: предел прочности (в Н) тел позвонков и позвоночных сегментов, удельная прочность (в МПа, $1 \text{ МПа} = 1 \text{ Н/мм}^2$), область упругих и пластических деформаций. Точность определения показателей силы и деформаций находятся в пределах $\pm 1\%$. Скорость нагружения составляла 15 мм/мин. Использовался датчик силы 10 000 Н. Эксперименты проводились при комнатной температуре в испытательной лаборатории ЦИТО.

Вертебропластика выполнялась следующим образом: после удаления мягких тканей в тело позвонка транспедикулярно с помощью специального устройства (для создания высокого давления) через иглу диаметром 2–3 мм вводился костный цемент «Surgical simplex» в количестве 2–12 мл. Далее для полной полимеризации анатомические препараты оставались при комнатной температуре на одни сутки, после чего производились испытания на машине ЦВИК. После определения прочностных характеристик с целью описания полученных повреждений повторно выполнялись обзорная рентгенография и компьютерная томография с последующим проведением механорентгенологических сопоставлений.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении прочностных характеристик тел позвонков на уровне $T_{v1}-L_v$ было установлено, что предел прочности вышележащего позвонка постепенно увеличивается к после-

дующему нижележащему с шагом у грудных позвонков 100-150 Н, а у поясничных — 500-1000 Н. Однако удельная прочность тел позвонков в грудном отделе практически в 1,5–2 раза была выше, чем в поясничном.

В результате проведенного исследования была определена четкая зависимость прочностных характеристик тел позвонков от минеральной плотности костной ткани. Так предел прочности тела L_{IV} позвонка в группе препаратов с нормальной МПК составил в среднем около 8700 Н. Удельная прочность в данной возрастной группе равнялась 6,8 МПа (Н/мм²). В группе с остеопенией они составили 6,3 МПа и 6125 Н, а в группе с остеопорозом — 1,7 МПа и 2275 Н соответственно.

Область упругих (обратимых) деформаций сохраняется при компрессии тела позвонка на 15% от исходной его высоты (3–4 мм в абсолютных величинах). Это было характерно как для группы с нормальной МПК, так и для групп с остеопенией и остеопорозом. Предел прочности тела позвонка наступает при дальнейшей компрессии до 20%, после чего сила сопротивления сжатию несколько уменьшается и остается примерно постоянной до компрессии тела позвонка на 50–60%.

Испытания на позвоночных сегментах показали, что задние опорные структуры не оказывают заметного стабилизирующего влияния на тела позвонков. Во всех исследуемых группах в первую очередь происходило разрушение тел позвонков. Компрессия при этом составляла от 7,5 до 11% (6–12 мм в абсолютных величинах) от первоначальной высоты сегмента и лишь когда она достигала 25% отметки начиналось разрушение задних опорных структур.

Вопреки ожиданиям, нам удалось установить, что пункционная вертебропластика не повышает предела прочности и удельную прочность тела позвонка, и не предотвращает тем самым возникновение компрессионного перелома. Как показали проведенные эксперименты, после введения костного цемента в тело позвонка и его полной полимеризации, предел прочности сопоставим с данными исследований на секционных препаратах, где вертебропластика не выполнялась. Различия заключались в следующем: в первой группе, где костный цемент не вводился, после начала разрушения тела позвонка сила сопротивления сжатию несколько уменьшалась и оставалась примерно постоянной. Во второй группе, где вертебропластика на препаратах выполнялась, при компрессии тела позвонка на 50% сила сопротивления сжатию резко возрастала в 5–8 раз, что и препятствовало дальнейшей компрессии тела позвонка. Это наблюдение не должно казаться парадоксальным, поскольку введение костного цемента в тело позвонка, с одной стороны, не предотвращает возникновение компрессионного перелома, но, с другой стороны, препятствует дальнейшей его компрессии. Этот значимый момент напрямую зависит от того, насколько хорошо губчатая кость тела позвонка заполнена костным цементом.

Во время выполнения настоящего исследования было установлено, что существенное значение для лучшего наполнения тела позвонка костным цементом является его консистенция в момент введения. Было отмечено, что при введении костного цемента сразу после смешивания компонентов (переход фазы смешивания в фазу склеивания) удержать его в теле позвонка не представляется возможным, так как происходит вытекание последнего наружу. Чтобы этого избежать, необходимо дожидаться потери текучести цемента и превращения массы его в пастообразное состояние (рабочая фаза). При этом вводимый костный цемент остается в теле позвонка, вытесняя оттуда жидкую кровь и костный мозг. Таким образом, мы согласны с мнением ряда авторов [2, 4, 8], что для вертебропластики следует использовать костные цементы высокой вязкости.

Очень важным моментом является определение количества костного цемента, необходимого для введения в тело позвонка. Здесь существенная роль принадлежит лучевым методам диагностики, которые позволяют определить либо объем очага, если речь идет об опухолевом процессе, либо объем тела позвонка,

если вертебропластика будет выполнена для стабилизации тела позвонка при остеопорозе. По данным литературы известно, что при остеопорозе возможно введение костного цемента в объеме до половины от объема тела позвонка [6].

Экспериментальным путем мы установили, что объем тел нижнегрудных позвонков у лиц средней комплекции колеблется от 10 до 14 см³, а поясничных — от 25 до 36 см³. Для полного заполнения губчатой костной ткани тела позвонка с помощью специального устройства мы вводили в нижнегрудные позвонки не менее 4–5 мл костного цемента, а в поясничные — до 6–12 мл (при этом костный цемент оставался в теле позвонка).

Испытания, проведенные на целых позвоночных сегментах L_1 – L_{11} , показали, что введение в тела позвонков небольшого количества костного цемента (2–3 мл) не оказывает никакого стабилизирующего эффекта, поскольку разрушение его опорных структур, как и в случаях, где вертебропластика не производилась. Иная картина наблюдалась там, где мы добивались более плотного заполнения тел позвонков, когда вводилось от 6 до 12 мл костного цемента. При компрессии позвоночного сегмента в этом случае на 25% от его первоначальной высоты даже при наличии выраженного остеопороза, когда потеря МПК составляла 4 S.D. (стандартных отклонений), сила сопротивления сжатию достигала значения 12 000 Н, то есть около 1200 кг.

Ниже приводим пример (препарат 35).

Женщина, 74 лет. По данным обзорной рентгенографии отмечают типичные признаки остеопороза (повышение рентгенопрозрачности костной ткани, подчеркнутость замыкательных пластинок, усиление вертикальной исчерченности и др.). По данным денситометрии потеря МПК —4,1 S.D., что расценивается как выраженный остеопороз. Предел прочности L_{IV} позвонка составил 2380 Н (в среднем в группе с остеопорозом — 2275 Н). После выполнения вертебропластики (в тела позвонков введено по 6–8 мл костного цемента) при компрессии сегмента на 25% его первоначальной высоты сила сопротивления сжатию составила 12 000 Н (около 1200 кг), в то время как в контрольной группе (где вертебропластика не выполнялась) она не превышала 2400 Н.

Таким образом, проведенное исследование позволило объективно оценить возможности пункционной вертебропластики, оптимизировать методику ее выполнения с целью повышения ее эффективности.

Выводы

1. Пункционная вертебропластика не повышает предела прочности и удельную прочность тел позвонков и не предотвращает тем самым возникновение компрессионного перелома.
2. Стабилизирующий эффект вертебропластики заключается в значительном увеличении силы сопротивления сжатию при компрессии более 20%, препятствующей дальнейшей компрессии тела позвонка.
3. Чрескожная вертебропластика позволяет стабилизировать тела позвонков лишь при достаточном заполнении спонгиозной костной ткани костным цементом, когда в тела нижнегрудных позвонков вводится не менее 4–5 мл, а в поясничные 6–8 мл костного цемента.

Литература

1. Бурдигина Н.В. Минеральная плотность костной ткани по данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (in vivo) у жителей городов Москвы и Обнинска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
2. Педаченко Е.Г., Куцаев С.В. // Украинський нейрохірургічний журнал. — 2001. — №4. — С. 24–31.
3. Gotten A., Dewatre F., Cortet B. et al. // Radiology. - 1996. - Vol. 200. - P. 525-530.
4. Cyteval C, Sarrabere M.P., Roux J.O. et al. // American Journal of Roentgenology. - 1999. - Vol. - P. 1685-1690.
5. Deramond H., Depriester C, Galibert P, Le Gars D. // Radiologic Clinics of North America. - 1998. - Vol. 36. - P. 533-546.

6. Heini P.F., Berlemann U., Kaufmann M. et al. // *Eur. Spine J.* - 2001. - Vol. 10, №2. - P. 164-171.
7. Jasper L.E., Deramond H., Mathis J.M. et al. // *Bone.* - 1999. - Vol. 25. - P. 27-29.
8. Jensen M.E., Evans A.J., Mathis J.M. // *American Journal of Neuroradiology.* - 1997. - Vol. 15. - P. 1897-1904.
9. Kuiper J. W., C. van Kuijk, Grashuis J.L. et al. // *Osteoporosis Int.* - 1996. - Vol. 6. - P. 25-30.

Новый подход в лечении нестабильных оскольчатых переломов проксимального отдела плечевой кости

А.Ф. Лазарев, Э.И. Солод, В.Н. Харьков
ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова»

Повреждения верхней конечности составляют до 6,6% от всех травм опорно-двигательной системы [14, 23, 3]. Переломы проксимального отдела плечевой кости наблюдаются в 45 % от переломов плечевой кости, а у лиц старше 40 лет достигают 76 % и по медико-социальной значимости занимают второе место после переломов шейки бедра [15].

Особую группу составляют нестабильные трех- и четырехфрагментарные переломы (здесь и далее по классификации Neer С.С.) [24, 25]. Данные повреждения характеризуются наибольшим удельным весом неудовлетворительных результатов лечения и осложнений.

Трехфрагментарные переломы — это, как правило, сочетание перелома хирургической шейки плечевой кости и отрывного перелома большого бугорка. Четырехфрагментарные переломы — это сочетание перелома хирургической шейки плеча и отрывных переломов обоих бугорков. Особенность данных переломов заключается в том, что суставная поверхность головки плечевой кости остается интактной, т.е. линия перелома проходит по хирургической или анатомической шейке, но никогда не проходит через суставную поверхность.

Удельный вес неудовлетворительных результатов лечения трех- и четырехфрагментарных переломов до сих пор остается высоким и достигает 50–60% [7, 14].

До настоящего времени в травматологической практике основным методом лечения данных переломов является консервативный — гипсовой повязкой [5, 8, 9, 17]. Недостаток данного метода — невозможность стабильной фиксации отломков, большое количество вторичных смещений [13]. Гипсовая иммобилизация тяжело переносится пациентами, у пожилых приводит к нарушениям со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также провоцирует обострение сопутствующих заболеваний [12], и чаще всего неприемлемо у пациентов с избыточным весом. Длительная иммобилизация сустава приводит к развитию контрактуры и необратимым изменениям в суставе [21,28], удлинению сроков реабилитации и плохим функциональным результатам, что требует определенного лечения постиммобилизационного синдрома.

Другим методом консервативного лечения переломов проксимального отдела плечевой кости является функциональный метод по Древинг-Гориневской [4, 6, 8] с формированием неоартроза на месте перелома. Без осуществления репозиции отломков накладывается косыночная повязка, и с первых дней начинают проводить качательные движения в плечевом суставе. Функциональный подход к лечению позволяет в большинстве случаев вернуть пациентам возможность самообслуживания.

Среди имеющихся в настоящее время оперативных способов лечения переломов проксимального отдела плеча можно выделить закрытый чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез (ЗЧКДО) аппаратами внешней фиксации. Преимущества данного метода, по сравнению с открытыми, в возможности закрытым путем устранить смещение отломков. На этом все преимущества заканчивают-

ся. В случаях внеочаговой фиксации, особенно стержневыми аппаратами, происходит грубое нанизывание мышечных масс, являющихся основным элементом стабилизации и функционирования плечевого сустава, что изначально приводит к ограничению подвижности сустава. У лиц старших возрастных групп наличие остеопороза зачастую приводит к прорезыванию спиц и расшатыванию стержней, а сниженный тургор кожных покровов и повышенная подвижность мягких тканей способствуют их воспалению. Наличие массивной внешней конструкции на плече, под действием тяжести, приводит к растяжению суставной капсулы и окружающих сустав мышц, дислокации головки плеча из суставной впадины лопатки с расположением головки в состоянии подвывиха. Для предотвращения подвывиха прибегают к дополнительной фиксации (подвеске) за ключицу, что приводит к полному блоку сустава. Возможность развития спицевого остеомиелита при ЗЧКДО колеблется от 6,9 до 11,6%, а мягкотканые гнойные осложнения — от 16,7 до 50,1% [1]. Наличие внешней конструкции ограничивает санитарно-гигиенический режим, а иногда психологический комфорт пациента.

Оперативное лечение переломов проксимального отдела плечевой кости при использовании открытых методик позволяет произвести анатомическую репозицию и фиксацию фрагментов кости под контролем глаза. Непреодолимая тяга хирургов к анатомическому сопоставлению провоцирует девитализацию отломков и приводит к развитию асептических некрозов, повышает риск инфекционных осложнений.

Возраст свыше 50 лет, остеопения, сложный характер перелома отрицательно влияют на исходы остеосинтеза проксимального отдела плечевой кости множеством предложенных конструкций. Известно, что после любого оперативного вмешательства на кости, заканчивающегося постановкой металлического имплантата, вокруг последнего развивается потеря МПКТ с пиком в срок до 3-х месяцев, это проявление так называемого стрессового ремоделирования [2], что на фоне остеопороза представляет большие технические трудности из-за расшатывания имплантатов и нестабильности фиксации.

С целью снижения травматичности операций, в качестве фиксаторов при остеосинтезе предлагают использование спиц [16,27].

В литературе есть сообщения о применении способов закрытого остеосинтеза с применением спиц Киршнера. По мнению многих авторов, закрытая репозиция и чрескожная фиксация спицами в лечении трех- и четырехфрагментарных переломов в проксимальном отделе плечевой кости более предпочтительны, так как они лишены недостатков открытых способов остеосинтеза [19, 20, 22, 18]. Предложенные методы фиксации спицами требуют дополнительной внешней иммобилизации на длительные сроки, не исключают возможности инфицирования кожных покровов вокруг спиц и часто осложняются миграцией спиц.

Материал и методы исследования

В условиях отделения травматологии и ортопедии взрослых ЦИТО им. Н.Н. Приорова за период 2001–2006 г. было прооперировано 53 пациента с переломами проксимального отдела плечевой кости методом перкутанного малоинвазивного остеосинтеза напряженными конструкциями [10, 11]. Наблюдаемые пациенты поступали в сроки от 1 дня до 5 месяцев после травмы. Средний возраст больных составил 54 года (20–78 лет).

Распределение больных по классификации Neer:

2-фрагментарный перелом наблюдался у 21 больного; 3-фрагментарный — у 25; 4-фрагментарный — у 7.

Таким образом, большую часть составляли пациенты с трех- или четырехфрагментарными переломами.

Сроки оперативного лечения пациентов с момента травмы: до 3 дней — 10 пациентов, до 2 недель — 35 пациентов, до 4 недель — 4 пациента, до 2 месяцев — 2 пациента, свыше 2 месяцев — 2 пациента.

Как видно, преобладающее большинство больных поступали на оперативное лечение в сроки до 2 недель после получения травмы. Ко времени оперативного вмешательства у большинства пациентов имелась не только болевая, но уже и иммобилизационная тугоподвижность и смешанная контрактура плечевого сустава.

Методика операции

Положение больного на спине. Вся операция производится под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП). По наружной поверхности верхней трети плеча, тотчас ниже прикрепления дельтовидной мышцы, выполняли прокол кожи до 1 см. Через прокол формировали канал диаметром 6 мм в мягких тканях и наружном кортикальном слое кости под углом в 45° к оси кости. Затем делили прокол кожи по передней поверхности плеча на 2–3 см дистальнее прокола по наружной поверхности с формированием второго канала. Через каналы заводили направительные спицы Киршнера, интрамедуллярно, и доводили до уровня перелома.

Затем под контролем ЭОП производили закрытую ручную репозицию перелома. В абсолютном большинстве случаев репозиция достигалась в положении отведения верхней конечности и наружной ротации (так называемая поза "испанского танцора"). Далее доводили направительные спицы через область перелома до субхондрального слоя головки плечевой кости, измеряли длину направительных спиц, погруженных в кость. Данная длина соответствовала длине плеча γ -образной спицы, вводимой в кость. Производили изгибание спицы Киршнера диаметром 1,8 мм до принятия ей γ -образной формы, при этом основание спиц выполнено в виде окружности, а концы спиц разведены, и после их сведения имели упругое напряжение. После сведения концов γ -образной спицы между собой заводили концы спиц в кортикальные отверстия и интрамедуллярно забивали спицы через плоскость перелома в головку плечевой кости. При этом концы γ -образных спиц упруго изгибались в костно-мозговом канале при их продвижении в головку плечевой кости, создавая вторичное упругое напряжение конструкции. Схема остеосинтеза представлена на рис. 1.

Фиксация γ -образной спицы в перфорационном отверстии наружного кортикального слоя кости образно соответствовала креплению елочной игрушки. Оригинальная блокировка спицы в перфорационном отверстии препятствовала миграции спицы в проксимальном и дистальном направлениях. Под контролем ЭОП производили тест на стабильность фиксации, т.е. создавали полный объем движений в плечевом суставе путем произведения пассивных движений (сгибание, разгибание, отведение, наружная и внутренняя ротация).

В отдельных случаях репозиция и проведение спиц осуществлялись в положении приведения конечности к туловищу.

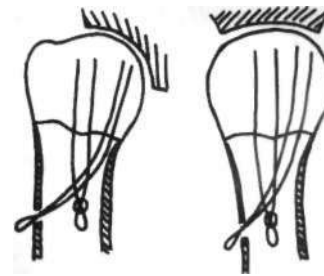


Рис. 1. Схема остеосинтеза.

В случае 2-фрагментарных переломов остеосинтез осуществляли, как правило, двумя γ -образными спицами, расположенными во взаимно перпендикулярных плоскостях. При недостаточной стабильности двумя спицами осуществляли дополнительную фиксацию ещё одной напряженной γ -образной спицей, после чего производили снова тест на стабильность.

В случаях 3- или 4-фрагментарных переломов со смещением отломков и/или при дислокации большого бугорка стандартный остеосинтез двумя, расположенными во взаимно перпендикулярных областях γ -образными спицами, дополнялся фиксацией отломков головки плечевой кости или же большого бугорка отдельно введенной спицей в форме "якоря" (рис. 2).

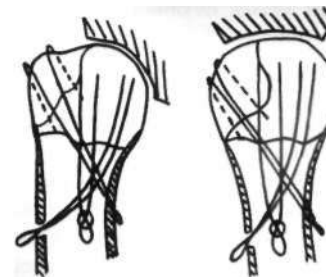


Рис. 2. Схема остеосинтеза напряженными спицами (γ -спицами и "якорной" спицей).

Производили репозицию и удержание большого бугорка шилом. Ретроградно вводили спицу через имеющееся кортикальное отверстие, проводили через большой бугорок и периферический конец спицы выводили на поверхность плечевого сустава через отдельный прокол кожи. Конец спицы загибали придавая форму якоря. Путем загибания центрального конца спицы на поверхности диафиза кости происходило её натяжение. При этом конец спицы в виде якоря погружался в мягкие ткани, плотно облекая контуры большого бугорка и стабильно его фиксируя.

Стабильность остеосинтеза, кроме самих конструкций, обеспечивается сохранением сокращения мышц, окружающих плечевой сустав. Таким образом при активном сокращении мышц происходит центрация и удержание головки плеча в суставной впадине лопатки, что создает межотломковую компрессию [26], это возможно в случае ранних активных движений в плечевом суставе. Стабильный остеосинтез снимает защитную болевую контрактуру (синергическое сокращение всех мышц).

Данный вид остеосинтеза является малотравматичным, дает возможность получить репозицию отломков и достичь стабильной фиксации. Болевой синдром после оперативного вмешательства резко уменьшается, что позволяет проводить раннюю функциональную терапию. На следующий день после остеосинтеза больные начинали заниматься лечебной физкультурой. При этом средств жесткой внешней иммобилизации не применяли, а поврежденную конеч-

ность после занятий ЛФК стабилизировали в мягкой поддерживающей повязке-подлокотнике. Активно подключали электромиостимуляцию и биологическую обратную связь.

Результаты лечения и их обсуждение

Приводим клинический пример.

Пациентка Г., 63 лет, находилась в 1 отделении ЦИТО с 20.03.03 по 02.04.03г. с диагнозом: оскольчатый четырехфрагментарный перелом проксимального отдела правой плечевой кости со смещением отломков. При поступлении предъявляла жалобы на боли, невозможность движений в правом плечевом суставе. Травму получила 19.03.03г. в результате падения с высоты собственного роста, с упором на правый плечевой сустав, с приведенной верхней конечностью (рис. 3а). В отделении травматологии и ортопедии взрослых ЦИТО 21.03.03 г. под наркозом произведена закрытая репозиция перелома, остеосинтез двумя первично напряженными γ -образными спицами с дополнительной якорной фиксацией бугорков двумя напряженно-изогнутыми спицами (рис. 3б). В раннем послеоперационном периоде боль уменьшилась,

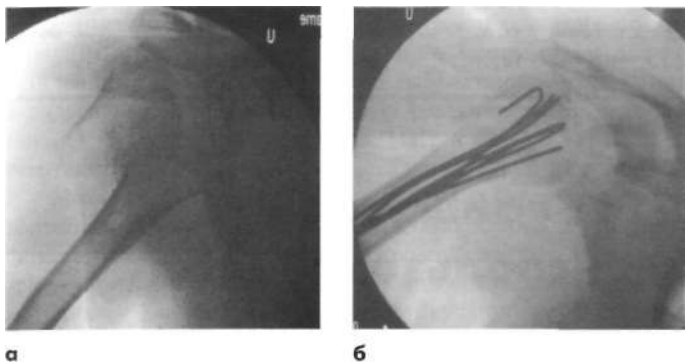


Рис. 3.

начата ЛФК для разработки движений в правом плечевом суставе, биологическая обратная связь, проводилась симптоматическая терапия. Швы были сняты на 12-й день после операции, заживление ран первичным натяжением, больная была выписана на амбулаторное лечение. К выписке активное безболезненное отведение в правом плечевом суставе составило 15°, пассивное — до 40°.

Повторно поступила 04.11.03 г. в плановом порядке с диагнозом: сросшийся оскольчатый четырехфрагментарный перелом проксимального отдела правой плечевой кости, для удаления металлоконструкции (рис. 4а). Объем движений (при фиксированной лопатке): сги-

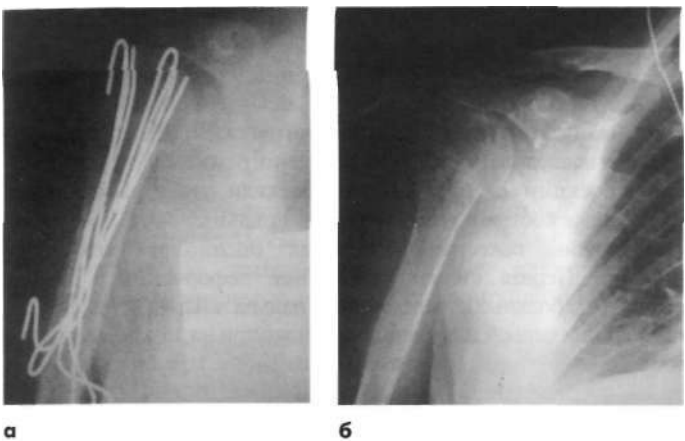


Рис. 4.

бание в правом плечевом суставе 65°, отведение 90°, внутренняя ротация 75°, наружная 35°. По боковой поверхности правого плеча послеоперационные рубцы без признаков воспаления. Под внутривенным наркозом 05.11.03 г. произведено удаление спиц из правой плечевой кости (рис. 4б). Объем движений в 1-е сутки после операции тот же. Больная функцией конечности довольна, обслуживает себя самостоятельно.

С нашей точки зрения, тактика хирургического лечения пациентов с переломами проксимального отдела плеча должна заключаться в использовании наиболее щадящего и одновременно надежного метода фиксации, что позволило бы проводить ранние активные движения в поврежденном суставе. Репозиция должна осуществляться закрыто, с минимальной травматизацией тканей, с восстановлением оси, длины сегмента, устранением ротационного смещения, достижением стабильности остеосинтеза минимальным количеством металла. Метод перкутанного малоинвазивного остеосинтеза напряженными конструкциями отличается следующими качествами: меньшей травматичностью, не страдает кровообращение кости, значительно снижается опасность гнойных осложнений в послеоперационном периоде, уменьшением опасности развития асептического некроза головки плеча.

При дополнительном УЗИ поврежденного плечевого сустава с переломами плечевой кости у наших пациентов не было выявлено клинически значимых повреждений ротаторной манжеты. Таким образом, оперативное вмешательство производили только на костных структурах проксимального отдела плеча.

Показаниями к остеосинтезу напряженными γ -спицами при многооскольчатых переломах проксимального отдела плечевой кости являлись: двух-, трех-, четырехфрагментарные переломы со смещением и без. Переломовывихи головки плечевой кости являются противопоказанием к данному виду остеосинтеза.

У всех пациентов произошло сращение перелома. В среднем сроки консолидации перелома составили 3–4 месяца. Нами не отмечено ни одного случая воспалительных осложнений. Не отмечено случаев миграции γ -образных и "якорных" спиц. Результат восстановления объема движений после операций не зависит от сроков с момента получения травмы, а зависит от сроков и вида предоперационной иммобилизации. Практически полный объем движений в поврежденном суставе или же объем, достаточный для самообслуживания пациента, восстанавливался в среднем к 2 месяцам после операции. У 47 пациентов наблюдали отличный результат, у 5 — хороший, у 1 — удовлетворительный. В среднем через 6 месяцев после операции производили удаление γ -образных спиц. Удаление металлофиксаторов не наносило дополнительную травму окружающим мышцам, объем движений после удаления не изменялся.

Отдаленные результаты прослежены у 36 пациентов от 1,5 до 5 лет. Не было случаев наблюдения асептического некроза головки плечевой кости и развития дегенеративно-дистрофических процессов в плечевом суставе.

Литература

1. Акимов Г.В., Грицианов А.И. // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 1976. — № 1. — С. 46–50.
2. Беневоленская Л.И. *Руководство по остеопорозу*. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. — С. 64–71, 313–314.
3. Вайнштейн В.Г., Кашкаров С.Е. *Лечение закрытых внутрисуставных переломов и вывихов конечностей*. — Л., 1973. — Гл. 4. — С. 42–64.
4. Гориневская В.В. *Основы травматологии* — М.: Медицина, 1953. — Т. 2.
5. Горшков В.А. // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 1967. — № 6. — С. 49–51.
6. Древинг Е.Ф. *Лечебная физкультура в травматологии* — М. - Л.: Медгиз, 1990.
7. Иванов О.Г. *Функциональное лечение переломов проксимального конца плечевой кости: Автореф. дис.... канд. мед. наук*. — Харьков, 1998. — 17 с.
8. Каплан А.В. *Повреждение костей и суставов*. — М.: Медицина, 1979.
9. Каплан А.В. *Травматология пожилого возраста*. — М.: Медицина, 1977.

10. Лазарев А.Ф., Солод Э.И. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2003. — № 3. — С. 20—26.

11. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Николаев В.Н. // Врач. — 2003. — №4. — С. 27-28.

12. Лирицман В.М. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1987. — №3. — С. 60—63.

13. Поляков П.И. Лечение переломов внутрикостным гетерогенным фиксатором. — Алма-Ата: Казахстан, 1975. — С. 168.

14. Прозоровский В.Ф., Гнедушкин Ю. Н. Лекции по актуальным вопросам ортопедии и травматологии. Заболевания и повреждения плечевого сустава. — Харьков, 1997.

15. Родичкин В.А. Лечение переломов проксимального конца плечевой кости: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1987.

16. Сенник В. Т., Мизак С. Т. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1991. — №6. — С. 36.

17. Calvisi V., Morico G., Nasi M. et al. // J. Orthop. Traumatol. - 1991. - Vol. 17, №2. - P. 179-186.

18. Fenichel I., Oran A., Burstein G., Perry M. // International Orthopaedics. - 2006. - Vol. 30, №3. - P. 153-157.

19. Jaberg П., Warner J.J., Jakob R.P. // J. Bone J Surg. - 1992. - Vol. 74Am, № 4. - P. 508—515.

20. Kocalkowski A., Wallace W.A. // Injury. - 1990. - Vol. 21, №4. - P. 209-212.

21. Kristiansen B., Angermann. P., Larsen T.K. // Arch. Orthop. Trauma Surg. - 1989. - Vol. 108, М 6. - P. 339-341.

22. Kristiansen B. // Injury. - 1989. - Vol. 20, М 4. - P. 195-199.

23. McLaughlin J.A., Light R., Lustrin I. // J. Shoulder Elbow Surg. - 1998. - Vol. 7, №3. - P. 292-294.

24. NeerC.S. // J. Bone J Surg. - 1970. - Vol. 52-A. - P. 1077-1089.

25. NeerC.S. // J. Bone J Surg. - 1970. - Vol. 52-A. - P. 1090-1103.

26. Saraffian S.K. // Clin. Orthop. - 1983. - Vol. 173. - P. 11-19.

27. Szyszkowitz R., Segge W., Schleifer P, Cundy P.J. // Clin. Orthop. - 1993. - № 292. - P. 13-25.

28. Uthoff H.K. // J. Bone. J. Surgery. - 1978. - Vol. 60-B, №3. - P. 420-429.

Оперативное лечение больных с вальгусной деформацией I пальца стопы с использованием стержневых аппаратов

А.Б. Багиров, Е.В. Быкова, Б.Д. Алиагиев
ФГУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ

В последние десятилетия XX века и в первые годы нашего столетия отмечается значительный рост частоты дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Вальгусная деформация I пальца стопы занимает среди них далеко не последнее место и отмечается у 25—30% взрослого населения.

На данный момент предложено около 300 способов оперативного лечения вальгусной деформации I пальца стопы [5, 6]. Некоторые методики нашли довольно широкое применение, некоторые применяются только предложившими их авторами. Основные виды оперативных пособий представляют собой различные виды клиновидной резекции первой плюсневой кости с последующей иммобилизацией, ортодезирующие операции плюснефаланговых суставов, резекции головки первой плюсневой кости и/или основания фаланги I пальца [1, 3, 7, 8]. При анализе результатов лечения отмечается неполное устранение компонентов деформации, рецидивы заболевания, рубцовое перерождение тканей в области послеоперационной раны, что снижает анатомо-функциональный результат лечения.

Вальгусная деформация I пальца стопы составляет один из компонентов поперечного плоскостопия. Согласно современной точке зрения, при хирургическом лечении этой деформации необходимо устранение в первую очередь приведения плюсневой кости и отведения основной фаланги пальца. Достичь этого путем вмешательства на дистальных отделах первой плюсневой кости невозможно, поэтому удаление костно-хрящевых разрастаний по медиальному краю головки первой плюсневой кости по методике Шаде в основном применяется в комплексе с другими вмешательствами.

Вмешательства на диафизе первой плюсневой кости, по данным И.С. Истоминой (1997), чреваты вторичными смещениями и длительной фиксацией, хотя рассчитаны на устранение компонентов деформации.

Целью настоящей работы являлась разработка оригинального способа хирургического лечения при вальгусной

деформации I пальца стопы, заключающаяся в устранении указанных деформаций первой плюсневой кости и основной фаланги I пальца без нарушения анатомической конгруэнтности в плюснефаланговом суставе и биомеханически обоснованной фиксации.

Материал и методы исследования

Мы располагаем опытом лечения 91 пациента (171 стопа) в возрасте 19—77 лет. У 80 пациентов оперированы обе стопы. Большинство пациентов — женщины — 85 (93,4%), мужчины — 6 (6,6%).

Диагноз поперечного плоскостопия, вальгусной деформации I пальца определяли по характерной клинической картине, подтверждали рентгенологическим и плантографическим исследованиями. По рентгенограммам в переднезадней проекции с нагрузкой определяли углы расхождения плюсневых костей и угол отведения I пальца.

Степень тяжести заболевания оценивали следующим образом. Первая степень вальгусной деформации I пальца стопы (11 больных): отведение I пальца кнаружи на 20—29°, отклонение первой плюсневой кости кнутри на 15—20°, умеренно выраженное уплощение поперечного свода. Вторая степень (25 больных): отведение I пальца кнаружи на 29—39°, отклонение первой плюсневой кнутри на 20—30°, выраженное поперечное плоскостопие, кератоз кожи над головками плюсневых костей. Третья степень (55 больных): отведение I пальца кнаружи на 40° и более, отклонение первой плюсневой кнутри на 30° и более. Продольный свод не выражен, отмечается пронация большого пальца и часто его смещение под II палец. Головка первой плюсневой кости деформирована и резко выступает под истонченной кожей. Выраженный кератоз кожи над головками плюсневых костей. Отмечается контрактура I и II пальцев. Рентгенологическая картина характеризуется подвывихом или даже вывихом первого плюснефалангового сустава, ротационным смещением первой плюсневой кости кнутри.



Рис. 1. Рентгенограммы стопы до лечения.



Рис. 2. Рентгенограммы стопы после моделирования I плюсневой кости и основной фаланги I пальца.

Оперативное вмешательство заключалось в двойной остеотомии первой плюсневой кости: под головкой с образованием клиновидного трансплантата и основания. Клиновидный трансплантат внедрялся на место остеотомии в основании плюсневой кости. При выраженности отклонения I пальца выполняли клиновидную резекцию основания основной фаланги I пальца стопы. На рис. 1, 2 представлены рентгенограммы стопы до операции и после моделирования.

Удалялся костно-хрящевой экзостоз по медиальной поверхности головки первой плюсневой кости. Для усиления фиксации костных фрагментов (особенно для устранения ротационной подвижности отломков) применялась оригинальная методика, дополняющая трансартикулярно проведенную спи-цу с кончика I пальца до первой клиновидной кости с помощью установки мини-стержневого аппарата на двух стержнях. Стержни вводили в первую клиновидную кость и основание основной фаланги I пальца стопы, при клиновидной резекции последнего — среднюю треть основной фаланги. При молоткообразной деформации II и III пальцев, устранив данное отклонение, производилась трансартикулярная фиксация этих пальцев. Пациентам разрешалась ходьба на следующие сутки после операции. На рис. 3, 4 вид стопы до и после операции,



Рис. 3. Вид стопы до операции.



Рис. 4. Вид стопы после операции.

на рис. 5, 6 — соответствующие рентгенограммы. Аппараты демонтировались на 45—50-е сутки.

Практическое выполнение способа иллюстрируется рентгенограммами следующего клинического примера.



Рис. 5. Рентгенограммы стопы до операции.



Рис. 6. Рентгенограммы стопы после операции.

Больная Б., 45 лет, поступила с диагнозом вальгусная деформация I пальцев обеих стоп второй степени (рис. 7).



Рис. 7. Рентгенограммы стопы до операции.



Рис. 8. Рентгенограммы стопы после операции.



Рис. 9. Рентгенограммы стопы после снятия аппарата.

Для устранения деформации больной выполнена операция: двойная остеотомия первой плюсневой кости с образованием и перемещением клиновидного трансплантата, операция Шедде, проведена диафиксирующая спица и наложен мини-стержневой аппарат (рис. 8).

После операции движения в суставах в полном объеме, пациентка пользуется обычной обувью, не хромает, полностью нагружает оперированные конечности (рис. 9). Через 3 года результат полностью сохранился.

Результаты исследования

Как показывает накопленный опыт лечения больных с вальгусной деформацией I пальца стопы, использование данной методики позволяет:

- устранить компоненты деформации и восстановить правильное взаимоотношение в плюснефаланговых суставах;
- сохранить длину пальцев стопы;
- сохранить функции суставов стопы;
- восстановить правильное распределение нагрузки на передний отдел стопы;
- проводить лечение на обеих стопах одновременно без утраты пациентом способности к самообслуживанию

Результаты оценивались в сроки от 2 месяцев до 3 (5) лет. Обращалось внимание на отсутствие болей, отека и ограничений движений в I плюснефаланговом суставе. Данные свидетельствовали об эффективности предложенного нами способа хирургического лечения вальгусной деформации I пальца стопы, что позволяет рекомендовать его для практического применения.

Литература

1. Богданов Ф.Р. Хирургическое лечение повреждений и заболеваний стопы. — М.: Медгиз, 1953. — 222 с.
2. Мовшович И.А. Оперативная ортопедия. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1983. — 416 с.
3. Попов А. В. // Ортопед, травматол. и комустииологии: Материалы докладов Респ. науч.-практ. конф. травматол.-ортопед. Крыма. — 1997. — С. 181—182.
4. Черкез-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. Хирургия стопы: Руководство для врачей. / Под ред. Шапошникова Ю.Г. — М.: Медицина, 1995. — 288 с.

Опыт применения ступенеобразной пластины Synthes при лечении переломовывихов ключично-акромиального сочленения

В.П. Абельцев, П.В. Переярченко, В.Г. Крымзлов
ФГУ «ОБП» УД Президента РФ

Повреждения области ключично-акромиального сочленения являются достаточно частыми травмами плечевого пояса. По разным классификациям [1,2], основным методом лечения частичных повреждений является консервативный. При повреждениях TOSSI I и TOSSI II [4], по мнению российских авторов, оперативного лечения не требуется. Медицинская помощь оказывается различными иммобилизационными повязками [1] с целью адекватной фиксации и создания конгруэнтности в поврежденном сочленении. Однако наложение таких фиксирующих повязок, как шина Кузьминского, гипсовая повязка Бабича, «португя» требуют от пациентов неукоснительного соблюдения ортопедического режима и вызывают большие неудобства при ношении бандажа.

По нашему мнению, если при повреждениях ключично-акромиального сочленения I типа можно рекомендовать консервативное лечение в виде временной (4–5 недель) иммобилизации мягкой повязкой с целью формирования рубца параартикулярной ткани, то при повреждениях II и III типа и при латеральных переломовывихах ключицы (NEER1) нами рекомендовано оперативное лечение (рисунок).

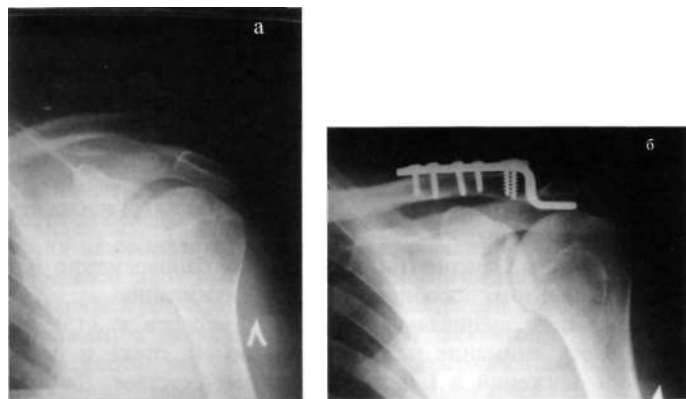


Рис. Клинический пример.

За последние 5 лет методом выбора в нашем отделении при лечении переломовывихов ключично-акромиального сочленения является операция стабилизации этого сочленения, а при необходимости и остеосинтез латерального перелома ключицы ступенеобразной пластиной. При повреждениях

III типа необходима дополнительная стабилизация ключично-корокоидальной связки винтом или петлей. В каждом случае проводилось шивание поврежденной капсулы ключично-акромиального сочленения. Форма пластины учитывает анатомическую особенность ключицы и акромиона, что позволяет фиксировать как вывих, так и переломовывих акромиального конца ключицы.

Изготавливаются пластины для левой и правой сторон со ступенью 15 и 18 мм.

Крючок ступенеобразной пластины образует соединяющий мостик, между ключицей и акромионом, а отверстия в пластине служат для введения кортикальных винтов.

С 2003 по 2006 г. в отделении оперировано 9 пациентов (8 мужчин, 1 женщина). Время поступления в стационар от момента травмы до операции от 7 дней до 1,5 месяца. Средний возраст пациентов — 38 лет.

Активизация больных проводилась со второго дня после оперативного лечения в режиме постизометрической миорелаксации. Со второй недели разрешены полностью активные движения в плечевом суставе. После операции фиксаторы были удалены у 8 пациентов в сроки от 5 до 10 месяцев. Отмечено полное рентгенологическое восстановление анатомии сочленения и функциональная достаточность движений в плечевом суставе.

Использование данного фиксатора, по сравнению с ранее применяемыми, позволяет стабилизировать не только вывихи ключично-акромиального сочленения, но и выполнить надежный остеосинтез латеральных переломов ключицы.

Функциональная стабильность оперированного сустава и быстрая послеоперационная реабилитация пациента позволяют рекомендовать данный метод в широкую практику.

Литература

1. Каплан А.В. *Закрытые повреждения костей и суставов.* — М.: Медицина., 1967.
2. Юмашев Г.С. *Травматология и ортопедия.* — М.: Медицина, 1977. - С. 236 - 240.
3. Buhland W., Riederberger J.: *Zur Behandlung der Luxation in Akromioklavikulargelenk. Med. u. Sport. Btrlin 13(1973) 139-140.*
4. Mbller M.E., Allgcer M., Schneider R, Willenegger H. *Manual of Internal Fixation. Technigues Recommended by the AO-ASIF Group.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, London Pari.

Применение в клинике многосрезовой компьютерной томографии коронарных артерий

С.К. Терновой, И.Ю. Насникова, С.П. Морозов,
Н.С. Сильченко, В.Ф. Ликов, Д.В. Сальников, В.Е. Сеницын
ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ

В настоящее время ведущей причиной смертности населения развитых стран являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), опережающие по распространенности и числу ежегодно регистрируемых новых случаев онкологические заболевания, несчастные случаи и отравления. В России смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) и нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) суммарно достигает 900 случаев на 100 тысяч населения. Основной проблемой является наличие множества случаев бессимптомного развития ишемической болезни сердца (ИБС), когда первым проявлением болезни становится ОИМ или внезапная коронарная смерть. В связи с этим интерес врачей и общественности к методам неинвазивного скрининга заболеваний коронарных артерий очень высок. Благодаря техническому прогрессу в настоящее время появилась возможность широкого внедрения компьютерной томографии (КТ; МСКТ — многосрезовая КТ) как метода ранней диагностики атеросклероза коронарных артерий.

Принципиально новые методики применения компьютерной томографии появляются с интервалом 12–18 месяцев, и крупнейшие клиники мира проводят обновление диагностического парка каждые 2–3 года, постепенно переходя от 4–срезовой к 16-, 64-, 256-срезовой и двухэнергетической технологии сканирования. Именно с появлением 64-срезовой компьютерных томографов МСКТ-коронарография перешла из области научных исследований в клиническую практику [11, 9, 10, 15]. Сегодня эта методика позволяет неинвазивно оценить состояние коронарных артерий, выявить атеросклеротические бляшки (мягкие, кальцинированные или смешанные), определить степень стеноза и уточнить показания для выбора метода профилактики или лечения ИБС [5, 11, 14]. МСКТ-коронарография может выполняться в амбулаторных условиях (без наркоза и седации), занимает не более 10 минут и обеспечивает при этом высокую информативность диагностики поражения коронарных артерий. Интерес к этой методике в мире постоянно растет, так например, по данным маркетинговых исследований, в США в 2004 году только 2% клиник приобрели оборудование для коронарной МСКТ, в начале 2005 году — 13%, а в конце 2005 года — уже 77% клиник [20]. Данная статья освещает показания и противопоказания для МСКТ-коронарографии, описывает методику проведения исследования и представляет применение метода в условиях многопрофильного стационара.

Преимущества МСКТ-коронарографии:

- неинвазивность;
- возможность выполнения в амбулаторных условиях;
- позволяет исключить наличие значимых стенозов коронарных артерий;
- оценка типа атеросклеротических бляшек (мягкие, кальцинированные, смешанные);
- позволяет оценить аортокоронарные шунты, стенты;
- возможность исследования в любых плоскостях с 3D-реконструкциями.

История развития МСКТ коронарных артерий

Быстрое развитие технологий МСКТ произвело революцию в области визуализации коронарных артерий, которая была ранее ограничена высоким процентом артефактов от движений сердца, медленным временем сканирования и низкой разрешающей способностью. Всего менее 10 лет назад, в период

начала изучения состояния коронарных артерий, исследования выполнялись на электронно-лучевом компьютерном томографе (ЭЛТ) и 4-спиральном компьютерном томографе. Первые исследования были ограничены техническими возможностями томографов и были направлены на выявление косвенных признаков ишемической болезни сердца, а именно на подсчет внутрисосудистого кальция, так называемого кальциевого индекса (КИ). Для количественной оценки КИ использовался метод Агатстона, значения которого непосредственно коррелируют с тяжестью ишемической болезни сердца. Кальциевый индекс является независимым фактором риска развития острых коронарных синдромов в ближайшие 5 лет жизни пациента [1, 3].

Интерес к этой проблеме был очень высок как за рубежом, так и в России — большим опытом выполнения исследований по изучению состояния коронарных артерий с помощью ЭЛТ и МСКТ обладает отдел томографии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологии. Благодаря проведенным работам [4, 2] были доказаны преимущества использования МСКТ, по сравнению с ЭЛТ. Новые усовершенствования аппаратного и программного обеспечения МСКТ позволили визуализировать не только кальцинированные, но и мягкие бляшки, имеющие намного большее клиническое значение и являющиеся причиной развития ОИМ. Технология ЭЛТ ушла в прошлое, а МСКТ-коронарография стала новым флагманом развития лучевой диагностики. Непосредственное сравнение МСКТ-коронарографии (на 4- и 16-срезовой томографах) с коронарографией (КАГ) показали, что чувствительность, специфичность и отрицательное прогностическое значение МСКТ достигают 63-95%, 86-97%, 96-97%, соответственно [12, 13]. Доля недоступных для оценки сегментов коронарных артерий снизилась до 30% на 4-срезовой томографе и до 17% на 16-срезовой томографе [13].

Проведенное Dewey и соавт. [8] в 2006 году прямое сравнение теста на толерантность к физической нагрузке и 16-срезовой МСКТ-коронарографии на 80 пациентах показало значительное преимущество последней методики в выявлении ишемической болезни сердца: чувствительность составила 73% против 91%, специфичность — 31% против 83%; $p=0,039$ (КАГ использовалась в качестве референтного метода). Таким образом, даже 16-срезовая МСКТ имеет более высокую диагностическую ценность, чем нагрузочные пробы для выявления поражения коронарных артерий.

Современное поколение компьютерных томографов с большим количеством рядов детекторов производит до 64-256 одномоментных изображений последовательных полумиллиметровых срезов, которые охватывают около 4 см за один оборот рентгеновской трубки (около 330–420 мс). Продолжительность сканирования на 1 задержке дыхания снизилась до 5–7 секунд, что позволяет проводить исследование практически у любых пациентов. Уменьшение временного разрешения метода до 165–210 мс приводит к уменьшению артефактов от движений, связанных с аритмиями. При сопоставлении возможностей 64-срезовой МСКТ-коронарографии и КАГ в выявлении более чем 50% стенозов коронарных артерий значения чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностического значения составили: 94-100%, 95-97%, 87-97%, 99-100%,

соответственно [9, 10, 15]. Приведенные результаты подтвердили достоверность получаемых при МСКТ-коронарографии результатов в диагностике атеросклероза коронарных артерий.

Следует отметить, что параллельно с эволюцией КТ совершенствовались рентгеноконтрастные средства, необходимые для проведения МСКТ-коронарографии. Изначально применялись ионные йодсодержащие контрастные препараты, которые обладали целым рядом недостатков, связанных с высокой частотой побочных реакций при внутривенном введении. Появление неионных низко- и изоосмолярных препаратов (омнипак, визипак) позволило снизить частоту развития побочных реакций легкой и средней степени тяжести, что способствовало превращению МСКТ с внутривенным контрастированием в рутинную амбулаторную методику обследования.

Показания для МСКТ-коронарографии и проведение исследования

Основными показаниями для МСКТ-коронарографии являются исключение наличия стенозов коронарных артерий у пациентов с низким или средним риском ИБС, а также выявление атеросклеротических бляшек у пациентов с факторами риска развития ССЗ без симптомов стенокардии [5]. Кроме того, исследование показано пациентам, ранее перенесшим коронарное стентирование или аортокоронарное шунтирование (таблица).

Таблица

Показания и противопоказания для МСКТ-коронарографии

Показания	Противопоказания
Исключение наличия стенозов коронарных артерий Выявление атеросклеротических бляшек у пациентов с факторами риска развития ССЗ без симптомов стенокардии Боль за грудиной неясной этиологии, эпизоды аритмии Оценка состояния коронарных стенозов, аорто- и маммаро-коронарных шунтов Аномалии коронарных артерий Неоднозначные результаты КАГ или нагрузочного теста	Тяжелые реакции на йодсодержащие контрастные препараты в анамнезе (шок, остановка дыхания или сердечной деятельности, судороги). Мерцательная и другие виды аритмии, частые экстрасистолы Хроническая почечная недостаточность Бронхиальная астма тяжелого течения Гипертиреоз Наличие кардиостимулятора

К абсолютным противопоказаниям для исследования относятся тяжелые реакции на йодсодержащие контрастные препараты в анамнезе (шок, остановка дыхания или сердечной деятельности, судороги). Пациентам с аллергическими реакциями легкой и средней степени тяжести в анамнезе проводится подготовка посредством приема кортикостероидов (40–50 мг метилпреднизолона per os или внутривенно) за 12 и 2 часа до исследования и антигистаминных препаратов. Пациентам группы риска развития контраст-индуцированной нефропатии (имеющим повышенный уровень сывороточного креатинина, страдающим почечной недостаточностью, диабетической нефропатией, миеломной болезнью) необходимо прекратить прием нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков и метформина за 24 часа до исследования. Также желательно провести гидратацию таких пациентов посредством перорального приема жидкости в объеме до 2 литров в течение 12–24 часов до исследования.

Успех МСКТ-коронарографии во многом зависит от получения качественных исходных изображений, свободных от артефактов. Поэтому контроль качества должен осуществляться на всех этапах исследования, включая отбор пациентов, подготовку пациентов, параметры томографии и введения контрастного препарата, обработку томограмм, оценку результатов.

Подготовке пациента к исследованию отводится важная роль. Главное условие выполнения МСКТ-коронарографии на 64-срезовом томографе — это отсутствие аритмии и частота сердечных сокращений (ЧСС) не более 65 ударов в минуту (уд/мин). В день исследования не следует принимать препараты, увеличивающие ЧСС, в том числе кофеин, атропин, теofilлин в/в, а также кофе и чай. При ЧСС свыше 65 уд/мин необходимо использовать (β-блокаторы (50–100 мг метопролола за 45–60 минут до исследования) при отсутствии противопоказаний [14].

Исследование проводится натощак или спустя как минимум 3 часа после еды. Необходимо обеспечить комфортные условия для пациента на столе томографа (положение тела, верхних и нижних конечностей, температура в помещении), минимизировать беспокойство в течение процедуры, описав пациенту ход исследования и предупредив о возможных эффектах контрастного препарата, включая чувство тепла, металлический привкус во рту. Заблаговременно ставится периферический венозный катетер достаточного диаметра (18G) для введения контрастного препарата (концентрация йода 320–350 мг/мл) со скоростью около 5 мл/с.

Исследование проводится с кардиосинхронизацией, что позволяет получить изображения сердца в конечно-диастолическую фазу, когда коронарные артерии смещаются в наименьшей степени. Сканирование выполняется на задержке дыхания пациента и обычно занимает не более 5–7 секунд. При неудовлетворительном изображении коронарных артерий (чаще всего, среднего сегмента правой коронарной артерии) требуются дополнительные изображения в другие фазы сердечного цикла (конечно-систолическую). Полученные данные анализируются с использованием реконструкций в искривленных плоскостях вдоль коронарных артерий, по ходу каждого сосудистого сегмента (возможна ручная коррекция трассы реконструкции), в проекциях максимальной интенсивности (МИП, оптимальны для сопоставления с данными ангиографии); с помощью 3-мерных построений (оптимальны для демонстрации хода коронарных артерий, шунтов) — рис. 1. Новое поколение компьютерных томографов

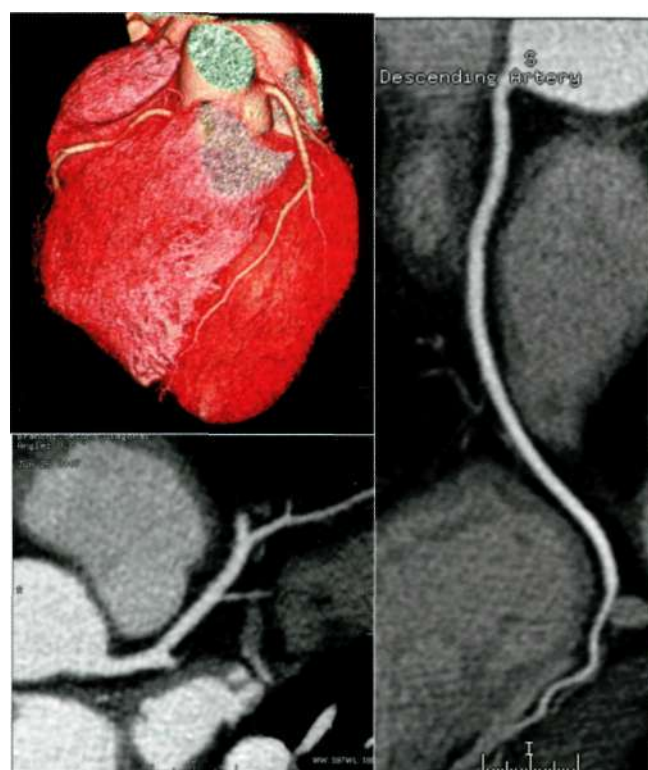


Рис. 1. МСКТ-коронарография нормальных коронарных артерий. Представлена 3-мерная реконструкция сердца (вид спереди) и реконструкции по ходу передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии.

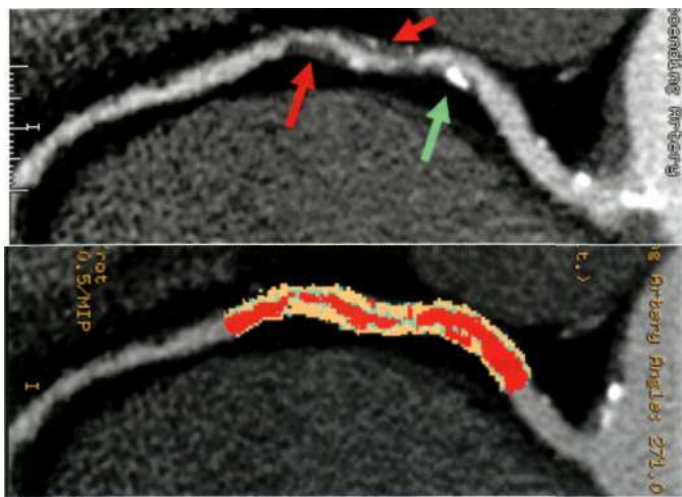


Рис. 2. МСКТ-коронарография с цветовым кодированием атеросклеротических изменений правой коронарной артерии (мягкая бляшка - желтый цвет, кальцинированные участки и кровь - красный цвет). Гемодинамически значимый стеноз обусловлен наличием некальцинированной бляшки (зеленая стрелка), а мягкой бляшки (красная стрелка).

позволяет использовать компьютерную обработку полученных данных, помогающих улучшить визуализацию бляшки и просвета сосуда (рис. 2).

МСКТ-оценка атеросклеротических бляшек

Основное показание для проведения МСКТ-коронарографии — это выявление атеросклеротических бляшек и оценка степени стеноза коронарных артерий у пациентов среднего возраста (40-60 лет), имеющих факторы риска развития ИБС (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез, воздействие стрессогенных факторов, избыточный вес) [10]. Благодаря высокому пространственному и временному разрешению современная МСКТ-коронарография позволяет оценить как просвет сосуда, так и саму бляшку, тогда как при КАГ визуализируется только просвет сосуда (рис. 3).

По плотностным характеристикам атеросклеротические бляшки делят на мягкие, смешанные и кальцинированные.

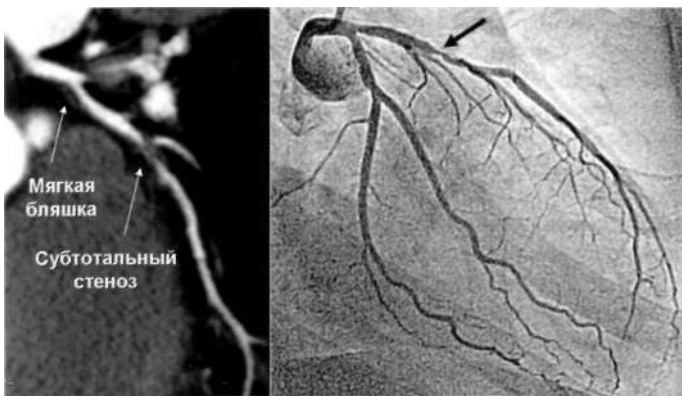


Рис. 3. Пациент, 48 лет, поступил с жалобами на впервые возникший приступ стенокардии. Пациент имел отягощенный семейный анамнез по ИБС, ранее выявлялась гиперхолестеринемия. При МСКТ-коронарографии в стволе левой коронарной артерии (ЛКА) с переходом на переднюю нисходящую артерию (ПНА) выявляется мягкая бляшка с сужением просвета сосуда до 50%, в среднем сегменте ПНА на уровне отхождения 2-й диагональной артерии (ДА) визуализируется мягкая бляшка с субтотальным сужением просвета сосуда. Полученные данные были полностью подтверждены при выполнении КАГ, пациенту проведена баллонная ангиопластика и стентирование передней нисходящей артерии.

В зависимости от степени сужения просвета сосуда стенозы коронарных артерий классифицируют как гемодинамически значимые (сужение просвета более 70%) и незначимые стенозам (стеноз менее 70%). Вместе с тем, по данным Gaspar и соавт. [11], атеросклеротические бляшки, приводящие к гемодинамически незначимым стенозам коронарных артерий, играют ведущую роль в возникновении острого инфаркта миокарда, при этом они лучше выявляются при МСКТ-коронарографии, чем при КАГ. У пациентов из группы высокого риска ССЗ, количество гемодинамически значимых стенозов значительно выше и коррелирует с числом факторов риска. Следует отметить, что атеросклеротические бляшки могут сопровождаться компенсаторным расширением просвета сосуда на уровне поражения (позитивное ремоделирование), что оценивается только при выполнении МСКТ-коронарографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования. Возможность построения реконструкций в различных плоскостях при МСКТ-визуализации коронарных артерий делает эту методику особенно информативной в оценке устьевых стенозов, трудно подающихся исключению с помощью КАГ.

По данным наших собственных исследований, основанных на анализе результатов 64-срезовой компьютерной томографии проксимальных и средних сегментов 3 коронарных артерий (правая коронарная, передняя нисходящая и левая огибающая артерии) 63 пациентов, корреляция результатов МСКТ и КАГ в оценке степени стеноза достигала 0,83 (коэффициент Пирсона). В выявлении поражений коронарных артерий чувствительность МСКТ-коронарографии составила 100% ($p < 0,001$). При оценке гемодинамически значимых стенозов ($> 70\%$) специфичность МСКТ-коронарографии возростала до 92,6%.

Таким образом, благодаря высокой чувствительности отрицательный результат обследования методом МСКТ-коронарографии позволяет исключить наличие значимых изменений коронарных артерий и не подвергать пациентов проведению инвазивной КАГ. Именно по этой причине МСКТ постепенно становится методом скрининга, а также первичным исследованием у пациентов с жалобами на боль за грудиной неясной этиологии (с целью исключения ишемической болезни сердца).

МСКТ в оценке состояния коронарных шунтов и аортокоронарных шунтов

МСКТ-коронарография может быть использована у пациентов, которым ранее проводилось хирургическое или эндоваскулярное лечение ИБС (аорто- и маммарокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий с имплантацией стентов). В этих случаях целью обследования является оценка состояния шунтов (в особенности участков их анастомозов с коронарными артериями) и выявление рестенозов стентированных сегментов артерий. Применение объемной реконструкции позволяет проследить сложную анатомию отхождения шунтов, их анастомозы с коронарными артериями (рис. 4).

Первые попытки МСКТ-оценки аортокоронарных шунтов были предприняты с помощью ЭЛТ в начале 80-х годов XX века. Однако только в 90-х годах МСКТ-коронарография стала надежной методикой выявления хронической окклюзии или тромбоза артериальных и венозных шунтов. Schlosser и др. [18] показал, что чувствительность и специфичность оценки шунтов с помощью 16-срезового томографа достигают 96% и 95%, соответственно, что позволяет надежно дифференцировать окклюзированные шунты.

Риск возникновения рестеноза или окклюзии в стенке проксимального или среднего сегмента коронарных артерий (от 4 до 30%) имеет существенные клинические последствия, вплоть до смертельного исхода, что оправдывает потребность в точной оценке состояния стента. Вплоть до недавнего времени только КАГ могла ответить на столь важный вопрос. Недавние технические успехи в развитии МСКТ, ис-

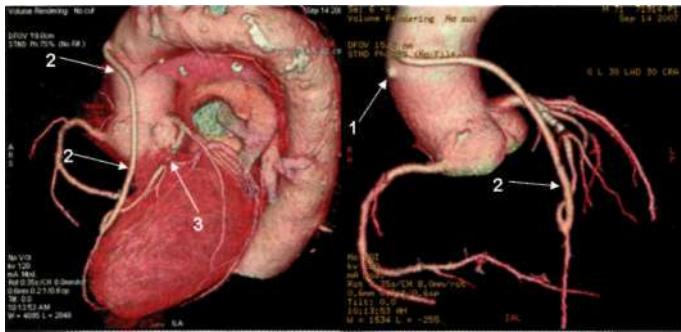


Рис. 4. Пациент, 71 года, страдающий ИБС и перенесший аортокоронарное шунтирование (2 шунта) в 2000 году, поступил с жалобами на ухудшение самочувствия, появление приступов стенокардии после физической нагрузки. При выполнении МСКТ-коронарографии с построением 3-мерных реконструкций по передней стенке аорты определяется окклюзированный шунт (1). Визуализируется аортокоронарный шунт к передней нисходящей артерии без признаков гемодинамически значимых стенозов (2). Передняя нисходящая артерия в среднем сегменте окклюзирована (3).

пользование ретроспективной синхронизации с ЭКГ резко улучшили качество изображений и позволили рассматривать МСКТ-коронарографию как альтернативу диагностической КАГ при оценке стентов [7] (рис. 5).

Авторы, изучавшие возможность использования 4-спиральных томографов в оценке рестеноза в стенке, пришли к выводу, что рассматривать этот метод как надежный не следует [17]. С появлением новых 16- и 64- спиральных томографов появилось множество работ по изучению этой проблемы. А.Н. Маһкеп и соавт. [16] изучали влияние материала стента на качество визуализации его просвета — в условиях *in vitro* они показали, что покрытые золотом стенты вызывали множественные артефакты. Напротив, стенты с тонкими профилями, изготовленные из нержавеющей стали, продуцировали меньше артефактов. Другие факторы, которые благоприятно влияли на видимость просвета стента, были связаны с улучшением технических параметров КТ: более тонкая коллимация пучка рентгеновского излучения, уменьшение толщины среза. Влияние диаметра стента на возможность его МСКТ-оценки было обсуждено некоторыми авторами, в частности J.D. Schuijff

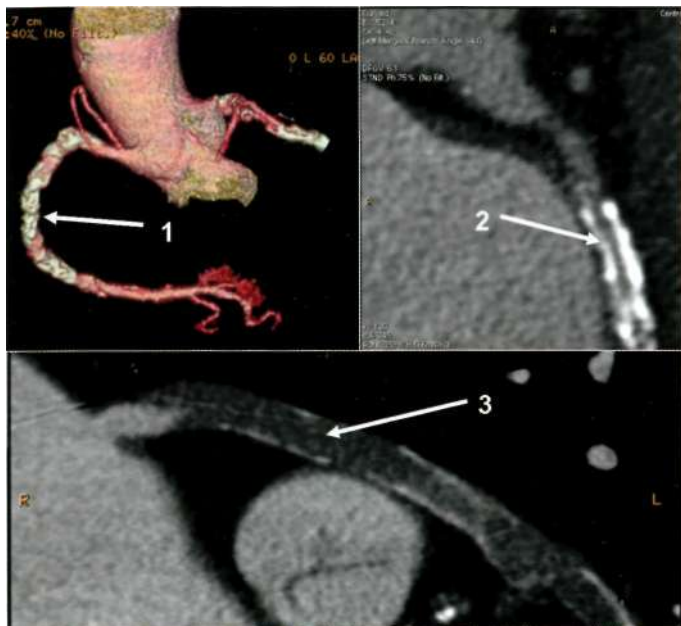


Рис. 5. МСКТ-коронарография пациента, которому ранее было выполнено аортокоронарное шунтирование и стентирование огибающей артерии, демонстрирует кальцинированную, но проходимую правую коронарную артерию (1), критический рестеноз стента (2) и хроническую окклюзию шунта с наличием тромботических масс (3).

и соавт. [17], которые показали, что стенты меньше 3 мм в диаметре хуже визуализировались с помощью 16-срезового томографа, чем стенты, имеющие диаметр более 3 мм. Кроме того, в большинстве экспериментальных исследований авторы проверили стенты между 3 и 4 мм в диаметре и пришли к выводу, что стенты менее 3 мм в диаметре трудно анализировать с помощью МСКТ-коронарографии из-за сильного сокращения видимости просвета стента. По данным F. Cademartini и соавт. [6], изучавших возможности 16-спиральной томографии в диагностике рестеноза стентированных сегментов коронарных артерий, чувствительность методики составляла 50%, а отрицательное прогностическое значение 89%, окклюзия стента выявлялась при чувствительности и прогностичности отрицательного результата — 80% и 98%, соответственно.

МСКТ-оценка аномальных коронарных артерий

Еще одна область применения МСКТ-коронарографии — это выявление врожденных аномалий коронарных артерий, которые могут проявляться болями за грудиной, кардиомиопатией, обмороками, одышкой, фибрилляцией желудочков и инфарктом миокарда, внезапной смертью. Показатель чувствительности и специфичности применения 16-срезовой МСКТ-коронарографии составил более 90% при высокой частоте заболевания в обследованной популяции (23%) [19]. Получение трехмерных реконструкций важно для исследования сложной анатомии коронарных артерий, оценить которую по двумерным изображениям КАГ в большинстве случаев затруднительно — в 39% случаев КАГ дает неточные результаты.

Ограничения МСКТ-коронарографии

Основными диагностическими ограничениями МСКТ-коронарографии являются трудности получения качественных изображений у пациентов с аритмией (проблемы кардиосинхронизации) и избыточной массой тела (высокая степень поглощения рентгеновского излучения жировой тканью). Кроме того, в 5-7% случаев дистальные сегменты коронарных артерий не могут быть достоверно оценены. Наличие кардиостимулятора или коронарного стента из металла высокой плотности приводит к появлению артефактов, существенно снижающих информативность исследования. Выраженный кальциноз коронарных артерий в последнее время не рассматривается как препятствие для МСКТ-коронарографии благодаря развитию компьютерной обработки изображений и появлению двухэнергетических томографов.

Заключение

Коронарография остается наиболее информативным методом выявления стенозов коронарных артерий. Вместе с тем современная МСКТ-коронарография уже зарекомендовала себя как легко выполнимый, высокоинформативный, неинвазивный метод оценки коронарных артерий, имеющий четко определенные показания к применению.

МСКТ-коронарография достоверно исключает наличие стенозов коронарных артерий, а при наличии атеросклеротических бляшек помогает определить тактику лечения, а именно нуждается ли пациент в хирургических или эндоваскулярных методах лечения ИБС. С распространением 64- и 256-срезовых томографов произойдет снижение количества инвазивных исследований коронарных артерий, но общее количество интервенционных внутрисосудистых процедур будет увеличиваться за счет расширения показаний для лечебных вмешательств (стентирование, баллонная ангиопластика).

Дополнительным стимулом к развитию томографии коронарных артерий в ближайшие годы станет существенное снижение лучевой нагрузки на пациента (менее 4 мЗв), что позволит использовать МСКТ-коронарографию как метод скрининга ИБС, а характеристика состава и объема

бляшек станет рутинной процедурой оценки эффективности медикаментозной терапии атеросклероза. Залогом успешного развития МСКТ-коронарографии является сотрудничество между кардиологами, специалистами по лучевой диагностике, интервенционными радиологами, терапевтами.

Литература

1. Синецын В. Е., Воронов Д. А., Морозов С. П. // *Терапевтический архив*. — 2006. — № 9. — С. 22—27.
2. Синецын В. Е., Устюжанин Д. В. // *Кардиология*. — 2006. — № 1. — С. 20-25.
3. Терновой С. К., Синецын В. Е., Гагарина Н. В. *Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий*. — М: Атмосфера, 2003. — 144 с.
4. Устюжанин Д., Веселова Т., Синецын В. И др. // *Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее»*. — СПб, 2003. — С. 172.
5. Achenbach Stephan, MD, *Top 10 indications for coronary CTA, Supplement to Applied Radiology, December 2006*, 22—28.
6. Cademartiri F., Marano R., Runza G. et al. // *Radiol. Med.* - 2005. - Vol. 109, (5-6). - P. 500-507.
7. Chabbert V, Carrie D., Bennaceur M. et al. // *Eur. Radiol.* — 2007. - Vol. 17.-P. 1452-1463.
8. Dewey M. et al. *Head-to head comparison of multislice computed tomography angiography and exercise electrocardiography for diagnosis of coronary artery disease*. // *Eur. Heart. J.* — 2006. — Vol. 31.

9. Ehara M. et al. // *Circ. J.* - 2006. - Vol. 70, (5). - P. 564-571.
10. Ferencik M. et al. // *Eur. J. Radiol.* - 2006. - Vol. 57, (3). - P. 373-379.
11. Gaspar T., D. Halon R. Rubinshtein N. // *Eur. Radiol.* — 2005. - Vol. 15(Suppl4). - P. D10-D14.
12. Hoffmann M.H., Shi H, Manzke R. et al. // *Radiology.* - 2005. - Vol. 234. - P. 86-97.
13. Hoffmann U., Moelewski F., Cury R.C. et al. // *Circulation.* — Vol. 110. - P. 2638-2643.
14. Jacobs Jill E., MD *How to perform coronary CTA: A to Z, Supplement to Applied Radiology, December 2006*, 10— 17.
15. Leschka S. et al. // *Eur. Heart. J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1482-1487.
16. Mahnken A.H., Buecker A., Wildberger J.E. // *Invest. Radiol.* - 2003. - Vol. 39(1). - P. 27-33.
17. Schijf J.D., Bax J. J., Jukema J. W. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2004. - Vol. 94. - P. 427-430.
18. Schlosser T., Konorza T, Hunold P. et al. // *JACC.* - 2004. - Vol. 44.-P. 1224-1229.
19. Shi H., Aschoff A.J., Brambs H.J. et al. // *Eur. Radiology.* — 2004. - Vol. 14. - P. 2172-2181.
20. Wann Samuel, MD, *MACC, Cardiac CT for risk stratification, Supplement to Applied Radiology, December 2006*, 41—44.

Перспективы применения суппозиториев Кипферона® в лечении инфекционных заболеваний

*С.С. Афанасьев, *В.А. Алёшкин, **С.Г. Иванов, *Л.В. Феклисова, *О.В. Рубальский, *Е.А. Воропаева, *М.С. Афанасьев, ***А.В. Анисимов, *** А.А.Калмыков, ***А.К. Денисов
*ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
ЦКБ УД Президента России, *ООО «Алфарм»

Неуклонно стремящаяся вверх динамика инфекционной заболеваемости населения страны заставляет все чаще обращать внимание врачей и ученых разных специальностей на особенности реакции иммунной системы организма и возможность коррекции ее отдельных звеньев с помощью современных иммуномодулирующих препаратов. В этой связи на фоне возрастания заболеваемости вирусно-бактериальной природы специалисты, как у нас в стране, так и за рубежом, отмечают агрессивное воздействие на организм человека собственной микрофлоры вследствие частых дисбиотических проявлений, обусловленных высокой вариабильностью ее антибиотикорезистентности, снижением иммунологической реактивности, ухудшением экологической ситуации. Особенно это касается детского населения, молодых людей, женщин и пожилых лиц, так как у них, как правило, инфекционная патология характеризуется сочетанными формами вирусно-бактериальных инфекций с развитием трудно поддающихся лечению рецидивов заболеваний. Наиболее остро стоит проблема урогенитальной инфекции. У нас в стране подобная патология стала представлять не только серьезную медицинскую, но и социальную проблему. Наличие смешанных форм заболеваний верхних дыхательных путей и урогенитальной сферы изменяет не только течение и клинические проявления болезни, но и затрудняет ее своевременную диагностику. Нередко с поражения урогенитального тракта начинается спорадическая форма болезни Рейтера, которая все чаще стала выявляться у детей.

Комплексные негативные изменения в реакции организма и. прежде всего со стороны иммунной системы, привели

медиков к необходимости пересмотреть роль современных иммуностропных препаратов с целью их правильной оценки иммунокорректирующих и иммуномодулирующих свойств.

Материал и методы исследования

Иммуностропными лекарственными средствами являются препараты, терапевтическое действие которых основано на прямом (или опосредованном) воздействии на иммунную систему человека. Различают три основных группы иммуностропных лекарственных средств: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты (иммуносупрессоры).

К иммуномодуляторам относятся иммуностропные средства, восстанавливающие функции иммунной системы в результате ее угнетения вирусно-бактериальными, токсинными агентами, а также негативного воздействия факторов внешней среды. Иммуностимуляторами являются препараты, способные усиливать иммунную реакцию организма и доводить ее функциональное состояние до нормальных уровней. Иммуносупрессорами (иммунодепрессантами) являются препараты, оказывающие подавляющее действие на иммунный ответ.

Широкое применение в практике здравоохранения получили иммуностропные препараты, разработанные на основе интерферона α -2. У интерферонсодержащих лекарственных средств, открытых ранее как противовирусные препараты, на сегодняшний день дополнительно выявлено антипролиферативное, иммуномодулирующее, антибактериальное, антирикетсиозное, антихламидийное, анти-

уреаплазмозное, антиаллергическое, противовоспалительное и адаптогенное действие. Пептиды, образующиеся в ходе процессинга интерферона в организме, обладают опиоидным эффектом. Интерферон α -2 необходим для становления и развития головного мозга при внутриутробном развитии и в онтогенезе у детей.

Вместе с тем в результате активного использования в медицине интерферона α -2 с лечебной целью была установлена возможность развития временных интерферонзависимых, побочных эффектов в виде: психических расстройств, аутоиммунных нарушений со стороны щитовидной железы, изменений сосудистого рисунка глазного дна, появлений аутоантител к интерферону и др. Одновременно было доказано, что многих побочных эффектов можно избежать вследствие применения конкретных лекарственных форм препарата, подобранных для использования в лечении определенного патологического процесса, обоснованных оптимальных способов и доз введения, учитывающих поликомпонентность его состава [10, 11, 12].

Таким образом, результаты научного анализа многочисленного применения интерферонсодержащих препаратов в медицинской практике легли в основу разработки нового отечественного лекарственного средства «Кипферон»®, суппозитории для вагинального или ректального применения. Препарат представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП) 60 мг, содержащего иммуноглобулины трех важнейших классов: G, A и M, рекомбинантного интерферона человеческого α -2 не менее 500 000 ME, кондитерского жира (или масла какао), а также парафина и эмульгатора, используемых в качестве наполнителей. Комплексный иммуноглобулиновый препарат, получаемый из плазмы крови доноров методом фракционирования по Кону с использованием этилового спирта, протестирован на отсутствие в его составе антител к вирусам ВИЧ-I и ВИЧ-II, вирусам гепатитов B и C, и имеет повышенное содержание иммуноглобулинов IgM и IgA — до 15–25%, а IgG — до 50%. Состав препарата обеспечивает гармоничное сочетание антихламидийного действия специфических антител, содержащихся в КИП, с антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием интерферона α -2. Причем действие препарата проявляется как во внутри-, так и внеклеточной среде организма в результате непосредственного, однонаправленного воздействия его компонентов на возбудителей заболевания, на звенья иммунологического ответа и стимуляцию местного и общего иммунитета. Выбор лекарственной формы в виде суппозитория также явился неслучайным, так как это позволяет успешно применять Кипферон по месту развития инфекционного процесса при терапии пациентов разного возраста и функционального состояния, в том числе новорожденных с первого месяца жизни, с яркими клиническими проявлениями интоксикационного синдрома (высокая температура, тошнота, рвота, отказ от приема пищи и др.).

Препарат «Кипферон»®, суппозитории при ректальном или интравагинальном способах введения, расширяет не только спектр этиотропного воздействия на возбудителей заболеваний за счёт активации включения локальных механизмов защиты в зонах проникновения патогенов, но и стимуляцию реакции иммунной системы с повышением сопротивляемости организма в целом, и ускорение элиминации возбудителя. Кроме того, такой состав данного препарата способствует более быстрому устранению симптомов интоксикации, связанной с развитием инфекционного процесса, и ускорению синтеза на слизистых оболочках молекулы секреторного IgA (sIgA). Терапевтическая активность препарата препятствует углублению нарушенного равновесия микрофлоры (дисбактериозу) при инфекционных и неинфекционных заболеваниях и избыточному росту условно-патогенных штаммов микроорганизмов. «Кипферон»®, суппозитории, в случаях моно-

терапии проявляет мощное сочетанное антивирусное, антихламидийное, антибактериальное, антипротозойное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, что гарантированно обеспечивает при легких и среднетяжелых клинических формах течения заболеваний исключение необходимости использования антибиотиков. Одновременно он подавляет устойчивость микроорганизмов к действию этиотропных факторов *in vitro* путем активизации хронического инфекционного процесса и переводом патогенетического агента в состояние повышенной чувствительности к противовирусным и антибактериальным средствам. Препарат эффективно содействует повышению устойчивости представителей нормофлоры к воздействию антибактериальных лекарственных средств (может успешно применяться на фоне комплексной антибиотико- и антибактериальной терапии). Его использование при дисбактериозах различной локализации гарантирует рост облигатной анаэробной микрофлоры; уменьшает количество патогенных ассоциаций микроорганизмов. Достоверно доказана возможность его включения в схемы лечения, как диагностированного основного патологического процесса, так и сопутствующих инфекционных и неинфекционных заболеваний, с недостаточно понятной клинической картиной, не ожидая полного завершения установления причин их возникновения. Наряду с этим, допускается применение препарата одновременно с эубиотиками и противобактериальными средствами.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат, входящий в состав «Кипферон»®, суппозиторий, обеспечивает в течение длительного времени (не менее года), за счёт высокого содержания в нем белка, стабилизацию лабильного интерферона в отношении многих физико-химических и биологических факторов, а также секретов слизистых оболочек; восстанавливает и нормализует местный секреторный иммунитет за счёт поступления с суппозиториями иммуноглобулинов (заместительная терапия); повышает терапевтический эффект благодаря наличию в составе высокоспецифичных антител; индуцирует и сокращает срок выработки организмом эндогенных интерферонов; ускоряет дифференцировку и «обучение» иммунокомпетентных клеток с формированием соответствующей сигнальной сети в ответ на вторжение чужеродного агента, а также ликвидацию дисбиотических проявлений. Этиопатогенетически обосновано сочетанное применение при хламидиозе интерферона α -2 (блокируются внутриклеточные этапы размножения хламидий) и комплексного иммуноглобулинового препарата (нейтрализуются элементарные тельца). При ректальном способе введения интерферон в крови достигает своего максимального уровня к 5 часам и определяется на достаточно высоком уровне через 24 часа. В отличие от парентерального способа введения интерферонсодержащих препаратов вагинальное или ректальное применение «Кипферон»®, суппозитория, не сопровождается возникновением таких известных побочных реакций интерферонотерапии, как гриппоподобный синдром, раздражительность, повышенная возбудимость, развитие депрессивного синдрома, снижение массы тела, избыточное выпадение волос, что дает возможность рекомендовать его в качестве лечебного и профилактического средства при большом перечне инфекционных заболеваний (включая вирусные гепатиты) и вакцинотерапии у взрослых и детей. Согласно утверждённой инструкции по применению «Кипферон»®, суппозитория, препарат используется для лечения острых респираторных заболеваний, воспалительных заболеваний ротоглотки бактериальной и вирусной этиологии, острых вирусных (ротавирусных) и бактериальных (сальмонеллёз, дизентерия, коли-инфекция) кишечных инфекций, дисбактериоза кишечника различного происхождения у детей, а также лечения у них вирусных гепатитов A, B и C; лечения урогенитального уреаплазмоза и хламидиоза у женщин, в том числе с проявлениями дис-

бактериоза влагалища, вульвовагинита, цервицита и эрозии шейки матки. Применение препарата осуществляют и на фоне общепринятой специфической терапии. Включение «Кипферон»®, суппозиториев, в комплексную терапию ОРВИ, ангина и острых кишечных инфекций у детей положительно влияет на сроки исчезновения клинических симптомов заболевания. Применение препарата у больных ОРВИ и ангинами способствует повышению среднего уровня интерферона в сыворотке крови и улучшению показателей клеточного иммунитета. У больных острыми кишечными инфекциями установлено достоверное нарастание уровня интерферона в копрофильтатах. У получавших «Кипферон»®, суппозитории, быстрее осуществлялась элиминация ротавирусов и снижение уровня антигенов. Назначение препарата оказывало позитивное влияние на показатели микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей у больных ОРВИ и бактериальными ангинами, способствуя снижению роста золотистого стафилококка, уровня обсемененности проб, препятствуя пролиферации несвойственных для данного биотопа микроорганизмов. У больных острыми кишечными инфекциями, также получавших «Кипферон»®, суппозитории, имело место повышение уровня sIgA в копрофильтатах, более быстрое восстановление количественного и качественного состава микрофлоры, в 2,3 раза реже отмечено угнетение роста нормальной кишечной палочки на фоне инфекции. Причем более существенные изменения были выявлены как при изолированной ротавирусной инфекции, так и микстинфекции, что, по всей видимости, обусловлено активным противовирусным и противобактериальным действием препарата. Быстрые сроки нормализации стула у получавших препарат сопровождалась оптимизацией условий для роста анаэробов. У них зарегистрировано возрастание частоты обнаружения нормального количества бифидобактерий и лактобацилл [3, 6, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

Результаты исследований и их обсуждение

Детей (62 больных) с хроническим рецидивирующим бронхитом лечили ректальным введением «Кипферон»®, суппозиториев. При этом достоверно снизились длительность и частота рецидивов заболевания. Частота антибиотикотерапии после лечения в основной группе достоверно уменьшилась в значительно большей степени, чем в контрольной группе, не получавшей препарат. Если до лечения микоплазмы и хламидии достаточно часто выявлялись у пациентов з обеих группах, то после проведенного лечения они чаще сохранялись в контрольной группе [3, 7]. Установлена возможность длительной циркуляции ротавирусов в детских стационарах, в том числе и в летне-осенний период при вовлечении в эпидемиологический процесс персонала отделения и отсутствии клинической реализации инфекции. У детей раннего возраста, особенно первых месяцев жизни, с отягощенным преморбидным статусом и наличием иммунодефицитного состояния может наблюдаться длительное выделение ротавирусов с фекалиями, в том числе и после латентного гастроэнтерита. «Кипферон»®, суппозитории, вводимые ректально в течение десяти дней 10 больным и выраженно ослабленным детям, оказались эффективным санитизирующим средством в отношении ротавирусов, длительно персистирующих в кишечнике, в том числе и при безуспешных предварительных курсах лечения стандартными методами. Препарат хорошо переносился всеми больными. Токсических побочных реакций не было зафиксировано ни в одном случае. Возможно использование «Кипферон»®, суппозиториев, с целью достижения вирусологической санации при длительном упорном бессимптомном вирусоносительстве [12, 20, 24].

Кроме того, были проанализированы клинико-эпидемиологические лабораторные данные — инфицированность пневмоцистами (*P. carinii*), цитомегаловирусами (ЦМВ), вирусами Эпштейн-Барра (ВЭБ) и респираторными синци-

тиальными вирусами (РСВ), полученные в результате исследований, выполненных в течение трёх весенних месяцев двух самых младших групп закрытого детского учреждения. У всех детей раннего возраста, поступивших в указанное учреждение, выявлена сниженная иммунологическая реактивность. Частота регистрации ОРЗ в этих группах может быть обусловлена снижением сопротивляемости по отношению к первичному заражению микроорганизмами, либо активизацией возбудителей оппортунистических инфекций (*P. carinii*, ВЭБ и ЦМВ). В 100% наблюдений нарушение микробиоценоза замедляло восстановление нормальной реактивности иммунной системы детей. Использование «Кипферон»®, суппозиториев, способствовало повышению темпов восстановительных процессов, элиминации вирусов, предотвращало ятрогенные последствия приема противомикробных препаратов [22, 25].

При первично выявленном активном туберкулезе лёгких (55 больных) назначение в составе комплексной терапии «Кипферон»®, суппозиториев, объективно способствовало быстрому устранению симптомов туберкулёзной интоксикации, улучшению состояния больных, нормализации картины крови, раннему прекращению бактериовыделения, благоприятной динамике рентгенологической картины, позитивным сдвигам со стороны иммунной системы организма [8,9].

Одновременной с этим, при изучении эффективности использования «Кипферон»®, суппозиториев, в гинекологической практике лечения женщин с тяжёлыми формами заболеваний урогенитального тракта (163 больных) было показано, что активное включение в схему терапии «Кипферон»®, суппозиториев, позволяет в короткие сроки нормализовать реакцию иммунологической системы и быстро устранить последствия дисбиотических проявлений, возникших на фоне длительного использования антибиотико- и гормонотерапии.

Сравнительный анализ данных клинико-лабораторного, микробиологического и иммунологического обследования женщин, больных уреоплазмозом (50 человек), получавших в составе комплексной терапии препарат «Кипферон»®, суппозитории, выявил высокую степень элиминации уреоплазм, снижение частоты и интенсивности клинических проявлений и дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища. Достоверно снижалась селекция антибиотикорезистентных культур, что, вероятно, связано с более эффективной элиминацией возбудителя при сочетанном применении антибиотиков и иммуномодулятора. Регистрировались высокая степень элиминации условно-патогенных микроорганизмов и грибов, вызывающих микстинфекцию, снижение частоты формирования и распространения полирезистентных штаммов при проведении антибактериальной и противогрибковой терапии. Изменение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам может рассматриваться как дополнительный объективный критерий оценки клинических проявлений заболевания и позволяет оценивать эффективность комплексной терапии по вероятности развития моно- и полиантибиотикоустойчивости в процессе лечения [12].

Применение в комплексной терапии хламидиоза «Кипферон»®, суппозиториев, позволило у практического большинства пациенток добиться разрешения клинических симптомов как хламидийной, так и смешанной инфекции (уретрита, вульвовагинита, цервицита), способствовало эпителизации эрозий шейки матки, элиминации этиологических факторов при инфекции мочеполовых органов, сопровождающейся нормализацией микробиоценоза влагалища. Интравагинальное введение «Кипферон»®, суппозиториев, было эффективным и после криодеструкции эрозий шейки матки, так как обеспечивало сравнительно быструю эпителизацию зоны оперативного вмешательства по сравнению с больными, получавшими общепринятое лечение [1, 17].

Использование «Кипферон»®, суппозиториев, в виде оригинальной мягкой лекарственной формы содействовало повышению эффективности лечения генитального хламидиоза

у 80 больных. При этом в 60% случаев повысилось излечение, в 100% — ликвидировался дисбактериоз влагалища. Препарат объективно обеспечил развитие стабильной ремиссии у болеющих хламидиозом женщин, предотвратил переход заболевания в стойкую и длительно протекающую хроническую форму с частыми периодами обострений и значительно улучшил качество их жизни.

Терапия «Кипферон»®, суппозиториями, перспективна в лечении дисплазии шейки матки, так как вызывает регрессию предраковых состояний и закономерно понижает риск возникновения злокачественных новообразований. Иммуноморфологическое исследование у 58 больных с использованием маркера пролиферации клеток — Ki-67-антигена, выявило, что после курса терапии этим препаратом быстро восстанавливалась прежняя пролиферативная активность эпителии шейки матки с полным исчезновением очагов дисплазии. Интерферониндуцированная лимфогистиоцитарная инфильтрация эффективно способствовала деструкции процессов неоплазии. Отмеченные изменения в эпителии шейки матки прогрессировали при увеличении дозы «Кипферон»®, суппозиториями, и пролонгации курса лечения [2, 3, 11].

Применение препарата «Кипферон»®, суппозиториями, при проведении плановых или неотложных хирургических вмешательств (в пред- и в послеоперационном периоде) является целесообразным и весьма оправданным как с лечебной, так и с профилактической целью для ликвидации риска возникновения и развития гнойно-септических осложнений [18].

Длительная практика использования «Кипферон»®, суппозиториями, при изолированной или комплексной терапии подтвердила простоту и надежность этой лекарственной формы как для условий стационаров, так и поликлиник, показала достоверное повышение эффективности общепринятой терапии острых и хронических инфекций, в том числе с осложненным течением, и значительное сокращение сроков выздоровления.

Спектр применения «Кипферон»®, суппозиториями, может распространяться гораздо дальше, в том числе и на лечение вторичных иммунодефицитных состояний, включая инфекционный синдром у недоношенных и детей, находящихся на искусственном вскармливании, инвалидов и престарелых людей с ослабленной иммунной реакцией организма.

При кишечных инфекциях у детей рекомендуется назначать «Кипферон»®, суппозиториями, с учётом содержания рекомбинантного α -2-интерферона в суппозитории в средней разовой дозе 50 000 МЕ/кг массы тела в два приёма, но не более 1 млн МЕ в сутки детям до 12 лет и не более 2 млн МЕ детям старше 12 лет. Для взрослых суточная доза составляет 2 млн МЕ. Вторая половина суточной дозы вводится через 12 часов. Наиболее целесообразно назначение препарата в острый период (в первые 3 дня) заболевания. Курс лечения вирусных диарей при среднетяжёлых формах заболевания у детей составляет 3–5 дней, а при тяжёлых формах — 7 дней. При таких случаях заболеваний «Кипферон»®, суппозиториями, могут быть единственным этиопатогенетическим средством терапии (без антибактериальных препаратов) на фоне общепринятого базисного лечения (оральная дегидратация, дозированное лечебное питание, при необходимости — инфузионная терапия). При тяжёлых формах развития патологического процесса в комплекс терапии обязательно включаются антибиотики.

У взрослых пациентов «Кипферон»®, суппозиториями, назначаются в суточной дозе рекомбинантного α -2 интерферона 1–2 млн МЕ. Курс лечения — 10–14 дней. Дополнительно проводится антибиотикотерапия и назначаются интравагинально или перорально эубиотики. При наличии клинических признаков хламидиоза или сохраняющегося инфицирования хламидиями после проведенной терапии целесообразно проведение повторного лечения.

У женщин и девочек-подростков лечение «Кипферон»®, суппозиториями, рекомендуется начинать в первые дни после окончания менструации.

Заключение

Применение иммунобиологического препарата «Кипферон»®, суппозиториями, в моно- и комплексной терапии обеспечивает эффективную элиминацию патогенных агентов, снижение распространения резистентных штаммов условно-патогенных микроорганизмов и, как следствие, более быстрое разрешение клинических симптомов заболевания у детей и взрослых.

Противопоказаний к применению «Кипферон»®, суппозиториями, не установлено и побочных реакций не зарегистрировано. Он безопасен в использовании, не вызывает осложнений и разрешен к медицинскому применению для профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей, в том числе новорожденных и взрослых. Отпускается из аптек без рецепта врача. Срок годности 1 год.

Литература

1. Афанасьев М., Алёшкин В., Афанасьев С, Сидорова И. // *Врач.* - 2003. - № 12. - С. 46-48.
2. Афанасьев М.С., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С. и др. // *Вестн. РАМН.* - 2004. - №6. - С. 35-40.
3. Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Феклисова Л.В. и др. // *Вестн. РАМН.* - 2003. - № 1. - С. 44-48.
4. Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Воробьев А.А. и др. // *Журн. микробиол.* - 2005. - №3. - С. 95-97.
5. Башкина О.А., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С. и др. // *Журн. микробиол.* - 2003. - №6. - С. 3—6.
6. Башкина О.А., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С. и др. // *Вестн. РАМН.* - 2004. - № 7. - С. 47-51.
7. Башкина О.А., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. и др. // *Журн. микробиол.* - 2005. - №3. - С. 99-102.
8. Ерохин В., Карачунский М., Гергерт В. и др. // *Врач.* - 2002. - № 4. - С.39-40.
9. Ерохин В., Карачунский М., Гергерт В. и др. // *Лечащий врач.* - 2002. - №3. - С. 35.
10. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. /Под. ред Г. Г. Онищенко, В.А. Алёшкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. — М., ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. - 2002. - 608 с.
11. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитация больных. /Под ред. С.С. Афанасьева, Г.Г. Онищенко, В.А. Алёшкина и др. — М., «Триада-Х». — 2005. — 768 с.
12. Кудрявцева М.В., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С. и др. // *XIII Российский национальный конгр. «Человек и лекарство».* Сб. тез. - М., 2006. - С. 184-185.
13. Мескина Е.Р., Феклисова Л.В., Афанасьев С.С. и др. // *Вопр. современной педиатрии.* — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 101—102.
14. Попов В.Ф., Попов О.В. Лекарственные формы интерферонов. *Справочник врача.* — М.: Триада-Х, — 2002. — 232 с.
15. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. // *Вестн. РАМН.* — 2000. - №1 - С. 44-48.
16. Серебрянский Ю.Е., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. и др. *Проблемы цитокинотерапии инфекционных заболеваний.* — М., — 2000. - 106 с.
17. Сидорова И.С., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С. и др. // *Акушерство и гинекология.* — 2002. — № 4. — С. 38—41.
18. Сидорова П., Афанасьев С., Алёшкин В., Сорокин А. // *Врач.* - 2003. - М 10. - С. 61-63.
19. Феклисова Л.В., Новокшионова В.А., Мескина Е.Р. и др. *Рекомбинантные интерфероны в лечении вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у детей. Методические рекомендации.* — М., — 1996. — 11 с.
20. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Покатилова А.И. и др. *Новые комбинированные иммунобиологические препараты в*

лечении вирусно-бактериальных инфекций у детей. Пособие для врачей. — М., — 2002. — 16 с.

21. Феклисова Л.В., Афанасьев С.С., Мескина Е.Р. и др. // *Вопр. современной педиатрии*. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 40—44.

22. Феклисова Л. В., Шебекова В. И., Целипанова Е.Е. и др. // *Вопр. современной педиатрии*. — 2003. — Т. 2, № 6. — С. 81—84.

23. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Галкина Л.А. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2003. — № 4. — С. 54—57.

24. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. *Препараты интерферона в лечении острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей*. — М., — 2005. — 21 с.

25. Феклисова Л.В., Каражас Н.В., Савицкая Н.А. и др. // *Детские инфекции*. — 2005. — Том 4, № 1. — С. 66—69.

Прикладные аспекты определения антител к фибронектину у больных коллагенозами на стационарном этапе реабилитации

И.И. Гонтарь, О.В. Старова, Л.Н. Шилова, Л.А. Маслакова, А.И. Романов
ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН; Волгоградский ГМУ;
Центр реабилитации Управления делами Президента РФ

Интерес к изучению ревматических заболеваний (РЗ) на протяжении последних десятилетий не ослабевает. Преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста, хроническое и часто прогрессирующее течение этих заболеваний обуславливают высокую временную и стойкую нетрудоспособность, поэтому их изучение имеет, помимо медицинского, важное социально-экономическое значение. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении указанной патологии, задача своевременной постановки диагноза, назначения адекватной терапии и контроля за ее эффективностью часто бывает осложнена. Вариабельность клинической картины осложняет диагностику, что, в свою очередь, не позволяет выработать оптимальную терапевтическую тактику.

В числе основных задач инициированной под эгидой ВОЗ Всемирной декады по заболеваниям, поражающим двигательный аппарат человека (2000—2010 г.), были названы дальнейшее изучение патогенетических механизмов ревматических заболеваний, совершенствование и внедрение в практику новых методов ранней диагностики и лечения с учетом не только клинической, но и экономической эффективности и целесообразности.

Как показали новейшие разработки, иммуноферментные методы анализа (ИФА) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС) на основе антигенов нуклеиновой, липидной и белковой природы в полной мере отвечают указанным требованиям. Неоспоримые преимущества метода заключаются, в первую очередь, в повышении стабильности иммобилизованного биополимера, а также возможности регенерировать сорбент, что ведет к значительному экономическому эффекту. Кроме того, иммобилизация биологически активных веществ в поверхностном слое гранулы создает высокую концентрацию антигена именно в реакционно-активной зоне, что повышает чувствительность твердофазных методов анализа. Включение магнитного материала в гранулы дает возможность ускорить и упростить манипуляции на всех этапах исследования, улучшая качественные характеристики определений и увеличивая число обрабатываемых проб. Указанные преимущества делают этот метод экономичным и легко применимым в практической медицине [1].

Антителообразование к фибронектину (ФН) при РЗ представляет собой малоизученную проблему. Выбор этого высокомолекулярного гликопротеида в качестве объекта исследования не случаен. Благодаря многообразию свойств, ФН

принимает участие во многих жизненно важных процессах, таких, как фагоцитоз, гемостаз, модулирование проницаемости сосудистой стенки, формирование внеклеточного соединительнотканного матрикса [2, 3, 4, 7, 10].

На сегодняшний день участие ФН в патогенезе РЗ не вызывает сомнений. В основе большинства клинических проявлений данной группы болезней лежит васкулярная недостаточность. Среди возможных причин ее возникновения определенная роль отводится снижению опсонизирующей и антитромботической способности ФН. Было предположено, что, наряду с перенасыщением активных доменов продуктами тканевой деградации, одним из факторов функциональной недостаточности ФН при РЗ может являться образование антител к нему. Имеющиеся сообщения о выявлении антител (АТ) к системной красной волчанке (ФН) у больных СКВ варьируют в пределах 28,7—43,1%, что связано с применением различных методик исследования и существованием разновидностей ФН [2, 3, 7, 10, 11].

Целью нашего исследования являлось усовершенствование иммунологической диагностики СКВ, системной склеродермии (ССД) и ревматоидным артритом (РА) на стационарном этапе реабилитации путем определения АТ к ФН с использованием иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента.

Материал и методы исследования

Исследовалась сыворотка 36 практически здоровых лиц (доноров Областной станции переливания крови), 94 больных РА, 53 — СКВ и 34 — ССД. Обследованные нами больные являлись пациентами ревматологических отделений МУЗ ГБ № 25 г. Волгограда и МУЗ ГБ № 1 г. Волжского.

АТ к ФН определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов [1]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоровых лиц, более чем на 25.

Для окончательной интерпретации результатов применяли поправку на неспецифическое связывание, обусловленную взаимодействием Fc-фрагмента IgG с клеточным доменом ФН. Для этого выделяли из исследуемых сывороток IgG, подвергали его папаиновому гидролизу и проводили фракционирование Fc- и Fab-фрагментов методом ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе [5, 6, 8]. Каждый из фрагментов впоследствии подвергали ИФА.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA FOR WINDOWS.

Результаты исследования и их обсуждение

Значения экстинции при постановке ИФА с Fab-фрагментами IgG больных РЗ были сопоставимы с таковыми в контрольных пробах. Показатели оптической плотности с Fc-фрагментами составили 5,6 — 15% от полученных результатов. Повышенные уровни АТ к ФН при применении ELISA-теста с использованием иммобилизованных магнитосорбентов и поправкой на неспецифическое связывание выявлены у 37 (39,4%) больных РА, 11 (32,4%) больных ССД и 22 (41,6%) больных СКВ, при этом во всех случаях исследуемый показатель коррелировал со степенью активности заболевания ($p < 0,05$). В связи с этим АТ к ФН можно рассматривать как своеобразный серологический маркер РЗ и использовать их в качестве дополнительных индикаторов тяжести патологического процесса.

Была установлена связь между концентрацией АТ к ФН и некоторыми клиническими проявлениями указанных заболеваний. Так, при РА максимальные значения исследуемых АТ выявлялись у пациентов с висцеральными проявлениями и, в особенности, при поражении ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) ($p < 0,01$). Данный факт подтверждает то, что антителообразование к ФН, снижая его опсоническую активность, может являться одной из причин блокады РЭС при суставно-висцеральных формах РА.

Проведенные ранее исследования на животных показали, что ФН в составе ИК может являться одним из факторов почечного повреждения при СКВ. Выявленная нами ассоциация между наличием АТ к ФН и волчаночной нефропатией подтверждает гипотезу об участии ФН-содержащих иммунных комплексов в развитии люпус-нефрита.

Вовлечение в патологический процесс нервной системы при ССД и сердечно-сосудистой системы при ССД и СКВ, имеющих в своей основе сосудистую недостаточность, также ассоциировались с высокими значениями исследуемых показателей ($p < 0,05$). В качестве дополнительного фактора сосудистого повреждения у таких пациентов может выступать отложение в эндотелии ФН-содержащих иммунных комплексов, стимулирующих рост его пролиферативной способности и секрецию молекул адгезии. Развивающееся в результате этого снижение реологических свойств крови и повышение тромбообразования может способствовать возникновению клиники церебрального васкулита и коронарита. Возможно, не последнюю роль в развитии ишемических повреждений играет ослабление антитромботических функций ФН, связанное с конформационными изменениями молекулы и блокадой его активных центров антителами.

Клинико-лабораторное улучшение, отражавшее уменьшение остроты патологического процесса, в большинстве случаев сопровождалось снижением уровня исследуемых антител. При этом более выраженная динамика наблюдалась при СКВ, что, скорее всего, связано с длительным применением

иммуносупрессивных препаратов и более частым назначением плазмафереза.

Выводы

1. В сыворотках крови значительной части больных РА, СКВ и ССД методом ИФА с применением иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента выявляются АТ к ФН.

2. Уровень АТ к ФН при СКВ, ССД и РА коррелирует со степенью активности заболевания, что позволяет использовать его определение в качестве дополнительного критерия активности патологического процесса.

3. Обнаруженные закономерности поражения тех или иных органов у больных СКВ, ССД и РА с повышенными титрами АТ к ФН дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

4. Снижение концентрации АТ к ФН на фоне проводимой терапии на стационарном этапе реабилитации, позволяет использовать ее определение для оценки эффективности проводимой терапии наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями.

5. Изучение антителообразования к ФН расширяет имеющиеся представления о патогенезе РЗ и намечает направления для дальнейших научных изысканий.

Работа выполнена при поддержке Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине.

Литература

1. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Авт. Свид. На изобретение № 15882657. - 1990.
2. Дранник Т.Н., Романенко А.М., Ена Я.М. // *Врачебное дело.* - 1988. - №3. - С. 102-106.
3. Ена Я.М., Коноплева Л.Ф., Чаяло А.А. и др. // *Клин. Медицина.* - 1991. - № 2. - С. 24-30.
4. Ермолин Г.А., Овчарук И.Н., Федотов А.В. и др. // *Вестник академии мед. наук СССР.* — 1991. - №2. — С. 55-60.
5. *Иммунологические методы*/Фримель Х., пер. с нем. — М.: Мир, 1987. - 472 с.
6. Кульберг А.Я. *Антииммуноглобулины.* — М.: Медицина, 1978. - 184 с.
7. Муминов Т.А. // *Пат. физиология и экспериментальная терапия.* - 1985. - №6. - С. 82-87.
8. Остерман Л.А. *Хроматография белков и нуклеиновых кислот* — М.: Наука, 1985. — 536 с.
9. Таова М.Х., Курданов Х.А. // *Клин. Медицина.* — 1996. - №7. - С. 50-51.
10. Am M.S., Lim K.L., Ala'deen D.A. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* - 1995. - Vol. 54. - № 2. - P. 117-124.
11. Voskuyl A.E., Emeis J.J., Hazes J.M. et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 1998. - Vol. 16. - №4 - P. 429-434.

Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на иммунометаболические нарушения у больных с избыточным весом и ожирением

С.С. Сергеев, Г.Д. Кобзева, Л.Г. Прокопенко*, Л.Н. Четчина, Т.М. Товбушенко

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ,
ФГУ «Санаторий «Марьино»,

*Курский государственный медицинский университет

Нарушение энергетического гомеостаза, выражающееся в форме избыточной массы тела и ожирения, сопряжено с наличием ряда метаболических нарушений, что отражается в изменении биохимических параметров крови. [5]. Необходимость выявления и лечения гиперлипидемий обусловлена наличием выраженной причинно-следственной связи между увеличением содержания определенных липидов в плазме крови и развитием атеросклеротических изменений сосудов, а также возникновением вторичных иммунодефицитов и обусловленных ими инфекционных заболеваний, иммуно-патологических процессов и злокачественных новообразований [3, 4, 6, 7, 8].

Изучение влияния антиоксидантов (β -каротина, ретинола, токоферола) на иммунометаболические нарушения, имеющие место при избыточной массе тела и ожирении, продемонстрировало недостаточную их эффективность [2]. В настоящем исследовании изучалась возможность коррекции данных нарушений при применении регуляторов энергетического обмена — орлистата (ингибитор кишечных липаз), рибоксина (инозин) и милдроната, активирующих гликолиз в эритроцитах и лимфоцитах.

Материал и методы исследования

Имунометаболические изменения изучены у 54 мужчин и женщин в возрасте 20–60 лет с избыточной массой тела (индекс массы тела — ИМТ 26–30 кг/м²) и различной степенью ожирения (ИМТ > 30 кг/м²), которые вошли в основную группу наблюдения. Группу контроля составили 30 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, масса тела которых не выходила за пределы нормальных величин (ИМТ < 25 кг/м²). В сыворотке крови обследуемых определяли концентрацию триацилглицеролов и холестерина, содержание диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот (ДК) и малонового диальдегида (МДА). В эритроцитах изучали уровень ацилгидроперекисей (АГП) и МДА, активность ферментов антиокислительной системы — супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГР), содержание макроэнергетических соединений — 2,3-бисфосфоглицерата (БФГ) и аденозинтрифосфата (АТФ).

Количество CD3, CD4, CD8, CD20 в крови оценивали методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител, содержание ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов Rtg Cop, величины фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) лейкоцитов определяли по А.Н.Медведеву, показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста — по В.И.Щербакову.

Результаты исследований и их обсуждение

По характеру выявленных биохимических нарушений пациенты основной группы (с избыточным весом и ожирением) были разделены на 3 подгруппы:

1-ю — пациенты, в сыворотке которых была повышена концентрация триацилглицеролов и холестерина (11 человек);

2-ю — пациенты, в сыворотке которых были изменены все исследованные биохимические показатели, за исключением содержания БФГ и АТФ в эритроцитах (18 человек);

3-ю — пациенты, в сыворотке и эритроцитах которых были изменены все показатели без исключения (25 человек);

Имунологические изменения зарегистрированы у всех пациентов основной группы наблюдения. У пациентов 1-й подгруппы наблюдалось увеличение уровня CD3 и CD4 в крови. Во 2-й подгруппе отмечено снижение уровня CD3 и увеличение концентрации CD20, в 3-й подгруппе зарегистрировано аналогичное изменение уровней CD3 и CD20. Кроме того, у лиц 3-й подгруппы отмечалось снижение ФИ и ФЧ лейкоцитов, а также показателей НСТ-теста.

Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем ФНО α в сыворотке крови и величиной массы тела у всех лиц с избыточным весом и ожирением, в то время как в группе пациентов с нормальной массой тела подобных закономерностей не выявлено. Данный феномен отражает тесную связь между ФНО α , гормонами жирового обмена лептином и резистинном, ферментами метаболизма триацилглицеролов в жировой ткани [1]. Содержание других интерлейкинов в крови обследованных лиц варьировало в широких пределах.

Все пациенты основной и контрольной групп наблюдения получили комплексное санаторно-курортное лечение (СКЛ), включающее базисную диету, индивидуально подобранный двигательный режим и бальнеопроцедуры — углекислые ванны с концентрацией углекислоты 2 г/л, гидрокомплекс (лечебный душ - сауна - контрастные ванны), массаж воротниковой зоны. Пациенты 3-й подгруппы дополнительно получали ингибитор желудочно-кишечных липаз — орлистат по 120 мг 3 раза в сутки во время еды, а также рибоксин и милдронат (по 200 и 250 мг 2 раза в сутки, соответственно) в течение 20 дней на фоне гипокалорийной диеты (редукция суточной калорийности рациона на 30%).

Санаторно-курортное лечение в течение 20 дней нормализовало содержание холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, активность супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы у пациентов 1-й подгруппы, вместе с тем оно не влияло на биохимические и иммунологические показатели сыворотки и эритроцитов пациентов 2-й подгруппы. У пациентов 3-й подгруппы на фоне приема орлистата отмечено уменьшение массы тела, снижение уровня триацилглицеролов и холестерина, при этом содержание ДК и МДА в плазме крови, активность СОД и ГР, концентрация АГП, МДА, БФГ и АТФ в эритроцитах не изменилась. Кроме того, у пациентов данной подгруппы по окончании курса лечения зафиксировано уменьшение содержания (3-каротинов, витаминов А и Е, снижение уровня CD3 и CD4, а также содержание ИЛ-6 и ФНО α).

У пациентов с содержанием БФГ в эритроцитах свыше 4 мкмоль/мл на фоне приема препарата, содержащего β -каротин, витамины Е и С (каскатол по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней), увеличивалась концентрация (β -каротина, витаминов А и Е в крови, активность антиоксидантных ферментов, СОД и ГР, снижалась концентрация продуктов перекисного окисления липидов (АГП и МДА) в эритроцитах, нормализовались показатели функционально метаболической активности лейкоцитов (ФИ, ФЧ, НСТ-тест), содержание CD3 и CD4. У больных со сниженным содержанием БФГ в эритроцитах (< 4 мкмоль/л) прием данного препарата не оказывал достоверного влияния на имевшиеся иммунометаболические нарушения.

Таблица 1
Влияние антиоксидантов и энергизаторов на метаболические параметры сыворотки и эритроцитов крови

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с ожирением 1-й и 2-й подгрупп	Пациенты с ожирением 3-й подгруппы	
			Прием каскатола	Прием рибоксина и милдроната
Сыворотка крови				
ТАГ, ммоль/л	1,7±0,2	2,9±0,4	2,2±0,3	1,6±0,3
ХОЛ, ммоль/л	4,6±0,3	6,4±0,5	5,6±0,4	4,7±0,3
ДК, ммоль/л	3,5±0,2	4,9±0,3	4,1±0,1	3,7±0,2
МДА, мкмоль/л	2,8±0,1	4,2±0,3	3,6±0,2	2,8±0,2
Эритроциты				
СОД, ЕД/мл	61,3±3,0	46,3±2,3	51,0±2,4	58,7±3,1
ГР, мкмоль/мл	119,4±16,8	114,6±13,2	120,7±15,6	124,1±17,6
АГП, ΔD233/мл	1,4±0,4	2,7±0,5	1,9±0,4	1,5±0,4
МДА, мкмоль/м	45,2±3,6	59,4±4,2	52,6±3,9	47,0±3,9
БФГ, мкмоль/мл	5,4±0,3	3,6±0,2	4,2±0,02	5,2±0,3
АТФ, мкмоль/мл	1,3±0,1	0,8±0,1	1,0±0,1	1,2±0,1

Таблица 2
Влияние антиоксидантов и энергизаторов на иммунологические параметры сыворотки и эритроцитов крови

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с ожирением 1-й и 2-й подгрупп	Пациенты с ожирением 3-й подгруппы	
			Прием каскатола	Прием рибоксина и милдроната
ФИ, %	38,4±4,6	24,8±2,6	31,7±3,5	37,2±4,5
ФЧ, число частиц	3,3±0,2	1,9±0	2,4±0,2	3,5±0,3
НСТсп, %	13,2±1,2	8,6±0,8	10,7±1,1	13,8±1,3
НСТ инд., %	38,4±3,1	23,5±2,6	32,5±2,8	36,1±3,2
CD3, 10 ⁹ /л	1,26±0,10	0,82±0,07	1,01±0,08	1,31±0,10
CD4, 10 ⁹ /л	1,13±0,06	0,45±0,03	0,72±0,04	1,19±0,07
CD8, 10 ⁹ /л	0,72±0,04	0,74±0,04	0,71±0,03	0,70±0,03
CD20, 10 ⁹ /л	0,51±0,02	1,0±0,04	0,83±0,03	0,78±0,03
ИЛ 1, пкг/мл	32,7±5,2	30,8±5,3	30,2±5,1	33,1±5,0
ИЛ 4, пкг/мл	20,9±3,3	22,0±3,1	20,3±3,4	21,6±3,2
ИЛ 6, пкг/мл	47,4±4,0	49,5±5,2	48,0±4,5	46,7±4,6
ФНОα, пкг/мл	61,4±4,5	387,4±25,3	205,3±36,8	66,3±5,1

Применение рибоксина и милдроната (по 200 и 250 мг, соответственно, 2 раза в сутки в течение 20 дней) позволило нормализовать все иммунометаболические сдвиги, вызванные у пациентов приемом орлистата на фоне гипокалорийной диеты (табл. 1,2).

Отмечается взаимосвязь между влиянием изучаемых препаратов на энергетический потенциал эритроцитов и иммунный статус лиц с избыточной массой тела и ожирением, получавших орлистат на фоне гипокалорийной диеты. При

низком содержании в эритроцитах АТФ и особенно БФГ (< 4 мкмоль/л) антиоксиданты уменьшали выраженность изменений показателей, характеризующих иммунный статус, а энергизаторы нормализовали их. Это свидетельствует об участии эритроцитов в реализации влияния регуляторов энергетического обмена на иммунологические функции при лечении лиц с избыточной массой тела и ожирением орлистатом. Результаты проведенных наблюдений показывают, что концентрация БФГ в эритроцитах может быть дискриминантным признаком, позволяющим прогнозировать эффективность применения антиоксидантов и регуляторов энергетического обмена с целью коррекции иммунометаболических сдвигов, индуцируемых орлистатом при лечении избыточной массы тела и ожирения

Выводы

1. У лиц с избыточной массой тела и ожирением в сыворотке крови повышено содержание ТАГ и ХОЛ, ДК и МДА, активность АЛП и АСТ, в эритроцитах снижена концентрация БФГ и АТФ, активность СОД и ГП, повышено содержание АГП и МДА, снижена ФМА ПЯЛ, нарушено соотношение субпопуляций лимфоцитов, увеличено содержание ФНОα.

2. Применение каскатола уменьшало выраженность показателей иммунометаболического статуса у лиц с низким содержанием БФГ и АТФ и нормализовало эти показатели у лиц с высоким содержанием макроэргических соединений в эритроцитах.

3. Применение рибоксина с милдронатом нормализовало показатели иммунометаболического статуса у всех лиц с избыточной массой тела, находившихся на гипокалорийной диете и лечившихся орлистатом. Таким образом, сочетанное применение рибоксина и милдроната является эффективным средством коррекции иммунометаболических сдвигов, вызываемых применением орлистата на фоне гипокалорийной диеты.

Литература

1. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. // Усп. физиол. наук. — 2002. — Т. 33, № 2. — С. 3-16.
2. Байбурун Ф.Я., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г. Коррекция иммунометаболических последствий нарушения липидного обмена. — Курск, 2000. — 140 с.
3. Бекетов И.А., Маметова А.Н., Полевик И.В. и др. // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2000. — Т. 63, № 6. — С. 18-21.
4. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. — М.: Мир., 1993. — Т. 1. — с. 374.
5. Прокопенко Л.Г., Байбурун Ф.Я., Конопля А.И. Питание, гиперлипидемия и иммунитет. — Курск, 1997. — С. 140.
6. Страйер Л. Биохимия. — М.: Мир, 1985. — Т. 2. — С. 308.
7. Французова С.Б., Кривелевич В.Я., Пархонюк В.П. // Фармакология и токсикология. — 1984. Т. 111, № 1. — С. 115—118.
8. Sunyer F. // Ann. Intern Med. - 1993. - Vol. 119. - P. 655-660.

Патологическая реакция системного кровообращения у больных с легкой механической травмой

В.Ю. Шанин, А.Е. Коровин, С.М. Бодань, В.К. Решетняк*

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, *ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ

Травматизм остается актуальной проблемой современности. Медицинская статистика свидетельствует об отсутствии тенденции к снижению числа травм, среди которых подавляющее большинство (до 80–87%) составляют легкие механические травмы (ЛМТ). Легкая травма у мужчин в возрасте 17–30 лет является самой частой причиной нетрудоспособности и наиболее распространенной причиной нарушения качества жизни [2, 25, 37]. В последние десятилетия значительно увеличилась частота «стрессорных» переломов [30, 58, 62]. Смертность среди мужчин старше 65 лет после перелома лучевой кости в типичном месте как стимула патологических системных реакций в раннем посттравматическом периоде возросла до 29% [59].

Результаты исследований научной школы Ю.Н. Шанина (В.Н. Цыган, В.В. Грызунов, С.П. Кропотов, В.Г. Коровушкин и др.) убедительно свидетельствуют о том, что ЛМТ вызывает не локальный патологический процесс, а травматическую или раневую болезнь легкой степени тяжести со всеми ее атрибутами [10, 23, 24, 36].

Современные исследования патогенеза системной патологической реакции у больных с ЛМТ показали, что изменение функционального состояния стволовых структур головного мозга приводит к эндогенизации системных расстройств нервной регуляции [17, 32, 33]. У пострадавших, перенесших легкую травму верхней конечности, в раннем посттравматическом периоде снижается физическая и умственная работоспособность [8, 18, 20, 43, 46]. В век информатики вследствие роста удельного веса в совокупном общественном продукте результатов применения современных компьютеризированных технологий возникла необходимость своевременного лечения даже легких травм кисти и пальцев как в мирное, так и в военное время [3, 9, 47]. Важное полифункциональное значение кисти в жизни человека обуславливает необходимость поиска новых подходов к патогенетической терапии системных расстройств в посттравматическом периоде, а не только к совершенствованию хирургического лечения [11, 57].

Остаются неясными изменения функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС), реактивности системного кровообращения и внешнего дыхания, а также динамики желчевыделения в зависимости от уровней тревожности, особенностей личностной акцентуации и вегетативной регуляции у больных, перенесших легкую механическую травму. До сих пор не проводилось исследований реактивности систем внешнего дыхания, кровообращения у больных с ЛМТ посредством современных цифровых методов исследования функциональных систем и неэргометрических проб, остаются недостаточно изученными основные патогенетические механизмы интегративной нервной регуляции в раннем посттравматическом периоде. Нерешенной является проблема теоретической разработки и практического осуществления мобильной приборной системой оценки состояния взаимодействия функциональных систем у больных с легкой механической травмой.

В наше непростое время мастерство врачей травматологических пунктов ограничено рядом социальных и экономических неурядиц. Лечение больных с ЛМТ нередко заключается в оформлении листка нетрудоспособности, наложении швов на рану или применении гипсовой иммобилизации на определенный нормативными документами срок. В этих условиях проблема разработки системы патогенетически

обоснованного лечения больных с ЛМТ приобретает все более актуальное значение.

Решение проблемы легкой механической травмы, актуальной как для гражданского здравоохранения, так и для военной медицины, зависит не только от дальнейшего совершенствования хирургической техники и углубления исследований местных процессов, происходящих в области непосредственного механического повреждения тканей, но и от разработки, апробации и внедрения новых методов диагностики, лечения и реабилитации, основанных на современных знаниях патогенеза системной патологической реакции у больных с ЛМТ. Недостаточное знание патофизиологических механизмов системной патологической реакции, неадекватное ее патогенезу лечение ЛМТ и в значительной мере связанные с этим длительные сроки лечения, стойкое нарушение трудоспособности и инвалидизация наиболее перспективного трудового резерва общества, придают проблеме особую актуальность [17, 27, 30].

Исполнительный комитет ВОЗ принял решение считать период с 2001 по 2010 гг. десятилетием, посвященным изучению, лечению и предупреждению заболеваний костно-мышечной системы [25]. Непрерывное улучшение качества медицинской помощи в России признано магистральным направлением работы травматологов-ортопедов и врачей-исследователей [27]. В этой связи исследование патогенеза системной патологической реакции на ЛМТ следует признать не только актуальным, но и своевременным.

Материал и методы исследования

В лаборатории клинической патофизиологии кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии обследовали 157 пострадавших с ЛМТ и 130 практически здоровых мужчин молодого возраста с одинаковыми типами личности. Обследуемые были сопоставимы по возрасту ($27,9 \pm 2,5$ года), длине тела ($1,76 \pm 0,15$ м) и индексу массы тела ($22,5 \pm 2,4$ кг/м²). Для определения значений параметров кровообращения использовали цифровой реограф «Мицар» (Санкт-Петербург). Личностную акцентуацию определяли с помощью теста СМОЛ. Исследования больных выполняли на 2–3-и и на 13–14-е сутки после травмы. Использовали современные методы статистического анализа полученных данных [55].

К группе больных с легкой механической травмой верхней конечности относили пациентов с механическим повреждением мягких тканей, исключая разрывы крупных сухожилий и мышц; с вправимыми под местным обезболиванием вывихами в суставах верхних конечностей; с переломами пястной (плюсневой) кости, одной из фаланг пальца кисти или стопы; с переломами одной из костей предплечья (если они не сопровождались обширными разрушениями мягких тканей, повреждением магистральных кровеносных сосудов и крупных нервных стволов). Тяжесть травмы определяли после клинического и рентгенологического обследования в соответствии со шкалами оценки тяжести травмы [12].

Проводили исследование variability сердечного ритма. Ритмокардиография позволяет оценить баланс влияний симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы на уровне синоатриального водителя ритма сердца, а также выраженность вагальных влияний на нормотопический пейсмейкер, обуславливающих синусовую

аритмию. Если при действии на организм стрессоров различной природы выявляют снижение вариабельности ритма сердца, то есть меньшую дисперсию интервалов R-R электрокардиограммы за определенный временной интервал, то данное явление считают признаком системной стрессорной реакции, а степень снижения вариабельности рассматривается как показатель ее интенсивности. В этой связи рост показателя кардиоритмограммы SDDN (стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R) использовали как критерий выраженности стресса, в том числе и патологического.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований подтверждена концепция травматической болезни легкой степени тяжести, основанная на возникновении системной патологической реакции в раннем посттравматическом периоде, захватывающей, прежде всего, нервную, иммунную, сердечно-сосудистую, дыхательную и пищеварительную системы [15, 36, 41, 44, 45]. Выявлено, что на фоне выраженного психоэмоционального перенапряжения в раннем посттравматическом периоде, тип личностной акцентуации пострадавшего является детерминантой расстройств автономной (вегетативной) регуляции, а также функционирования определенных органов и систем [8, 9, 38, 39]. Как правило, вегетативные расстройства являются вторичными и развиваются в ответ на поведенческие и психические реакции индивидуума после ЛМТ. Их характер и интенсивность зависят не только от объективных обстоятельств — элементов травматического воздействия, их остроты и силы, но и от степени личностного реагирования на травму.

Обоснована необходимость проведения психологической поддерживающей в раннем посттравматическом периоде как комплекса психологических средств и мероприятий восстановительного и поддерживающего характера, используемого лечащим врачом для облегчения процессов психологической адаптации пациента к предоперационному стрессу и к длительной реабилитации [31].

Статистический анализ с использованием непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова выявил преобладание в условиях покоя величин SDDN, RMSSD, LF и HF (табл. 1) у практически здоровых лиц над значениями данного

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма в условиях покоя у больных и практически здоровых субъектов (среднее значение; среднее отклонение)

Показатель кардиоритмограммы	Практически здоровые субъекты	Больные с легкой механической травмой
SDDN, мс	106,45; 111,29	96,15; 96,14
RMSSD, мс	127,73; 214, 05	101,69; 236,07
LF, мс ²	1310, 28; 2186,53	276,24; 325, 71
HF, мс ²	1265,17; 3109,24	233,54; 266, 17

показателя вариабельности ритма сердца у пострадавших с ЛМТ в раннем посттравматическом периоде ($p < 0,005$).

Снижение величины SDDN свидетельствует о сдвиге баланса регуляторных влияний на синоатриальный водитель ритма в сторону симпатической эфферентации. В этой связи можно считать, что во вторые-третьи сутки после легкой механической травмы у пострадавших персистировала стрессорная реакция сдвига баланса влияний автономной нервной системы на синоатриальный водитель ритма в сторону симпатической эфферентации.

Величины RMSSD и HF находятся в прямой связи с силой вагальных влияний на нормотопический пейсмейкер и все сердце. В этой связи можно считать, что во вторые-третьи сутки

после легкой механической травмы у пострадавших с ЛМТ персистировала стрессорная реакция ослабления вагальных влияний на нормотопический пейсмейкер и все сердце.

Дискриминантный анализ на основании величин среднего артериального давления, сердечного индекса, ударного индекса, частоты сердечных сокращений и удельного общего периферического сосудистого сопротивления, которые у больных в условиях относительного покоя определяли во вторые-третьи сутки после травмы, произвели в общей совокупности пациентов с легкой механической травмой и практически здоровых лиц. В результате были получены формулы расчета величин показателей классификации:

$$ПК-1 = - 364, 787 + 0,345 \cdot САД + (- 159,082 \cdot СИ) + 11,177 \cdot УИ + 9,342 \cdot ЧСС + 4,741 \cdot ОПС;$$

$$ПК-2 = - 363,779 + 0,212 \cdot САД + (- 162,285 \cdot СИ) + 11,443 \cdot УИ + 9,497 \cdot ЧСС + 4,376 \cdot ОПС,$$

где САД — среднее артериальное давление, мм рт. ст., СИ — сердечный индекс, л · м⁻² · мин⁻¹, УИ — ударный индекс, мл · м⁻², ЧСС — частота сердечных сокращений, мин⁻¹, ОПС — удельное общее периферическое сосудистое сопротивление, мм рт. ст. · л⁻¹ · мин · м⁻².

Большого считали относящимся к совокупности субъектов с патологической реакцией системного кровообращения в ответ на легкую механическую травму во вторые-третьи сутки после ЛМТ, когда величина ПК-1 превышала значение ПК-2.

Формулы расчета ПК использовали для определения сохранения патологической стрессорной реакции кровообращения на легкую механическую травму у больных на тринадцатые-четырнадцатые сутки после ЛМТ. При значении ПК-1 на уровне более высоком, чем величина ПК-2, констатировали персистирование патологической стрессорной реакции кровообращения, которую у больных с ЛМТ выявили во вторые-третьи сутки после травмы. Сохранение патологической реакции системного кровообращения в позднем посттравматическом периоде выявили у 41% больных с ЛМТ.

Статистический анализ с использованием критерия хи-квадрат ($\chi^2=17,17$; $p<0,02$) выявил наибольшую частоту персистирования стрессорной реакции системного кровообращения у больных с астеноневротическим типом личности и наименьшую частоту — у пациентов с эпилептоидно-возбудимым типом личности (табл. 2).

Таблица 2

Частота сохранения стрессорной реакции системного кровообращения на 13-14 сутки после ЛМТ в зависимости от типа личности

Тип Личности	Число лиц с персистированием реакции	Число лиц без персистирования реакции
Астеноневротический	37	15
Гипертимный	13	30
Эпилептоидно-возбудимый	0	17
Без выраженной личностной акцентуации	14	31

Таким образом, патологическая реакция системного кровообращения регистрируется у всех пострадавших как с акцентуацией определенных личностных качеств, так и без выраженной личностной акцентуации. У больных с ЛМТ эпилептоидно-возбудимого типа патологическая реакция выражена на 2–3-и сутки после травмы, в позднем посттравматическом периоде персистирование патологической реакции системы кровообращения не выявляется.

У пациентов гипертимного и, особенно, астеноневротического типов личности персистирование патологической реакции системы кровообращения регистрируется соответственно у 30% и 71% пострадавших. Физиологическая реакция системного кровообращения у больных без выраженной личностной акцентуации в виде снижения ОПС и повышения МОК сохраняется у 80% больных на 13–14-е сутки после легкой механической травмы, поэтому в позднем посттравматическом периоде может расцениваться как следствие избыточности саногенетических механизмов, становится сугубо патологической и, видимо, составляет звено патогенеза вторичной артериальной гипертензии.

Литература

1. Абрамова Г.С., Юдич Ю.А. Психология в медицине. — М.: Кафедра-М, 1998. — 272 с.
2. Азолов В.В., Петров С.В., Александров Н.М., Петров С.А. // *Вестн. травматол. и ортопед.* — 1998. — № 4. — С. 8—11.
3. Амарян П.С. Микротравмы пальцев и кисти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 18 с.
4. Барсуков А.В., Куликов А.Н., Коровин А.Е. и др. // *Клинич. мед. и патофизиология.* — 2000. — № 1. — С. 58—63.
5. Барсуков А.В., Коровин А.Е., Волков И.В. // *Матер. V Российск. научн. форума: "Кардиология-2003"*. — М.: Б.и., 2003. — С. 29-30.
6. Беркович А.Е., Шанин В.Ю., Коровин А.Е. // *Медицина. Фармация.* — 2002. — № 6. — С. 27-28.
7. *Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение*/Под. ред. А. М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 752 с.
8. Вейс И.Е., Коровин А.Е. // *Клинич. патофизиол.* — 2003. — №1 — С. 58-59.
9. Воробьев В.В., Пименов П.В., Безуглый А.В., Протченков М.А. Особенности оказания хирургической помощи, лечения и реабилитации легкораненых с повреждением кисти с условиях ограниченного военного конфликта. — СПб.: ВМедА, 2001. — 49 с.
10. Грызунов В.В. Система кровообращения при легкой механической травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1988.—23 с.
11. Губочкин П.Г., Шаповалов В.М. Избранные вопросы хирургии кисти. — СПб.: Интерлайн, 2000. — 112с.
12. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. — СПб.: ВМедА, 1999. —110 с.
13. Джонсон С.М. Психотерапия характера. — М.: Центр психологической культуры, 2001. — 356 с.
14. Карвасарский Б.Д., Простомолотов В.Ф. Невротические расстройства внутренних органов. — Кишинев: Штиинца, 1988. — 166 с.
15. Коровин А.Е.//*Матер. науч.—практ. конф.: "Актуальные проблемы психофизиологического обеспечения учебного процесса в военно-учебных заведениях"*. — СПб.: Б.и., 2002. — С. 141—144.
16. Коровин А.Е., Войтенко А.М. // *Второй Российский конгресс по патофизиологии: Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы.* М.: РГМУ, 2000. С. 25—26.
17. Коровин А.Е. // *Клинич. патофизиология.* — 2001. — № 1. —С. 36-44.
18. Коровин А.Е., Крючков Д.В., Лозовой Г.А., Юрченко А.В. /*Матер. II конф. молодых ученых России с междунар. участием: "Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины"*. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2001. — С. 100-101.
19. Коровин А.Е., Лозовой Г.А. // *Межвуз. конф. молодых ученых: "Актуальные проблемы патофизиологии"*. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001. — С. 134-135.
20. Коровин А.Е., Вейс И.Е. // *Клинич. патофизиология.* — 2003. — №1 — С. 61-62.
21. Коровин А.Е. // *Психофармакология и биологич. наркология.* — 2003. — Т. 3, № 1-2. — С. 547-550.
22. Коровин А.Е. // *Клинич. патофизиол.* — 2006. — № 2. — С. 70-71.
23. Коровушкин В.Г. Оптимизация оказания хирургической помощи легкораненым и легкопострадавшим с повреждениями мягких тканей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 23 с.
24. Кропотов С.П. Состояние системы внешнего дыхания при легкой механической травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1988. — 19с.
25. Малахов О.А.//*Вестн. травматол. и ортопед.* — 2001. — №3. — С. 3-7.
26. Мерта Дж. *Справочник врача общей практики* / Пер. с англ. М.: Практика, 1998. — 1230 с.
27. Миронов С.П., Назаренко Г. И., Полубенцева Е.И. и др.// *Вестн. травматол. и ортопед.* — 2001. — № 1. — С. 3—10.
28. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина, 1983. 285с.
29. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А., Батуев А.С. и др. *Начала физиологии.* — СПб.: Лань, 2001. — 1088 с.
30. Полежаев В.Г., Савка И.С., Чобан В.И. Стрессовые переломы. — Киев: УВМедА, 2003. — 160 с
31. Райгородский Д.Я. Психология личности. — Самара: Бахрах-М, 2000. — 448 с.
32. Решетняк В.К., Шанин В.Ю., Коровин А.Е.//*Кремлевская медицина. Клинич. вестник.* — 2003. — № 4. — С. 84—88.
33. Решетняк В.К., Коровин А.Е., Шанин В.Ю. // *Кремлевская медицина. Клинич. вестник.* — 2004. — №1. — С. 76— 78.
34. Ритов И.А., Коровин А.Е. // *Мед. академич. журн.* — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 138-139.
35. Ритов И.А., Коровин А.Е. // *Матер. X Всеросс. нац. конгресса: "Человек и его здоровье"*. — СПб.: Человек и здоровье, 2005. — С. 204.
36. Цыган В.Н. Поведенческие и вегетативные компоненты нарушений гомеостаза при легких механических травмах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1985. — 24с.
37. Шанин В.Ю., Барсуков А.В., Коровин А.Е. и др. // *Матер. Всеармейск. научн. конф.: "Актуальные вопросы психофизиологического обеспечения боевой подготовки специалистов ВС РФ"*. — СПб., 2000. — С. 156-157.
38. Шанин В.Ю., Сысоев В.Н., Коровин А.Е. и др. // *Матер. X междунар. симпозиума: "Эколого—физиологические проблемы адаптации"*. — И.: Изд-во РУДН, 2001. — С. 592-593.
39. Шанин В. Ю., Сысоев В. Н., Коровин А.Е., Войтенко А.М. // *Общая патология на пороге третьего тысячелетия*://Сб. науч. трудов. — Рязань: РязГМУ, 2001. — С. 226-231.
40. Шанин В.Ю., Войтенко А.М., Колчев А.И., Коровин А.Е. // *Вестн. Педагогич. акад.* - вып. 33, № 3. - 2000. - С. 97-102.
41. Шанин В.Ю., Войтенко А.М., Черепанов В.Д. и др. // *Клинич. мед. и патофизиология.* — 2000. — № 1.—С 48—54.
42. Шанин В.Ю., Барсуков А.В., Коровин А.Е. // *Матер. науч. сессии: "Болезни сосудов: фундаментальные и клинические аспекты"*. — Петрозаводск, 2001. — С. 94—95.
43. Шанин В.Ю., Коровин А.Е., Вейс И.Е. // *Матер. науч.—практ. конф.: "Актуальные проблемы психофизиологического обеспечения учебного процесса в военно-учебных заведениях"*. — СПб.: Б.и., 2002. — С. 152-153.
44. Шанин В.Ю., Коровин А.Е., Вейс И.Е. // *Клинич. патофизиол.* — 2002. — № 2. — С. 50-56.
45. Шанин В.Ю., Коровин А.Е. // *Матер. Всероссийск. конф. "Актуальные проблемы патофизиологии и психофизиологии в клинике"*. — СПб.: Б.и., 2002. — С. 29-32.
46. Шанин В.Ю., Коровин А.Е., Вейс И.Е. // *Эксперим. и клинич. медицина.* — 2003. — № 2. — С. 68— 70.
47. Шанин В.Ю., Коровин А.Е., Вейс И.Е. // *Мед. академич. журн.* — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 141-142.
48. Шанин В.Ю., Коровин А.Е. // *Актуальные проблемы клинической патофизиологии: Сборн. науч. трудов каф. патофизиологии.* — СПб.: ВМедА, 2004. — С. 32—34.

49. Шанин В.Ю., Коровин А.Е. // *Клинич. патофизиология*. — 2004. — №2. — С. 71-77.
50. Шанин В.Ю., Коровин А.Е., Бодань С.М. // *Клинич. патофиз.* — 2006. — № 2. — С. 60-61.
51. Шанин В.Ю., Коровин А.Е. // *Клинич. патофиз.* — 2006. — № 2. — С. 67-68.
52. Шанин Ю.Н., Балихина В.И., Голов Ю.С., Цыган В.Н. // *Воен-мед. журн.* — 1985. — №3. — С. 30-34.
53. Шанин Ю.Н., Шамаев А.Ф., Александров В.Н. и др. // *Патофизиология экстремальных состояний*. — СПб.: Б.и., 1993. — С. 27-31.
54. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Шамаев А.Ф. и др. // *Мед. реабилитация раненых*. — 1999. — № 1. — С. 53—55.
55. Юнкеров В.П., Григорьев С.Г. *Математико—статистическая обработка данных медицинских исследований*. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266с.
56. Korovin A. Ye., Shanin V. Yu. // *Psychopharmacology and biological narcology*. — 2004. — Vol. 4, №2-3. — P. 734-735.
57. Korovin A. Ye., Shanin V. Yu., Ritov I.A. *System pathological reactions at victims after a mild mechanical trauma of the top extremities (mild trauma)* //
58. +The first Israel-Russian orthop. conf: "Advances in traumatology and reconstructive orthopaedics". — Haifa, 2005. — P. 70-71.
59. Milgrom C, Giladi M., Stein M. // *J. Bone Joint Surg.* — 1995. — Vol. 67, № 2. — P. 732- 735.
60. Rosental T.D., Branias C.C., Bozentka D.J., Beredjiklian P.K. // *The J. of Hand surgery.* — 2002. — Vol. 27A, № 6. — P. 948-952.
61. Shanin V., Korovin A., Barsukov A. // *Madrid: 16-th European meeting on hypertension, 2006*. — P. 411.
62. Shanin Yu. N., Shanin V. Yu., Korovin A. Ye. // *Eylat, 2000*. — P. 48-49.
63. Weistroffer J.K, Muldoon M.P., Duncan D.D. // *J. Orthop. Trauma.* — 2003. — Vol. 17, № 5. — P. 334-337.

Патогенетическое обоснование возможности использования вариабельности сердечного ритма для прогнозирования риска развития гипертонической болезни у практически здоровых молодых мужчин

В.Ю. Шанин, Д.И. Святков, А.Е. Коровин, Н.Н. Лавинская, Н.И. Леонтьев, А.А. Дергунов
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

С середины прошлого века во всех развитых странах мира отмечается устойчивая тенденция к росту болезней сердца и сосудов и, в первую очередь, гипертонической болезни. К началу XXI столетия заболеваемость гипертонической болезнью и ее широкое распространение среди различных социальных и возрастных слоев населения во всех регионах мира достигли настолько высокого уровня, что исследователи вынуждены были прибегнуть к применению необычного по отношению к терапевтическим болезням эпидемиологического термина — «пандемия» гипертонической болезни. Рост летальности от гипертонической болезни и ее осложнений достиг в структуре общей смертности населения Российской Федерации уровня 20% [2]. Следует отметить значительное «омоложение» данного заболевания, затрагивающее наиболее активную и работоспособную часть населения, а также возникновение уже на начальных этапах болезни таких ее грозных осложнений, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, расстройство мозгового кровообращения. Аналогичная ситуация сложилась и в Вооруженных Силах РФ: именно гипертоническая болезнь с ее осложнениями является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности и преждевременного увольнения офицеров среднего возраста [4].

Данные обстоятельства не оставляют сомнений в высокой степени актуальности исследований, связанных с поиском возможностей проведения современных компьютеризированных методов донозологической диагностики, позволяющих выявить лиц, наиболее подверженных риску развития гипертонической болезни, и индивидуализировать комплекс профилактических мероприятий, направленных на максимальное снижение этого риска.

Реакция подъема артериального давления филогенетически сложилась и закрепилась в человеческом геноипе много миллионов лет назад как физиологическая реакция «борьбы-бегства» в ответ на стрессорные воздействия окружающей среды. Артериальная гипертензия, призванная достичь адекватного стрессорному воздействию энергетического

обеспечения функционирования всех систем организма и, прежде всего мышечной, повышала шансы на выживание homo sariense, увеличивая, таким образом вероятность передачи его генотипа следующему поколению. В этих условиях более предпочтительными были шансы индивидуумов, обладающих генотипом повышенной реактивности стрессреализующих систем.

Эволюция человеческого социума, сопровождавшаяся его урбанизацией и индустриализацией, привела, с одной стороны, к увеличению частоты и интенсивности прежних стрессорных влияний, а с другой — появлению новых, прежде неизвестных организму стрессоров. Ответом на эти стрессорные воздействия явилась артериальная гипертензия, далеко не всегда адекватная ситуационным потребностям организма. Будучи, как правило, чрезмерной, не находя реализации в усилении мышечной деятельности, артериальная гипертензия из реакции физиологической трансформировалась в патологическую. Под влиянием множества стрессоров социальной среды генотип физиологической артериальной гипертензии первобытного человека постепенно, с прогрессирующим нарастанием начинает проявляться фенотипом гипертонической болезни современного человека. Таким образом, гипертоническую болезнь следует определить как болезнь цивилизации с мультифакториальной этиологией.

Установлено, что предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям наследуется как непрерывно изменчивый генетический признак, связанный с определенными промежуточными фенотипами [6]. Существующие способы выявления предрасположенности к ГБ основаны, как правило, на данных рутинного обследования, т.е. на величинах частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателях артериального давления [1]. В настоящее время все более доступными становятся современные компьютеризированные методы определения функционального состояния организма, позволяющие быстро, объективно и с высокой точностью определить искомые показатели. Одним из таких методов

является изучение variability сердечного ритма (BCP) с помощью компьютерной цифровой кардиоритмографии (КРГ).

Сердечный ритм в физиологических условиях является результатом ритмической активности нормотопических пейсмейкеров синусового узла и влияний парасимпатического и симпатического отделов автономной нервной системы (АНС). Кроме того, на сердечный ритм оказывают влияние тесно связанные с симпатовагусными воздействиями гуморальные факторы, а также фазы дыхательного цикла. Длительности межпульсных интервалов сердечных сокращений варьируют вследствие симпатических и парасимпатических модуляций, наиболее точно отражая сбалансированность регуляторных влияний двух отделов автономной нервной системы на сердечный ритм, являясь универсальной и оперативной реакцией на любые стрессорные воздействия. При этом, эффект преобладания парасимпатического тонууса характеризуется большим, по сравнению с усилением симпатической эфферентации, разбросом длительностей R-R интервалов, что и является основой для оценки регуляторных влияний АНС на ритм сердца при анализе BCP.

В соответствии с едиными требованиями к единицам измерения, методике и аппаратуре для регистрации BCP, выработанными Европейской и Североамериканской кардиологическими ассоциациями [9], BCP рекомендуется измерять, используя временной и частотный анализы.

Временной анализ основан на математической обработке значений разностей длительностей соседних пар R-R-интервалов. Основными используемыми показателями этого анализа являются: SDNN (стандартное отклонение величин нормальных R-R-интервалов, ms), RMSSD (корень квадратный из среднего квадратов разностей величин R-R-интервалов, включая аномальные, ms), pNN50 (количество пар соседних интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 ms, выраженное в процентах к общему числу зарегистрированных кардиоинтервалов).

Показатель SDNN является интегральным, отражая сбалансированность влияний двух сегментарных отделов АНС либо доминирующее воздействие на синоатриальный пейсмейкер сердца и сердечно-сосудистую систему в целом одного из них. Показатели RMSSD и pNN50 отражают преимущественно вагусную эфферентацию на синоатриальный водитель ритма.

Величины перечисленных временных характеристик BCP находятся в прямой корреляции с выраженностью парасимпатических воздействий на ритм сердца.

Частотный анализ подразумевает разделение обрабатываемой выборки кардиоинтервалов с помощью быстрой трансформации Фурье на несколько частотных спектров разной плотности, из которых в практике обычно используются: Total - общий спектр мощности частот кардиоритмограммы (ms^3), высокочастотная (HF) и низкочастотная (LF) составляющие (ms^3), а также соотношение этих составляющих — LF/HF индекс Малика, усл. ед.).

Физиологическая природа показателя LF до сих пор не может считаться окончательно установленной. По мнению одних авторов [7], низкочастотная составляющая является маркером симпатической эфферентации. Другие [3, 5] считают, что значение LF-компоненты обеспечивается как симпатическими, так и парасимпатическими модуляциями ритма сердца.

Практически все исследователи сходятся во мнении о парасимпатической эфферентной модуляции HF-компоненты [5,7,8].

Величины общей мощности спектра (Total) и высокочастотной составляющей находятся в прямой зависимости от преобладания парасимпатических влияний на BCP.

Известно, что пусковым механизмом патогенеза ГБ является возникновение устойчивого повышенного возбуждения в симпатических центрах на супрасегментарном уровне

АНС. Данное обстоятельство позволило нам предположить, что оценка BCP у практически здоровых молодых мужчин даст возможность количественно оценить генетические детерминанты состояния АНС и позволит выделить фенотипы предрасположенности к ГБ у данной категории лиц, основанные на величинах показателей BCP.

Целью проведенных нами исследований явилось определение возможности использования показателей BCP в качестве маркера риска возникновения ГБ и патогенетическое обоснование способа прогнозирования ГБ на основании величин BCP у практически здоровых молодых мужчин.

Обследовано 100 военнослужащих — курсантов Военно-медицинской академии. Все они были практически здоровыми молодыми мужчинами, регулярно, 1 раз в год, проходили углубленное медицинское обследование, в соответствии с программой обучения регулярно занимались физической подготовкой, не курили и не употребляли спиртного. Возраст испытуемых составил 18–23 года. Лиц, находившихся в состоянии выраженного отрицательного психоэмоционального стресса, выявляли в ходе выполнения исследований и исключали из числа обследуемых. Всем испытуемым была создана положительная мотивация к проведению исследований: им, как будущим врачам, на профессиональном уровне объясняли цели и задачи исследования, основы проведения методик и полученные результаты. Таким образом, в момент исследования на испытуемых действовал только генетический фактор предрасположенности к ГБ.

Исследования проводились после 7-8-часового сна испытуемого, через 1,5–2 часа после легкого завтрака, после 15-минутной адаптации в положении лежа на спине, в условиях зрительного и звукового покоя.

Для определения значений показателей системного кровообращения использовали метод биполярной интегральной реографии тела. Величины показателей BCP определяли методом компьютерной кардиоритмографии при пятиминутной регистрации. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программ «Statistica — Microsoft».

На первом этапе анализа полученных данных, с целью определения возможности использования показателей BCP для прогнозирования риска ГБ у практически здоровых молодых мужчин, вся совокупность испытуемых была разделена с помощью показателя классификации В.В.Лютова [1] на две группы:

1-я (n=24) — субъекты с высоким риском развития ГБ;

2-я (n=76) — субъекты с меньшим риском развития ГБ.

Показатель классификации В.В.Лютова предназначен для выявления предрасположенности к ГБ у практически здоровых мужчин и является результатом дискриминантного анализа величин показателей системного кровообращения у субъектов совокупности, которая по антропометрическим и возрастным данным, а также профессиональной принадлежности испытуемых была аналогична обследованной нами совокупности.

При невозможности проведения углубленного специализированного обследования, В.В. Лютовым предложено использовать следующие формулы:

$$ПК1 = -310,666 + 5,411 \times САД + 1,526 \times ЧСС + (-0,18 \times ДАД)$$

$$ПК2 = -230,592 + 4,845 \times САД + 1,311 \times ЧСС + (-0,37 \times ДАД)$$

где ПК1 — показатель классификации при определении принадлежности субъекта к совокупности с высоким риском ГБ;

ПК2 — показатель классификации при определении принадлежности субъекта к совокупности с меньшим риском ГБ.

Для каждого субъекта были рассчитаны величины обоих показателей (и ПК1, и ПК2). Обследуемый считается

Таблица 2

Показатели временных и частотных характеристик ВСР в кластерах с повышенным (кластер 1, n = 67) и минимальным (кластер 2, n = 33) риском развития гипертонической болезни

Показатели ВСР	Кластер 1		Кластер 2		Величины t- критерия
	X	σ	X	σ	
SDNN, mc	58,154	18,062	145,361	101,377	4,9***
RMSSD, mc	62,539	59,095	175,547	200,746	3,17**
pNN 50, %	14,585	8,825	27,018	9,588	1,99*
Total, mc ²	1224,49	620,57	3891,273	1400,93	10,44***
LF, mc ²	473,646	526,844	1385,757	815,852	5,85***
HF, mc ²	396,373	276,017	1534,939	842,581	7,56***
LF/HF	1,54	1,69	1,17	0,87	1,42#

* - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001, # - p > 0,05.

величин стандартного отклонения величин нормальных кардиоинтервалов (SDNN), общей мощности частот спектра кардиоритмограммы (Total) и мощности высокочастотной его составляющей (HF). Результатом дискриминантного анализа явились две формулы расчета критерия оценки риска (KP) развития ГБ:

$$KP1 = -1,62 + 0,0018 \times Total + 0,000698 \times HF + 0,01234 \times SDNN$$

$$KP2 = -12,93 + 0,0037 \times Total + 0,0035 \times HF + 0,0256 \times SDNN,$$

где: KP1 — критерий оценки риска при определении принадлежности субъекта к совокупности с повышенным риском развития ГБ;

KP2 — критерий оценки риска при определении принадлежности субъекта к совокупности с минимальным риском развития ГБ.

Результаты проведенных исследований позволяют считать, что фенотип практически здоровых молодых мужчин характеризуется отрицательной связью между ВСР и предрасположенностью к первичной артериальной гипертензии, а также подтверждают корректность и высокую значимость использования показателей ВСР для прогнозирования риска развития ГБ на донозологическом этапе ее развития.

Литература

1. Лютое В.В., Шанин В.Ю. Анализ отношений между величинами показателей системного кровообращения в условиях покоя у практически здоровых лиц // Матер. Всеросс. науч. конф. «Психофизиология деятельности человека»: СПб, 2004. — С. 54—55.
2. Оценкова Е.В. // Кардиология. - 2001. - №1 - С. 4-15.
3. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность сердечного ритма. - М.: СтарКо, 1998. - 200 с.
4. Чиж ИМ. Направления совершенствования деятельности медицинской службы Вооруженных Сил // Воен.-мед. журн. — 2003. — С. 4—13.
5. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. // Am. J. Physiol. - 1985. - Vol. 18. - P. 867-875.
6. Altmuller J. // Am. J. Hum. Genet. - 2001. - Vol. 69. - P. 936-950.
7. Maliani A., Lombardi F., Pagani M. // Heart J. — 1994. — Vol. 17, 9 September. - P. 502-510.
8. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S. et al. // Circ Res. — 1986. - Vol. 59. - P. 178-193.
9. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task of European Society of cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. - 1996. - Vol. 17. - P. 354-381.

принадлежащим той совокупности, для которой получен больший показатель классификации.

Таким образом, разделив изучаемую совокупность по показателям системного кровообращения на две группы, характеризующиеся различными фенотипами состояния и регуляции функций сердечно-сосудистой системы и, следовательно, различной степенью предрасположенности к ГБ, мы получили возможность оценить применимость показателей ВСР для прогнозирования отдаленного риска развития ГБ.

Статистический анализ полученных данных с использованием критерия Стьюдента обнаружил достоверные различия по средним величинам всех изучавшихся показателей как временных, так и частотных характеристик ВСР (за исключением показателя LF/HF) в двух исследуемых группах совокупности (табл. 1).

Таблица 1

Показатели временных и частотных характеристик ВСР в группах с высоким (1-я группа, n=24) и меньшим (2-я группа, n=76) риском развития гипертонической болезни

Показатели ВСР	1-я группа высокий риск ГБ		2-я группа меньший риск ГБ		Величины t-критерия
	X	σ	X	σ	
SDNN, mc	58,383	28,556	95,946	79,791	3,46**
RMSSD, mc	49,067	22,477	110,849	145,694	3,56**
pNN 50, %	10,917	7,347	21,155	10,549	5,31**
Total, mc ²	1480,167	1582,42	2301,618	1519,23	2,23*
LF, mc ²	430,292	415,59	883,197	819,803	3,58**
HF, mc ²	361,333	262,698	903,237	807,719	5,06**
LF/HF	1,191	1,258	0,978	0,941	0,76***

* - p < 0,05, ** - p < 0,001, *** - p > 0,05.

При этом величины показателей ВСР в 1-й группе, характеризовавшейся высоким риском развития ГБ, были существенно ниже таковых во 2-й группе с меньшим риском развития ГБ, что позволяет сделать вывод о преобладании в 1-й группе испытуемых симпатических, а во 2-й — парасимпатических воздействий на ВСР и функционирование сердечно-сосудистой системы в целом.

Далее, эта же совокупность была разделена посредством кластерного анализа на основании величин ВСР на два кластера. Первый кластер (n=67) составили субъекты, у которых, в соответствии с результатами статистического анализа по t-критерию, величины всех изучавшихся показателей временных и частотных характеристик ВСР (за исключением показателя LF/HF) были достоверно ниже величин аналогичных показателей у лиц, отнесенных ко 2-му кластеру (n=33) — табл. 2.

Представители 1-го кластера характеризовались выраженным влиянием парасимпатического отдела АНС на регуляцию сердечного ритма, в то время как у лиц 2-го кластера преобладали симпатические воздействия. Это обстоятельство позволяет отнести 1-й кластер к лицам с повышенным риском развития ГБ по ходу онтогенеза, а 2-й кластер — к лицам с минимальной предрасположенностью к ГБ.

На заключительном этапе анализа полученных данных, с целью разработки способа прогнозирования риска развития ГБ на основе показателей ВСР, был предпринят дискриминантный анализ этих показателей в двух кластерах испытуемых. Пошаговый дискриминантный анализ выявил, что классифицировать по уровню предрасположенности к ГБ практически здоровых молодых мужчин возможно на основании

Перспективы оценки активности сывороточной ДНКазы I и её ингибиторов в иммунодиагностике системной красной волчанки

А.И. Романов, А.С. Трофименко, Е.С. Симакова, И.Ю. Алехина

Центр реабилитации Управления делами Президента РФ, Москва;
ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград

Результативность разработки более совершенных методов иммунодиагностики системной красной волчанки (СКВ) на современном этапе развития ревматологии во многом сдерживается недостаточной изученностью этиопатогенеза данного заболевания. К сожалению, до настоящего времени специфический для СКВ механизм активации аутоиммунитета достоверно не установлен [1]. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области сейчас считается гипотеза о возможности взаимосвязи между индукцией иммунного ответа к аутоантигенам при СКВ и нарушением процессов апоптоза [8]. Как удалось установить, важным условием поддержания толерантности к внутриклеточным молекулам, включая ДНК и нуклеопротеиды, является эффективная элиминация апоптозного материала, осуществляемая в том числе с помощью ДНКазы I [И, 12].

Различными исследователями обнаружено снижение активности сывороточной ДНКазы I у большей части больных СКВ [3, 13, 15], а также у мышей-гибридов NZB/NZW F1, являющихся экспериментальными моделями волчанки [5, 10]. У последних также отмечено значительное снижение активности ДНКазы I в моче [10]. Происхождение данного феномена в настоящее время остается предметом дискуссии.

Первоначально снижение активности ДНКазы I связывали с увеличением содержания G-актина (основного ингибитора фермента *in vivo*) в сыворотке крови при СКВ [4,5]. Аргументом в пользу такой версии также служило отсутствие СКВ у крыс, ДНКазы I у которых, в отличие от мышинной и человеческой, не ингибируется актином [6, 7]. Однако в последующих работах не было найдено значительного различия в содержании актина между больными СКВ и здоровыми лицами [3, 15], равно как и между мышинными моделями СКВ и здоровыми мышами [10]. Не имелось актина и в моче мышей NZB/NZW F1 [10].

Для определения активности актинингибированной фракции ДНКазы I (аиДНКазы) ранее применяли метод, предложенный Р.Л. Lachmann с соавт. [4, 10]. Принцип этого метода заключается в термической денатурации актина в ходе инкубации при 50–55°C, в результате чего происходит распад комплекса актин-ДНКазы I и восстановление активности аиДНКазы. Однако, несмотря на значительно меньшую термолабильность ДНКазы I по сравнению с актином при данных условиях инкубации, нельзя исключить возможность влияния частичной инактивации фермента, равно как и его неполного высвобождения из комплекса с актином, на результаты измерения. В ранее опубликованных работах воздействие указанных аспектов на конечные значения активности аиДНКазы не изучалось. Целью первого этапа нашего исследования явилась количественная оценка вышеизложенных искажающих факторов и введение поправки для вычисления активности аиДНКазы. На втором этапе проводилась оценка влияния актина на активность сывороточной ДНКазы I при СКВ с учетом активности заболевания и спектра поражения органов.

Материал и методы исследования

Комплекс актин-ДНКазы I формировали *in vitro* в растворе, содержащем следующие компоненты: актин миокарда человека, хроматографически очищенный — 10 мкг/л, бычья

панкреатическая ДНКазы I (Merck, Германия) — 1 мкг/мл, АТФ (Reanal, Венгрия) — 0,2 ммоль/л, хлорид кальция — 0,2 моль/л, D,L-дитиотреитол (Sigma, США) — 0,5 ммоль/л, 0,004M трис-HCl буфер pH 7,4. Затем раствор инкубировали при 50±1°C в течение 10 минут, после чего немедленно охлаждали на льду до 0°C и измеряли активность ДНКазы I методом В.С. Шапот с соавт [2]. Для контроля взаимодействия фермента с актином служила проба (КВФА), отличавшаяся от основной режимом инкубации — 10 минут при 4±1°C. Для контроля исходной активности ДНКазы I (КИА) и степени её термической инактивации (КТИ) использовали раствор, отличавшийся от вышеупомянутого отсутствием актина. КТИ-пробу выдерживали в течение 10 минут при 50±1°C, а КИА-пробу — при 4±1°C. Далее все контрольные пробы немедленно охлаждали на льду до 0°C и измеряли активность ДНКазы I. Для каждой из проб определение активности проводили трехкратно, при дальнейших вычислениях использовали среднее значение экстинкции.

Полученные значения применяли для расчета следующих показателей:

$$K_{\text{КОРР}} = (E_{\text{КИА}} - E_{\text{КВФА}}) / (E_0 - E_{\text{КВФА}}) \quad (1)$$

$$K_{\text{И}} = (A_{\text{КТИ}} / A_{\text{КИА}}) \times 100\% \quad (2)$$

$$K_{\text{Р}} = (A_0 - A_{\text{КВФА}}) / (A_{\text{КТИ}} - A_{\text{КВФА}}) \times 100\% \quad (3),$$

где $K_{\text{КОРР}}$ — поправочный коэффициент, $K_{\text{И}}$ — коэффициент термической инактивации ДНКазы I, $K_{\text{Р}}$ — коэффициент реактивации аиДНКазы; E_0 , $E_{\text{КИА}}$, $E_{\text{КВФА}}$ — экстинкция соответствующих проб; A_0 , $A_{\text{КИА}}$, $A_{\text{КТИ}}$, $A_{\text{КВФА}}$ — активность соответствующих проб, определенная по их экстинкции с помощью калибровочной кривой [2]. Активность свободной ДНКазы I (сДНКазы) и аиДНКазы выражали в общепринятых единицах Kunitz [16].

Применяя поправочный коэффициент, исследовали активность сДНКазы и аиДНКазы в свежеприготовленных сыворотках крови 54 больных СКВ с различной степенью активности заболевания и 30 практически здоровых доноров (контрольная группа). Активность СКВ вычисляли по шкалам активности SLAM и SLEDAI. Кроме того, изучался уровень аиДНКазы в зависимости от поражения различных органов при СКВ: кожи, скелетной мускулатуры, суставов, почек, серозных оболочек, ЦНС, сердца, форменных элементов крови. Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программы SPSS for Windows release 12.0.0 (SPSS Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты первого этапа отражены на рис. 1. Значения коэффициентов составили: $K_{\text{КОРР}} = 1,948$, $K_{\text{И}} = 89,41\%$, $K_{\text{Р}} = 77,78\%$.

Следовательно, активность сывороточной аиДНКазы следует вычислять как разность между активностями пробы сыворотки, предварительно инкубированной 10 минут при 50°C (АТЛ), и пробы, не подвергавшейся такой инкубации (АС). Показатели активности рассчитываются по калибровочной кривой [2], исходя из разности оптической плотности соответствующих проб при 260 нм :

$$\Delta D_{\text{С}} = E_{\text{С}} - E_{\text{КД}} \quad (4)$$

$$\Delta D_{\text{ТЛ}} = 1,948 (E_{\text{ТЛ}} - E_{\text{КД}}) \quad (5),$$

Значения активности свободной и актинингибированной ДНКазы I в норме и при СКВ

Группа	сДНКазы, Ед/мл (медиана \pm т)	аиДНКазы, Ед/мл (медиана \pm т)	Корреляция между сДНКазой и аиДНКазой
СКВ в целом	0,79 \pm 0,60	0,42 \pm 0,68	$\rho = -0,260$; $p = 0,199$
СКВ-1	1,13 \pm 0,38	0,32 \pm 0,40	$\rho = 0,328$; $p = 0,198$
СКВ-2	0,00 \pm 0,10	0,92 \pm 0,88	$\rho = -0,322$; $p = 0,398$
Контроль (норма)	1,06 \pm 0,27	0,59 \pm 0,35	$\rho = -0,118$; $p = 0,241$

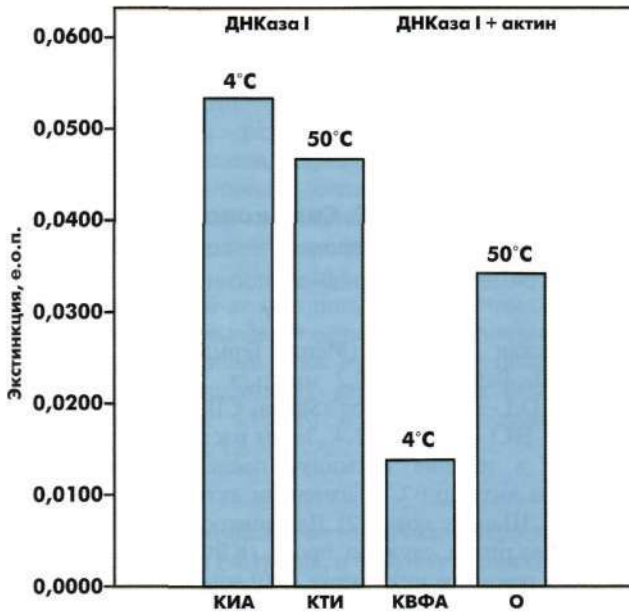


Рис. 1. Динамика активности свободной и актинингибированной ДНКазы I после термической инактивации.

где ΔD_c — разность оптической плотности для неинкубированной пробы, $\Delta D_{тл}$ — разность оптической плотности для пробы, инкубированной 10 минут при 50°C, $E_{кд}$ — экстинкция контрольной пробы на загрязненность ДНК-деполимеразами [2], E_c — экстинкция неинкубированной пробы, $E_{тл}$ — экстинкция пробы, инкубированной 10 минут при 50°C.

У больных СКВ при изучении активности сДНКазы выявлена отчетливая гетерогенность статистической совокупности (рис. 2). В связи с этим больные СКВ были разделены на 2 подгруппы, обозначенные как СКВ-1 ($n = 38$,

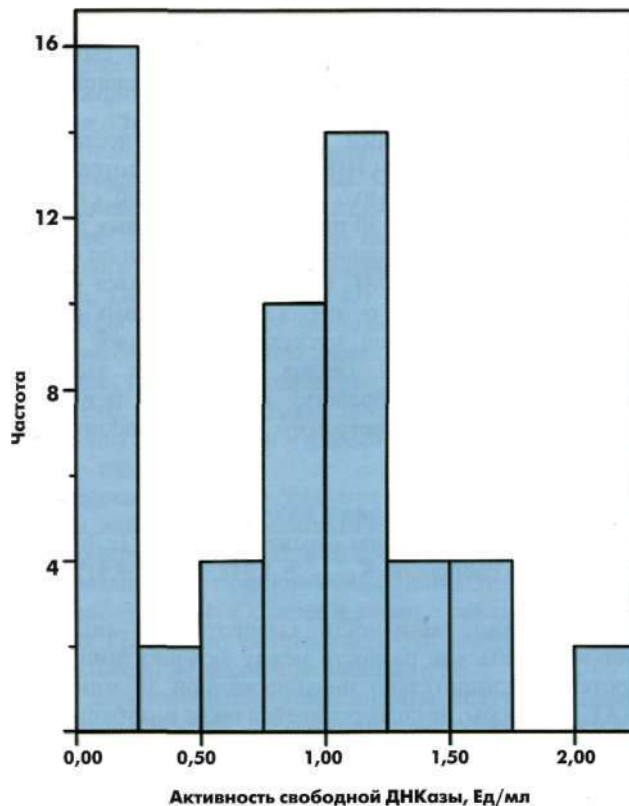


Рис. 2. Распределение активности свободной ДНКазы I у больных СКВ.

70,4% от СКВ в целом, активность сДНКазы $> 0,3$ Ед/мл) и СКВ-2 ($n = 16$, 29,6% от СКВ в целом активность сДНКазы $< 0,3$ Ед/мл). Тип распределения сДНКазы во второй подгруппе, равно как и распределения аиДНКазы во всех подгруппах, отличался от нормального. Вследствие этого в дальнейших расчетах использовались непараметрические критерии.

Результаты измерения приведены в таблице. Достоверного отличия активности сДНКазы для подгруппы СКВ-1 по сравнению с контролем не показано. Несмотря на более высокое значение активности аиДНКазы в подгруппе СКВ-2 по сравнению с СКВ-1 ($p = 0,036$), статистически значимой корреляции между активностью сДНКазы и аиДНКазы ни в одной из подгрупп выявлено не было. Также не было отмечено достоверных корреляций активности СКВ ни с аиДНКазой, ни с сДНКазой. При сравнении двух последних показателей в подгруппах, положительных и отрицательных по поражению отдельных органов, значимых различий между ними найдено не было.

Таким образом, при использованных в эксперименте параметрах термического воздействия ДНКазы I денатурируется незначительно — с потерей активности лишь на 10,6%. В то же время такой способ не позволяет добиться полного восстановления активности аиДНКазы, а всего 77,78% от нее. Однако при более агрессивных режимах нагревания следует ожидать как более значительного высвобождения аиДНКазы, так и увеличения степени термической инактивации свободной ДНКазы I, что нивелирует возможную пользу [14]. В целом, избранные нами параметры пригодны для исследования активности аиДНКазы, при условии использования поправочного коэффициента.

Упомянутый о существовании подгруппы больных СКВ с крайне низкой активностью сДНКазы сыворотки в ранее опубликованных исследованиях не содержится. Выделение нами этой подгруппы стало возможным, по-видимому, благодаря использованию значительно более чувствительного метода определения активности ДНКазы I. Вероятно, наличие такой подгруппы и определяет снижение активности ДНКазы I в целом при СКВ, поскольку прочие больные существенно не отличаются по этому параметру от нормы.

Не было выявлено статистической взаимосвязи активности аиДНКазы ни с активностью сДНКазы, ни с активностью СКВ, ни с поражением каких-либо определенных органов, что согласуется с мнением S. Chitrabamrung с соавт. [3] и M.V. Tew с соавт. [15]. Необходимо отметить, что некоторое повышение ингибирования ДНКазы I актином в подгруппе СКВ-2 не сопровождается появлением какой-либо значимой корреляционной взаимосвязи между активностями актинингибированной и свободной ДНКазы, что может свидетельствовать о наличии другой причины снижения активности последней.

Альтернативным механизмом, способным вызывать снижение активности ДНКазы I при СКВ, является анти-

телообразование. Сравнительно недавно было опубликовано первое сообщение об обнаружении у большинства больных СКВ антител к ДНКазе I класса IgG, ингибирующих ее функцию [17]. Учитывая наши данные, представляет интерес дальнейшее изучение проблемы, включая сравнение двух подгрупп больных СКВ по наличию антител к ДНКазе I и по их концентрации, а также сравнительную оценку выклада антител и актина в ингибирование исследуемого фермента.

Литература

1. Иванова М.М. Системная красная волчанка // Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): Руководство для врачей. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — С. 253-340.
2. Шапот В.С., Чудинова И.А., Кречетова Г.Д. Методы выделения и определения активности нуклеаз // Современные методы в биохимии. В 2 т. Т.А. / Под ред. В. П. Ореховича. — М.: Медицина, 1964. — С. 267—280.
3. Chitrabamrung S., Rubin R.L., Tan E.M. // *Rheumatol. Int.* - 1981. - Vol. 1, № 2. - P. 55-60.
4. Frost P.G., Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1968. — Vol. 3, № 5. - P. 447-455.
5. Hadjiyannaki K., Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1972. - Vol. 11, № 2. - P. 292-295.

6. Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 106, №2.-P. 187-189.
7. Lachmann P.J. // *Lupus.* - 2003. - Vol. 12, № 3. - P. 202-206.
8. Lorenz H.M., Herrmann M., Winkler T. et al. // *Apoptosis.* — 2000. - Vol. 5, N. 5. - P. 443-449.
9. Macanovic M., Sinicropi D., Shak S. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 1996. - Vol. 106. - №1 - P. 243-252.
10. Macanovic M., Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. - Vol. 108, № 2. - P. 220-226.
11. Napirei M., Karsunsky П., Zevnik B. et al. // *Nat. Genet.* — 2000. - Vol. 25, № 2. - P. 177-181.
12. Pisetsky D.S. // *Autoimmun. Rev.* - 2004. - Vol. 3, N. 7-8. - P. 500-504.
13. Sallai K. Nagy E., Derfalvy B. et al. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* - 2005. - Vol. 12, № 1. - P. 56-59.
14. Schler П., Lindberg U., Schutt C.E., Karlsson R. // *Eur. J. Biochem.* - 2000. - Vol. 267. - P. 476-486.
15. Tew M.B. Johnson R. W., Reveille J.D. et al. // *Arthritis Rheum.* - 2001. - Vol. 44, № 10. - P. 2446-2447.
16. Kunitz M. // *J. Gen. Physiol.* - 1950. - Vol. 33, № 4. - P. 349-362.
17. Yeh T.M., Chang H.C., Liang C.C. et al. // *J. Biomed. Sci.* - 2003. - Vol. 10, № 5. - P. 544-551.

Становление гемостаза плода и новорожденного

М.А. Бессонова*, Г.Н. Буслаева*, Т.Е. Цимбалова**, Е.В. Никушкин**

*ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет,

**ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ

Гемостаз плода

Эмбриональный гемостаз — динамическая система, которая развивается стадиями, постепенно достигая уровней взрослых, но всегда поддерживает равновесие между активаторами и ингибиторами коагуляции, а также фибринолитической системой на всем протяжении внутриутробной жизни [16].

Многие коагуляционные белки в эмбриональный период уже синтезированы, но с середины внутриутробного периода продукция данных белков приостанавливается до момента родов. Причины данных процессов в настоящее время не известны [11].

В табл. 1 представлены факторы коагуляции в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми [16].

Уровень фактора II значительно увеличивается в III триместре беременности. Увеличение уровней факторов II, IX и X отмечается при рождении, но остается сниженным по сравнению с взрослыми. Кроме того, PIVKA уровни (функционально неполноценные молекулы предшественницы коагулирующих белков, образующиеся при дефиците витамина K и действующие как антикоагулянты), определяемые твердофазным иммуноферментным анализом, были ниже у плода, чем у новорожденного и взрослого человека, независимо от срока гестации.

Уровни факторов V и VIII выше, чем уровни K-витаминзависимых факторов и

достаточно стабильны в период 19—30 недель гестации [16]. Увеличение их до уровней взрослых происходит к 20 неделям гестации. Поскольку фактор VIII созревает рано, диагноз гемофилии А может быть поставлен внутриутробно после 18

Таблица 1

Факторы коагуляции плода в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми

Показатель	19-23 нед.	24-29 нед.	30-38 нед.	Новорожд.	Взрослый
Протромбиновое время, с	32,5±13,0	32,2±12,5	22,6±7,0	16,7±5,6	13,5±2,4
АЧТВ, с	168,8±83,5	154,0±61,5	104,8±26,0	44,3±8,5	33,0±7,0
Тромбиновое время, с	34,2±10,1	26,2±2,0	21,4±3,2	20,4±5,0	14,0±2,0
Фактор I, г/л (фибриноген)	0,85±0,47	1,12±0,50	1,35±0,20	1,68±0,75	3,0±1,36
Фактор II, %	16,9±7,0	19,9±10,0	27,9±17,5	43,5±18,5	98,7±27,5
Фактор V, %	32,1±11,5	36,8±12,5	48,9±23,5	89,9±45,0	99,8±37,5
Фактор VII, %	27,4±10,0	33,8±15,0	45,9±15,5	52,5±25,0	101,3±31,0
Фактор VIII, %	34,5±16,0	35,5±16,0	50,1±25,5	94,3±56,0	101,8±60,0
Фактор IX, %	10,1±4,0	9,9±5,0	12,3±9,5	31,8±17,5	104,8±36,0
Фактор XI, %	13,2±5,5	12,1±8,0	14,8±10,0	37,2±24,5	100,2±32,5
Фактор XII, %	14,9±9,5	22,7±17,0	25,8±19,5	69,8±40,0	101,4±39,5
Прекалликреин, %	12,8±5,5	15,4±9,0	18,1 ±10,0	35,4±16,0	99,8±35,0
Высокомолекулярный кининоген, %	15,4±6,0	19,3±8,0	23,6±11,0	38,9±12,5	98,8±33,5

недель гестации с помощью диагностического кордоцентеза [10].

В возрасте 30–38 недель большинство факторов коагуляции немного увеличивается, тогда как факторы V, VII, VIII составляют около 50% от уровней взрослых. Уровни IX и X факторов остаются неизменными с 19 по 38 неделю гестации, тогда как уровень VII фактора постепенно увеличивается.

Уровни фактора XI, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена остаются сниженными в период внутриутробной жизни.

Фактор XII регулярно увеличивается во время внутриутробной жизни [16].

Фактор XIII развивается рано в эмбриональном периоде, его недостаток может быть связан с внутричерепными кровоизлияниями в период новорожденности [10].

Фактор Виллебранда (ФВ) значительно выше у детей, рожденных через естественные родовые пути, чем у рожденных путем кесарева сечения [7].

У плодов старше 34 недель гестации некоторые уровни факторов свертывающей системы близки или равны таковым у новорожденных, что говорит о значительном печеночном созревании в этой стадии развития.

У плода в возрасте 19–29 недель гестации ингибиторы коагуляции: антитромбин — III (АТ III), протеин С (Pr. C), протеин S (Pr. S) снижены. Таким образом, можно предположить, что в этом возрасте хорошо сбалансировано гемостатическое равновесие [16]. АТ III, Pr. C, Pr. S регулярно увеличиваются в течение внутриутробной жизни, но остаются значительно ниже, чем у новорожденных. Pr. C также снижен у недоношенных новорожденных. Уровни Pr. C быстро снижаются при сепсисе, ДВС, дыхательной недостаточности. Pr. S особенно снижен в период 30–38 недель. Сниженные концентрации АТ III способствуют устойчивости гепарина в крови новорожденного и уязвимости в развитии ДВС-синдрома [10].

В табл. 2 представлены ингибиторы коагуляции в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми [16].

Таблица 2
Ингибиторы коагуляции плода в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми

Показатель	19-23 нед.	24-29 нед.	30-38 нед.	Новорожд.	Взрослый
Антитромбин III, %	20,2±9,5	30,0±9,5	37,1±15,5	59,4±19,0	99,8±32,5
Протеин S, %	15,1±5,0	17,4±5,5	21,0±7,5	38,5±16,5	99,6±23,0

В возрасте 30–38 недель уровни активаторов и ингибиторов коагуляции по сравнению с более ранними сроками выше, но остаются значительно ниже, чем у новорожденных.

В течение последнего месяца и в первые часы после рождения выявляются динамические изменения в системе крови, особенно в системе коагуляции [16].

Фибринолитическая система плода сложна. В экспериментах *in vitro* доказано, что к моменту рождения ребенок имеет дефицит фибринолитических ферментов по сравнению со здоровым взрослым около 50%. Концентрации физиологического ингибитора плазмينا альфа-2-антиплазмина (α_2 — ап) в пуповинной крови соответствуют таковым во взрослой плазме [10].

Формирование гемостаза доношенного и недоношенного новорожденного

Система гемостаза новорожденного в онтогенезе претерпевает быстрые и значительные изменения, которые, являясь по своей сути физиологическими, могут усугубляться

на фоне самых различных заболеваний и способствовать развитию у части новорожденных геморрагий и тромбозов [1]. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз здорового новорожденного ребенка представляет собой лабильную и одновременно сбалансированную систему отдельных компонентов гемостаза, которая на разных этапах неонатального периода достигается различными механизмами и отражает биологическую целесообразность и соответствие переходным состояниям периода новорожденности [5].

Роды и ранний постнатальный период жизни представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, требующее непрерывной смены механизмов адаптации на функциональном, гормональном, биохимическом уровнях. Динамические изменения в системе гемостаза, отражая характер процессов адаптации, должны при этом не выходить за границы, опасные развитием тромбозов или кровотечений, то есть должен сохраняться баланс внутри самой системы [5].

Количественные и качественные сдвиги в свертывающей системе крови новорожденного выявляются на всех этапах гемокоагуляционного каскада [1].

Гемостатические параметры крови новорожденного зависят от срока гестации и возраста ребенка после рождения (табл. 3) [4].

По некоторым данным, существуют небольшие различия между системой гемостаза недоношенных новорожденных (после 30 недель гестации) по сравнению с доношенными новорожденными. У недоношенных и доношенных детей полное созревание параметров коагуляции и фибринолиза до уровней взрослых происходит к 6 месяцам, исключая Pr. C, который остается сниженным у детей до 10 лет [17].

При рождении отмечается низкий уровень К-витамин-зависимых факторов (II, VII, IX, X) [16]. Причины дефицита витамина К у новорожденных различны, среди наиболее вероятных называют малое поступление витамина К через плаценту в антенатальный период, стерильность кишечника у младенцев после рождения, снижение функциональной активности печени, грудное вскармливание (содержание витамина К в женском молоке значительно меньше, чем в коровьем) [3]. Содержание этих факторов к моменту рождения следующее: фактора II (протромбина) 30–70%, фактора VII (проконвертина) 35–85%, фактора IX (Кристамаса) 20–40%, фактора X (Стюарта-Прауэра) не более 30–50%. В последующие дни жизни концентрация этих прокоагулянтов снижается, достигая максимума к 2–3-му дню жизни.

У доношенных новорожденных факторы V (проакцелирин) и VIII (антигемофильный глобулин), определяемые коагуляционным и иммунологическим методами, не отличаются от нормального [1]. Уровень фактора IX достигает взрослых цифр к девятимесячному возрасту, это физиологическое снижение мешает поставить диагноз гемофилии В мягкого течения до 1 года [11].

При рождении ребенка выявлено снижение уровня контактного фактора XII (Хагемана) до 20–70%, причем его нормализация отмечается к 9–14-му дню жизни. Уровни факторов Флетчера (прекалликреина) и Фитцджеральда (высокомолекулярный кининоген) также снижены соответственно до 20–50% и 40–80% по сравнению с их содержанием у детей 1-го года и взрослых. Имеются указания на то, что у новорожденных отмечается депрессия фактора XI до 20–50% с восстановлением его уровня до нормального к 2-месячному возрасту [1]. Низкие уровни этих факторов, вероятно, имеют значение в удлиненном активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ) в течение первых 6 месяцев жизни.

Уровень ФВ при рождении повышен и остается таковым до трехмесячного возраста, таким образом, доказывая, что его повышение не является реакцией на родовой стресс.

Таблица 3
Параметры гемостаза здоровых новорожденных детей первой недели жизни

Показатель	При рождении (пуповинная кровь)	3-й день	5—6-й день
Тромбиновое время, с	-	-	17,2±1,2
Фибриноген, г/л			
а)			2,0±0,05*
б)	2,9±0,3	4,7±0,2*	4,7±0,3
Фактор II, %	67,0±4,0	71,2±2,8	86,8±1,7**
Фактор V, %	92,9±3,4	86,8±1,0	80,6±0,9*
Фактор VII, %	71,9±1,2	75,6±2,8	67,6±1,3
Фактор VIII, %	101,8±4,1	84,7±7,8*	81,0±1,1*
Фактор IX, %		86,8±3,8	85,4±1,6
Фактор X, %	61,9±1,5	63,5±2,3	60,3±2,2
Фактор XI, %	79,3±3,3	83,6±2,3	89,3±2,1**
Фактор XII, %	94,8±2,4	96,2±8,1	89,1±1,1**
ФВ, %	160±35,6	86,0±20,8*	121,8±15,2**
Плазминоген, мкг/л	53,0±0,3	49,0±1,0	45,0±3,0*
АТ III, г/л	0,15±0,01	0,13±0,01*	0,17±0,002**
α2-макроглобулин, г/л	3,35±0,26	3,00±0,05	3,07±0,24
Рг. С, %	50,10±1,60	69,0±1,9*	71,30±0,50*
С1 — ингибитор, г/л	0,15±0,01	0,16±0,01	0,18±0,01*
Д-димер, мкг/мл	1,47(1 день) ± 1,03	1,34±1,08	

Примечание, «а» (n=27) и «б» (n=22) — коагуляционный и иммунологический методы определения фибриногена соответственно;

* — $p < 0,05$ по сравнению с пуповинной кровью;

** — $p < 0,05$ по сравнению с 3 сутками.

Уровни антикоагулянтов: АТ III, Рг. С, Рг. S снижены при рождении и в первые недели жизни. Рг. С (уровень 40—50%) и АТ III (уровень 50—60%) остается сниженным до 6-месячного возраста [8]. Рг. С синтезируется в гепатоцитах под влиянием витамина К, являясь К-витаминзависимым.

Снижение уровня двух важнейших антикоагулянтов (АТ III и Рг. С) способствует значительно более частому возникновению тромбогенных осложнений у новорожденных, чем у детей старшего возраста. У доношенных новорожденных этот сдвиг, по-видимому, в той или иной степени уравновешивается этиологической гипокоагуляцией [1].

Уровень Д-димеров пуповинной крови здорового новорожденного значительно превышает их содержание в крови здорового взрослого [18].

С точки зрения общего гемостатического потенциала в первые минуты/часы жизни преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния. Это связано с рядом обстоятельств:

- стрессовой гиперкатехоламинемией (известно, что адреналин является не только агрегантом, но и общим активатором тромбоиновой и кининовой системы, а также компонента);

- повышенным содержанием АКТГ, СТГ, ангиотензина II, альдостерона, также стимулирующих гемостаз;

- поступлением тканевого тромбопластина вследствие травмы сосудов пуповины [2];

- физиологической полицитемией;

- повышенной потерей воды с поверхности кожи, влияющей на реологические свойства крови;

- временным функционированием фетальных шунтов, влияющим на гемодинамические и, следовательно, функциональные свойства клеток крови;

- притоком крови с повышенным содержанием кислорода в ранее ишемизированные отделы легких, мышц, мезентериальные сосуды, что может активировать лейкоциты и эндотелиоциты;

- транзиторной активацией гликолиза и ацидоза;

- повышенным эритродиурезом, приводящим к поступлению АДФ и других веществ, активирующих тромбоциты и их адгезию;

- стимулирующим влиянием на адгезию тромбоцитов невысоких концентраций непрямого билирубина, отмечаемых в эти сроки [5, 6].

Повышение активности фибринолиза сразу после рождения является фактором поддержания жидкого состояния крови в период ранней адаптации новорожденных. Снижение в течение первых суток (12—18 ч) уровня фибриногена (фактора I), на фоне повышенной активности фибринолиза происходит за счет активаторов плазминогена, в дальнейшем действие активаторов плазминогена несколько снижается, а активность плазминогена остается на прежнем уровне в течение первых 3 суток [2]. В плазме здорового новорожденного содержится эмбриональная форма молекулы плазминогена, которая отличается от взрослой увеличенным содержанием сиаловой кислоты и фосфорилированием. Эта молекула менее активна по отношению к плазмину по сравнению со взрослой молекулярной формой. Однако выявлено, что фибринолиз в пуповинной крови активен. Кроме того, плазмин, производный от эмбрионального плазминогена, более устойчив к инактивации α2-ап. [10]. Содержание плазминогена у новорожденных снижено до 40—50% по сравнению с детьми в возрасте 1 года и взрослыми, а количество проактиватора плазминогена повышено. Содержание антиплазминов нормально.

При определении фактора XIII (фибриностабилизирующего) выявляется снижение содержания этого фактора примерно в 2 раза. Кровоточивостью это не сопровождается, поскольку 10—15% уровня фактора XIII вполне достаточно для полной стабилизации фибриновых сгустков. Нормализация содержания этого фактора отмечается к 3-й недели жизни [1].

Примечательными являются существенные различия между данными пуповинной крови и венозной первых суток жизни по показателям протромбинового времени и агрегации тромбоцитов, что, вероятно, отражает особенности механизмов поддержания баланса местного гемостаза и влияние плацентарных факторов и разнонаправленность тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, сочетающуюся с повышенной свертываемостью цельной крови [5].

Баланс в системе гемостаза сразу после рождения поддерживается несколькими механизмами. Тромбогенная направленность тромбоцитарного гемостаза «уравновешивается»:

- низкой прокоагулянтной активностью (главным образом, за счет печеночных факторов);

- низкой адреналин-агрегацией (ее связывают со снижением или блокадой адренорецепторов на тромбоцитах, что при гиперкатехоламинемии препятствует развитию тромбозов);

- низким содержанием плазминогена, возможно, связанным с его потреблением в ходе активного фибринолиза;

- низким уровнем в этот момент фактора адгезии — фибронектина;

- повышенным содержанием продуктов деградации фибрина — ПДФ (антикоагулянта и антиагреганта);

— транзиторной гипокальциемией (отмечаемая в эти же сроки);

— задержкой воды (вследствие повышенной продукции вазопрессина и альдостерона);

— повышенным кровоснабжением легких, стимулирующим их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза [5].

Относительно узкий диапазон колебаний ключевого фактора каталитического каскада фактора X свидетельствует о напряженности и одновременно эффективности адаптации в коагуляционном звене.

В последующие 2—3-и сутки возникают новые факторы, влияющие на гемостаз и требующие дополнительных механизмов поддержания гемореологии и транспорта кислорода, а именно:

— транзиторная потеря массы тела и гипогидратация;

— окончательное функциональное закрытие Боталлова протока при сохранении возможности бидиректорального шунта, что гемодинамически влияет на состояние клеток крови;

— максимально низкое давление в легочной артерии и транзиторная гипервентиляция;

— выраженная миграция лейкоцитов в ткани;

— транзиторный катар кишечника и начало всасывания молока, следовательно, усиление мезентериального (портального) кровоснабжения;

— возможен мочекишечный инфаркт (следовательно, нарушение продукции урокиназы, обладающей эффектом неферментного фибринолиза);

— начало полового криза — «лишение эстрогенов», обладающих антигемостатическими свойствами;

— транзиторный гипотиреозидизм (эти гормоны обладают антикоагуляционным эффектом);

— минимальная концентрация кортизола;

— инволюция фетальной коры надпочечников, продуцировавшей андрогены — стимуляторы гемостаза;

— катаболическая направленность обмена сопровождается на 4-й день максимальным уровнем жирных кислот в крови [5].

Концентрация К-витаминзависимых факторов (II, VII, IX, X) снижается, достигая максимума ко 2—3-му дню жизни. Это — «физиологическая коагулопатия» [3].

Третьи сутки жизни характеризуются соответствующей сменой ситуации в системе гемостаза: максимальный разброс отмечается для VII, VIII, IX, XII факторов, высокомолекулярного кининогена, АТ III, Pг. С, , ПДФ, Mg. При этом усиливается общая гипокоагуляционная и гипоагрегационная тенденции: снижаются уровни (средние значения) факторов V, VIII; адгезия более обеспечивается возрастом фибронектина при одновременном снижении ФВ. Изменяется профиль ингибиторов: вместо АТ-III, повышаются уровни (средние значения) Pг. С, $\alpha 1$ -антитрипсина и С-1 ингибитора. Возможно, последний — это реакция на предшествующую активацию фибринолиза, ингибитором которого он является. Он является общим ингибитором контактной активации плазменных протеаз. Максимально низкий уровень АТ III на третьи сутки подтверждает общее наблюдение о наибольшей напряженности механизмов адаптации в эти сроки и механизмов гемостаза в том числе. На этом же сроке отмечен самый высокий процент детей с повышенным содержанием ПДФ — 77,7%, в то время как в пуповинной крови здоровых — лишь у 35,5%. Можно предположить, что гипокоагуляционная направленность гемостаза в эти сроки служит обеспечению микроциркуляции в условиях гемодинамической адаптации в 3—4 сутки, то есть является биологически целесообразной. Этому соответствует и транзиторная гипокальциемия. Непрямой билирубин, существенно повышенный в данный период, тормозит агрегацию тромбоцитов, то есть физиологическая желтуха на разных сроках может выполнять и регуляторную миссию, тем более что билирубин обладает и антиоксидантным эффектом [5].

Средний суммарный уровень основных прокоагулянтов составляет на 3—5-й дни жизни 35—50% от уровня взрослых. Снижение этого показателя до 10% является пограничным, при котором у 20% детей возникают эпизоды локальной кровоточивости из мест инъекций. При снижении уровня факторов ниже 10% возникает генерализованная кровоточивость, характерная для геморрагической болезни новорожденных. Уровень прокоагулянтов более 60% — нормальный для детей старшего возраста и взрослых — следует рассматривать у доношенных новорожденных 3—5 дней жизни как гиперкоагуляцию, возникающую при предтромботических и тромботических состояниях и введении препаратов витамина К [1].

К концу 1-й недели продолжается анатомическое закрытие (то есть процесс асептического воспаления) артериального протока; сохраняется функционирование аранциева протока, что создает возможность попадания части крови, оттекающей от кишечника, непосредственно в большой круг кровообращения, минуя печень (это совпадает с фазой "нарастающего инфицирования кишечника"). Гормональная ситуация существенно меняется: постепенно выводятся плацентарные и материнские гормоны и начинают активно функционировать собственные гипофиз и щитовидная железа; меняется уровень катехоламинов и глюкокортикоидов; снижается уровень перекисного окисления липидов.

Содержание К-витаминзависимых факторов (II, VII, IX, X) к 8-му дню жизни достигают уровня 1-го дня, а полностью восстанавливаются до нормы только ко 2—12-му месяцу. Из приведенных данных видно, что снижение уровня К-витаминзависимых факторов варьирует в значительных пределах, что крайне затрудняет разграничение физиологических и патологических сдвигов [3].

В системе гемостаза в эти сроки отмечается: повышение содержания факторов II, XI, ФВ, высокомолекулярного кининогена; стабильным остаются уровни фактора X и плазминогена; снижается концентрация факторов V и VIII, XII и острофазовых белков. Уровни естественных антикоагулянтов — АТ III и Pг. С, а также — С1-ингибитора повышаются. Активация последнего, по-видимому, способствует стабилизации гемодинамических, гемостатических и завершению воспалительных процессов [5].

Любое изменение кислородного статуса — легкая гипоксия при рождении, дистресс-синдром, могут нарушить баланс между факторами про- и антикоагуляции [19].

В табл. 4 представлены уровни факторов коагуляции у здоровых недоношенных новорожденных на 1-й и 5-й день жизни [9].

Таблица 4
Уровни факторов коагуляции у здоровых недоношенных новорожденных (30-36 недель)

Показатель	1-й день жизни	5-й день жизни
Протромбиновое время, с	13,0±2,8	12,5±2,7
АЧТВ, с	53,6±26,0	50,5±23,6
Время свертывания тромбина, с	24,8±5,6	24,1±5,3
Фибриноген, г/л	2,43±1,2	2,80±1,29
Фактор II, ЕД/мл	0,45±0,26	0,75±0,46
Фактор V, ЕД/мл	0,88±0,51	1,00±0,54
Фактор VII, ЕД/мл	0,67±0,46	0,84±0,54
Фактор VIII, ЕД/мл	1,11±0,31	1,15±0,76
ФВ, ЕД/мл	1,36±0,66	1,33±0,73
Фактор IX, ЕД/мл	0,35±0,23	0,42±0,30

продолжение таблицы 4

Фактор X, ЕД/мл	0,41±0,30	0,51±0,32
Фактор XI, ЕД/мл	0,30±0,22	0,41±0,28
Фактор XII, ЕД/мл	0,38±0,28	0,39±0,30
Фактор XIIIa, ЕД/мл	0,70±0,38	1,01±0,44
Фактор XIIIb, ЕД/мл	0,81±0,46	1,10±0,45
Плазминоген, ЕД/мл	1,70±0,68	1,91±0,70

Уровни К-витаминзависимых факторов, контактных факторов и ингибиторов коагуляции несколько снижены при рождении по сравнению с уровнями этих факторов у взрослых (табл. 5).

Таблица 5

Ингибиторы коагуляции на 1-й и 5-й день жизни у здоровых недоношенных новорожденных (30—36 недель) [9]

Показатель	1-й день жизни	5-й день жизни
АТ III, ЕД/мл	0,38±0,24	0,56±0,26
Протеин С, ЕД/мл	0,28±0,16	0,31±0,20
Протеин S, ЕД/мл	0,26±0,12	0,37±0,24

Относительно схожи со взрослыми уровни фибриногена, факторов V, VIII, XIII, ФВ (в ранний послеродовой период повышен). Данные показатели говорят о выборочной структуре созревания системы коагуляции у недоношенных новорожденных. Это равновесие между прокоагулянтами и ингибиторами рассматривается как средство поддержания гемостаза [9].

Уровень содержания К-витаминзависимых факторов у недоношенных младенцев начинает повышаться с первых часов после рождения и достигает средних значений этих факторов у взрослых людей к шестимесячному возрасту [3]. Фибриноген и тромбиновое время находились во взрослом диапазоне, однако на 5-е сутки уровень фибриногена значительно повышался. Уровни фактора V, XIIIa, XIIIb достигают уровней взрослых к 5-му дню жизни [9].

Увеличение фибринолитической активности в первые часы жизни не встречается у недоношенных новорожденных,

у которых развивается респираторный дистресс-синдром. Фибринолитическая активность у недоношенных новорожденных быстро истощается, что является неблагоприятным в прогностическом отношении [10].

Литература

1. Баркаган Л.З., Малаховский Ю.Е., Чупрова А.В. // Вопросы охраны материнства и детства. — 1986. — № 6. — С. 61-65.
2. Бочкова Л.Г. // Педиатрия. — 1995. — №3. — С. 24-28.
3. Богданович Н.С., Перович И.В., Девялтовская М.Г., Шредер С.А. // Здоровоохранение Беларуси. — 1995. — № 8.
4. Иванов Д.О. // Сборник материалов Российской конференции по детской гематологии. — Санкт-Петербург. — 1995. — С. 51.
5. Шабанов Н.П., Иванов Д.О. // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 84-91.
6. Шабалов Н.П., Талаби Э., Иванов Д.О. // Сборник материалов научной конференции «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». — Киров, 1994.
7. Andrew M., Paes B., Johnston M. // Am. J. of Pediatric Hematol. and Oncol. — 1990.
8. Andrew M., Paes B., Milner R., Johnston M. et al. // Blood. — 1987. — Vol. 70. — Issue 1. — P. 165-172.
9. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. // Blood. — 1988. — Vol. 72. — Issue 5. — P. 1651-1657.
10. Manco-Johnson M., Nuss R. // NeoReviews. — 2000. — Vol. 1. — № 10.
11. Manco-Johnson M.J. // Tromb. Research. — 2005. — Feb. — Suppl. 115. — P. 55-63.
12. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V., Fumedge J. // Thromb. Haemost. — 2006. — Feb. — Vol. 95, № 2. — P. 362-372.
13. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. et al. // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 94-95.
14. Monagle P., Hagstom J.N. // Fetal and Neonat. Physiology. — 2003. — 3 Edition. — P. 1435-1446.
15. Monagle P., Andrew M. // Hemotol. of Infancy and Childhood. — 2003. — 6 Edition. — Vol. 1. — P. 121-169.
16. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G., Bardos P. et al. // Blood. — 1996. — Vol. 88. — №3. — P. 900-906.
17. Terwiel J.R., Veltkamp J.J., Bertina R.M. et al. // Biol. Neonate. — 1985. — № 47. Vol. 9.
18. Tay, Siow-Phing a; Cheong, Soon-Keng a; Boo, Nem-Yun b // Blood Coagul. & Fibrinol. — 2003. — Vol. 14, № 2. — P. 125-129.
19. Watkins M.N., Swan S., Caprini J.A. et al. // Tromb. Res. — 1985. — Vol. 17. — P. 153.

Варианты метаболической защиты мозга в терапии каротидного ишемического инсульта

*А.Р. Маремкулов, **К.А. Куликов

* МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО», г. Краснодар

ГУЗ Специализированная клиническая психиатрическая больница №1, г. Краснодар

Современные подходы к терапии ишемических острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в остром периоде предполагают назначение препаратов, осуществляющих реперфузию (наиболее актуально в острейшем периоде), а также первичную и вторичную нейропротекцию, основываясь на современных представлениях о возможности выживания ткани мозга в зоне ишемической полутени: прерывание реакций глутамат-кальциевого каскада, уменьшение выраженности последствий оксидантного стресса, прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, активацию микро-

глии, нормализацию баланса цитокинов, коррекцию иммунных сдвигов и локального воспаления, нарушений микроциркуляции, нормализацию функционального состояния гематоэнцефалического барьера, обеспечение трофической функции мозговой ткани, предупреждение апоптоза. Это связано с тем, что указанные процессы не только участвуют в доформировании инфаркта, но и способствуют диффузному повреждению головного мозга после ОНМК.

Кортексин представляет собой комплекс сбалансированных нейропептидов (левоповорачивающих аминокислот)

с молекулярной массой от 1000 до 10000 Да, выделенных из коры головного мозга телят или свиней, а также витаминов и микроэлементов. Способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер обусловлена эффективность препарата при незначительной фармакологической нагрузке. Препарат обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий. Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: препарат регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое действие, обладает антиоксидантной активностью, способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Технология производства кортексина исключает возможность присутствия в препарате прионовых белков, жизнеспособных вирусов или функционально активных протоонкогенов.

Комплексное влияние на метаболизм головного мозга оказывает карнитина хлорид. Применение препарата позволяет частично удовлетворить энергетические потребности нервной ткани в условиях гипоксии и ишемии, оказывает нормализующее влияние на процессы окисления жирных кислот, активного ионного транспорта, холинергическую нейротрансмиссию, белковый обмен. Установлена способность карнитина снижать уровень анаэробного гликолиза и уменьшать выраженность лактатацидоза, тормозить активность процессов перекисного окисления липидов, ингибировать цикл арахидоновой кислоты с уменьшением синтеза проагрегантных простагландинов. За счет увеличения продукции углекислоты карнитина хлорид способствует щелочной резерву крови, способствует восстановлению ауторегуляции мозговых сосудов и нормализации микроциркуляции в ишемизированной области. Выявлено также холиномиметическое действие препарата, что отражает его регенераторно-репаративные свойства. Препарат оказывает «пробуждающий» эффект у тяжелых больных, ускоряет регресс очаговых неврологических симптомов и нарушений психических функций.

Цель работы: в ходе исследования изучалась обоснованность включения кортексина и карнитина хлорида в схему лечения острого периода ишемического каротидного инсульта.

Актуальность исследования: церебральный ишемический инсульт в большинстве развитых стран по-прежнему занимает одно из первых мест в ряду причин стойкой утраты трудоспособности. В России ежегодно регистрируется более 400000 случаев инсульта. Высокий уровень постоянной инвалидизации, характерный для этого заболевания, обусловлен нарушением моторных и когнитивных функций. В России только 25,4% больных возвращаются к трудовой деятельности через год после интенсивного лечения, 33,4% могут вернуться после нескольких лет (2–3 года) реабилитации, 35,8% — стойко утрачивают трудовые возможности, а 5,8% — остаются тяжелыми инвалидами. Таким образом, выявление новых возможностей терапии ишемического инсульта, способствующих наиболее полному и раннему восстановлению утраченных в результате ОНМК функций головного мозга, является актуальной проблемой, имеющей большое социальное и экономическое значение.

Рынок лекарственных средств в настоящее время предлагает огромный ассортимент препаратов, в том числе и используемых в неврологии. Важной задачей при этом является правильный, адекватный выбор назначаемого препарата, совмещающего в себе различные эффекты, обладающего эффективными нейрометаболическими и нейропротективными свойствами и, тем самым, позволяющего избежать полипрогмазии.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 90 пациентов. Основные две группы (по 30 человек каждая) были разделены в соответствии с введенным дополнительно к общепринятому лечению препаратом: группа А получала кортексин в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно однократно на протяжении 10 дней, группа Б — карнитина хлорид по 10 мл (первые 3 дня) и 5 мл (в последующем) 10% раствора внутривенно капельно в течение 10 дней. В контрольную группу (В) были включены 30 пациентов, в лечении которых не использовались ни кортексин, ни карнитин, в остальной терапии была идентичная таковой в первых двух группах.

У всех пациентов инсульт развился впервые. Все участники исследования были сопоставимы ($p < 0,05$) по полу, возрасту, локализации очага ОНМК, давности заболевания, выраженности неврологического дефицита и сопутствующей патологии.

Средний возраст составил в группе А $65,56 \pm 0,89$ года, в группе Б $66,75 \pm 0,77$ года, в группе В $65,78 \pm 0,97$ года. У 80% больных имелось атеросклеротическое поражение сонных артерий, у 27% отмечалась пароксизмальная форма мерцательной аритмии, артериальной гипертензией страдали 74% обследованных больных, ишемической болезнью сердца — 68%, у 35% имел место сахарный диабет.

В качестве методов обследования были использованы: общеклинические методики, рутинное неврологическое обследование, нейровизуализация (компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга), функциональная диагностика (ультразвуковая доплерография сосудов брахиоцефальной системы, транскраниальная доплерография, когнитивные вызванные потенциалы), оценка тяжести состояния, неврологического дефицита и степени инвалидизации (шкала комы Глазго, шкала MAST, шкала MMSE, индекс Бартелла).

Для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологического дефицита использовались шкала Глазго и шкала MAST. Учитывали следующую градацию шкалы Глазго: I степень — 15 баллов (ясное сознание), 2 степень — от 14 до 13 баллов (умеренное и глубокое оглушение), 3 степень — от 13 до 7 баллов (сопор), 4 степень — от 6 до 3 баллов (кома). Двигательная активность при этом оценивалась в здоровых конечностях. При комплексной оценке уровня сознания учитывалось, что наличие афазии уменьшало общую сумму баллов непропорционально степени бодрствования. Учет баллов по шкале MAST был следующим: от 0 (смерть больного) до 120 (отсутствие неврологического дефицита).

Моторный дефицит оценивался по шестибальной системе: мышечная сила в полном объеме — 5 баллов, легкое снижение силы (уступчивость) — 4 балла, умеренное снижение силы (активные движения в полном объеме при действии силы тяжести на конечность) — 3 балла, возможность движения в полном объеме только после устранения силы тяжести (конечность помещается на опору) — 2 балла, сохранность шевеления (с едва заметным сокращением мышц) — 1 балл, при отсутствии активного движения, если не учитывать вес конечности, сила исследуемой мышечной группы принималась равной 0.

Нарушения чувствительности изучались при проведении неврологического осмотра (болевая чувствительность).

Нарушения моторики речи (речепродукции) подвергались следующей градации: отсутствие нарушений, легкая дисфазия (речь «телеграфного стиля» с достаточной сохранностью номинативной речи, но отсутствием в ней союзов, предлогов, склонений и спряжений, «окраски» речи), умеренная дисфазия (невозможность строить предложения — общение возможно лишь короткими словосочетаниями, причем пациенты путают близкие по произношению слова и звуки), выраженная дисфазия (возможно общение только одно-двусложными словами, количество которых достаточно для понимания

желаний больного), полная моторная афазия (возможно лишь произнесение слов-эмболов либо речи нет вообще).

Сохранность сенсорной речи (речевосприятости) оценивалась по принципам: нет нарушений (пациент все понимает и верно выполняет все предлагаемые инструкции), легкая дисфазия (нет понимания пословиц и поговорок, иносказаний, устойчивых оборотов речи), умеренная дисфазия (пациент не понимает длинные многоуровневые фразы и не выполняет инструкции, содержащие последовательность нескольких действий), выраженная дисфазия (отсутствует понимание вербально сложных команд, не все простые инструкции понимаются), полная сенсорная афазия (отсутствует понимание обращенной речи).

Исследование когнитивного дефицита проводилось методом Р300 (в методике вызванных когнитивных потенциалов использовался аппарат «Энцефалан», при этом использовались усредненные нормы и возможные отклонения Р300 в соответствии с возрастными категориями пациентов). Оценивалась латентность Р300, при этом нормой считалась расчетная величина в соответствии с формулой:

$$\text{Лат.Р300} = 1,25 \times \text{возраст} + 285\text{мс} \text{ (при } g = 0,62)$$

и амплитуда, нормальные показатели которой рассчитывались по формуле:

$$\text{Ампл.Р300} = 11,9\text{мкВ} - 0,09 \times \text{возраст} \text{ (при } g = -0,49).$$

Варианты отклонения от полученного значения нормы составляли: $\sigma = 21$ и $\sigma = 5,84$ для показателей латентности и амплитуды соответственно (при 95% доверительном интервале).

Когнитивный дефицит оценивался также с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), в соответствии с которой использовалась следующая интерпретация полученных результатов: 30–28 баллов — нет нарушений когнитивных функций, 27–24 балла — легкие (преддементные) когнитивные нарушения, 23–20 баллов — деменция легкой степени выраженности, 19–11 баллов — деменция умеренной степени выраженности, 10–0 баллов — тяжелая деменция.

Изменения и исход функционального состояния пациентов оценивались в соответствии с индексом определения уровня повседневной жизненной активности Бартелла. Сумма баллов, равная 100, расценивается как минимальное ограничение или сохранение неврологических функций, от 75 до 100 баллов — соответствует инвалидизации легкой степени (пациент достаточно успешно самообслуживается), 50–75 баллов — инвалидизации средней степени тяжести (имеется некоторое ограничение неврологических функций, но при этом пациент не нуждается в постоянной посторонней помощи), 0–50 баллов — характеризует тяжелую инвалидизацию (имеется значительное ограничение или полное нарушение неврологических функций, пациент полностью зависит от помощи окружающих).

В исследование были включены пациенты, перенесшие ишемический инсульт в левом каротидном бассейне и имеющие клинически значимый неврологический дефицит. Изучение состояния больных осуществлялось в специально отобранных группах, причем зачислялись пациенты в группы при условии, что с момента развития инсульта прошло не более 12 часов. Из исследования исключались пациенты с транзиторными ишемическими атаками, тяжелой соматической патологией (декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет с кетозом, тяжелая пневмония, сепсис), онкологической патологией, выраженными психическими нарушениями. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office 2003, SPSS. Методы статистической обработки результатов были различны в зависимости от конкретной задачи, но в любом случае проводилась проверка достоверности полученных данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Проводя внутри- и межгрупповое сравнение состояния больных в течение острого периода ишемического инсульта в левом каротидном бассейне, отмечено, что у больных групп А (получавших кортексин) и Б (получавших карнитина хлорид) наблюдалось достоверное клиническое улучшение раньше, чем у пациентов группы В (получавших стандартное общепринятое лечение). Оно проявлялось более активным поведением больных, более быстрым и полным восстановлением двигательных и чувствительных нарушений, речи, когнитивно-психического дефицита, более ранней возможностью возврата к самообслуживанию.

Восстановление моторного дефицита (регресс гемипареза и обоих видов афазии) наиболее рано и полно происходило в группе пациентов Б, получавших карнитина хлорид. В группе пациентов А, у которых использовался кортексин, раньше других восстанавливалась нарушенная чувствительность, регрессировала сенсорная афазия, нормализовался эмоциональный фон. Регресс когнитивного дефицита примерно в одинаковой степени происходил у пациентов групп А и Б, при этом в группе А (кортексин) лучше результаты выявлены по шкале MMSE, а в группе Б (карнитин) — по показателям Р300. Прирост баллов по шкале MAST у пациентов группы А регистрировался на 4-й день, в группе Б — на 3-й день, в группе В — на 6-е сутки; по шкале Глазго в группах А и Б — на 2-е сутки, в группе В — на 5-й день; индекс Бартелла начинал свой прирост у пациентов группы А и Б на 3-й сутки, группы В — на 7-й день.

Литература

1. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Память и внимание — интеграторы психики. — СПб.: ЛОГОС, 2004. — 120с.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В двух томах. — Т. 1/ Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — С. 231–258.
3. Верецагин Н.В., Пирадов М.А. //Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения. — Орел, 1997. — С. 3–11.
4. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб.: ГИПП, 1999. — 336с.
5. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264с.
6. Гомазков О.А. Мозг и нейропептиды. — М.: Христианское издательство, 1997— 170с.
7. Гусев Е.И., Кузин В.М. и др. Метаболическая защита мозга карнитином (аплегином). Методические рекомендации. — М., 2000. — 14с.
8. Гусев Е.И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 327с.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2003. — № 2. — С. 10–14.
10. Гусев Е.И с соавт. // Медиц. информац. вестник. — Февраль 1999. — С. 11–23.
11. Емельянов А.Ю., Емелин А.Ю., Бицадзе А.Н. и др. // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. — 2004. — №2(12). — С. 74–76.
12. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. — СПб.: Наука, 2005. — 160с.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.2. — Харьков: Торсинг, 1998. — С. 175.
14. Михайленко А.А. Клинический практикум по неврологии. — СПб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2001. — 480с.
15. Одинак М.М., Вознюк И.А. Нарушения кровообращения головного мозга: медикаментозная коррекция поврежденных сосудистого русла. — СПб.: ВмедА, 2002. — 80с.
16. Рыбников В.Ю., Закуцкий Н.Г. Пептидная регуляция функций мозга. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. — 40с.
17. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Применение

кортексина при лечении заболевании центральной нервной системы. Методические рекомендации. — СПб.: 2003. — 64 с.

18. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. — 2-е изд. — СПб.: Политехника, 1996. — 320 с.

19. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте /

Д.В.Артемов, В.В.Захаров, О.С.Левин, И.С.Преображенская, Н.Н.Яхно//Под ред. Н.Н.Яхно. - М.: 2005. - 48с.

20. Суслина З.А., Гераскина Л.А. Проблемы лечения ишемического инсульта // Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения. — Орел, 1997. — С.38-46.

21. Шмырев В.И., Васильев А.С. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2003. - №2. — С. 15-20.

Оценка степени эффективности транскраниальной магнитной стимуляции как нового метода купирования обострения невралгии тройничного нерва у больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией

Т.Ю. Хохлова*, Т.Р. Мамедов*, М.В. Шишкина**, И.А. Жихорева*, И.В. Кузьмина***

*ГОУ ВПО "МГМСУ" Росздрава, **ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, ***ГКБ №50 ДЗ г. Москвы

В настоящее время существует большое количество лекарственных препаратов и немедикаментозных методов, которые используются при лечении невралгии тройничного нерва (НТН). Однако несмотря на комплексное применение их терапевтическая эффективность остается невысокой. Следовательно, проблема разработки новых немедикаментозных средств, применяющихся в терапии НТН, которые обладают способностью активизировать антиноцицептивные системы головного мозга, является актуальной в настоящее время [4]. Одной из таких методик вполне может оказаться транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

ТМС впервые была предложена Barker А.Т. в 1985 году и в настоящее время широко используется во всем мире для диагностики [1, 9, 10, 11] и лечения неврологических и психических заболеваний [6, 7]. В основе метода ТМС лежит способность меняющихся во времени магнитных полей (при ТМС применяется воздействие импульсного магнитного поля) индуцировать электрическое поле, воздействующее на нервную ткань [8].

До настоящего времени не разработаны показания и противопоказания для использования ТМС в лечении не только хронических болевых синдромов вообще, но и лицевых болей, в частности, в реализации которых важнейшую роль играют центральные ноцицептивные и антиноцицептивные системы [2, 4]. Практически не изучен вопрос об особенностях воздействия и эффективности ТМС при лечении лицевых болей, протекающих на фоне других неврологических заболеваний, в частности, в сочетании с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией (АДЭ). В данной работе предпринята попытка оценить возможности лечебного воздействия метода ТМС при купировании обострения наиболее распространенной прозопалгии — НТН — у больных с АДЭ, определить степень эффективности ТМС при обострении этого заболевания на основании выявления динамики показателей субъективных и объективных методов исследования состояния ноцицептивной системы.

Материал и методы исследования

Нами были обследованы 40 пациентов (14 мужчин и 26 женщин), поступивших в клинику нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ (нейростоматологическое отделение ГКБ №50 ДЗ г.Москвы) в период обострения НТН.

На основании сочетания результатов проведенного клинического и параклинического обследования диагноз АДЭ I ст.

был выставлен 15 пациентам (средний возраст $57,3 \pm 3,2$ года), АДЭ II ст. — 15 больным (средний возраст $64,4 \pm 2,9$ года) и АДЭ III ст. — 10 больным (средний возраст $72,2 \pm 3,4$ года).

В основную группу вошли 20 больных НТН, которым помимо общепринятого лечения проводился курс ТМС. Среди них было 8 мужчин и 12 женщин в возрасте от 55 до 76 лет. Длительность заболевания колебалась от 4,5 до 11 лет, средний срок от начала заболевания составлял 7,5 года.

Группу сравнения составили 20 пациентов (6 мужчин и 14 женщин в возрасте от 59 до 68 лет), получавших традиционное лечение, включавшее карбамазепин, натрия оксидбутират, амитриптилин, сосудистые средства, витаминотерапию, физиотерапию. Основная группа и группа сравнения были равномерны и сопоставимы по полу, возрасту, средним срокам от начала заболевания и выраженности болевого синдрома до начала лечения.

Противопоказаниями к проведению сеансов ТМС считались нейрохирургические операции в анамнезе, эпилептические припадки, наличие имплантированного кардиостимулятора, гипотония (систолическое давление ниже 100 мм рт. ст., диастолическое — ниже 60 мм рт. ст.), склонность к кровотечениям.

Для проведения сеансов лечебной ТМС использовался магнитный стимулятор «Нейро — МС» производства ООО «Нейрософт» (г. Иваново) с внешним диаметром койла 15 см., максимальной магнитной индукцией 2 Тл, длительностью импульсов 200 мкс. При проведении ТМС пациентам основной группы точка максимальной магнитной индукции койла устанавливалась на нижний отдел контралатеральной болевому синдрому переднетеменной области, что соответствует проекции коркового анализатора чувствительности противоположной половины лица, при этом интенсивность воздействия составляла 1,6 Тл, частота — 1 Гц, длительность импульсов — 200 мкс. Курс терапии составлял 10 процедур продолжительностью 10 минут, проводившихся ежедневно в одно и то же время. Данная методика была дополнена воздействием импульсного магнитного поля в проекции ветвей тройничного нерва. Интенсивность воздействия определялась индивидуально (подбиралась максимальная интенсивность, которая не вызывала болевых или других неприятных ощущений) и колебалась от 0,3 до 0,7 Тл. Частота воздействия — 0,5 Гц, время — от 5 минут в начале курса до 10 минут к середине и до 5 минут к окончанию курса.

Наряду со стандартным клиническим и неврологическим обследованием всем испытуемым были проведены

термоэстезиодолорометрия (ТЭДМ), исследование ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР), исследование характеристик болевого ощущения при помощи двух типов «словарей боли» [8] и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы (УЗДГ МАГ) и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

ТЭДМ, предложенная для исследования сенсорного и болевого порогов, проводилась в области первого метакарпального промежутка [2]. При выполнении данного метода исследования медленно нагревающийся наконечник прикладывается к указанной области. Температуру наконечника указывает спаенный с ним ртутный термометр. Больного просят указать два момента — начало ощущения тепла и начало болевого ощущения. Соответственно фиксируют два показателя (порога): СП — сенсорный порог и БП — болевой порог.

В качестве метода, позволяющего количественно оценить порог боли и дать объективную оценку болевых ощущений, нами была использована методика исследования НФР с нижней конечности [3]. При этом стимулирующие электроды располагают позади лодыжки на расстоянии 2 см друг от друга, катод — проксимальнее, анод — дистальнее. Регистрирующие электроды располагают на брюшке *musculus biceps femoris capitis brevis* (катод) и на сухожилии этой мышцы (анод), заземляющий электрод посередине между стимулирующими и регистрирующими электродами. В качестве стимула использовался тренд стимулов общей длительностью 20 мс с внутренней частотой 300 Гц и длительностью каждого стимула 1 мс.

В НФР выделяют два последовательных компонента: R2 и R3. Латенция ответа R2 короткая (40–70 мс при стимуляции икроножного нерва). R2-компонент регистрируется при неболевой стимуляции, воспринимаемой как лёгкое покалывание (сенсорный порог НФР). Латенция ответа R3 более длинная (90–130 мс), и его появление связано с локальным болевым ощущением в месте стимуляции (болевого порог НФР). Ответ R2 появляется первым, при последующем увеличении силы тока появляется ответ R3. Для суждения о состоянии ноцицептивной системы большее значение имеет пороговая величина R3-ответа. Пороговыми величинами НФР в контрольной группе, по результатам нашего исследования, являются $5,2 \pm 0,7$ мА для R2 и $10,3 \pm 1,1$ мА для R3.

Для качественной оценки динамики болевого синдрома использовались два варианта «словарей боли» [8]. В первом варианте слова — дескрипторы (45 слов) сгруппированы в три класса: сенсорные, аффективные и оценочные. Во втором варианте слова, описывающие неприятные ощущения, также сгруппированы в три класса, но уже по интенсивности, характеру и длительности. Анализ полученных результатов производился путём определения количества слов — дескрипторов по различным характеристикам болевого ощущения до начала и после окончания курса лечения. Кроме того, подсчитывается процент выбранных слов по отношению к общему количеству предложенных слов — дескрипторов каждой модальности.

Помимо этого, для оценки эффективности лечения учитывались частота возникновения болевых пароксизмов в сутки и количество принимаемого больным карбамазепина (финлепсина).

Результаты исследования и их обсуждение

По клиническим признакам эффективности терапии больные основной и группы сравнения были разделены на три подгруппы: 1 — значительное улучшение; 2 — улучшение; 3 — без эффекта. Ухудшения состояния больных в исследованных группах после лечения отмечено не было.

Критериями отнесения больных в подгруппу значительного улучшения было полное прекращение болевых пароксизмов либо значительное уменьшение частоты их возникновения и значительный регресс выраженности болевого синдрома. Учитывалась также степень реституции навыков самообслуживания, социальной активности и сна. У больных

подгруппы значительного улучшения восстанавливались такие функции, как еда, умывание, разговорная речь, сон, значительно улучшалось качество жизни. Поддерживающая доза базисного препарата (карбамазепина) уменьшалась при этом более чем в два раза.

Критериями отнесения больных в подгруппу улучшения являлись уменьшение частоты болевых пароксизмов, умеренный регресс выраженности болевого синдрома, умеренное или незначительное улучшение навыков самообслуживания, включая такие функции, как еда, умывание, разговорная речь, сон и, в целом, умеренное улучшение качества жизни. Поддерживающая доза базисного препарата (карбамазепина) уменьшалась при этом менее чем в два раза.

Критериями отнесения больных в подгруппу без эффекта было сохранение частоты болевых пароксизмов и выраженности болевого синдрома на прежнем уровне. Поддерживающая доза базисного препарата существенно не уменьшалась или оставалась прежней.

После проведённого лечения в основной группе у 11 (55%) больных наблюдались признаки значительного улучшения, у 7 (35%) больных — признаки улучшения и у 2 (10%) больных проведённое лечение не имело эффекта. В группе сравнения значительное улучшение отмечалось у 4 (20%) больных, улучшение — у 11 (55%), а — у 5 (25%) больных эффекта отмечено не было. Это свидетельствует о достаточно высоком курсовом эффекте ТМС ($p < 0,05$). Терапевтическое действие чаще всего обнаруживалось уже после первой процедуры, однако не являлось стойким. Положительный эффект курсового воздействия оказался более продолжительным и отчетливым и проявлялся прежде всего уменьшением частоты, продолжительности и интенсивности болевых пароксизмов.

Данное обстоятельство следует также соотносить с выраженностью положительной динамики, которая в основной группе оказалась более значимой по сравнению с группой сравнения. Это демонстрирует приводимая ниже сравнительная динамика показателей в обеих группах, полученных в результате различных методов исследования состояния ноцицептивной системы.

1. Термоэстезиодолорометрия (ТЭДМ). При исследовании лиц контрольной группы методом ТЭДМ были получены следующие результаты: СП был в пределах от 40 до 49°C, при среднем значении $46,0 \pm 1,5$ °C; БП колебался от 59 до 73°C, при среднем значении $65,5 \pm 2,2$ °C.

При исследовании больных НТН до начала лечения были получены следующие результаты: в основной группе среднее значение СП составило $46,5 \pm 1,7$ °C, тогда как в группе сравнения $47,5 \pm 1,7$ °C; среднее значение БП в основной группе составило $71,5 \pm 2,1$ °C, а в группе сравнения $73 \pm 2,3$ °C. Примерно равные значения СП и БП в обеих группах свидетельствуют об их равномерном составе и сопоставимости. Разница значений СП больных и здоровых лиц незначительная ($0,5 - 1,5$ °C; $p > 0,05$) и свидетельствует о незначительном расстройстве экстралемнисковой проводимости у больных НТН. Показатели БП у больных значительно выше, чем у здоровых (на $6 - 7,5$ °C; $p < 0,05$), что возможно указывает на снижение уровня активности антиноцицептивных систем.

После проведенного курсового лечения методом ТМС показатели ТЭДМ у больных основной группы составили: среднее значение СП $47,0 \pm 1,7$ °C, среднее значение БП $79,0 \pm 2,3$ °C. После курса традиционного лечения показатели ТЭДМ у больных группы сравнения составили: среднее значение СП $48,5 \pm 1,7$ °C, среднее значение БП $76,5 \pm 2,5$ °C. Как видно из приведённых результатов, динамика СП в обеих группах незначительная ($p > 0,05$), тогда как динамика БП в основной группе ($7,5$ °C) более существенная по сравнению с тем же показателем в группе сравнения ($3,5$ °C); $p < 0,05$.

2. Ноцицептивный флексорный рефлекс (НФР). Пороговые величины компонентов НФР в контрольной группе составили $5,2 \pm 0,7$ мА для R2 и $10,3 \pm 1,1$ мА для R3.

При исследовании больных НТН в стадии обострения до начала лечения пороговые величины НФР составили: в основной группе $5,0 \pm 0,7$ мА для R2 и $7,2 \pm 0,9$ мА для R3; в группе сравнения $4,9 \pm 0,6$ мА для R2 и $7,3 \pm 0,8$ мА для R3. Примерно равные значения пороговых величин в обеих группах свидетельствуют об их равномерном составе и сопоставимости. Как указывалось выше, для суждения о состоянии ноцицептивной системы большее значение имеет пороговая величина R3-ответа (болевого порог НФР). Это подтвердилось и в нашем исследовании: значение пороговой величины R2-ответа у больных незначительно ниже, чем у здоровых ($p > 0,05$), тогда как пороговая величина R3-ответа у больных ниже, чем у здоровых в среднем на 3,1 мА (приблизительно 30% от порогового значения R3-ответа здоровых); $p < 0,05$.

После проведенного курсового лечения методом ТМС показатели НФР в основной группе составили: $5,1 \pm 0,7$ мА для R2 и $9,7 \pm 1,1$ мА для R3. После курса общепринятого лечения показатели НФР у больных группы сравнения составили: $5,0 \pm 0,6$ мА для R2 и $8,7 \pm 1,0$ мА для R3. Как видно из приведенных результатов, динамика порогового значения R2-ответа в обеих группах незначительная ($p > 0,05$), тогда как динамика порогового значения R3-ответа в основной группе (2,5 мА) более существенная по сравнению с тем же показателем в группе сравнения (1,4 мА); $p < 0,05$.

3. «Словарь боли». В табл. 1 и 2 приведены результаты оценки эффективности лечения больных в стадии обострения НТН в основной и группе сравнения на основании обоих типов «словарей боли». Как видно из этих таблиц, наиболее выраженной динамике в процессе лечения подверглись показатели характеристик боли в основной группе больных. Наиболее значимой ($p < 0,05$) является положительная динамика показателей интенсивности и длительности болевых пароксизмов, что соответствует клиническим данным.

4. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Как видно из табл. 3 наиболее значимому регрессу подвергся показатель среднего значения ВАШ в основной группе, получавшей помимо традиционного лечения курсы ТМС, по сравнению с группой сравнения, получавшей лишь традиционное медикаментозное лечение ($p < 0,05$).

5. Доза принимаемого базисного препарата. Во всех случаях обследованных больных базисным препаратом являлся карбамазепин (финлепсин). Принимаемое количество до начала лечения колебалось от 600 мг до 1800 мг в сутки. Средний показатель в основной группе составил 1080 мг, а в группе сравнения — 1000 мг. После проведенного лечения этот показатель в основной группе составил 500 мг (динамика — 580

Таблица 1

Динамика абсолютного и относительного количества слов - дескрипторов в тексте «словарь боли - 1» при лечении обострения НТН

Слова - дескрипторы	Сенсорные (абсолютное число и в %)			Аффективные (абсолютное число и в %)			Оценочные (абсолютное число и в %)		
	до лечения	после лечения	динамика	до лечения	после лечения	динамика	до лечения	после лечения	динамика
Исследуемые группы									
Группа сравнения (n=20)	9 33,3%	4 14,8%	5 18,5%	4 44,4%	2 22,2%	2 22,2%	4 44,4%	2,5 27,8%	1,5 16,6%
Основная группа (n=20)	10 37,0%	3 11,1%	7* 25,9%	5 55,5%	2 22,2%	3* 33,3%	4 44,4%	2 22,2%	2* 22,2%

* $p < 0,05$

Таблица 2

Динамика абсолютного и относительного количества слов — дескрипторов в тесте «словарь боли 2» при лечении обострения НТН

Слова - дескрипторы	Интенсивность, абсолютное число и в %			Характер боли, абсолютное число и в %			Длительность, абсолютное число и в %		
	до лечения	после лечения	динамика	до лечения	после лечения	динамика	до лечения	после лечения	динамика
Исследуемые группы									
Группа сравнения (n=20)	6,5 81,3%	4,5 56,3%	2,0 25,0%	4,1 45,6%	2,1 23,4%	2,0 22,2%	2,5 27,5%	0,9 10,0%	1,6 17,5%
Основная группа (n=20)	6,5 81,3%	2,5 31,3%	4,0* 50,0%	4,5 50,0%	1,4 15,4%	3,1* 34,6%	2,7 29,7%	0,5 5,6%	2,2* 24,1%

* $p < 0,05$

Таблица 3

Динамика средних значений ВАШ при лечении обострения НТН

Исследуемые группы	Среднее значение ВАШ до лечения	Среднее значение ВАШ после лечения	Динамика показателя
Группа сравнения (n=20)	8,4	5,3	3,1
Основная группа (n=20)	8,7	2,6	6,1*

* $p < 0,05$

мг), тогда как в группе сравнения — 680 мг (динамика — 320 мг). Приведённый показатель, наряду со всеми вышеописанными, наглядно демонстрирует то, что результаты лечения при совмещении традиционного лечения и ТМС значительно выше, чем при изолированном применении стандартного традиционного лечения ($p < 0,05$).

Эффективность предложенного способа иллюстрируется следующими примерами.

Больная Л., 69 лет, с невралгией 2 и 3 ветвей правого тройничного нерва в стадии обострения с частыми болевыми пароксизмами, выраженным болевым синдромом. АДЭ II ст. Страдает в течение 15 лет. При поступлении принимала 1200 мг финлепсина в сутки. Обычная жизнь была резко нарушена, больная практически не ела, разговорная речь и умывание также были резко затруднены. БП при проведении термоэстезиодолорометрии составлял 63°C , пороговая величина R3-ответа при исследовании ноцицептивного флексорного рефлекса составляла 7,1 мА, а интенсивность болевого ощущения по шкале ВАШ оценивалась больной в 10 баллов. Проведение 10 сеансов магнитной стимуляции по вышеуказанной методике позволило добиться значительного регресса болевого синдрома и снижения суточной дозы финлепсина до 600 мг. Больная начала есть, лучше говорить. БП увеличился до 72°C , пороговая величина КЗ-ответа возросла до 9,9 мА, а интенсивность болевого ощущения по шкале ВАШ оценивалась больной в 5 баллов.

Больная К., 72 лет, с невралгией 2 и 3 ветвей левого тройничного нерва в стадии обострения с частыми болевыми пароксизмами, выраженным болевым синдромом. АДЭ III ст. Страдает в течение 7 лет. При поступлении принимала 1000 мг карбамазепина в сутки, однако болевой синдром не стихал. Были крайне затруднены разговор, еда,

туалет полости рта. Из-за длительных болей у пациентки отмечались явления депрессии, астенизации. БП при проведении ТЭДМ составлял 7ГС, пороговая величина ЯЗ-ответа при исследовании НФР составляла 8,0 мА, а интенсивность болевого ощущения по шкале ВАШ оценивалась больной в 9 баллов. Проведение 10 сеансов магнитной стимуляции по вышеуказанной методике позволило добиться значительного регресса болевого синдрома и снижения суточной дозы карбомазепина до 400 мг. Улучшилось настроение, к больной вернулась обычная повседневная активность, нормализовался сон. БП увеличился до 77°С, пороговая величина КЗ-ответа возросла до 9,7 мА, а интенсивность болевого ощущения по шкале ВАШ оценивалась больной в 4 балла.

Выводы

1. Эффективность лечения обострения НТН у больных с АДЭ при совмещении традиционной терапии с курсом ТМС оказалась значительно выше, чем при изолированном применении стандартной медикаментозной терапии.

2. Терапевтическое действие ТМС чаще всего обнужалось уже после первой процедуры, однако не являлось стойким. Положительный эффект курсового воздействия оказался более продолжительным и отчетливым.

3. Под влиянием курсовой терапии ТМС наиболее положительной динамике подверглись такие параметры, как частота, продолжительность и интенсивность болевых пароксизмов.

4. В ходе проведенного исследования не было выявлено каких-либо побочных явлений после однократного и курсового воздействия ТМС.

Литература

1. Айрапетян К.В., Никитин С.С. // *Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. Башкирская государственная медицинская академия.* — Уфа, 1998. — С. 10—11.
2. Гречко В.Е., Лузин М.Н., Мамедбеков Ф.Н. *Клиника, диагностика и лечение невралгий тройничного нерва.* — М., 1989. — 18 с.
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 1996. — № 1. — С. 107-111.
4. Степанченко А.В., Гречко В.Е., Нейматов Э.М. *Краниальные нервы в норме и при патологии.* — М., МНПИ, 2001. — 240 с.
5. Степанченко А.В., Нейматов Э.М. *Использование «словаря боли» у больных невралгией тройничного нерва.* — М., 2000. — 10 с.
6. Стихина Н.Я., Лысков Е.Б. и др. // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1999. — № 10. — С. 26-29.
7. Ярославский Ю., Бельмекер Р.Х. // *Там же.* — 1997. — № 6-С. 68-70.
8. Barker A. // *Journal Neurophysiology.* — 1991. — Vol. 8(1). — P. 26-29.
9. Ben-Shachar D., Belmaker R.H., Grissaru N. // *Journal Neural transmission.* — 1997. — Vol. 7. — P. 191.
10. Eirsching R. // *Medical Academia Lissens.* — 1992. — Vol. 1. — P. 263-268.
11. Pascual-Leone A., Rubio B. et al. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P.233-237.

Антителообразование к тиреоидным гормонам при ревматоидном артрите как возможный механизм нарушения функции щитовидной железы

О.В. Парамонова, А.И. Романов, И.П. Гонтарь, А.Б. Зборовский

ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград; Волгоградский ГМУ; Центр реабилитации УД Президента РФ

Активное изучение ревматоидного артрита (РА) начато еще в середине прошлого столетия, однако и сегодня интерес к этому классическому аутоиммунному ревматическому заболеванию не ослабевает. Значимость данной проблемы для современной ревматологии неоспорима. Она обусловлена широкой распространенностью РА, высокой ежегодной заболеваемостью, а также неуклонным прогрессированием болезни, приводящим к быстрой инвалидизации. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении указанной патологии, задача своевременной постановки диагноза, назначения адекватной терапии и контроля за ее эффективностью часто бывает осложнена. Вариабельность клинической картины осложняет диагностику, что, в свою очередь, не позволяет выработать оптимальную терапевтическую тактику.

Развитие и течение РА связано с изменением общей и иммунологической реактивности организма, сложными ферментативными и обменными сдвигами, в регуляции которых большое значение имеет эндокринная система [14].

Реализация адаптивных процессов у больных РА происходит через перестройку нейроэндокринного и иммунного статусов, что позволяет сохранить гомеостаз на необходимом уровне [8, 13, 14]. Особое значение при этом играет функционирование щитовидной железы [1, 2, 3]. Имеющиеся у больных РА эндокринные нарушения можно объяснить наличием в крови аутоантител к клеткам эндокринных органов и вырабатываемым ими гормонам, конкуренцией аутоантител, иммунных комплексов и гормонов за рецепторы в клетках-мишенях, а также нарушением микроциркуляции ткани щитовидной железы [4].

Антителообразование к гормонам щитовидной железы при РА представляет собой малоизученную проблему. Известно, что гормоны щитовидной железы являются регуляторами трофических функций организма, обмена веществ, оказывают влияние на адаптационно-приспособительные процессы. Тиреоидные гормоны регулируют процессы развития, созревания, специализации и обновления почти всех тканей организма, причем оказывают более выраженное влияние на деление клеток, чем на их восстановление, повышают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, глюконеогенез и гликогенолиз, увеличивают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, активизируют защитные силы организма, тем самым проявляя противомикробное и антивирусное действие и др. [11].

Имеющиеся в настоящее время сведения о функциональной активности щитовидной железы при РА основаны на результатах изучения лишь отдельных показателей состояния этой железы и являются довольно противоречивыми. Поэтому, несмотря на большое число исследований, проводимых в этой области, проблема сочетанной аутоиммунной патологии еще далека от разрешения.

Определение уровня антител к компонентам щитовидной железы является быстрым, достаточно чувствительным и вполне надежным методом диагностики её аутоиммунных заболеваний, а в ряде случаев, в частности при болезни Грейвса, оно может помочь оценить прогноз консервативной терапии. В клинической практике принято определять антитела к рецептору ТТГ и антитела к тиреопероксидазе. Однако не всегда данные антитела являются независимым маркером аутоиммунной патологии [9].

Количество тиреоидных гормонов и антител к ним в сравниваемых группах

Показатель	РА	РА и ауто тиреоидная патология	Здоровые
Свободный T_4 , пмоль/мл	19,0±4,07*	23,4±2,6*	15,2±2,25
Свободный T_3 , пмоль/мл	4,2±1,33*	3,3±0,77*	2,01±0,44
Антитела к T_4 , е.о.п.	0,143±0,034*	0,203±0,05*	0,034±0,008
Антитела к T_3 , е.о.п.	0,123±0,028*	0,151±0,039*	0,028±0,008

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с донорами.

В числе основных задач Всемирной декады по заболеваниям (2000–2010 г.г.), поражающим двигательный аппарат человека, было названо внедрение в практику новых методов ранней диагностики и лечения с учетом не только клинической, но и экономической эффективности и целесообразности. Как показали новейшие разработки, иммуноферментные методы анализа (ИФА) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС) на основе антигенов нуклеиновой, липидной и белковой природы в полной мере отвечают указанным требованиям.

Целью нашего исследования явилось усовершенствование иммунологической диагностики РА, сочетающегося с поражением щитовидной железы, на стационарном этапе реабилитации путем определения АТ к тиреоидным гормонам с использованием иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента.

Материалы и методы исследования

Исследовалась сыворотка 36 практически здоровых лиц (доноров Областной станции переливания крови), 75 больных РА и 25 больных с сочетанной патологией — РА и ауто тиреоидные заболевания (АТП). Обследованные нами больные являлись пациентами ревматологического и эндокринологического отделений МУЗ ГБ СМП № 25 г. Волгограда.

Антитела (АТ) к T_3 и T_4 определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинции, найденных для здоровых лиц, более чем на 2с.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета «STATISTICA 6,0 FOR WINDOWS». Выбор статистических критериев производился нами, исходя из цели исследования, решаемых при этом задач и рекомендаций по биостатистике.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди больных РА тиреоидная патология обнаружена в 11 (14,6%) случаях (при 0,4–2% в общей популяции) — из них ДТЗ с тиреотоксикозом наблюдался у 4 (36,4%) человек, первичный гипотиреоз — у 2 (18,1%), а ХАИТ — у 5 (45,5%) пациентов.

У пациентов РА средние значения уровня св. T_4 составили $19,0 \pm 4,07$ пмоль/мл, а T_3 — $4,2 \pm 1,33$ пмоль/мл; у больных же с сочетанной патологией средние значения уровня св. T_4 — $23,4 \pm 2,6$ пмоль/мл, св. T_3 — $3,3 \pm 0,77$ пмоль/мл (достоверно по сравнению с донорами, $p < 0,05$), т.е. отмечается повышение уровня тироксина и понижение трийодтиронина (картина дисбаланса тиреоидных гормонов) при присоединении патологии щитовидной железы.

Повышенные уровни АТ к тиреоидным гормонам при применении ELISA-теста с использованием иммобилизованных магнитосорбентов выявлены: АТ к T_3 — у 39%, АТ к T_4 — у 45% больных РА и у 100% у пациентов РА с АТП, при этом во всех случаях исследуемые показатели коррелировали со степенью активности заболевания ($p < 0,05$). Уровень исследуемых антител не зависел от возраста и пола пациентов.

Были выявлены коррелятивные связи между содержанием уровня T_3 и T_4 и антител к ним у больных РА с АТП и параметром DAS 28. При DAS 28 $> 5,1$ (III степень активности) достоверная корреляция наблюдалась с уровнем АТ к T_4 ($r = 0,51$, $p = 0,039$) и обратная с уровнем T_3 ($r = 0,44$, $p = 0,048$).

С уровнем АТ к T_3 и содержанием T_4 отмечались слабые корреляционные связи ($r = 0,25$, $p = 0,3$ и $r = 0,21$, $p = 0,49$). При I и II степени активности достоверной корреляции не выявлено. В связи с этим АТ к гормонам щитовидной железы можно рассматривать как своеобразный серологический маркер активности РА и использовать их в качестве дополнительных индикаторов тяжести патологического процесса.

Изучение содержания уровня антител к тиреоидным гормонам у больных РА с АТП в зависимости от стадии РА, функционального класса поражения суставов, длительности РА, сероварианта РА достоверных различий с группой РА без сопутствующей ауто тиреоидной патологии не выявило ($p > 0,05$). Отмечаются лишь достоверно более высокие показатели содержания АТ к T_3 и АТ к T_4 ($p < 0,05$) у пациентов РА с АТП, чем у больных РА без АТП.

Полученные данные исследований уровней T_3 и T_4 у больных РА характеризуют синдром эутиреоидной патологии, при котором резко усиливается дегградация T_4 в периферических тканях с одновременным увеличением его продукции. Снижение T_3 объясняется недостаточной его выработкой в результате торможения его образования.

Мы предположили, что аутоантитела к тиреоидным гормонам прикрепляются там, где происходит диссоциация ионов йода, и при этом соответственно освобождаются нековалентные связи для возможного взаимодействия с антителами, что изменяет нормальный метаболизм гормонов. Антитела блокируют конверсию тироксина в трийодтиронин, вследствие этого организм компенсаторно начинает вырабатывать повышенное количество T_4 , но из-за измененной структуры гормона вместо трийодтиронина образуется его обратная форма — реверсивный T_3 , что лабораторно проявляется снижением уровня свободного T_3 , но клинически не дает проявлений гипотиреоза [7]. Таким образом, объяснима и взаимосвязь — чем больше количество антител, тем выше содержание в крови тироксина и ниже уровень трийодтиронина [13, 15].

Процесс образования р T_3 рассматривают как путь изъятия избыточного количества тироксина из обмена веществ. Содержание р T_3 резко повышается при состояниях, когда необходимо сберечь энергию, предохранить организм от перегрева при голодании, повышении температуры тела, системных или тяжелых заболеваниях, а также в пожилом и старческом возрасте [5,10].

Таким образом, уровень антител можно рассматривать в качестве критерия, прогнозирующего развитие тиреоидной патологии у больных РА — чем выше количество анти- T_3 и анти- T_4 у больных без АТП, тем чаще у таких больных в последующем развивалось поражение ЩЖ, по сравнению с пациентами, имевшими низкий уровень антител к T_3 и T_4 , и позволит проводить своевременную коррекцию начинающих нарушений в щитовидной железе.

Выводы

1. В сыворотках крови значительной части больных РА, и всех больных с сочетанной патологией (РА и АТП) методом ИФА с применением иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента выявляются АТ к тиреоидным гормонам — тироксину и трийодтиронину.

2. Уровень АТ к T_3 и T_4 коррелирует со степенью активности РА, что позволяет использовать их определение в качестве дополнительного критерия активности патологического процесса.

3. Обнаруженные закономерности выявления антител к гормонам щитовидной железы у больных РА с повышенными титрами АТ к Т₃ и Т₄ дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

4. Изучение антителообразования к тиреоидным гормонам расширяет имеющиеся представления о патогенезе РА и намечает направления для дальнейших научных изысканий.

Литература

1. Акмаев И. Г. // *Успехи физиологических наук.* — 1996. -Т. 27, №1.-С. 3-17.
2. Бадюкин В. В., Гиляревский С. Р. // *Медицинская помощь.* — 1999.- №4.- С. 16-18.
3. Баймухамедова Р.О. *Возрастные и эндокринные аспекты ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Институт ревматологии Российской академии медицинских наук.-М., 1993.-44с.*
4. Борис А.М. // *Здравоохранение.* — 2002. — С. 45—47.
5. Габитова Л. Р. *Показатели тиреоидной системы и обмена протеогликанов у женщин больных первичным деформирующим остеоартрозом и их динамика под влиянием лазеропунктуры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1998.*
6. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. *Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Авт. Свид. На изобретение № 15882657. - 1990.*

7. Серебряков В.Г. *Ревматоидный артрит и системная красная волчанка, сочетающиеся с поражением щитовидной железы: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 1990.*

8. Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. *Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения.*— Минск: Беларусь, 2000. — 190 с.

9. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Гитель Е.П. и др. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2006. Т. 2, № 2. - С. 48-55.

10. Хетагурова З.В. *Функциональное состояние гипофиза, периферических эндокринных желез и пути коррекции основных гормональных нарушений у больных РА: Автореф. дис.... д-ра. мед. наук / Институт ревматологии Академии мед. наук СССР. — М., 1983.*

11. Шульгина В.Ю, Фадеев В.В, Мельниченко Г.А. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2006. — Т. 2. -№4.- С. 21-30.

12. Bianchi G., Marchesini G., Zoli M. et al. // *Clinical Rheumatology.* - 1993. - Vol. 12, № 4. - P. 479-484.

13. Elenkov I.J., Chrousos P.G. // *Trends Endocrinol. Metab.* - 1999. -Vol. 10. - P. 359-368.

14. Harris E.D. // *New Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 322. - P. 1277-1289.

15. Wartofsky E, Burman KD. // *Endocr. Rev.* - 1982. - № 3. - P. 164-217.



ПИСКУНОВ ГЕННАДИЙ ЗАХАРОВИЧ — главный специалист по оториноларингологии УД Президента РФ, заведующий курсом оториноларингологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий кафедрой оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного обучения, главный оториноларинголог Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент Российской академии медицинских наук.

Пискунов Геннадий Захарович родился 2 октября 1937 года. Окончил Курский государственный медицинский институт в 1960 году. С 1960 по 1970 год работал в Оссорской районной больнице Камчатской области заместителем главного врача по лечебной помощи и оториноларингологом. Окончил клиническую ординатуру на базе ЛОР-кафедры 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, руководимой в то время академиком Преображенским Б.С. (1963—1965г.г). Работая на Камчатке в условиях Крайнего Севера, изучал заболеваемость местного и пришлого населения и особенности течения ЛОР-заболеваний в этих условиях. В 1972 году защитил кандидатскую диссертацию «Распространенность болезней уха, горла и носа в условиях Севера и пути совершенствования организации оториноларингологической помощи». С 1973 по 1985 год работал старшим научным сотрудником Московского НИИ уха, горла и носа. В 1985 году защитил докторскую диссертацию «Клиника, диагностика и шадящие методы лечения хронического этмоидита» и перешел работать на должность заведующего ЛОР-отделением Центральной клинической больницы и был назначен главным оториноларингологом Четвертого главного управления МЗ СССР. С 1972 года по 1992 год член редколлегии, а затем главный редактор XIII раздела Медицинского реферативного журнала «Оториноларингология».

С 1996 года заведует курсом оториноларингологии Учебно-научного центра Медицинского центра Управления

делами Президента Российской Федерации. Профессор с 1996 года. Заслуженный врач России. Действительный член Международной академии оториноларингология — хирургия головы и шеи. Член-корреспондент Российской академии медицинских наук. Президент Российского общества ринологов.

Пискунов Г.З. в 1992 году был инициатором создания Российского общества ринологов, целью которого является распространение знаний по ринологии, совершенствование медицинской помощи больным с заболеваниями носа и околоносовых пазух, внедрение новых методов лечения, подготовка специалистов; был его первым Председателем. В 1993 году учредил журнал «Российская ринология» и является его главным редактором, журнал включен в список ВАКа. Входит в состав редколлегий журналов «Пульмонология», «Кремлевская медицина. Клинический вестник», «Новости оториноларингологии и логопатологии», «Folia Otorhinolaryngologica».

Основное направление научной деятельности Пискунова Г.З. — изучение физиологии и патофизиологии слизистой оболочки верхних дыхательных путей; взаимосвязь структуры и функции верхних дыхательных путей в развитии заболеваний; разработка методов хирургического и медикаментозного лечения, направленных на сохранение и восстановление функций верхних дыхательных путей, использование новых технологий, разработка и использование новых методов обучения и подготовки специалистов.

Под руководством Пискунова Г.З. в России утвердилось новое направление в оториноларингологии — функциональная эндоскопическая и микроскопическая хирургия и медикаментозная терапия заболеваний носа и околоносовых пазух. Для подготовки специалистов созданы постоянно действующие школы: в лечебных учреждениях Управления делами Президента РФ, в Курском государственном медицинском университете, Ярославском медицинском университете, в Новосибирском медицинском университете, в Иркутском медицинском университете. В этих школах подготовлено для различных городов России от Петропавловска-Камчатского до С-Петербурга более тысячи специалистов по современной функциональной риносинусхирургии. Пискунов Г.З. — заместитель Председателя Всероссийского научно-практического общества оториноларингологов и в этом качестве курирует научное и практическое развитие ринологии в России и оториноларингологии по центральному региону. Он входит в состав Консультативного комитета Международного общества ринологов (International Rhinologic Society), а также в состав научных консультативных комитетов конгрессов Европейского общества ринологов, Международного симпозиума «Иммунобиология в отологии, ринологии и ларингологии». Он единственный в России награжден почетной медалью Н.П.Симановского — основателя специальности оториноларингология. Пискунов Г.З. — участник многих международных конгрессов и конференций в качестве докладчика, сопредседателя заседаний.

Пискунов Г.З. ведет большую научную работу, результаты которой отражены в авторских свидетельствах, статьях и монографиях. Под его руководством защищены две докторские и пять кандидатских диссертаций. Им разработана концепция современной эндоскопической и микроскопической ринохирургии, которая является продолжением концепции Messerklinger'a и дополняет её по ряду положений. Пискунов Г.З. уделяет много внимания подготовке специалистов. С апреля 2001 года он назначен заведующим кафедрой оториноларингологии Российской

медицинской академии постдипломного обучения (РМАПО). Им опубликовано более 250 научных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 10 монографий и руководств для врачей. В двух последних его монографиях «Клиническая ринология» и «Заболевания носа и околоносовых пазух. Эндомикрохирургия» изложены принципы функциональной риносинусохирургии и даются практические рекомендации по использованию методов. В настоящее время Пискунов Г.З. является ведущим ученым и организатором в отечественной оториноларингологии, вокруг которого концентрируются передовые научные идеи и специалисты, которых интересует прогресс в оториноларингологии.

Кроме большой организационной и педагогической работы Пискунов Г.З. ведет интенсивную клиническую деятельность. Он активный хирург, выполняет ежедневно от двух до четырех операций, постоянно консультирует больных в

различных лечебных учреждениях УД Президента РФ, при выездах за пределы Москвы осуществляет консультативную и лечебную помощь в различных регионах России от Москвы до Камчатки, в странах ближнего зарубежья.

Пискунов Г.З. имеет государственные награды: медаль «За доблестный труд» (1970), «Заслуженный врач Российской Федерации» (1994), орден «Дружбы» (2000), медаль «850 лет Москвы» (1997), почетный знак «За заслуги» (1997), Благодарность Президента Российской Федерации № 394-рп от 01.10.1997.

Редакционная коллегия журнала «Кремлевская медицина. Клинический вестник» сердечно поздравляет Геннадия Захаровича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов

Правила оформления статей

Обращаем особое внимание авторов на необходимость предоставления электронной версии статей с учетом требований к формату текстовых файлов.

Авторский текст должен быть представлен на электронных носителях: дискета 3,5", CD-ROM.

- текст — в формате «Microsoft Win Word» (любых версий);
- рисунки — в формате TIFF с разрешением 300 dpi;
- графики — в формате «Microsoft Excel»;
- фотографии, слайды, изображения, снятые на бумагу, непосредственно с диагностической аппаратуры — форматом не более А3 (290x420).

Одновременно в редакцию присылается распечатка материала, подписанная автором.

За соответствие электронной версии бумажному оригиналу ответственность несет автор.

Издательство оказывает авторам всевозможную поддержку и проводит необходимые консультации, в случае возникновения вопросов касательно подачи материалов.

Рукопись

В выходных данных статьи указываются: 1) инициалы и фамилии всех авторов, 2) название статьи, 3) учреждение, из которого вышла статья, в конце статьи должны быть подписи всех авторов и указаны фамилия, адрес с почтовым индексом и телефон автора, с которым редакция будет вести переписку.

Статья должна быть тщательно выверена автором, т.к. редакция не высылает корректуру.

Статья должна иметь визу руководителя и направление от учреждения, в котором выполнялась работа.

Объем статьи не должен превышать 10 машинописных страниц (300—350 строк). Все страницы, начиная с титульного листа, нумеруются.

В тексте должны быть обозначены места рисунков и таблиц, а на левом поле квадратом обозначают место, где необходимо поместить рисунок или таблицу.

В статьях рекомендуется соблюдать определенную последовательность изложения материала: 1) введение с четкой формулировкой цели и конкретной задачи исследования, 2) методика исследования с кратким и ясным ее описанием, 3) результаты исследования, 4) обсуждение результатов и 5) заключение и выводы.

Резюме

Статья обязательно должна иметь краткое резюме на русском языке на отдельной странице. В начале резюме указывают инициалы и фамилии авторов и название статьи. Резюме не должно превышать 1/2 страницы машинописи и в сжатой форме отражать цель, методы, результаты и основные выводы исследования. Резюме не должно содержать аббревиатур и ссылок.

Список литературы

К статье прилагается список литературы, цитированной в тексте. В тексте ссылки обозначаются арабскими цифрами, заключенными в квадратные скобки.

Прилагаемый список литературы должен быть отпечатан на отдельном листе через два интервала, каждое название с новой строки, сначала отечественные, потом зарубежные авторы в алфавитном порядке.

Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (название статей не дается).

Пример: Иванов А.И. // Кардиология. - 1993. № 3. - С. 67-68. Podrid P.J. //Ann. Intern. Med. - 1995. - Vol. 122, № 9. - 689 p. Для книг и сборников даются точные заглавия по титульному листу, место и год издания.

За правильность библиографических сведений ответственность несет автор.

Рисунки

Иллюстрированный материал (фотографии) представляется в двух экземплярах, вложенных в конверт, на котором пишут фамилию автора и название статьи.

Фотографии предоставляются на глянцевой бумаге контрастными, размером 9" 12 см или 6"9 см в 2 экз.; на 2-м экземпляре отмечается особо важная часть фото. Фотокопии с рентгенограмм, эхограмм, компьютерных томограмм даются в позитивном изображении. Все пометки на фотографии делаются либо на втором экземпляре, либо на подклеенной к фотографии кальке. Рисунки, графики, схемы предоставляются на отдельных листах и выполняются на хорошем профессиональном уровне тушью.

На каждом рисунке на обороте ставятся номер, фамилия автора и название статьи, обозначается верх и низ рисунка. Все пометки делаются мягким карандашом без нажима.

Подписи к рисункам

Подписи к рисункам делаются на отдельном листе через два интервала с указанием фамилии автора и названия статьи. Номера рисунков даются по порядку представления в тексте. Сначала дается общая подпись к рисунку, затем объясняются все имеющиеся на нем цифровые и буквенные обозначения.

Таблицы, формулы

Таблицы печатаются через два интервала, каждая на отдельном листе, с номером и названием сверху и с пояснением внизу таблицы.

Количество и размер таблиц должны быть минимальными, они не должны повторять информацию, содержащуюся в тексте. Названия граф в таблицах пишут кратко, слова дают без сокращений.

Формулы, дозы, цитаты визируются автором по полям. При ссылке на цитаты (название источника, место и год издания, страница). За неточное цитирование источников редакция ответственности не несет.

Все математические формулы должны быть тщательно выверены и четко вписаны черными чернилами.

Направление в редакцию работ, ранее уже напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается.

Статьи, оформление которых не соответствует указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.

Публикация статей в журнале не свидетельствует о том, что редколлегия разделяет положения, излагаемые автором. В необходимых случаях редколлегия оставляет за собой право высказать свои взгляды на проблему в виде комментария.

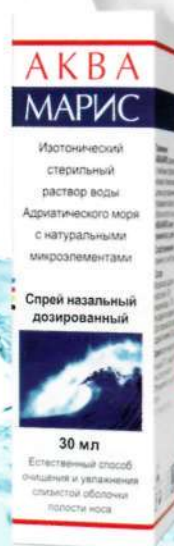
АКВА[®]
МАРИС

Препарат на основе воды
Адриатического моря

Спрей назальный дозированный 30 мл
Капли назальные 10 мл

- Элиминирует вирусы и бактерии со слизистой носа
- Улучшает мукоцилиарный клиренс за счет ионов Mg и Ca
- Стимулирует выработку лизоцима и интерферонов за счет ионов Zn и Se, тем самым повышает местный иммунитет
- Не содержит консервантов и не вызывает привыкания, разрешен к применению во время беременности и лактации
- Аква Марис капли разрешены к применению у детей с 1 дня жизни

Телефон: 8 (495) 970-18-82; 8 (495) 970-18-83; e-mail: jadran@jgl.ru



«ЯДРАН», Российское представительство,
119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д.38, офис 3, 30
Тел./факс: (495) 970-18-82; 970-18-83;
www.jadran.ru; e-mail: jadran@jgl.ru