

ВЕСТНИК

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

Научно-практический журнал

Том 5 • № 1 • 2013

Основан в феврале 2009 года

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



Санкт-Петербург
2013

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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

Редакционный совет

Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

Члены совета

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

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

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

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора
и кандидата наук

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98

E-mail: vestnik@spbmaro.ru

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

Тираж: 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Н.А. Малиновская, Р.Л. Трояновский, В.В. Степанов, Е.В. Корецкая</i> ПЕРЕЛОМЫ ДНА И ВНУТРЕННЕЙ СТЕНКИ ГЛАЗНИЦЫ У ДЕТЕЙ (BLOWOUT FRACTURES).....	7
<i>Т.А. Лопушанская, К.А. Овсянников, И.В. Войтяцкая</i> ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОГО КОМПЛЕКСА ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С КОНЦЕВЫМИ ДЕФЕКТАМИ ЗУБНЫХ РЯДОВ	13
<i>Е.С. Михайлова</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКРЫТИЙ ОКСИДА ТАНТАЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ.....	18
<i>Ю.В. Коцюбинская, Т.А. Лопушанская</i> ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА.....	24
<i>Д.И. Курапеев, М.М. Галагудза, В.О. Кабанов, В.К. Гребенник, В.В. Дорофейков, Т.А. Шешурина</i> НОВЫЙ МЕТОД ИНДУКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ОДНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	29
<i>М.Я. Беликова, И.Э. Ицкович, Е.В. Розенгауз, К.Г. Кубачев, А.М. Авдеев</i> ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОСЛОЙНОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ	38
<i>Е.Г. Ключева, В.В. Голдобин, С.М. Туаршева, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина, А.Б. Ласковец</i> АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗВИТОСТЬЮ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ	46
<i>А.Ю. Малыгин, А.Л. Хохлов</i> АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬГА: АКЦЕНТ НА КОРРЕКЦИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	51
<i>Н.Д. Кубин, Е.С. Шпилея</i> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЛЕЙКОПЛАКИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	63
<i>О.А. Бутова, Е.С. Кузнецова</i> ИНТЕГРАТИВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЮНОШЕЙ С СИНДРОМОМ АЛКОГОЛЬНОЙ И НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ.....	67
<i>Н.В. Захарова, Д.С. Медведев</i> ЭСКАЛАЦИОННАЯ И ДЕЭСКАЛАЦИОННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ С ПОЗИЦИИ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ	73
<i>О.Б. Щукина, В.Ю. Собко</i> ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН И ГИДРО-МРТ В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА	78

Э.Н. Федулова, Е.И. Шабунина, А.С. Гордецов, А.В. Лебедев

НОВЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ КРОНА
И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ84

А.А. Низов, А.Г. Якубовская

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
КИШЕЧНИКА И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ.....88

ЛЕКЦИЯ

И.Г. Ильяшевич, Н.В. Коновалова, С.В. Тихонов

ВНЕСИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ93

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

А.С. Повзун, А.М. Лиля, В.И. Мазуров

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ СУСТАВНОМ СИНДРОМЕ 101

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

З.Р. Шафигуллина, С.Б. Шустов, Д.В. Протащук, Л.И. Великанова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ГИПОФИЗЗАВИСИМОЙ ФОРМЫ
СИНДРОМА ИЦЕНКО – КУШИНГА И ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА 108

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ..... 112

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>N.A. Malinovskaya, R.L. Troyanovsky, V.V. Stepanov, E.V. Koretskaya</i> FRACTURES FLOOR AND MEDIAL WALL OF THE ORBIT IN CHILDREN (BLOWOUT FRACTURES).....	7
<i>T.A. Lopushanskaya, K.A. Ovsyannikov, I.V. Voityatskaya</i> FUNCTIONAL STATE OF THE MUSCULAR-ARTICULAR COMPLEX OF STOMATOGNATHIC APPARATUS IN PATIENTS WITH MISSING POSTERIOR TEETH.....	13
<i>E.S. Mikhaylova</i> USE THE COVER OF TANTALUM OXIDE IN THE TREATMENT INTOLERANCE OF THE STOMATOLOGICAL CONSTRUCTION MATERIALS.....	18
<i>J.V. Kotsiubinskaya, T.A. Lopuchanskaya</i> PATHOPSYCHOLOGICAL REACTIONS IN PATIENTS WITH DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT	24
<i>D.I. Kurapeev, M.M. Galagoudza, V.O. Kabanov, V.K. Grebennik, V.V. Dorofeykov, T.A. Sheshurina</i> A NEW METHOD OF MYOCARDIAL ISCHEMIC PRECONDITIONING DURING SURGERY UNDER CARDIOPULMONARY BYPASS: JUSTIFICATION AND DESIGN OF SINGLE-CENTER RANDOMIZED TRIAL.....	29
<i>M.Ya. Belikova, I.E. Itskovich, E.V. Rozengauz, K.G. Kubachev, A.M. Avdeev</i> OPPORTUNITIES MULTILAYER SPIRAL CT IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC INTRADUCTAL PRESSURE IN CHRONIC PANCREATITIS	38
<i>E.G. Klocheva, V.V. Goldobin, S.M. Tuarsheva, T.V. Vavilova, O.V. Sirotkina, A.B. Laskovets</i> PLATELET ACTIVATION IN PATIENTS WITH BRACHIOCEPHALIC ARTERY TORTUOSITY AND ITS CORRECTION POSSIBILITIES	46
<i>A. Malygin, A. Khokhlov</i> ASPECTS OF TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE: FOCUS ON THE CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION.....	51
<i>N.D. Kubin, E.S. Shpilenya</i> PATHOGENETIC APPROACH TO THE LEUKOPLAKIA BLADDER TREATMENT	63
<i>O.A. Butova, E. S. Kuznetsova</i> THE INTEGRATIVE ACTIVITY OF NEURONS IN THE BRAIN OF MEN WITH SYNDROME ALCOHOL AND DRUG ADDICTION.....	67
<i>N.V. Zakharova, D.S. Medvedev</i> PHARMACOECONOMICS OF ESCALATION AND DE-ESCALATION STRATEGIES TO ANTIBIOTIC THERAPY OF INFECTION DUE TO THERMAL INJURY	73
<i>O.B. Shchukina, V.Yu. Sobko</i> FECAL CALPROTECTIN AND HYDRO-MRT IN ACTIVITY ASSESSMENT OF CROHN'S DISEASE.....	78

E.N. Fedulova, E.I. Shabunina, A.S. Gordetsov A.V. Lebedev

A NEW APPROACH TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CROHN'S DISEASE
AND ULCERATIVE COLITIS IN CHILDREN 84

A.A. Nizov, A.G. Yakubovskaya

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND REAL CLINICAL PRACTICE
OF PATIENT MANAGEMENT IN RYAZAN REGION..... 88

LECTURE

I.G. Ilyashevich, N.V. Kononova, S.V. Tikhonov

OUTBOARD DISPLAYS OF GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE 93

TREATMENT ISSUES

A.S. Povzun, A.M. Lila, V.I. Mazurov

THE PRINCIPLES OF MANAGEMENT IN ACUTE JUNCTION
SYNDROME..... 101

CASE REPORT

Z.R. Shafigullina, S.B. Shustov, D.V. Protashchik, L.I. Velikanova

A CASE OF COMBINATION OF CUSHING'S DISEASE
AND GRAVES' DISEASE..... 108

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 112

ПЕРЕЛОМЫ ДНА И ВНУТРЕННЕЙ СТЕНКИ ГЛАЗНИЦЫ У ДЕТЕЙ (BLOWOUT FRACTURES)

Н.А. Малиновская^{1, 2}, Р.Л. Трояновский³, В.В. Степанов¹, Е.В. Корецкая¹

¹ Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

FRFCTURES FLOOR AND MEDIAL WALL OF THE ORBIT IN CHILDREN (BLOWOUT FRACTURES)

N.A. Malinovskaya^{1, 2}, R.L. Troyanovsky³, V.V. Stepanov¹, E.V. Koretskaya¹

¹ Department of Ophthalmology Children's hospital № 19, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Military medical academy S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Обсуждаются особенности клинической картины и результаты хирургического лечения переломов прорыва дна и внутренней стенки глазницы у детей. Изучены клиническое течение, анатомические особенности и результаты исходов лечения 132 больных (106 мальчиков – 80,3% и 26 девочек – 19,7%) в возрасте от 5 до 18 лет. Всем больным была проведена компьютерная томография. Оперированы 83 (62,9%) больных с переломами нижней стенки, 4 (3,0%) – спереломом внутренней стенки. Неоперированы 45 больных (34,1%). Приведены функциональные исходы оперативного лечения при различных формах ущемления нижней прямой мышцы. Полный и функционально благоприятный результат при своевременном хирургическом лечении может быть получен более чем в 90% наблюдений. Для случаев с полной странгуляцией нижней прямой мышцы в зоне перелома оперативное лечение необходимо провести достаточно рано (в первую неделю после травмы) для предотвращения ее посттравматического пареза.

Ключевые слова: переломы прорыва глазницы, дети, хирургическое лечение, компьютерная томография.

To evaluate the features of clinical symptoms and surgical treatment of blowout orbit fractures in children. The clinical signs, anatomic features and results of treatment of 132 patients were analyzed. Operations were fulfilled in 83 patients (62,9%) with fracture of orbital floor and in 4 patients (3,0%) with fracture of medial wall. 45 patients (34,1%) were not operated. The features of the clinical picture of blowout fractures in children. Are functional outcomes of surgical treatment for various forms of infringement of inferior rectus muscle. Full and functionally favorable outcome with timely surgical treatment can be obtained in 90% of cases and more. In cases with complete strangulation inferior rectus muscle surgery is necessary to carry out early enough (in the first week after injury) for the prevention of post-traumatic paresis.

Key words: blowout orbit fractures, children, surgical treatment, computed tomography.

Введение

Переломы дна и внутренней стенки глазницы составляют значительную часть повреждений глазницы у детей (от 30 до 90%). В результате травмы возникает выпадение (прорыв) в околоносовые пазухи, ущемление мягких тканей глазницы, в том числе мышц в зоне перелома, что приводит к ограничению подвижности глазного яблока, появлению энофтальма [1–6]. Возникает стойкое двоение, нарушается бинокулярное зрение, возможен косметический дефект, страдает социальная адаптация пациента. В педиатрической группе чаще встречается общая симптома-

тика в виде рвоты, тошноты из-за ущемления нижней прямой мышцы, чаще возникают боли при движении глаза, диплопия и ограничение подвижности. Особенности детских переломов считаются переломы типа «капкана», когда дефект кости небольшой и нижняя прямая мышца плотно фиксируется между створками дефекта кости. В таких случаях многими авторами рекомендуется раннее вмешательство, что улучшает послеоперационный результат. Подчеркивается необходимость хорошей квалификации практикующих врачей как для диагностики, так для успешного исхода лечения [7–9].

Цель исследования: оценить результаты и усовершенствовать хирургическое лечение переломов стенок орбиты у детей.

Материалы и методы

В клиническом исследовании были изучены течение, анатомические и функциональные исходы переломов глазницы у 132 детей в возрасте от 5 до 18 лет, из них: 106 мальчиков (80,3%), 26 девочек (19,7%).

По возрасту пациенты распределились следующим образом: до 7 лет – 2 пациента (1,5%), от 7 до 12 лет – 28 (21,2%), от 12 до 18 лет – 102 пациента (77,3%). Большинство больных составили мальчики в активном подростковом возрасте. Травмы были получены при нападении, в драке, от ударов кулаком и ногами, в результате падения и удара о стол и др. Случались травмы коленом при играх и собственным коленом при акробатических упражнениях, наконец, были и автотравмы (табл. 1). Во всех случаях возникновения перелома удар приходился о тупой объект достаточной плотности. Часто травма происходила в школе на уроках физкультуры, на переменах, по неосторожности в падении, в результате межличностных конфликтов, в том числе на фоне алкогольного опьянения у детей старшего возраста.

Во время занятий спортом травму получили 12 пациентов, что составило 9,16%: удар лыжной палкой при катании на лыжах с горы, удары собственной коленкой при прыжках (кувырках) через голову, травмы в спарринге в единоборствах. Травма правого глаза имели 64 (48,5%) пациента, травма левого глаза – 68 (51,5%) детей.

Оперированы 83 (62,9%) больных с переломами нижней стенки орбиты, 4 (3,0%) – с переломом внутренней стенки орбиты. Не оперированы 45 больных (34,1%): не было показаний для оперативного лечения, больные с явной положительной динамикой восстановления движений глаза на фоне консервативного лечения, а также пациенты, отказавшиеся от хирургического лечения. Сроки операции от момента травмы составили от 4 дней до 2-х месяцев. Один пациент оперирован через 2 года после травмы.

Результаты и обсуждение

Установлена частота основных клинических симптомов blowout переломов стенок орбиты:

1. Боли при движениях глазного яблока в острый период присутствовали у 129 больных (97,7%). Часто это был единственный клинический симптом. Длительность болевого синдрома варьировала в зависимости от степени повреждения и ущемления травмированной мышцы от 3 до 7 дней.

2. Ограничение подвижности глазного яблока возникает в результате ущемления мышечных структур в зоне перелома (нижней прямой мышцы), тракционного компонента, а также из-за гематомы и отека орбитальных тканей. Степень ограничений движения глазного яблока зависит от объема гематомы в орбите, от величины дефекта и характера ущемления нижней прямой мышцы.

3. Диплопия встречалась у 116 пациентов (88%) в результате нарушения бинокулярного рефлекса из-за изменения положения и ограничения подвижности глазного яблока при

Таблица 1

Обстоятельства травмы

Обстоятельства травмы	Мальчики	Девочки	Всего
Удар кулаком по глазу	44 (41,5%)	4 (15,4%)	48 (36,4%)
Драка (пациент не мог точно указать ранящий объект)	27 (25,5%)	1 (3,9%)	28 (21,2%)
Удар локтем	2 (1,9%)	—	2 (1,5%)
Удар ногой	10 (9,4%)	4 (15,4%)	14 (10,6%)
Удар коленом	5 (4,7%)	1 (3,9%)	6 (4,6%)
Удар небольшим плотным объектом (камнем, яблоком, каучуковым мячом)	2 (1,0%)	1 (3,9%)	3 (2,3%)
Падение и удар о тупой предмет (удар о ступеньку лестницы, асфальт, угол стола, ручку двери и др.)	12 (11,3%)	12 (11,3%)	24 (18,2%)
Удар палкой	3 (28%)	—	3 (2,3%)
Автотравма	1 (0,9%)	3 (11,5%)	4 (3,0%)

ущемлении нижней прямой мышцы. Для подавления двоения пациент прикрывает травмированный глаз и далее может появиться вынужденное положение головы.

4. Нарушение общего самочувствия. Чувство тошноты, рвота были у 109 больных (82,6%). Эти симптомы возникают в результате повреждения мышц и вследствие болезненности при движениях глаза, а также из-за двоения. Пострадавшие не всегда поступали в офтальмологическое отделение в первые сутки после травмы, что часто было связано с пребыванием в других отделениях. 39 (29,5%) пациентов были госпитализированы на нейрохирургическое отделение. В острой фазе нарушение самочувствия, тошноту, рвоту смежные специалисты принимали за проявление черепно-мозговой травмы (ЧМТ), что не всегда могло быть ее симптомом. Только у 11 (9,1%) больных была потеря сознания и у 2-х ставился диагноз ОЧМТ (ликворея). Не всегда общие симптомы (тошнота, рвота) могут быть показателем травмы головного мозга. Вегетативные расстройства при изолированной травме глазницы возникают из-за болезненности травмированной мышцы при движениях глаз, а также из-за двоения.

5. Носовое кровотечение, возникающее при разрывах слизистой придаточной пазухи носа в зоне перелома, было отмечено у 58 чел (43,9%). Кровянистое отделяемое не бывает обильным, обычно появляется не в момент травмы, а спу-

стя некоторое время, особенно после высмаркивания, когда содержимое из придаточной пазухи носа поступает в носовой ход.

6. Гипестезия в подглазничной области часто присутствует после травмы. Типичный перелом чаще проходит в зоне инфраорбитальной борозды, костные отломки травмируют инфраорбитальный нерв – 50 больных (37,9%).

7. Нарушение положения глазного яблока. Отек, гематома орбитальных тканей первоначально приводят к экзофтальму (рис. 1), гипертропическому положению глазного яблока, могут появиться энофтальм (рис. 2), гипофтальм. Эти симптомы зависят от объема ретробульбарной гематомы, степени отека орбитальных тканей и от величины повреждения костной стенки. При обширных дефектах энофтальм и гипофтальм могут появиться сразу. В ряде случаев даже при большом дефекте дна энофтальм может не появиться. Если в зоне перелома нет выпадения связочного аппарата, поддерживающего глазное яблоко, рубцовый процесс неагрессивен и положение глазного яблока может не измениться (рис. 3).

8. Косоглазие. В ранние сроки косоглазие развивается достаточно часто из-за смещения глазного яблока вследствие гематомы, отека орбитальных тканей и травматического повреждения нижней прямой мышцы. В поздние сроки – вследствие травматического пареза нижней прямой мышцы и нарушения бинокулярного рефлекса.

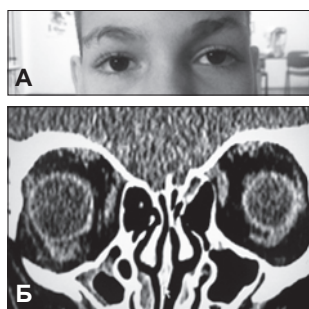


Рис. 1. Перелом дна глазницы справа. Экзофтальм справа (А). Дефект щелевидный (Б), объем орбиты не изменен, ретробульбарная гематома

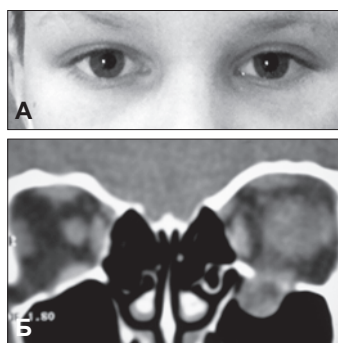


Рис. 2. Энофтальм слева спустя 2 месяца после травмы (А) при дырчатом дефекте дна глазницы (Б), (дефект диаметром 2 см)



Рис. 3. Перелом дна глазницы справа. Перелом дна глазницы справа (А, Б), обширный костный дефект. Правильное положение глаз через 3 месяца после травмы (В)

Диагностика переломов стенок орбиты

Для диагностики переломов дна глазницы информативна рентгенограмма в прямой проекции (табл. 2). Характерным симптомом является затемнение вдоль верхней стенки верхнечелюстной пазухи в виде «грыжи». Такая тень образуется в месте выпадения орбитальных тканей в придаточную пазуху [1, 4]. Пристеночное снижение пневматизации обычно отмечается при отслойке слизистой при небольших переломах. При переломах с разрывом слизистой и кровоизлиянием в ППН затемнение ППН может быть тотальным или с уровнем.

Для диагностики переломов наиболее информативна компьютерная томография [3]. КТ дает представление об объеме перелома и положении мягких тканей относительно костного дефекта. МРТ исследование в данной ситуации оказывается неинформативным. При переломах нижней стенки предпочтительны снимки в коронарной и сагиттальной проекции, при переломах внутренней – в коронарной и аксиальной проекциях. Наиболее частая локализация переломов дна глазницы – инфраорбитальная борозда, при этом в области сочленения с внутренней стенкой (решетчатой костью) происходит ее надлом.

Таблица 2

Частота рентгенологических признаков при переломах дна глазницы

Рентгенологическая картина	Частота (%)
Без изменений	6 (5,3%)
Пристеночное снижение пневматизации	42 (37,2%)
«Грыжа» в проекции гайморовой пазухи	42 (37,2%)
Затемнение полное или в виде «уровня»	23 (20,3%)

Лечение переломов стенок орбиты

Первые дни пациентов лечили консервативно, применяли местную противовоспалительную, противоотечную, антибактериальную терапию. Положительная динамика восстановления двигательных функций глазного яблока позволила ограничиться консервативным лечением у 45 (34,1%) детей. В этих случаях ущемлялись фрагменты фасций мышц или околофасциальная клетчатка. Если сохранялось ограничение подвижности глазного яблока, двоение, тенденция к энофтальму, пациенту предлагали оперативное лечение. Объем движений перед операцией сохранился в прежнем объеме у 64 (70,3%) больных, положительная динамика восстановления движений наблюдалась у 27 (29,7%) детей.

Вопрос о ранних сроках оперативного лечения обычно возникал при симптомах полного ущемления мышцы, когда нарушается ее питание и возникает угроза травматического пареза. В этих случаях ребенок должен быть прооперирован в течение первой недели. Если динамика восстановления двигательной функции положительная, операция может быть отложена. Показания к хирургии возникают при угрозе энофтальма и сохранении остаточных нарушений поля зрения. Нами были прооперированы 83 (62,9%) больных с переломами нижней стенки, 4 (3,0%) – с переломом внутренней

стенки и 45 (34,1%) больных не были прооперированы. Сроки операции от момента травмы составили от 4 дней до 2 месяцев. Один пациент прооперирован через 2 года после травмы. При переломах нижней стенки использовали транскутанный доступ, при переломах внутренней – трансконъюнктивальный. При значительных дефектах для пластики дна использовали хрящевой или кожно-хрящевой аллоплант, декальцинированную кость. В случаях небольшого диастаза при щелевидных переломах использовали фрагменты твердой мозговой оболочки, аллосклеры, медицинский воск. Вводили антибиотик (гентамицин, цефалоспорины и др.) для профилактики гнойных осложнений, дексаметазон или кеналог – для снижения послеоперационного отека (табл. 3).

В послеоперационном периоде проводили местное противовоспалительное лечение и для профилактики послеоперационного гайморита применяли антибактериальные капли в нос и капли, улучшающие носовое дыхание. Восстановление движений глаз происходило в сроки от 1 недели до 6 месяцев.

Таким образом, данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что при введении глюкокортикоидов наблюдается тенденция к снижению количества фиброзных осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 3

**Зависимость количества фиброзных изменений от введения кортикостероидов
во время операции**

	Без введения глюкокортикоидов	Введение глюкокортикоидов	Всего
Клиники фиброзных изменений нет	35 (71,4%)	34 (89,5%)	69
Клиника фиброзных изменений	14 (28,6%)	4 (10,5%)	18
Всего	49	38	87

В консервативной группе больных полный функциональный исход получен в 86,6%, так как в этой группе только 1 больной, по данным КТ и клинической картины, имел плотную фиксацию нижней прямой мышцы в зоне перелома. Среди остальных больных: 18 детей – с частичной фиксацией нижней прямой мышцы в зоне перелома и 26 пациентов – без ущемления данной мышцы. Трое больных отказались от оперативного лечения. У оперированных больных функциональный исход в процентном отношении ниже, что определяется более тяжелым характером травмы (без ущемления мыш-

цы – 3 чел., частичная фиксация мышцы в зоне перелома – 24 чел., плотная фиксация мышцы в зоне перелома – 27 чел. и странгуляция – 34 больных) (табл. 4).

Как видно из рисунка 4, наибольший процент полного функционального исхода при оперативном лечении переломов глазницы с плотной фиксацией и странгуляцией нижней прямой мышцы наблюдается в первые две недели после травмы. При операциях более поздние сроки возрастает риск рубцовых осложнений и посттравматического пареза нижней прямой мышцы вследствие нарушения ее питания из-за ущемления.

Таблица 4

Исходы при различных видах лечения

Объем движений глазного яблока	Консервативные больные	Оперированные больные	Всего
Полный	39 (86,6%)	58 (66,6%)	97 (73,5%)
Ограничен	4 (8,8%)	23 (26,4%)	27 (20,5%)
Легкое ограничение или ретракция глазного яблока	2 (4,4%)	6 (6,9%)	8 (6,1%)
Всего	45	87	132

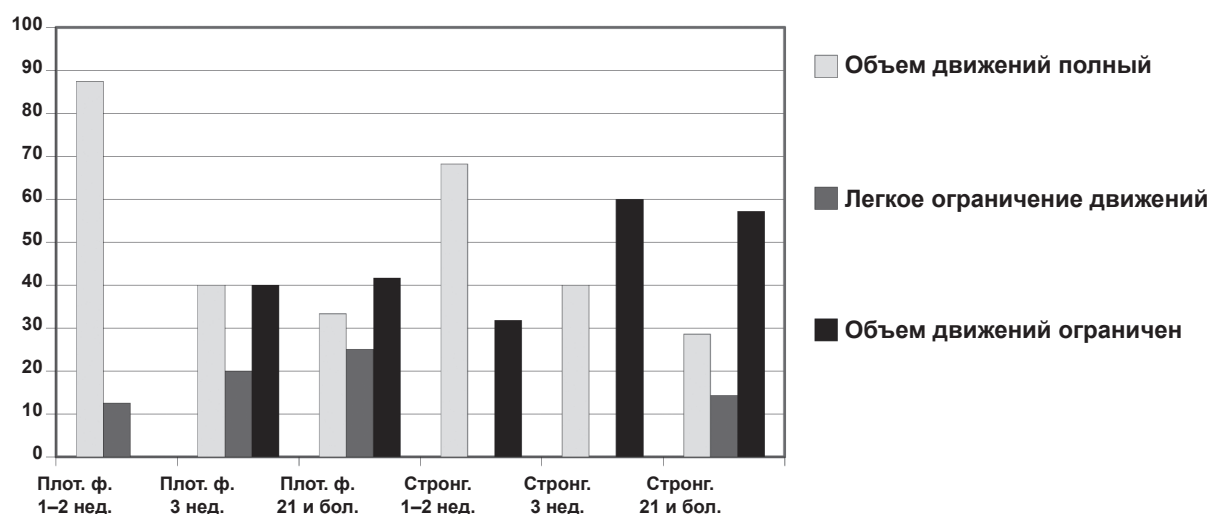


Рис. 4. Исходы оперативного лечения в зависимости от сроков вмешательства при плотной фиксации и странгуляции нижней прямой мышцы в зоне перелома

Заключение

Хирургическое лечение взрывных blowout переломов прорыва стенок глазницы оправдано при отсутствии положительного эффекта консервативной терапии. В случаях полного ущемления нижней прямой мышцы и выраженном ограничении движений глаза в вертикальных направлениях необходимо предпринимать раннее оперативное вмешательство (в пределах 7 дней) с целью профилактики ишемии, фиброза, контрактур и травматического пареза. Восстановление функций мышц идет быстрее при ранних вмешательствах.

Литература

1. *Converge, J.M., Smith B.* Blow-out fracture of the floor of the orbit / J.M. Converse // Trans. Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. – 1960. – Vol. 64. – P. 676–688.
2. *Grant, J.H.* Trapdoor fracture of the orbit in a pediatric population / J.H. Grant [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 482 – 489. Discussion P.490–495.
3. *Harris, G.J.* Orbital blow-out fractures: correlation of preoperative computed tomography and postoperative ocular motility / G.J. Harris [et al.] // Trans. Amer. Ophthalmol. Soc. – 1998. – Vol. XCVI. – P. 329–353.
4. *Kersten, R.C.* Blow-out fracture of orbital floor with entrapment caused by isolated trauma to the orbital rim / R.C. Kersten // Amer. J. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 103. P. 215–220.
5. *Lerman, S.* Blowout fracture of the orbit. Diagnosis and treatment / S. Lerman // Brit. J. Ophthalmol. – 1970. – Vol. 54, № 2. – P. 90–98.
6. *Smith, B.* Blow-out fracture of orbit: mechanism and correction of internal orbital fracture / B. Smith, W.F.Jr. Regan // Amer. J. Ophthalmol. – 1957. – Vol. 44, № 6. – P. 733–739.
7. *Горбунова, Е.Д.* Хирургическое лечение переломов нижней стенки орбиты с применением в качестве пластического материала реберного хряща и деминерализованного костного аллоимпланта / Е.Д. Горбунова, М.Р. Гусева, Л.А. Дубовская // Российская педиатр. офтальмол. – 2006. – № 1. – С. 30–34.
8. *Малиновская, Н.А.* Клинические особенности переломов глазницы со смещением костных отломков за её пределы у детей / Н.А. Малиновская [и др.] // Российская педиатр. офтальмол. – 2009. – № 2. – С. 17–22.
9. *Сидоренко, Е.И.* Хирургическое лечение травматических повреждений стенок орбиты у детей / Е.И. Сидоренко [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2005. – Т.121, № 2. – С. 41–42

Н.А. Малиновская

Тел.: +7-921-741-38-42

e-mail: benimor100@mail.ru

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОГО КОМПЛЕКСА ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С КОНЦЕВЫМИ ДЕФЕКТАМИ ЗУБНЫХ РЯДОВ

Т.А. Лопушанская, К.А. Овсянников, И.В. Войтяцкая

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

FUNCTIONAL STATE OF THE MUSCULAR-ARTICULAR COMPLEX OF STOMATOGNATHIC APPARATUS IN PATIENTS WITH MISSING POSTERIOR TEETH

T.A. Lopushanskaya, K.A. Ovsyannikov, I.V. Voityatskaya

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

© Т.А. Лопушанская, К.А. Овсянников, И.В. Войтяцкая, 2013

В исследовании выявлены и проанализированы проявления мышечно-суставной дисфункции у пациентов с концевыми дефектами зубных рядов по данным клинического обследования и компьютерной стабилومتрии. Обследованы 148 пациентов с концевыми дефектами зубных рядов. Для проведения стабилومتрии применялся компьютерный стабиланализатор с биологической обратной связью «Стабилан-01-2» производства конструкторского бюро «Ритм» (г. Таганрог). Согласно данным исследования, мышечно-суставная дисфункция наиболее выражена у пациентов с односторонними концевыми дефектами зубных рядов.

Ключевые слова: зубочелюстной аппарат, концевые дефекты зубных рядов, компьютерная стабилومتрия, мышечно-суставная дисфункция.

This study aimed to evaluate the severity of muscular-articular disorders in patients with missing posterior teeth according to the data of computer-assisted stabilometry. One hundred forty eight dental patients with missing posterior teeth underwent comprehensive examination with inclusion of computer-assisted stabilometry. Stabilometric recordings were performed using stabilometric platform «Stabilan-01» (manufactured by special design office «Ritm», Taganrog) by means of special tests. According to the data of computer-assisted stabilometry muscular-articular disorders are most pronounced in patients with unilateral tooth loss.

Key words: stomatognathic apparatus, posterior tooth loss, computer-assisted stabilometry, temporomandibular disorders.

Актуальность

Утрата боковых зубов приводит к потере дистальной опоры, неполноценному жеванию и увеличению функциональной нагрузки на височно-нижнечелюстной сустав [1]. Возникает тенденция к дистальному смещению нижней челюсти, изменению функционального состояния жевательных мышц. По данным ряда авторов, частичная потеря зубов не всегда ведет к изменению функции мышц и височно-нижнечелюстного сустава, так как зубочелюстной аппарат обладает выраженной функциональной адаптацией, которая проявляется нервно-мышечной активностью всех его звеньев [2]. Таким образом, оценка функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата у пациентов с концевыми дефектами зубных рядов важна для составления адекватного плана лечения.

Для оценки функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата стоматологических больных применяются такие методы диагностики, как электромиография жевательных мышц, артрография с применением виртуальных артикуляторов (Freecoder, Arcus digma), а также компьютерная стабилومتрия.

Установлено [3, 4], что функциональное состояние зубочелюстного аппарата является составной частью функционирования всего опорно-двигательного аппарата. Известно активное влияние зубочелюстного аппарата на баланс основной стойки [5, 6]. Компьютерная стабилومتрия является методом оценки состояния функции равновесия человека и позволяет провести оценку функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата. Метод основан на регистрации вклада

опорно-двигательного аппарата, проприоцептивной чувствительности височно-нижнечелюстного сустава, жевательных мышц, сухожилий челюстно-лицевой области в регуляцию функции равновесия.

Цель исследования: оценить функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата пациентов с концевыми дефектами зубных рядов.

Материалы и методы

Обследованы 148 пациентов с концевыми дефектами зубных рядов в возрасте 25–40 лет (56 мужчин и 92 женщины), обратившихся на кафедру ортопедической стоматологии с целью консультации и протезирования.

Применялись следующие методы исследования: клиническое обследование, лучевая диагностика, компьютерная стабилметрия с применением стоматологических проб. Лучевая диагностика в виде магнитно-резонансной томографии области височно-нижнечелюстных суставов использовалась для исключения выраженных морфологических изменений. Полученные данные были обработаны в программе Statistica 6.0. Критерием статистической достоверности считали величину $p < 0,05$.

Критериями исключения служили факторы и состояния, влияющие на проприоцептивную чувствительность: заболевания слизистой оболочки полости рта, включая парестезии, генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени, болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, соматические заболевания, влияющие на функцию статокинетической системы (заболевания центральной нервной системы, психосоматические и декомпенсированные соматические заболевания).

Для проведения компьютерной стабилметрии применялся компьютерный стабиланализатор с биологической обратной связью «Стабилан-01-2» производства ОКБ «Ритм» (г. Таганрог) и соответствующей программой, представляющей собой модель математического расчёта показателей стабилметрического исследования.

При проведении стабилметрического исследования соблюдались следующие основные условия: исключение внешних посторонних воздействий на пациента, стандартизация условий проведения исследования, соблюдение естественности вертикальной позы исследуемого. Перед исследованием пациента инструктировали о том, как он должен вести себя при

выполнении стабилметрических тестов. Стабилметрия проводилась в тихой комнате, уровень шума в которой не превышал 40 дБ. Особое внимание уделялось отсутствию направленного шума, так как он создает условия для слуховой ориентации человека в пространстве. Для исключения зрительной ориентации человека в пространстве использовалась ширма из ткани однотонной окраски, располагавшаяся полукругом вокруг стабилплатформы, высотой, превышающей рост человека. Для отвлечения внимания пациента от процедуры обследования использовались звуковые феномены. Пациент вставал на платформу в удобном для него положении. Все пробы, кроме первой, проводились с закрытыми глазами для исключения влияния зрения на функциональное состояние статокинетической системы. Для снижения импульсации от механорецепторов давления на подошвенной поверхности стоп при проведении стоматологических стабилметрических проб пациент устанавливался на коврик из мягкой пенистой резины. Установлено, что стояние на мягком коврике изменяет условия работы механорецепторов подошвы стоп, но не влияет на работу рецепторов мышц [7]. При установке исследуемого на стабилметрическую платформу использовался европейский вариант расположения стоп пациента (носки разведены на угол 30 градусов).

При проведении обследования использовались стоматологические стабилметрические пробы, позволяющие оценить функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата:

1. Проба с закрытыми глазами на мягком коврике.

Данная проба является исходной для оценки функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата и используется для сравнения с последующими стабилметрическими пробами.

2. Проба с максимально широко открытым ртом.

Пациенту необходимо было открыть рот с максимальной амплитудой, до первых признаков дискомфорта. Данная проба является выражением влияния мышечного компонента зубочелюстного аппарата на состояние функции равновесия.

3. Проба с правосторонним разобщением прикуса.

В области боковых групп зубов (от 7 до 4) справа располагалась пластина артикуляционной

бумаги «Bausch BK 02» толщиной 200 микрон. Пациенту предлагалось сомкнуть зубы до контакта с артикуляционной бумагой, не прокусывая ее. По данной пробе определялось наличие суставного компонента, как ведущего.

4. Проба с левосторонним разобщением прикуса.

В области боковых групп зубов (от 7 до 4) слева располагается пластина артикуляционной бумаги «Bausch BK 02» толщиной 200 микрон. Пациенту предлагалось сомкнуть зубы до контакта с артикуляционной бумагой, не прокусывая ее. По данной пробе определялось наличие суставного компонента, как ведущего.

Результаты и их обсуждение

Для оценки степени выраженности мышечно-суставной дисфункции по данным клинического обследования применялся клинический индекс дисфункции (Helkimo M., 1976). Более выраженная мышечно-суставная дисфункция выявлена у пациентов с односторонними концевыми дефектами зубных рядов (табл. 1). Дисфункция средней тяжести наблюдалась в 43,4% случаев у пациентов с односторонними и в 23,6% случаев у пациентов двусторонними концевыми дефектами зубных рядов ($p = 0,0119$). Отсутствие пациентов с тяжелой степенью мышечно-суставной дисфункции объясняется

исключением из группы обследования пациентов с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава.

Проведен анализ следующих стабилметрических показателей – качества функции равновесия (КФР) и площади эллипса статокинезиграмм. Показатель качества функции равновесия является интегральным, отражающим общие свойства статокинетической системы, динамику перестройки двигательных стереотипов. Площадь эллипса статокинезиграмм – стабилметрический показатель, отображающий динамику перемещения общего центра массы тела человека относительно плоскости опоры, она также является показателем, отражающим возможность развития компенсаторных механизмов, обеспечивающих функцию равновесия.

Применена балльная шкала оценки изменения стабилметрических показателей в пробах относительно исходной пробы (табл. 2). Исходной пробой для оценки функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата является проба № 1 (проба с закрытыми глазами на мягком коврике).

Для оценки функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата суммировались баллы при оценке проб № 2, № 3, № 4 (табл. 3).

Таблица 1

Степень выраженности мышечно-суставной дисфункции у пациентов с концевыми дефектами зубных рядов по данным клинического обследования

Выраженность мышечно-суставной дисфункции	Пациенты с концевыми дефектами зубных рядов				Уровень значимости различий <i>p</i>
	односторонними		двусторонними		
	п	%	п	%	
Нет дисфункции	6	7,9	9	12,5	0,3556
Легкая	37	48,7	46	63,9	0,0646
Средней тяжести	33	43,4	17	23,6	0,0119*
Всего	76	100	72	100	

* – достоверно значимые различия.

Таблица 2

Шкала оценки изменения стабилметрических показателей

Степень изменения стабилметрических параметров в проводимых пробах относительно исходной пробы (%)		Балльная оценка
Показателя качества функции равновесия (КФР)	Площади эллипса статокинезиграмм	
<10%	<50%	0
10–20%	50–100%	1
>20%	>100%	2

Таблица 3

**Шкала оценки функционального состояния
мышечно-суставного компонента
зубочелюстного аппарата**

Функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата	Суммарная балльная оценка проб № 2, № 3, № 4
Сохранно	0–1
Снижено	2–3
Резко снижено	4–6

При анализе данных изменения площади эллипса статокинезиграмм не выявлено статистически значимых различий функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата между группой пациентов с односторонними и двусторонними концевыми дефектами зубных рядов. Сниженное и резко сниженное функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстно-

го аппарата выявлено в 67,1% случаев у пациентов с односторонними и в 44,4% случаев у пациентов с двусторонними концевыми дефектами зубных рядов (табл. 4).

По данным изменения КФР выявлены статистически значимые различия функционального состояния мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата между группой пациентов с односторонними и двусторонними концевыми дефектами зубных рядов (табл. 5). Сохранное функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата наблюдалось в 22,4% случаев у пациентов с односторонними и в 8,3% случаев у пациентов с двусторонними концевыми дефектами зубных рядов ($p = 0,0083$). Резко сниженное функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата наблюдалось в 53,9% случаев у пациентов с односторонними и в 75,0% случаев у пациентов с двусторонними концевыми дефектами зубных рядов ($p = 0,0193$).

Таблица 4

**Функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата
пациентов с концевыми дефектами зубных рядов по данным изменения площади
эллипса статокинезиграмм**

Состояние мышечно-суставного компонента зубочелюстного аппарата	Пациенты с концевыми дефектами зубных рядов				Уровень значимости различий <i>p</i>
	односторонними		двусторонними		
	п	%	п	%	
Сохранно	25	32,9	40	55,6	0,0610
Снижено	28	36,8	18	25,0	0,1232
Резко снижено	23	30,3	14	19,4	0,1280
Всего	76	100	72	100	

Таблица 5

**Функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата
пациентов с концевыми дефектами зубных рядов по данным изменения показателя
качества функции равновесия**

Состояние мышечно-суставного компонента зубочелюстного аппарата	Пациентами с концевыми дефектами зубных рядов				Уровень значимости различий р
	односторонними		двусторонними		
	п	%	п	%	
Сохранно	41	53,9	54	75,0	0,0083*
Снижено	18	23,7	12	16,7	0,2917
Резко снижено	17	22,4	6	8,3	0,0193*
В с е г о	76	100	72	100	

* – достоверно значимые различия.

Заключение

Таким образом, клинические проявления мышечно-суставной дисфункции более выражены у пациентов с односторонними концевыми дефектами зубных рядов. По данным компьютерной стабиллометрии сниженное и резко сниженное функциональное состояние мышечно-суставного комплекса зубочелюстного аппарата преобладает у пациентов с односторонними концевыми дефектами зубных рядов.

Литература

1. Хватова, В.А. Клиническая гнатология / В.А. Хватова. — М.: Медицина, 2005. — 296 с.
2. Korber, K. Zahnärztliche Prothetik / K. Korber — Stuttgart: Thime, 1975. — Bd1. — S. 261–265; Bd 2. — S.127–136.

3. Усачёв, В.И. Стабиллометрия в постурологии / В.И. Усачёв, Д.Е. Мохов. — СПб. : Издательский дом МАПО, 2004. — 20 с.

4. Bonnier, L. Biomecanique generale et bonne integration des traitements / L. Bonnier // Chir. Dent. — 1992. — Vol. 62. — № 611. — P. 53–88.

5. Gagey, P.-M. Posturologie. Regulation et dereglements de la station debout / P.-M. Gagey, B.Weber — Paris.: Masson, 1995. — 316 p.

6. Marino, A. Postural stomatognathic origin reflexes / A. Marino. // Gait & Posture — 1999. — Vol. 9. — № 1. — P. 5.

7. Chiang, J.H. The influence of foam surfaces on biomechanical variables contributing to postural control / J.H. Chiang, Wu Ge. // Gait & Posture — 1997. — Vol. 3. — № 5. — P. 238–245.

К.А. Овсянников
Тел.: 8-911-245-32-83
e-mail: kons83@mail.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКРЫТИЙ ОКСИДА ТАНТАЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Е.С. Михайлова

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

USE THE COVER OF TANTALUM OXIDE IN THE TREATMENT INTOLERANCE OF THE STOMATOLOGICAL CONSTRUCTION MATERIALS

E.S. Mikhaylova

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

© Е.С. Михайлова, 2013

Использование покрытия оксида тантала (Ta_2O_5), наносимого на металлические и пластмассовые элементы зубных протезов, является перспективной технологией, поскольку наряду с повышением эффективности диагностических мероприятий подсказывает путь решения проблемы непереносимости стоматологических конструкционных материалов. В статье приведены данные о результатах использования протезов, покрытых оксидом тантала, у пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов. Покрытие оксида тантала способно изолировать пластмассу и ограничить элиминацию остаточного мономера и других токсических ингредиентов акрилатов во внешнюю среду. Технология нанесения изолирующего покрытия оксида тантала на металлические зубные протезы обеспечивает возрастание внутреннего сопротивления системы в 6–10 раз, что значительно снижает вероятность развития гальванического синдрома в полости рта.

Ключевые слова: непереносимость стоматологических конструкционных материалов, оксид тантала, остаточный мономер, гальанизм.

Using the cover of tantalum oxide (Ta_2O_5), applied to the metal and plastic parts of dentures, is a promising technology, since in addition to improving the efficiency of diagnostic measures suggests solution to the problem of intolerance to dental materials of construction. The article presents data on the results of the use of prostheses coated with tantalum oxide, in patients with intolerance to dental materials of construction. Coating of tantalum oxide can isolate and limit plastic elimination of residual monomer and other toxic ingredients acrylates into the environment. Technology of applying an insulating coating on the metal tantalum oxide dentures provides increase of the internal resistance of a factor of 6–10, which greatly reduces the likelihood of galvanic syndrome in the oral cavity.

Key words: the intolerance of stomatological construction materials, tantalum oxide, residual monomer, galvanism.

Введение

Обладая многими положительными свойствами, стоматологические материалы могут оказывать негативное воздействие на слизистую оболочку протезного ложа и организм человека, вызывая комплекс патологических изменений, который в литературе рассматривается как «непереносимость стоматологических конструкционных материалов» [1–4].

На данный момент существует ряд способов устранения негативного влияния компонентов материалов, используемых в стоматологической практике, в том числе изоляция съемных и несъемных ортопедических конструкций [5–7].

Как правило, нанесение изолирующего слоя рекомендовано только на внутреннюю поверхность съемных конструкций, поскольку в противном случае нарушается эстетика ортопедической конструкции вследствие изменения цвета. Следовательно, большая часть ортопедической конструкции оказывается свободной от покрытия, что обеспечивает диффузию метилметакрилата и других соединений, образующихся при деструкции акриловой пластмассы, в полость рта. Металлические покрытия очень неустойчивы к механической нагрузке и утрачиваются через короткий промежуток времени. Кроме того, эти покрытия являются достаточно

толстыми, что изменяет конфигурацию внутренней поверхности базиса съемного пластинчатого протеза. Наиболее эффективные покрытия возможно получить при распылении металла в вакууме [8], однако при использовании ранее известных методов осаждения происходит разогрев подложки до 250–300°C, что недопустимо при работе с пластмассами, поскольку приводит к значительной деформации акрилового протеза.

Известно, что увеличение импеданса системы приводит к снижению протекающих в ней гальванических токов. Это снижение может быть достигнуто с равной эффективностью увеличением сопротивления тканей полости рта или внутреннего сопротивления гальванического элемента, образованного металлическими включениями в полости рта. С другой стороны, снижения величины тока можно добиться снижением разности потенциалов между металлическими элементами системы путем подбора материалов металлических конструкций в полости рта, а также увеличением внутреннего сопротивления системы (импеданса). Это может быть достигнуто путем нанесения диэлектрического слоя на металлическую поверхность металлических элементов зубных протезов. За счет изоляции поверхности металлических конструкций от электролита (слюны) увеличивается как внутреннее сопротивление гальванического элемента, так и сопротивление цепи, через которую этот ток замыкается, т.е. сопротивление тканей полости рта.

Тантал является биоинертным материалом, разрешен Министерством здравоохранения для применения в медицинской практике, имеет высокую температуру плавления и ряд других положительных свойств [9].

Цель исследования – оценить эффективность использования технологии изоляции ортопедических конструкций сверхтонкими пленками оксида тантала при лечении пациентов с непереносимостью стоматологических конструктивных материалов.

Материалы и методы

Исследования, связанные с технологией нанесения изолирующего покрытия оксида тантала (Ta_2O_5) на съемные акриловые пластинчатые и несъемные металлические зубные протезы, выполнены на кафедре электронных приборов устройств Санкт-Петербургского электротехнического университета.

Технология осуществлена с помощью метода магнетронного реактивного распыления. Работа выполнена на установке «УВН-2М», специально модернизированной для решения поставленной задачи.

Напыление проводилось на зубные протезы из стоматологических сплавов металлов и акриловых пластмасс. Образцы помещались на показывающийся в горизонтальной плоскости подложкодержатель (угол поворота относительно центра мишени $\pm 40^\circ$), расположенный внутри вакуумной камеры установки. Система перемещения образцов относительно источника позволяет получить более равномерную и сплошную пленку на поверхности сложной формы. Предварительная откачка осуществляется до давления не менее 1×10^{-4} Па. Ионная очистка проводится в течение 10–15 минут. Рабочая температура изделий из сплавов металлов достигает 400–450°C. Температура разогрева акриловой подложки не превышает 90°C. После чего в камеру подается плазмообразующий газ – аргон до достижения давления 1×10^{-2} Па и зажигается магнетронный разряд. По достижении режима стабильной работы магнетрона на аргоне в камеру подается кислород (соотношение Ar/O составляет 3:1). Напыление проводится в течение 20 минут при величине тока разряда 0,6–0,7 А и напряжении 500–600 В. В процессе напыления давление смеси рабочих газов поддерживается в пределах $\pm 5\%$ от первоначального значения. По окончании процесса напыления протезы остывают в вакууме до комнатной температуры.

В ходе исследования осуществлено покрытие 94 съемных и несъемных ортопедических конструкций у 47 пациентов с непереносимостью стоматологических конструктивных материалов и 368 образцов для лабораторно-экспериментальных исследований (табл. 1).

После нанесения покрытия пациентам проводились контрольные осмотры. Оценивались жалобы пациентов, объективная картина состояния полости рта, а также наличие нанесенного на ортопедические конструкции покрытия.

Использован комплекс основных и дополнительных методов исследования, включающих клинические, эпикутанные аллергологические тесты и внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты со стоматологическими конструктивными материалами.

Проведена оценка содержания остаточного мономера в образцах акриловых пластмасс с помощью бромидбромидного метода. Оценка качества и сплошности покрытия проведена

с помощью тонких острых зондов, подключенных к омметру. Осуществлены стендовые испытания изолирующих свойств Ta_2O_5 на модели ротовой жидкости

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Таблица 1

Распределение больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов, участвующих в клинической апробации метода

Пациенты с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов	Количество больных	Возраст	Количество протезов
Пациенты с непереносимостью сплавов металлов	22	46,2±2,9	61
Пациенты с непереносимостью акриловых пластмасс	25	52,8±3,1	33
Всего	47	48,4±2,2	94

Результаты и их обсуждение

Оценка содержания остаточного мономера в образцах акриловых пластмасс проводилось с определением бромного числа образцов, изготовленных из основных акриловых пластмасс, используемых в стоматологической практике: пластмасса «Бесцветная», «Фторакс», «Этакрил», «Протакрил», «Редонт», «Синма» (табл. 2).

У быстротвердеющих пластмасс, изолированных Ta_2O_5 , показатель бромного числа выше по сравнению с пластмассами горячего отверждения. Достоверных различий между изолированными Ta_2O_5 образцами, изготовленными с соблюдением режима полимеризации и нарушениями, не выявлено. Сравнительная оценка изолированных и открытых образцов свидетельствует о значительном снижении уровня

остаточного мономера в изделиях с нанесенным покрытием Ta_2O_5 ($p<0,001$).

Таким образом, при изоляции поверхности акриловых пластмасс пленками Ta_2O_5 происходит значительное снижение выделенного остаточного мономера из готового изделия по сравнению с неизолрованными акрилатами. Поскольку бромное число изолированных образцов, изготовленных различными способами, практически не изменяется, можно говорить о достаточно надежном покрытии, позволяющем в значительной степени снизить поступление остаточного мономера и других продуктов гидролиза акриловых пластмасс в полость рта.

Результаты исследования элиминации компонентов акриловых пластмасс *in vitro* представлены в таблице 3.

Таблица 2

Бромное число остаточного мономера акриловых пластмасс, покрытых и непокрытых Ta_2O_5 , в зависимости от режима полимеризации ($M \pm m$)

Вид пластмассы	Бромное число открытых образцов, %		Бромное число образцов, изолированных Ta_2O_5 , %	
	Нормальный режим полимеризации	Нарушен режим полимеризации	Нормальный режим полимеризации	Нарушен режим полимеризации
«Фторакс» (n = 28)	2,8±0,12	2,9±0,11	1,6±0,15*	1,63±0,05#
«Этакрил» (n = 28)	3,95±0,15	4,3±0,38	2,0±0,1*	1,95±0,15#
«Бесцветная» пластмасса (n = 28)	3,25±0,35	3,45±0,15	1,45±0,05*	1,5±0,1*
«Синма» (n = 28)	4,65±0,25	5,2±0,2	2,95±0,05*	3,0±0,1#
«Редонт» (n = 28)	6,8±0,1	7,35±0,35	4,6±0,1*	4,65±0,15#
«Протакрил» (n = 28)	5,25±0,45	5,4±0,2	3,5±0,1*	3,5±0,2#

* – различия статистически достоверны между показателями бромного числа «открытых» и изолированных Ta_2O_5 образцов, изготовленных с соблюдением режима полимеризации ($p<0,001$); # – различия статистически достоверны между показателями бромного числа «открытых» и изолированных Ta_2O_5 образцов, изготовленных с нарушением режима полимеризации ($p<0,001$).

Таблица 3

Оценка высоты стояния пиков спектрограмм при фотометрировании растворов экстрактов акриловых пластмасс ($M \pm m$)

Акриловая пластмасса	Без покрытия Ta_2O_5	С покрытием Ta_2O_5
«Фторакс» (n = 20)	$0,86 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,01^{**}$
«Этакрил» (n = 20)	$0,88 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,01^{**}$
«Бесцветная» пластмасса (n = 20)	$0,94 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,02^*$

* – различия статистически достоверны между показателями образцов акриловых пластмасс без покрытия Ta_2O_5 и образцов акриловых пластмасс с покрытием Ta_2O_5 ($p < 0,05$); ** – различия статистически достоверны между показателями образцов акриловых пластмасс без покрытия Ta_2O_5 и образцов акриловых пластмасс с покрытием Ta_2O_5 ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении экстракции различных веществ в слабокислой среде из образцов акриловых пластмасс, однако некоторое выделение с поверхности возможно как у акрилатов с покрытием Ta_2O_5 , так и при его отсутствии. Поскольку лабораторными специальными методами исследования подтверждена равномерность и сплошность полученного покрытия Ta_2O_5 , изменение оптической плотности в случае использования изолированных образцов происходит вследствие выделения веществ с поверхности подложек. Однако резкое уменьшение разброса высоты пиков между изолированными Ta_2O_5 образцами одного вида акриловой пластмассы по сравнению с непокрытыми свидетельствует о том, что нанесенные танталовые пленки способны изолировать пластмассу и ограничить элиминацию токсических ингредиентов акриловых пластмасс во внешнюю среду.

Результаты стендовых испытаний покрытия Ta_2O_5 , нанесенного на металлические зубные протезы, представлены в таблице 4.

Наблюдается статистически достоверное увеличение внутреннего сопротивления гальванических элементов с электродами, покрытыми изолирующим слоем Ta_2O_5 , по сравнению с незащищенными ($p < 0,001$), что соответствует

снижению значений гальванических токов, протекающих в системе.

Таким образом, применение защитных пленок позволяет свести к минимуму опасность возникновения гальванизма. Остаточная проводимость связана с несовершенством структуры (пористостью) получаемых пленок Ta_2O_5 и уменьшается с ростом их толщины.

Экспресс-анализ покрытия Ta_2O_5 на металлические зубные протезы является эффективным методом оценки его качества и сплошности в отдаленные сроки и осуществляется непосредственно в полости рта больного после высушивания протезов. После нанесения покрытия на 61 протез дефекты обнаружены в восьми случаях, то есть в 13,12% случаев. Дефекты обнаружены в области шеек и в области окклюзионной поверхности коронок. После повторного нанесения Ta_2O_5 дефектов покрытия не обнаружено. Причиной дефектов покрытия является сложная пространственная конфигурация объектов нанесения покрытия, особенно в области шеек коронок, острая торцевая часть которых может подвергаться напылению недостаточно эффективно.

В нашем исследовании, спустя 2 года после наложения протезов, покрытых Ta_2O_5 , ни у одного из 47 пациентов дефектов покрытия не обнаружено.

Таблица 4

Изменение сопротивления ($R_{ом}$) в парах сплавов металлов ($M \pm m$)

Образцы сплавов металлов	Сплав «Вирон» (n = 8)	Кобальтохромовый сплав (n = 8)
Кобальтохромовый сплав (n = 8)	$90,9 \pm 9,6$	–
Кобальтохромовый сплав с покрытием Ta_2O_5 (n = 8)	$976,6 \pm 20,3^*$	–
Сталь с покрытием нитрида титана (n = 8)	$19,4 \pm 2,5$	$77,1 \pm 8,2$
Сталь с покрытием нитрида титана и Ta_2O_5 (n = 8)	$133,3 \pm 10,8^\#$	$835,3 \pm 24,8^\#$

* – различия статистически достоверны между результатами измерения сопротивления в парах: кобальтохромовый сплав – сплав «Вирон» и кобальтохромовый сплав с покрытием Ta_2O_5 – сплав «Вирон»; сталь с покрытием нитрида титана – сплав «Вирон» и сталь с покрытием нитрида титана и Ta_2O_5 – сплав «Вирон»; сталь с покрытием нитрида титана – кобальтохромовый сплав и сталь с покрытием нитрида титана и Ta_2O_5 – кобальтохромовый сплав ($p < 0,001$).

Всем пациентам с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов, в первую очередь, было рекомендовано удалить протезные конструкции из полости рта, что в 98% случаев у пациентов с коронками и мостовидными протезами сопровождалось их разрушением. На втором этапе осуществлялся подбор стоматологического материала для протезирования с помощью известных и предложенных нами устройств и методов диагностики. Эпикутанные аллергологические и внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты с образцами пластмасс и сплавов металлов, покрытых Ta_2O_5 , были отрицательные. Больным с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов в обязательном порядке было рекомендовано лечение сопутствующей патологии тканей и органов полости рта, организма в целом. Далее проводилось ортопедическое

лечение больных с учетом индивидуальной переносимости стоматологических материалов и строгим соблюдением методов лечения, технологий изготовления протезов.

После нанесения покрытия Ta_2O_5 все пациенты отмечали исчезновение симптомов непереносимости стоматологических конструкционных материалов, что подтверждалось результатами клинического обследования в момент наложения протезов, в сроки 1, 6 и 12 месяцев, 3 года, 6 лет после начала ношения съемных/несъемных протезов. На контрольном осмотре в указанные сроки визуально отмечалась утрата покрытия на окклюзионных поверхностях, на остальных участках протезов нарушений изолирующего слоя не отмечено.

Результаты объективной оценки гальванической ситуации в полости рта 22 пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5

Изменение импеданса после нанесения на протезы Ta_2O_5 ($M \pm m$)

Сочетание сплавов металлов	Импеданс системы до снятия протезов (у.е.)	Импеданс системы после нанесения покрытия Ta_2O_5 (у.е.)
Сталь + сталь (n = 11)	22,6±2,4	203,4±11,4*
Сталь + сталь с нитридом титана (n = 12)	23,6±2,0	224,7±20,4*
Сталь с нитридом титана + сталь с нитридом титана (n = 8)	25,4±2,1	234,5±17,7*
Кобальтохромовый сплав + кобальтохромовый сплав (n = 8)	38,3±2,5	323,5±23,5*
Кобальтохромовый сплав + сталь с нитридом титана (n = 7)	29,5±6,5	344,4±12,9*
Золотой сплав 900 пробы + сталь с нитридом титана (n = 2)	32,5	270,5
Золотой сплав 900 пробы + золотой сплав 900 пробы (n = 1)	41	356
Сплав «Вирон» + сталь с нитридом титана (n = 8)	24,8±1,9	168,8±18,2*
Серебряно-палладиевый сплав + сталь (n = 2)	41,5	296
Кобальтохромовый сплав + золотой сплав 900 пробы (n = 2)	33,5	337,5

* – различия статистически достоверны между показателями импеданса системы, зарегистрированными до и после снятия протезов ($p < 0,001$).

У всех пациентов после фиксации протезов с пленкой Ta_2O_5 регистрируется статистически достоверное увеличение импеданса системы в полости рта по сравнению с результатами до снятия протезов ($p < 0,001$).

Таким образом, при использовании покрытия Ta_2O_5 отмечается положительный клинический результат, что может свидетельствовать о снижении негативного влияния пластмассовых и металлических конструкций на ткани, органы полости рта и организм в целом.

Заключение

При использовании разработанной технологии наносимое на пластмассу покрытие обладает толщиной 0,4 мкм, сплошностью по всей поверхности, не изменяет конфигурацию сложных подложек. Наличие в изделии металлических включений (кламмеров) не изменяет технологию нанесения пленок Ta_2O_5 .

Покрытие Ta_2O_5 способно изолировать пластмассу и ограничить элиминацию остаточного мономера и других токсических ингредиентов

акрилатов во внешнюю среду. При использовании изолирующего покрытия Ta_2O_5 , нанесенного на образцы пластмасс, показатель бромного числа достоверно снижается.

Разработанная технология нанесения изолирующего покрытия Ta_2O_5 на металлические зубные протезы обеспечивает возрастание внутреннего сопротивления системы в 6–10 раз, что значительно снижает вероятность развития гальванического синдрома в полости рта.

Диэлектрическое покрытие Ta_2O_5 , нанесенное на сплавы металлов, имеет толщину 0,62 мкм, прочно соединяется с металлической подложкой, обладает высокой механической устойчивостью, сплошностью и является эффективным методом профилактики гальванизма.

Литература

1. Бобров, А.П. Разработка технологии для оптимизации свойств стоматологических материалов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / А.П. Бобров. – СПб гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. – СПб, 2001. – 37 с.
2. Жолудев, С.Е. Клиника, диагностика, лечение и профилактика явлений непереносимости акриловых зубных протезов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / С. Е. Жолудев. – Урал. гос. мед. акад. – Екатеринбург, 1998. – 41 с.
3. Beck, M.H. Allergic contact dermatitis to epoxy resin in ostomy bags / M.H. Beck [et al.] // Br. J. Surg. – 1985. – Vol. 72. – № 3. – P. 202–203.
4. Mayer, L. Oral tolerance new approaches, new problems / L. Mayer // Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 94. – P. 1–8.
5. Гожая, Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов : метод. пособие для врачей-стоматологов / Л.Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
6. Сысоев, Н.П. Результаты санитарно-химических исследований базисных материалов зубных протезов, покрытых компонентами эфиромасличных растений / Н.П. Сысоев, С.Я. Ланина // Стоматология. – 1990. – № 4. – С. 59–61.
7. Жолудев, С.Е. Применение металлизированных базисов съемных пластиночных протезов при явлениях непереносимости акрилатов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / С.Е. Жолудев. – Урал. гос. мед. акад. – М., 1990. – 18 с.
8. Заблоцкий, Я.В. Повышение биологической индифферентности съемных зубных протезов из акриловых пластмасс : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Я.В. Заблоцкий. – Львов. гос. мед. ин-т. – Львов, 1990. – 15 с.
9. Кудлачев, А. Ионно-плазменные технологии в медицинской практике / А. Кудлачев // Электротехнологии XXI века. Современные проблемы и достижения в области электротехнологий в XXI веке: Мат. междунар. науч.-техн. конф. – СПб, 2001. – С. 24–25.

Е.С. Михайлова

Тел.: 8-921-940-60-88

e-mail: catpara72@mail.ru

ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Ю.В. Коцюбинская¹, Т.А. Лопушанская²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

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

PATHOPSYCHOLOGICAL REACTIONS IN PATIENTS WITH DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

J.V. Kotsiubinskaya¹, T.A. Lopuchanskaya²

¹ V.M. Bekhterev Research Psychoneurological Institute, Saint-Petersburg, Russia

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

© Ю.В. Коцюбинская, Т.А. Лопушанская, 2013

Проведенное исследование посвящено выявлению психосоматических проявлений, характерных для больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Больные были разделены на две группы: без наличия болевого синдрома и с жалобами на болевые ощущения. Установлено, что даже среди пациентов с выраженными стоматологическими жалобами количество пациентов с истинной депрессией – минимально, а число пациентов, достигающих в своем психическом состоянии невротического уровня, незначительно. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать стоматологам, лечащим пациентов с дисфункцией ВНЧС, избегать гипердиагностики психоневрологического состояния больного, жалующегося на соматические и невротические дисфункции. В то же время представляется очевидным, что таким больным (особенно тем, в симптоматике которых присутствует болевой синдром) требуется обязательная коррекционная помощь со стороны невролога.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, бруксизм, лицевые боли, психоневрологические нарушения, депрессивный синдром, тревога при болевом синдроме.

This study is devoted to the identification of psychosomatic symptoms of patients with dysfunction of the temporomandibular joint (TMJ). Patients were divided into two groups: the first- without pain and the second-complaining of pain. There was found that even among patients with severe dental neurological complaints there were minimal patients with true depression. The quantity of patients who reach into their mental state of neurotic level, is negligible. This fact allows us to make recommendations for dentists treating patients with TMJ dysfunction to avoid aggravation by the patient their neuropsychiatric condition, if there were complaints of somatic and neurotic dysfunction. At the same time, it seems clear that in such patients (particularly those in the symptoms of which pain is present) requires a mandatory remedial assistance from the neurologist.

Key words: dysfunction of the temporomandibular joint, bruxism, facial pain, neuropsychiatric disorders, depressive symptoms, anxiety of pain.

Введение

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) признана одной из наиболее сложных и неоднозначных проблем, изучаемых современной стоматологией. Возникновение дисфункциональных состояний ВНЧС обычно связывают с различными причинами – нарушениями окклюзии зубных рядов, функциональной перегрузкой жевательных мышц, профессиональными факторами, расстройствами нервной системы, психопатологическими нарушениями [1]. Рассмотрению этой патологии посвящены многие исследования, относитель-

но нее предложены различные методы диагностики и лечения, но, несмотря на применение самых современных стоматологических технологий, по-прежнему сохраняется категория больных, которых не удается реабилитировать в полном объеме. В результате многочисленных исследований было установлено, что в ряде случаев функциональные нарушения жевательного аппарата представляют собой психосоматические проявления, характерные для многих заболеваний [2, 3]. Так, у больных с депрессивными и истерическими невротическими расстройствами отмечается гипертонус скелетных мышц

в области головы и шеи, приводящий к функциональным нарушениям ВНЧС. Патологические состояния ВНЧС нередко сопровождаются и усугубляются явлениями бруксизма, который связан с повышенной и нецелесообразной активностью жевательных мышц [4]. Следует также отметить, что у пациентов, обращающихся к стоматологу, психологически и физиологически значимая дисфункция ВНЧС и боль в области сустава не ассоциируются с раздражительностью, пониженным фоном настроения, нарушениями сна, повышенной утомляемостью, которые зачастую выявляются при сборе анамнеза. Пациент, обращаясь к стоматологу, четко разделяет боль и дисфункцию ВНЧС – с одной стороны, и жалобы, связанные с общим ухудшением самочувствия, – с другой [5]. Однако зачастую именно проблемы в личной жизни, повышенная нервозность и раздражительность приводят к мышечно-суставной дисфункции. Это нередко проявляется у молодых пациентов, чей зубочелюстной аппарат сохранен – нет дефектов зубного ряда, признаков вторичной деформации прикуса, явлений остеопороза, артропатии. У пациентов, чей возраст старше 45–50 лет, хронические стрессы, нарушения режима сна и отдыха, колебания настроения и повышенная раздражительность – чаще не провоцируют, а, скорее, усугубляют мышечно-суставную дисфункцию, которая изначально развивается на фоне стоматологических проблем. Очевидно, что каждый клинический случай уникален, и жалобы многообразны.

Целью нашего исследования явилась объективизация и актуализация жалоб на боль в области лица, головную боль, сниженный фон настроения, нарушение сна у пациентов стоматологического профиля с дисфункцией ВНЧС.

Материалы и методы

Мы использовали возможность совместного консультирования стоматологом, неврологом и психологом для диагностики стоматологического и неврологического статуса и выявления сопутствующих и неврологических и психологических расстройств состояний при дисфункции ВНЧС. Обследованы 57 пациентов с дисфункцией ВНЧС. Из них 50 (87,71 %) женщин и 7 мужчин (12,29 %), средний возраст испытуемых – $47,81 \pm 1,57$. Исследуемые пациенты были разделены на две группы по признаку наличия или отсутствия болевого синдрома. Количество исследуемых в первой группе – 23 пациента, не предъявляющие жалобы на боль, ассоцииро-

ванную с жеванием. Во вторую группу включено 34 пациента, предъявляющих жалобы на локальную болезненность в области ВНЧС, болезненность при жевании, разговоре, головные боли и боли в области шеи. Для объективизации проблем психоневрологического спектра использовались «Госпитальная шкала тревоги и депрессии», разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith [6], оценивающая степень тяжести и выраженность проявлений депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики, а также «Опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R)» [7, 8]. При математической обработке материала использовались методы описательной статистики и проверки нормальности распределения (меры центральной тенденции, меры изменчивости, критерий Колмогорова – Смирнова); методы сравнения (непараметрический критерий U Манна – Уитни).

Результаты и их обсуждение

Работа с представленными опросниками перед приемом психоневролога помогает пациенту формулировать и четко излагать свою проблему, жалобы. При заполнении опросника пациенты с дисфункцией ВНЧС чаще всего отмечали, что их беспокоит «головная боль, общая слабость и головокружение», «нервозность и внутренняя дрожь», «чувство недовольства другими», «повторяющиеся неприятные, неотвязные мысли», «снижение памяти». У пациентов, предъявляющих жалобы на головные боли и болезненность при жевании, во время общения «легко возникает досада и раздражение», а также отмечается «упадок сил и заторможенность».

В первую группу (группа 1) вошли пациенты, чьи жалобы на дисфункцию ВНЧС: уменьшение амплитуды открывания рта, девиацию нижней челюсти при открывании и закрывании рта, ограничение степени выдвижения нижней челюсти вперед и в стороны, шум (щелчки, крепитацию, хруст) в области ВНЧС, чувство напряжения в области висков (*m. temporalis*), а также боковых поверхностей лица (*m. masseter*) и шеи (*m. platizma*, *m. sternocleidomastoideus*, *m. trapezius*) не были окрашены болью. Оценивался фактор наличия или отсутствия бруксизма. Во вторую группу (группа 2) вошли пациенты, в анамнезе которых, помимо жалоб на дисфункцию ВНЧС и напряжение в области лица, присутствовали указания на боль при движениях нижней челюсти в области ВНЧС, головные боли, боль и утомляемость в мышцах

лица при жевании, разговоре. По результатам клинического психоневрологического осмотра только у трех из всех обследованных пациентов (5,3 %) выявлен депрессивный синдром умеренной степени выраженности. Данные по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии» в группе в целом не достигали клинически значимых показателей (таб. 1). В то же время отмечаются различия в проявлениях тревоги ($p = 0,016$), а также депрессивных мыслей и жалоб ($p = 0,026$) между группами исследуемых пациентов. У пациентов с выраженным болевым синдромом уровень тревоги ($9,21 \pm 1,58$) достигает субклинического (от 10 до 12 баллов) значения.

Методикой диагностики психопатологического состояния SCL-90-R были выявле-

ны различия в исследуемых группах по ряду параметров (таб. 2). По шкале «Соматизация», включающей жалобы на сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, дыхательную и др. системы, у пациентов с болевым синдромом средняя величина проявления жалоб $1,32 \pm 0,26$, у пациентов без болевого синдрома – $0,83 \pm 0,19$ (норма – 0,69 [9]). Высока и значимость различий в проявлении жалоб соматического характера в клинических группах ($p = 0,008$). Ядром обсессивно-компульсивного параметра является одноименный клинический синдром, в основе которого лежат навязчивые мысли и действия. Параметр включает пункты, указывающие на повторяемость и нежелательность этих явлений. Жалобы подобного характера особенно выражены у пациентов с болевым синдромом.

Таблица 1

Распределение по группам по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии»

Показатель	Группа 1	Группа 2	Уровень значимости различий p
	Средняя величина $\bar{x} \pm tm_{\bar{x}}/Me$	Средняя величина $\bar{x} \pm tm_{\bar{x}}/Me$	
Уровень тревоги	$6,74 \pm 1,39$	$9,21 \pm 1,58$	0,016*
Уровень депрессии	$4,61 \pm 1,28$	$6,97 \pm 1,13$	0,026*

* – достоверно значимые различия.

Таблица 2

Распределение по группам по данным «Опросника выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R)»

Изучаемые показатели	Группа 1	Группа 2	Уровень значимости различий p
	Средняя величина $\bar{x} \pm tm_{\bar{x}}/Me$	Средняя величина $\bar{x} \pm tm_{\bar{x}}/Me$	
1. Соматизация жалоб	$0,83 \pm 0,19$	$1,32 \pm 0,26$	0,008*
2. Обсессивно-компульсивный параметр	$0,73 \pm 0,23$	$1,03 \pm 0,24$	0,058
3. Интерперсональная сенситивность	$0,74 \pm 0,27$	$0,92 \pm 0,22$	0,228
4. Депрессия	$0,77 \pm 0,27$	$1,01 \pm 0,22$	0,096
5. Тревога	$0,54 \pm 0,27$	$0,96 \pm 0,24$	0,004*
6. Враждебность, агрессивность	$0,55 \pm 0,19$	$0,66 \pm 0,18$	0,328
7. Фобическая тревога	0,14	0,29	0,209
8. Параноидное мышление	$0,37 \pm 0,19$	$0,59 \pm 0,18$	0,077
9. Психотизм	0,10	0,3	0,113
10. Дополнительные пункты	$0,55 \pm 0,19$	$0,94 \pm 0,2$	0,008*
Общий балл – индекс GSI	$0,6 \pm 0,19$	$0,87 \pm 0,18$	0,021*
PSI	$34,74 \pm 7,18$	$46,26 \pm 5,71$	0,016*
PDSI	$1,45 \pm 0,17$	$1,61 \pm 0,14$	0,176

* – достоверно значимые различия.

Общий показатель в группе – $1,03 \pm 0,24$, что несколько превышает показатели нормы – $(0,76 [9])$. Те же близкие к норме данные предъявляют пациенты с дисфункциями ВНЧС, но без выраженного болевого синдрома ($0,73 \pm 0,23$). Симптомы, составляющие основу фактора «интерперсональная сенситивность», сконцентрированы на чувствах личной неадекватности и неполноценности. Данный фактор включает пункты, отражающие самоосуждение, чувство неловкости и выраженного дискомфорта при межличностном взаимодействии. Отражает склонность к рефлексии и заниженную самооценку с отрицательными ожиданиями. Мы не выявили достоверно значимых различий в группах, а равно, значительных отклонений от клинической нормы – $(0,66 - 0,03 [9])$. Данные, относящиеся к «депрессии», отражают широкий круг обстоятельств, сопутствующих клиническому депрессивному синдрому. Параметр также включает пункты, связанные с чувствами безнадежности и бесполезности. У пациентов с дисфункцией ВНЧС без выраженного болевого (группа 1) показатели по шкале «депрессия» ($0,77 \pm 0,27$) близки к норме ($0,68 [9]$), а пациенты, в структуру жалоб которых входил болевой синдром, – более высокие показатели ($1,01 \pm 0,22$), которые, однако, за исключением ряда пациентов, не достигали показателей, характерных для клинически выраженного невроза. К параметру «тревога» относится группа симптомов и реакций, которые обычно связываются с очевидной (явной) тревогой, отражающей чувство гнетущего беспричинного внутреннего беспокойства. Основой данного параметра является ощущение нервозности, нетерпеливости и внутреннего напряжения. По данной шкале у пациентов в группе 1 – низкие показатели ($0,54 \pm 0,27$), у пациентов в группе 2 показатели тревожности повышены ($0,96 \pm 0,24$), а также выявляются статистически значимые различия ($p = 0,004$). По шкалам «враждебность», «фобическая тревога», «параноидное мышление», «психотизм» отклонений от «нормы» в группах исследуемых больных не выявлено. Также «дополнительно» у пациентов выяснялось, беспокоили ли их плохой аппетит, затруднение при засыпании, мысли о смерти или умирании, раннее пробуждение, беспокойный или нарушенный сон, чувство вины. Интросомнические нарушения и жалобы меланхолического характера чаще отмечали пациенты с болевым синдромом ($p = 0,008$). Общий балл (General Symptomatic Index – средний показатель по всем шкалам)

объективировал значимые различия в группах 1 и 2 ($p = 0,021$). Индекс проявленной симптоматики (Positive Symptomatic Index) выявил достоверность различий между группами 1 и 2 ($p = 0,016$) и составил у пациентов с дисфункциями ВНЧС без жалоб на боль – $34,74 \pm 7,18$, у пациентов с болевым синдромом – $46,26 \pm 5,71$. Важно отметить, что, несмотря на различия между группами, по данным С.В. Соломонова [10], групповые показатели не достигали болезненного, невротического уровня. Не выявлено статистически значимых различий показателей между группами по «общему индексу выраженности дистресса» (Positive Distress Symptomatic Index). В то же время у некоторых пациентов (7 пациентов из всех обследуемых, 3,99 %) показатели достигали болезненного, невротического уровня (свыше 2,0 баллов).

Заключение

Исследуемая группа стоматологических больных отличается клиническим своеобразием, обусловленным причиной, побудившей пациентов обратиться к врачу-стоматологу. Отсюда и направленность жалоб – стоматологическая, скрывание и неформулирование личностных проблем, игнорирование связи и негативное отношение к выявлению психологических проблем, жалоб, связанных с социальным функционированием, и прочее. Необходимо также отметить, что в основном пациенты нацелены на выполнение ряда процедур и обследований, легко идут на создание терапевтического альянса. Следует также подчеркнуть, что даже среди пациентов с выраженными стомато-неврологическими жалобами количество пациентов с истинной депрессией – минимально, а число пациентов, достигающих в своем психическом состоянии невротического уровня, – незначительно. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать стоматологам, лечащим пациентов с дисфункцией ВНЧС, избегать гипердиагностики психоневрологического состояния больного, жалующегося на соматические и невротические дисфункции. В то же время представляется очевидным, что таким больным (особенно тем, в симптоматике которых присутствует болевой синдром) требуется обязательная коррекционная помощь со стороны невропатолога, ибо в противном случае расстройство психосоматического состояния больного существенно снизит результат стоматологического лечения дисфункции ВНЧС.

Литература

1. *Трезубов, В.Н.* Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение : учебник для медицинских вузов / В.Н. Трезубов, Л.М. Мишнев, Е.Н. Жулёв, В.В. Трезубов ; под ред. В.Н. Трезубова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 384 с.
2. *Маркскорс, Р.* Психосоматика в стоматологии / Р. Маркскорс – Москва : Информационное Агентство Newdert, 2008. – 112 с.
3. *Булычева, Е.А.* Психологическая диагностика с помощью опросника Е.А. Александровича пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, осложненными парафункцией жевательных мышц / Е.А. Булычева // Функциональная и эстетическая реабилитация в стоматологии : материалы 2-го Международного конгресса «Лицензирование и аккредитация в стоматологии : материалы 3-й Всерос. конф.» – СПб., 2003. – С. 207–208.
4. *Брокар, Д.* Бруксизм / Д. Брокар, Ж.-Ф. Лалюк, К. Кнеллесен. – М. : Изд. Дом Азбука, 2009. – 89 с.
5. *Трошин, В.Д.* Болевые синдромы в практике стоматолога: руководство для студентов и врачей / В.Д. Трошин, Е.Н. Жулев – Н. Новгород : Изд-во Новгородской гос. мед. академии, 2002. – 424 с.
6. *Zigmond, A.S.* The Hospital Anxiety and Depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snait // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.
7. *Тарабрина, Н.В.* Практикум по психологии посттравматического стресса / Н.В. Тарабрина – СПб. : Питер, 2001. – 272 с.
8. *Xu, W.H.* Investigation of the psychological status of 162 female TMD patients with different chronic pain severity / W.H. Xu, C.B. Guo, R.G. Wu, X.C. Ma // Chin. J. Dent. Res. – 2011. – Vol. 14 (1). – P. 53–57.
9. *Жуков, Ю.Ю.* Оценка выраженности психопатологической симптоматики и ее связь с личностными характеристиками у высококвалифицированных спортсменов / Ю.Ю. Жукова // Ученые записки. – 2009. – № 7(53). – С. 39–44.
10. *Соломонова, С.В.* Сравнительная эффективность методов лечения тревожно-фобических невротических расстройств : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.В. Соломонова – СПб., 2010. – 27 с.

Ю.В. Коцюбинская

Тел.: 8 (921) 776-76-38

e-mail: platonk-juliak@yandex.ru

НОВЫЙ МЕТОД ИНДУКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ОДНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.И. Курапеев, М.М. Галагудза, В.О. Кабанов, В.К. Гребенник, В.В. Дорофейков, Т.А. Шешурина

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

A NEW METHOD OF MYOCARDIAL ISCHEMIC PRECONDITIONING DURING SURGERY UNDER CARDIOPULMONARY BYPASS: JUSTIFICATION AND DESIGN OF SINGLE-CENTER RANDOMIZED TRIAL

D.I. Kurapeev, M.M. Galagoudza, V.O. Kabanov, V.K. Grebennik, V.V. Dorofeykov, T.A. Sheshurina

V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Известно, что ишемическое preconditioning является мощным эндогенным кардиопротективным механизмом. Это было доказано в многочисленных экспериментальных работах. Однако трансляция данной методики в клиническую практику сопряжена с рядом трудностей, а результаты многих клинических исследований неоднозначны. Используемые методики чреваты развитием серьезных осложнений, таких как атероэмболии. В нашем исследовании мы оценили эффективность новой методики ишемического preconditioning во время операции аортокоронарного шунтирования, исключающей повторные пережатия аорты.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, защита миокарда, ишемическое preconditioning.

Ischemic preconditioning is known to be a powerful endogenous cardioprotective mechanism. This has been proven in numerous experimental studies. However, it is very difficult to translate this technique in clinical practice, and research results are controversial. The methods used are fraught serious complications, such as atheroembolism. In our study, we evaluated the effectiveness of a new method of ischemic preconditioning in coronary artery bypass surgery, which excludes repeated aortic cross-clamp.

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass, myocardial protection, ischemic preconditioning.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире. Золотым стандартом хирургического лечения ИБС является реваскуляризация миокарда путем выполнения чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Повреждение миокарда во время операции на сердце может быть связано с различными механизмами, но ведущим патогенетическим фактором является ишемия, обусловленная эпизодами аноксии во время пережатия аорты, и постишемическая реперфузия. К другим механизмам можно отнести системный воспалительный ответ аппарата искусственного кровообращения (АИК), перерастяжение левого желудочка, атероэмболию коронарных артерий, механическое повреждение миокарда в связи с позиционированием сердца [1]. Уменьшению

повреждения миокарда может способствовать декомпрессия сердца, тщательный интраоперационный мониторинг гемодинамических показателей, а также соблюдение осторожности во время манипуляций на сердце и магистральных сосудах. Несмотря на очевидные успехи в совершенствовании методов интраоперационной защиты миокарда, в частности оптимизации протоколов кардиopleгии, повреждающий эффект ишемии и реперфузии продолжает оставаться значимым и клинически проявляется в виде интраоперационного инфаркта миокарда, жизнеугрожающих нарушений ритма, синдрома малого выброса и пролонгированной сократительной дисфункции миокарда в послеоперационном периоде [2, 3]. Частота развития этих осложнений может быть дополнительно снижена за счет использования в кардиохирургии различных методов кондиционирования миокарда [3–5]. Наиболее изученным вариантом

кондиционирования является ишемическое preconditionирование (ИПК), которое проявляется повышением устойчивости миокарда к ишемическому повреждению после создания нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии [6–8]. Кроме прямого цитопротективного действия, ИПК ослабляет выраженность постишемической дисфункции эндотелия [9, 10]. Несмотря на значительный объем экспериментальных данных, доказывающих выраженную кардиопротективную эффективность ИПК [11, 12], до сих пор остается актуальным вопрос о трансляции данного защитного механизма в клиническую практику. К настоящему времени выполнено более двадцати одноцентровых клинических исследований эффективности ИПК в кардиохирургии, но результаты данных работ неоднозначны. Так, рядом авторов отмечено улучшение функции левого и правого желудочков (Wu и др. [13, 24], Laurikka и др. [15]), улучшение сердечного индекса после операции и уменьшение использования инотропных препаратов (Iles и др. [16], Wu и др. [17]), а также уменьшение уровня маркеров повреждения миокарда в крови (Teoh и др. [18], Li и др. [19], Ji и др. [20]) и уменьшение частоты эпизодов фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии (Wu и др. [21]). Другие авторы описывают отсутствие достоверных различий в уровнях тропонина и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) в исследуемых группах (Kaukoranta и др. [22], Cremer и др. [23], Wu и др. [24]), а также отсутствие достоверных различий в использовании инотропных препаратов у этих пациентов (Cremer и др. [23]). В некоторых исследованиях было показано, что применение ИПК приводит к увеличению продукции лактата и повышению уровня КФК МВ (Perrault и др. [25]).

Во многом имеющиеся противоречия могут быть объяснены относительно небольшим количеством пациентов, включенных в упомянутые исследования. Кроме того, неоднозначные результаты клинических исследований также можно объяснить отсутствием единого протокола ИПК, неоптимальным подбором пациентов для исследований и различиями в самом дизайне исследования. Использувавшиеся ранее протоколы индукции ИПК включают выполнение 1–2 эпизодов ишемии миокарда продолжительностью от 1 до 5 мин и, таким образом, сопровождаются повторными пережатиями аорты непосредственно перед этапом аноксии [14–25]. Применение такого инвазивного метода

индукции ИПК у пациентов с генерализованным атеросклерозом увеличивает риск развития атероэмболии [26]. Именно этот фактор сдерживает более широкое внедрение методики ИПК в хирургическую практику. В связи с этим разработка методики ИПК без многократных пережатий аорты имеет большое практическое значение. Таким образом, проведение дополнительных исследований по изучению кардиопротективного потенциала ИПК у кардиохирургических больных и поиску оптимальных протоколов его индукции остается актуальной задачей. При планировании данного исследования мы постарались обобщить и применить опыт предшествующих работ, а также предложить оригинальный протокол индукции ИПК во время операций в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭКК).

Материалы и методы

Цели исследования

Первой целью исследования является оценка влияния ИПК на уровень тропонина I и КФК МВ в послеоперационном периоде у больных ИБС, оперированных в условиях ЭКК. Второй целью работы является изучение влияния ИПК на течение раннего (7 суток) послеоперационного периода.

Дизайн исследования

Данная работа является контролируемым, рандомизированным, одноцентровым, двойным слепым исследованием, которое было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Исследование будет выполняться в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и принципами надлежащей клинической практики (UCL Good Clinical Practice Guidelines).

В исследование будут включены 150 пациентов, которым будет выполняться изолированное АКШ в условиях ЭКК.

Все пациенты будут рандомизированы на три группы исследования:

- 1 группа (контрольная № 1, n = 50) – стандартная операция АКШ в условиях ЭКК и изотермической кровяной кардиopleгии;
- 2 группа (контрольная № 2, n = 50) – перед пережатием аорты и введением кардиopleгического раствора проводится сеанс параллельного кровообращения длительностью 10 мин;
- 3 группа (ИПК, n = 50) – пациенты, которым проводится протокол индукции ИПК до основного этапа операции.

Критерии включения и исключения

Для включения пациента в исследование должны быть соблюдены следующие критерии:

1. Трехсосудистое поражение коронарного русла.

2. Возраст от 18 до 65 лет.

3. Плановое изолированное АКШ.

Критериями исключения являются:

1. Отказ больного от участия в исследовании.

2. Низкая фракция изгнания (<50%).

3. Нестабильная стенокардия.

4. Инфаркт миокарда в анамнезе менее чем за 3 месяца до операции, подтвержденный по ЭКГ и/или биохимическим критериям.

5. Сахарный диабет 1 и 2 типов.

6. Иные заболевания сердца и тяжелая экстракардиальная патология.

7. Применение катехоламинов до подключения АИК.

8. Технические трудности при постановке катетера для ретроградной кардиоплегии.

9. Сочетанные и симультанные операции.

10. Операция по поводу постинфарктной аневризмы левого желудочка.

Протокол индукции ИПК

В нашем исследовании предлагается следующий протокол индукции ИПК, не требующий повторных наложений зажима на восходящую аорту: после подключения АИК, пережатия аорты и установки левого дренажа в корень аорты моделирование ишемии производится за счет работы гемодинамически разгруженного сердца в течение 3 мин на фоне работы левого дренажа со скоростью 50 мл/мин. После сеанса ишемии проводится реперфузия оксигенированной кровью с нормальным содержанием калия в течение 3 мин со скоростью 300 мл/мин в корень аорты с мониторингом давления. Данная процедура ишемии-реперфузии повторяется дважды, после чего выполняется стандартный протокол кровяной изотермической кардиоплегии.

Рандомизация

Для распределения пациентов по группам применяется метод конвертов, который является одним из наиболее распространенных и простых методов рандомизации. Процедура рандомизации осуществляется следующим образом. Сотрудник отдела статистики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России нумерует 150 конвертов (в соответствии с количеством больных, включаемых в исследо-

вание), помещает в каждый из них записку с номером группы от 1–3 и запечатывает.

При поступлении в клинику пациента, удовлетворяющего критериям включения, с ним проводится беседа, в которой предлагается стать участником исследования. В случае согласия пациент подписывает информированное согласие и с этого момента считается включенным в исследование. Непосредственно перед началом операции исследователь достает случайный конверт из коробки, открывает его и сообщает, к какой группе относится данный пациент.

Вскрытые конверты передаются сотруднику отдела статистики для подтверждения соответствия номера конверта номеру исследовательской группы, о чем составляется акт. Таким образом, осуществляется случайное распределение пациентов по группам и контроль за процедурой рандомизации.

Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования считается демонстрация более низких уровней маркеров повреждения миокарда в группе ИПК. Уровни тропонина I (TnI) и КФК-МВ оцениваются в венозной крови на различных этапах операции в следующих контрольных точках:

1) TnI – до начала операции, через 2, 6, 12, 24, 48 ч после операции и через 7 суток после операции.

2) КФК-МВ по массе – до начала операции, через 12, 48 ч после операции и через 7 суток после операции.

Вторичными конечными точками являются: длительность искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в реанимационном отделении, индекс инотропной поддержки (Ко и др. [27]), параметры центральной гемодинамики в течение пребывания в реанимационном отделении. Будут регистрироваться основные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация), в течение 30 суток после операции.

Статистический анализ

Все измеряемые параметры будут представлены в виде «среднее \pm стандартное отклонение». Значимость различий динамики кардиомаркеров и гемодинамических показателей между группами будет оцениваться с использованием дисперсионного анализа (ANOVA, общая линейная модель с повторными измерениями, апостериорный критерий Тьюки)

в программном пакете SPSS 20.0. Различия будут считаться значимыми при $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Имеющиеся в настоящее время клинические данные позволяют утверждать, что кардиопротективная эффективность ИПК у пациентов зависит от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния миокарда в предоперационном периоде и особенностей анестезиологического пособия. Очевидно, что подбор пациентов для клинического исследования является важной частью планирования работы и во многом может повлиять на ее результат. Известно, что в миокарде пожилых пациентов происходят значительные изменения на молекулярном и клеточном уровнях. В исследовании Wu и соавт. [28] ИПК применялось во время операций АКШ у пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла, разделенных на две возрастные группы – до 68 лет и свыше 68 лет. Исходно фракция выброса (ФВ) правого желудочка (ПЖ) и сердечный индекс (СИ) были одинаковыми в обеих группах. ФВ ПЖ уменьшалась после этапа ЭКК в обеих группах пациентов. ИПК ускоряло восстановление ФВ ПЖ и СИ после операции в группе пациентов до 68 лет, тогда как во второй группе пациентов (>68 лет) улучшения динамики данных показателей в послеоперационном периоде не наблюдалось. Кроме того, ИПК вызывало значимое снижение уровня тропонина I по сравнению с контролем только в группе пациентов не старше 68 лет. В связи с этим мы ограничили возраст пациентов, включенных в исследование, 65 годами.

Не менее важен вопрос о кардиопротективной эффективности ИПК при сахарном диабете (СД), зачастую сопутствующем клиническому течению ИБС. Данные литературы по этому вопросу также неоднозначны и содержат как доказательства, так и опровержения наличия защитного эффекта ИПК при СД. Большинство предпринятых к настоящему времени экспериментальных исследований демонстрируют отсутствие значимого кардиопротективного эффекта ИПК у животных с СД 1 и 2 типов. При этом авторы работ, в которых был показан сохраняющийся эффект ИПК при СД, констатируют повышение порога реализации ИПК, требующее большего числа или продолжительности кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии для достижения эффекта [29, 30]. В исследовании Hassouna и др. было показано, что у пациентов

с СД 1 и 2 типов действительно ингибированы механизмы ИПК, что связано с дисфункцией митохондриальных калиевых АТФ-зависимых каналов, приводящей к оксидативному стрессу в кардиомиоцитах [31]. В исследовании Isihara и соавт. оценивалось влияние СД на эффективность ИПК у больных с первичным ИМ передней локализации, которым в течение первых 12 ч после появления клиники ИМ выполнялась коронарография. Из более чем 600 человек, вошедших в исследование, СД имел место у 121 пациента. Было показано, что предшествующий болевой приступ уменьшал зону инфаркта, усиливал восстановление функции ЛЖ и улучшал показатели летальности в группе пациентов без СД. Для больных с СД таких данных получено не было [32]. Учитывая эти данные, в планируемое исследование эффективности ИПК пациенты с СД 1 и 2 типов включены не будут.

Нестабильная стенокардия, предшествующая пролонгированному эпизоду ишемии миокарда, может обладать кардиопротективным эффектом. В одном из исследований Wu и соавт. данный феномен оценивался у пациентов, подвергшихся операции АКШ. Было показано, что у пациентов со стабильной стенокардией отмечалось снижение СИ через 1 ч и 6 ч после снятия зажима с аорты (89% и 97% от исходного уровня соответственно), в то время как у пациентов с нестабильной стенокардией, напротив, происходило увеличение СИ (до 104% и 122%, $p = 0,038$ и $0,036$ соответственно). Уровни TnI и креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ) через 6 ч после снятия зажима с аорты и в первой контрольной точке были ниже в группе пациентов с нестабильной стенокардией, чем в группе контроля ($5,6 \pm 2,9$ и $19 \pm 6,3$ мкг/л против $17,4 \pm 9,6$ и $25,8 \pm 2,3$ мкг/л, соответственно, $p = 0,0001$ и $0,039$). Таким образом, применение протоколов ИПК пациентам с нестабильной стенокардией перед операцией не приводило к улучшению функции сердца и снижению повреждающего воздействия ишемии-реперфузии, что послужило основанием для исключения данной категории пациентов из нашего исследования.

Известно, что кардиопротективный эффект ИПК может воспроизводиться рядом фармакологических агентов, использующихся в терапии ИБС, а также в ходе премедикации и общей анестезии. В последнее время все чаще обсуждается концепция использования ингаляционных галогенсодержащих анестетиков в качестве миметиков preconditionирования. Метаанализ

27 клинических исследований, включавших 2979 пациентов, позволил сделать вывод о том, что использование ингаляционных анестетиков приводило к улучшению сократительной функции ЛЖ, снижению инотропной поддержки, сокращению времени ИВЛ и времени нахождения в отделении реанимации. Также снижались уровни биохимических маркеров повреждения миокарда (ТnI), хотя не было отмечено значимых изменений встречаемости периоперационного инфаркта миокарда и уровня летальности [33, 34]. Последующий метаанализ 32 клинических исследований (2841 пациент) показал, что ингаляционные анестетики способны уменьшать повреждение миокарда, но значимого улучшения клинических результатов получено не было [35]. Учитывая эти данные, мы решили не включать в наше исследование пациентов, которым проводится анестезия с применением изофлюрана и его аналогов.

Заслуживает обсуждения и тот факт, что preconditionирующим эффектом обладает сам процесс ЭКК. Так, в эксперименте на овцах Burns и соавт. показали, что ЭКК оказывает такой же кардиопротективный эффект, как и ИПК без ЭКК, причем preconditionирующий эффект ЭКК связан с активацией α -адренорецепторов и аденозиновых рецепторов [36]. В исследовании Gosh и Galinanes оценивался эффект ИПК у пациентов во время операций в условиях кардиopleгии, аноксической фибрилляции и на работающем сердце [37]. Было показано, что только у пациентов, подвергшихся операции на работающем сердце без ЭКК, сохранялся эффект ИПК. Помимо этого, биопсия тканей правого предсердия показала, что в образцах, взятых до ЭКК, в условиях *in vitro* может быть реализован протокол ИПК с хорошим кардиопротективным эффектом. Образцы же, полученные после периода ЭКК, уже отличались высоким индексом жизнеспособности клеток, так что дополнительное кардиопротективное воздействие уже не могло дать какого-либо значимого улучшения. Таким образом, авторы косвенно подтвердили, что ЭКК может обладать протективным эффектом. В качестве механизма индуцированной ЭКК кардиопротекции рассматривается системный воспалительный ответ, сопровождающийся увеличенной продукцией миокардом различных цитокинов [38]. Однако механизмы preconditionирования во время ЭКК требует дальнейшего изучения. Множество исследований, свидетельствующих о наличии кардиопротективного действия ИПК при АКШ, доказывает, что ЭКК не

препятствует реализации кардиопротективного потенциала ИПК.

Важным моментом является выбор конечных точек исследования. В отличие от экспериментальных работ, где конечной точкой, как правило, является размер инфаркта, в клинической практике необходимо ориентироваться на биохимические маркеры повреждения миокарда, обладающие максимально высокой чувствительностью и специфичностью.

К современным маркерам, рекомендуемым для диагностики ОИМ и ишемии миокарда, относятся тропонин I, тропонин T, КФК-МВ по массе.

Креатинфосфокиназа (КФК) – фермент, широко представленный в мышечной ткани человека. Изолированное определение в крови КФК для диагностики ИМ в настоящее время большинством экспертов признано нецелесообразным из-за высокого содержания этого фермента в скелетной мускулатуре и низкой специфичности в отношении некроза миокарда [39]. КФК состоит из М (мышечный тип) и В (мозговой тип) *фракций*. Эти подгруппы объединяют три возможные изоформы: ММ-КФК, ВВ-КФК и МВ-КФК. Последняя изоформа в больших концентрациях находится в *миокарде*, а низких концентрациях (около 3%), присутствует в гладкой и скелетной мускулатуре.

МВ-КФК – это гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. Среди традиционных маркеров именно определение активности МВ-КФК до двухтысячного года рассматривалось в качестве «золотого стандарта» в биохимической диагностике острого ИМ. МВ-КФК при ИМ появляется в сыворотке крови через 3–4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4–6 ч, а максимума – через 10–12 ч. Повышенный ее уровень сохраняется 48–72 ч. Доля МВ-КФК среди общей КФК, превышающая 5–6%, является специфичным признаком некроза миокарда [40]. Однако в результате последних исследований выяснилось, что кардиоспецифичность МВ-КФК не абсолютна, что обусловлено выходом изофермента из поврежденных скелетных мышц. При использовании МВ-КФК для диагностики ИМ необходимо неоднократное, динамическое определение концентрации этого маркера в крови, так как МВ-КФК обладает недостаточной чувствительностью в раннем (до 12 ч) и позднем (после 48 ч) периодах ИМ. Заметно улучшает характеристики этого маркера современная методика определения КФК-МВ по массе на автоматических

иммунохимических анализаторах. Преимуществом КФК-МВ перед тропонином является более высокая скорость выведения (клиренс) белка из кровотока, что позволяет использовать этот тест для точной диагностики повторных кардиальных событий.

Тропониновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах, состоит из трех субъединиц: Т – связана с тропомиозином, I – является ингибиторным протеином и С, которая соединяется с ионами кальция. Молекулярная масса ТnТ составляет 37 кДа, ТnI – 23,8 кДа. Сердечные тропонины и тропонины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность и отличаются между собой по антигенной структуре. Тропонин С одинаков для всех видов мышц и поэтому не может быть использован как маркер повреждения миокарда. В цитоплазме содержится 6–8% ТnТ и 2,8–4,1% ТnI, поэтому концентрация ТnТ в крови повышается в некоторых клинических случаях быстрее, чем ТnI [41].

При ИМ диагностически значимые уровни ТpТ и ТpI достигаются через 4–6 ч после начала начала болевого приступа и их повышенное содержание в крови сохраняется от 7 (ТpI) до 14 (ТpТ) суток, что делает их удобными для поздней диагностики ИМ [42]. Из-за высокой специфичности и чувствительности определение сердечных тропонинов стало в настоящее время «золотым стандартом» в биохимической диагностике ИМ. Современные иммунохимические высокочувствительные методики позволяют диагностировать некрозы миокарда минимальных размеров.

Как и другие биохимические маркеры некроза миокарда, уровень сердечных тропонинов в крови может повышаться при ряде заболеваний (миокардиты, эмболия коронарных сосудов при эндокардитах, ангиопластика, тромбоз эмболия легочной артерии, протезирование клапанов сердца, вирусная инфекция (например, вирус Коксаки В), лучевая терапия, врожденная патология коронарных сосудов, кокаиновая интоксикация, гипергомоцистеинемия, диффузные заболевания соединительной ткани, травма грудной клетки, почечная недостаточность).

Диагностическая чувствительность тропонинов достигает 100% при их измерении не позднее 12–14 ч от начала проявления симптоматики ИМ. Возрастание концентрации тропонинов во время или после проведения процедур ангиопластики или стентирования коронарных артерий трактуется как ИМ.

В соответствии с действующими рекомендациями диагноз острого ИМ может быть поставлен на основании повышения тропонинов в крови выше 99-го перцентиля нормальных значений популяции при сочетании с любыми симптомами ишемии миокарда. В результате увеличилось количество диагностируемых небольших поражений ИМ, которые не могли быть выявлены при использовании КФК-МВ. Кроме того, согласно результатам многочисленных крупных исследований и нескольких метаанализов, показано отрицательное прогностическое значение повышенного уровня тропонинов. Так, в метаанализе, проведенном F. Ottani и др., установлено, что относительный риск смерти и развития ИМ в течение 30 дней оказался в 3,44 раза выше среди пациентов с положительным тропониновым тестом при сравнении с тропонин-негативными пациентами с нестабильной стенокардией [43]. В некоторых исследованиях показано, что наличие и размеры коронарного тромба прямо пропорциональны концентрации высокочувствительного тропонина в крови. Поэтому в настоящее время небольшое повышение уровня тропонинов может рассматриваться как маркер нестабильной атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарных артерий [43]. Интенсивная антикоагулянтная и антитромботическая терапия, а также раннее применение инвазивных вмешательств у тропонин-положительных больных ассоциируется с лучшими результатами лечения и прогнозом.

Как уже было отмечено, повышение уровня тропонинов в периферической крови у больных с ИМ регистрируется через 6 ч после начала ангинозного приступа, поэтому проведение теста в первые часы нецелесообразно. Оптимальным является двукратное определение уровня тропонинов через 6 и 12 ч от начала заболевания. В течение 1–2 недель от начала ИМ концентрация тропонина в крови постепенно возвращается к исходному уровню. В этот период информативность тропонинов для диагностики рецидивов ИМ может быть невысокой и требовать проведения повторных исследований в динамике.

Уровень сердечных тропонинов всегда повышается после оперативных вмешательств на сердце вследствие несовершенной кардиопротекции, реперфузионного повреждения миокарда и прямой травмы сердца во время операции. Однако повышение тропонинов необязательно свидетельствует о перипера-

ционном ИМ. Учитывая, что количество тропонинов, попадающих в кровоток, зависит от объема операции, регистрируемый уровень данного маркера не может служить надежным критерием ИМ. Диагноз «инфаркт миокарда» должен выставляться на основании комплексного клинико-инструментального исследования, включая ЭКГ и эхокардиографию. В то же время значения тропонина крови, в 5 и более раз превышающие уровень cut off, или по Американским рекомендациям 2012 г. – более чем 10-кратное увеличение выше 99 перцентилия, указывают на высокую вероятность периперационного ИМ. В исследованиях последних лет установлено, что независимо от наличия или отсутствия периперационного ИМ существует прямая связь между постперационным повышением тропонинов и увеличением смертности [44]. Термин «интраперационное повреждение» миокарда, предлагаемый в последних рекомендациях по ИМ 2012 г., менее конкретен, поскольку не объясняет механизм некроза кардиомиоцитов, но, по-видимому, более правилен для целого ряда ситуаций в плановой кардиохирургии.

Таким образом, наибольшей специфичностью для сердечной мышцы обладают тропонины Т и I, а так же КФК-МВ по массе. Причем, целесообразно проводить несколько заборов крови для определения динамики изменения концентрации маркеров повреждения миокарда и сравнения их с исходными значениями до операции АКШ.

Заключение

Предлагаемый метод ИПК является легко исполнимым, позволяет избежать серьезных осложнений, связанных с атероэмболией, значимо не увеличивает время хирургического вмешательства. Подбор пациентов для данного исследования позволяет выделить группу больных с прогнозируемым эффектом от проводимой процедуры.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-2359.2012.7).

Литература

1. Wheatley, D.J. Protecting the damaged heart during coronary surgery / D.J. Wheatley // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 367–368;
2. Masse, L. Low cardiac output syndrome: identification and management / L. Masse,

M. Antonacci // Crit. Care Nurs. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 17. – № 4. – P. 375–383.

3. Thygesen, K. On behalf of the Joint ESC/ACCF/ANA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 2020–2035.

4. Шляхто, Е.В. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты / Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов, М.М. Галагудза // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 4–10.

5. Hausenloy, D.J. Cardioprotection during cardiac surgery / D.J. Hausenloy, E. Boston-Griffiths, D.M. Yellon // Cardiovasc Res. – 2012. – Vol. 94. – № 2. – P. 253–265.

6. Valen, G. Pre- and postconditioning during cardiac surgery / G. Valen, J. Vaage // Basic Res Cardiol. – 2005. – Vol. 100. – № 3. – P. 179–186.

7. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // Circulation. – 1986. – № 74. – P. 1124–1136.

8. Шляхто, Е.В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов, М.М. Галагудза // Креативная кардиология. – 2007. – № 1/2. – С. 75–102.

9. Laude, K. Endothelial protective effects of preconditioning. / K. Laude [et al.] // Cardiovasc Res. – 2002. – Vol. 55. – № 3. – P. 466–73.

10. Петрищев, Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31–35.

11. Galagudza, M.M. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets / M.M. Galagudza [et al.] // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2008. – Vol. 8. – № 1. – P. 47–65.

12. Галагудза, М.М. Влияние локального и дистантного прекодиционирования на частоту возникновения и выраженность экспериментально индуцированных ишемических тахикаритмий / М.М. Галагудза // Вестник РАМН. – 2007. – № 4. – С. 12–17.

13. Галагудза, М.М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического пре-

кондиционирования при экспериментальном сахарном диабете / М.М. Галагудза [и др.] // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. – № 3. – С. 284–291.

14. Wu, Z.K. Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations / Z.K. Wu [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2003. – № 76. – P. 528–534.

15. Laurikka, J. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting / J. Laurikka [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1183–1189.

16. Illes, R.W. Prospective, randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia / R.W. Illes, K.D. Swoyer // Ann Thorac Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 748–752.

17. Wu, Z.K. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization / Z.K. Wu [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3091–3096.

18. Teoh, L.K. A comparison between ischemic preconditioning, intermittent cross-clamp fibrillation and cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery / L.K. Teoh [et al.] // Cardiovasc Surg. – 2002. – Vol. 10. – P. 251–255.

19. Li, G. Ischemic preconditioning improves preservation with cold blood cardioplegia in valve replacement patients / G. Li [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 1999. – Vol. 15. – P. 653–657.

20. Ji, B. Evaluation by cardiac troponin I: the effect of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent blood cardioplegia on coronary artery bypass grafting / B. Ji [et al.] // Card Surg. – 2007. – Vol. 22. – P. 394–400.

21. Wu, Z.K. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization / Z.K. Wu [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3091–3096.

22. Kaukoranta, P.K. Myocardial protection during antegrade versus retrograde cardioplegia / P.K. Kaukoranta [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1998. – Vol. 66. – P. 755–761.

23. Cremer, J. Ischemic preconditioning prior to myocardial protection with cold blood cardioplegia in coronary surgery / J. Cremer [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 1997. – Vol. 12. – P. 753–758.

24. Wu, Z.K. Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coronary artery bypass grafting operation / Z.K. Wu [et al.] // Scand Cardiovasc J. – 2000. – Vol. 34. – P. 247–253.

25. Perrault, L.P. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution / L.P. Perrault [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – Vol. 112. – P. 1378–1386.

26. Vaage, J. Preconditioning and cardiac surgery / J. Vaage, G. Valen // Ann Thorac Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 709–714.

27. Ko, W.J. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock / W.J. Ko [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol. 73. – P. 538–545.

28. Wu, Z.K. The Protective Effects Of Preconditioning Decline in aged patients undergoing CABG / Z.K. Wu [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 122. – P. 972–978.

29. Tsang, A. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation / A. Tsang [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – № 8. – P. 2360–2364.

30. Sivaraman, V. Preconditioning the diabetic human myocardium / V. Sivaraman [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2010. – Vol. 14. – № 6B. – P. 1740–1746.

31. Hassouna, A. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition human myocardium / A. Hassouna [et al.] // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 69. – P. 450–458.

32. Ishihara, M. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction / M. Ishihara [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1007–1011.

33. De Hert, S. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients / S. De Hert, S. Cromheecke, P. ten Broecke // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 99. – P. 314–323.

34. Landoni, G. protection by volatile anaesthetics: a review / G. Landoni, O. Fochi, G. Torri // Curr Vasc Pharmacol. – 2008. – Vol. 6. – P. 108–111.

35. Yu, C.H. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis / C.H. Yu, W.S. Beattie // Can J Anaesth. – 2006. – Vol. 53. – P. 906–918.

36. Burns, P.G. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning? / P.G. Burns [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92(II). – P. 447–451.

37. Ghosh, S. Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery: role of cardiopulmonary bypass / S. Ghosh, M. Galinanes // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Vol. 126. – P. 133–142.

38. Gasz, B. Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine network and myocardial cytokine production / B. Gasz [et al.] // Clin Cardiol. – 2006. – Vol. 29. – P. 311–315.

39. Чарная, М.А. Тромбозы в клинической практике / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 224 с.

40. Ibañez, J.I. Use of troponin-I, CPK-MB and myoglobin in the diagnosis of myocardial infarct and processes of muscular necrosis of non-cardiac origin / J.I. Ibañez [et al.] // An. Sist. Sanit. Navar. – 2001. – Vol. 24. – № 1. – P. 15–23.

41. Wu, A.H. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes / A.H. Wu,

Y.J. Feng // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 25–29.

42. Coudrey, L. The troponins / L. Coudrey // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – №11. – P. 1173–1180.

43. Ottani, F. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes / F. Ottani [et al.] // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 140. – P. 917–927.

44. Lehrke, S. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery / S. Lehrke [et al.] // Clin. Chemistry. – 2004. – Vol. 50. – P. 1560–1567.

В.О. Кабанов

Тел.: +7-921-773-96-42

e-mail: kabanov_vo@mail.ru

ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОСЛОЙНОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

М.Я. Беликова, И.Э. Ицкович, Е.В. Розенгауз, К.Г. Кубачев, А.М. Авдеев

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

² Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

OPPORTUNITIES MULTILAYER SPIRAL CT IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC INTRADUCTAL PRESSURE IN CHRONIC PANCREATITIS

M.Ya. Belikova, I.E. Itskovich, E.V. Rozengauz, K.G. Kubachev, A.M. Avdeev

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

² Alexandrovskaya Hospital, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Представлены результаты обследования 102 пациентов в возрасте от 24 до 82 лет (средний возраст – 51,6 лет) с подозрением на осложнения хронического панкреатита. Целью исследования явилось улучшение диагностики панкреатической гипертензии у больных хроническим панкреатитом с помощью многослойной спиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием. Панкреатическая гипертензия выявлена у 86 (84,3%) из 102 пациентов с осложнениями хронического панкреатита. Чувствительность МСКТ в выявлении панкреатической гипертензии составила – 100%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 99%. МСКТ является высокоинформативным методом выявления панкреатической гипертензии. Строгое соблюдение методики исследования, целенаправленная постпроцессорная обработка изображений позволили повысить диагностическую эффективность МСКТ в выявлении этого осложнения. МСКТ с многофазным сканированием у 25 (29,7%) пациентов позволила радикально изменить, у 56 (65,1%) дополнить представление о характере патологии.

Ключевые слова: многослойная спиральная компьютерная томография, панкреатическая гипертензия, хронический панкреатит.

The results of a survey of 102 patients aged 24 to 82 years (mean age 51.6 years) with suspected complications of chronic pancreatitis. The aim of the study was to improve the diagnosis of pancreatic hypertension in patients with chronic pancreatitis with multilayer spiral CT with intravenous contrast bolus. Pancreatic hypertension was diagnosed in 86 (84.3%) of 102 patients with complications of chronic pancreatitis. Sensitivity MSCT in detecting pancreatic intraductal pressure in chronic pancreatitis was – 100%, specificity – 100%, diagnostic accuracy – 99%. MSCT is a highly informative method for detecting pancreatic intraductal pressure in chronic pancreatitis. Strict adherence to methods of investigation, targeted searches with postprocessing improved the diagnostic efficiency of MSCT in detecting this complication. MSCT scanning with multi-phase 25 (29,7%) patients will radically change, in 56 (65,1%) complete picture of the nature of pathology.

Key words: multilayer spiral computed tomography, pancreatic intraductal pressure, chronic pancreatitis.

Введение

Хронический панкреатит протекает с осложнениями у 2/3 больных [1–3].

Ведущим осложнением, вызывающим развитие и прогрессирование хронического панкреатита, является панкреатическая гипертензия [4].

Повышение давления в протоках поджелудочной железы обуславливает стойкий болевой синдром, прогрессирующую внутри- и внешне-секреторную недостаточность, в отношении которых консервативное лечение зачастую ока-

зывается неэффективным. Снижающееся качество жизни и инвалидизация больных диктуют необходимость выполнения хирургического вмешательства. Для выбора патогенетически обоснованного способа оперативного лечения и планирования его объема необходимо знание причины панкреатической гипертензии, локализации и протяженности дуктального блока, степени выраженности атрофических изменений в поджелудочной железе, вовлечения в процесс окружающих органов и структур.

Многослойная спиральная компьютерная томография (МСКТ) является надежным методом выявления осложнений хронического панкреатита [5]. Однако возможности современных методов визуализации в диагностике панкреатической гипертензии при хроническом панкреатите представлены в разрозненных публикациях, данные о диагностической эффективности метода противоречивы [6].

Целью исследования явилась попытка повышения диагностической эффективности МСКТ в выявлении панкреатической гипертензии при хроническом панкреатите.

Материалы и методы исследования

Обследованы 102 пациента (66 (64,7%) мужчин, 36 (35,3%) женщин; средний возраст – 51,6 лет) с подозрением на осложнения хронического панкреатита. Изучены клинико-anamnestические, лабораторные данные, выполнены ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследования органов брюшной полости. Верификация данных основана на результатах оперативного вмешательства у 55 (53,92%), секционных данных у 3 (2,94%) больных.

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови, определение уровня амилазы, глюкозы, билирубина сыворотки крови и его фракций (по методу Ендрашика – Клеггорна), активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы (по методу Райтмана – Френкеля), содержания белка и белковых фракций (электрофоретическим методом), у 5 пациентов определен уровень карбоангидратного антигена 19-9.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполнено всем пациентам на аппаратах «АЛОКА D-250», «Hitachi EUB-450» по стандартной методике [7].

МСКТ органов брюшной полости проведены на аппарате «Aqullion 16» (Toshiba).

За 30 мин до исследования всем пациентам выполняли пероральное контрастирование желудка, двенадцатиперстной кишки и проксимальных петель тощей кишки разведенным контрастным веществом (Урографин 60% – 20,0 мл на литр воды) в объеме 600 мл в три приема с интервалом в 10 мин.

Исследование начинали с выполнения томограммы в прямой и боковой проекциях. Нативное сканирование проводили в краниокаудальном направлении от области ребернодиафрагмальных синусов до гребней подвздош-

ных костей с толщиной среза 1 мм и шагом реконструкции 1 мм.

С помощью автоматического иньектора со скоростью 3,5 мл/с внутривенно вводили контрастное вещество с концентрацией йода 350–370 мг/мл, из расчета 1–2 мл на 1 кг массы тела пациента, но не менее 100 мл. Постконтрастное сканирование выполняли в панкреатическую (на 30-й секунде) и портальную (на 60–75-й секундах) фазы. Поле ограничивали верхней границей печени и гребнями подвздошных костей. При необходимости расширяли зону исследования. Толщина среза составляла 1 мм, шаг реконструкции – 1 мм.

Постпроцессорная обработка данных выполнена на рабочей станции Vitrea 2 томографа «Aqullion 16» (Toshiba). Проанализированы аксиальные срезы, многоплоскостные реформации во фронтальной, сагиттальной и косых проекциях. Целенаправленный поиск причин панкреатической гипертензии выполнен при построении криволинейных реконструкций по ходу гепатохоледоха и в плоскости главного панкреатического протока в зависимости от топографо-анатомических особенностей гепатопанкреатодуоденальной области конкретного пациента. Для оценки состояния сосудов артериального русла и вен портальной системы использованы трехмерные реформации в алгоритме проекции максимальной интенсивности (MIP). Для прицельного изучения состояния отдельных сосудов применяли алгоритм объемного изображения Volume rendering, обеспечивающий большую контрастность изображений. Многоплоскостные реконструкции в алгоритме проекции минимальной (MinIP) интенсивности использовали для оценки состояния вирсунгова протока при панкреатической гипертензии, желчных протоков у пациентов с билиарной гипертензией.

Статистический анализ результатов исследования включал в себя вычисление среднего (среднего арифметического) значения показателя, ошибки среднего значения, коэффициента корреляции между показателями, t-критерия Стьюдента. При анализе полученных данных решались такие задачи, как описание изучаемых параметров в группах, оценка значимости различия количественных и качественных показателей в группах, оценка показателей диагностической эффективности. Различия средних значений показателей считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди пациентов преобладали лица мужского пола ($n = 66, 64,7\%$, $p < 0,001$) трудоспособного среднего возраста 51,6 лет. Алкоголизмом страдали 66 (64,71%) пациентов, из них достоверно чаще мужчины ($n = 60, 90,91\%$, $p < 0,001$). У большинства ($n = 44, 43,14\%$) пациентов стаж заболевания хроническим алкоголизмом превышал 15 лет ($p < 0,001$). Желчнокаменная болезнь выявлена у 21 (20,59%) пациента, у 6 (28,57%) мужчин и 15 (71,43%) женщин, в 4 (19,04%) случаях отмечено сочетание холедохолитиаза и панкреатической гипертензии. Сахарным диабетом I типа страдали 9 (8,8%) пациентов, II типа – 5 (4,9%). Сахарный диабет II типа в 4 (80%) случаях выявлен у пациентов с панкреатической гипертензией. В клинической картине у всех пациентов с панкреатической гипертензией ($n = 86, 100\%$) присутствовал болевой синдром в эпигастральной области, у 78 (90,70%) – постоянного характера. Консервативное лечение в купировании болевого синдрома оказалось неэффективным в 78 (90,70%) случаях. Указание в анамнезе на предыдущие госпитализации по поводу обострения хронического панкреатита у пациентов с панкреатической гипертензией имело место в 84 (97,67%) случаях, повторная госпитализация за последний год – у 45 (53,57%), более двух раз – у 11 (13,10%).

При объективном обследовании у 65 (75,58%) пациентов с панкреатической гипертензией отмечена умеренная болезненность при пальпации живота в эпигастральной области и в подреберьях, у 4 (4,65%) пальпировали образование различной плотности.

Уровень амилазы у пациентов с панкреатической гипертензией варьировал от 6 до 2200 единиц, составляя в среднем 342 единицы. У 4 из 5 пациентов, которым был определен

уровень карбоангидратного антигена 19-9, отмечено повышение уровня онкомаркера, при лучевом обследовании этих пациентов был выявлен рак поджелудочной железы.

При МСКТ панкреатическая гипертензия выявлена у 86 (84,31%) пациентов. Расширение панкреатического протока различной этиологии варьировало от 3,5 до 15 мм. Оптимальная визуализация панкреатического протока у большинства ($n = 67, 77,91\%$) пациентов отмечалась в портальную фазу, когда происходило максимальное накопление контрастного препарата паренхимой поджелудочной железы. Распределение пациентов по величине расширения вирсунгова протока представлено в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что наиболее часто ($n = 26, 30,23\%$) отмечалось расширение панкреатического протока от 5 до 7 мм, у 49 (56,98%) больных расширение протока не превышало 7 мм, у 37 (43,02%) составило более 7 мм.

Расширение вирсунгова протока сопровождалось истончением паренхимы поджелудочной железы. Распределение пациентов по степени истончения паренхимы поджелудочной железы в зависимости от величины расширения вирсунгова протока представлено в таблице 2.

Таблица 1

Распределение пациентов по величине расширения вирсунгова протока

Величина расширения ВП (мм)	Число пациентов	
	абс.	(%)
3,5–5 мм	23	26,74
5–7 мм	26	30,23
7–9 мм	13	15,11
9–11 мм	14	16,28
Более 12 мм	10	11,63

Таблица 2

Распределение пациентов по степени истончения паренхимы поджелудочной железы в зависимости от величины расширения вирсунгова протока

Расширение вирсунгова протока	Толщина паренхимы поджелудочной железы					
	4–5 мм		2–4 мм		Менее 2 мм	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3,5–5 мм ($n = 23$)	21	91,3	2	8,69	0	0
5–7 мм ($n = 26$)	20	76,92	4	15,38	2	7,69
7–9 мм ($n = 13$)	2	15,38	8	61,54	3	23,08
9–11 мм ($n = 4$)	0	0	1	25	3	75
Более 12 мм ($n = 10$)	0	0	2	20	8	80

Из таблицы 2 следует, что вне зависимости от природы панкреатической гипертензии нарастание величины расширения вирсунгова протока сопровождается прогрессирующим истончением паренхимы поджелудочной железы. Максимальное истончение паренхимы отмечалось у пациентов с расширением вирсунгова протока 9 мм и более, что сопровождалось прогрессирующим снижением функции поджелудочной железы.

Расширение вирсунгова протока от 5 до 7 мм у 2 из 49 (4,08%) пациентов, более 7 мм у 37 (100%) больных сочеталось со стойким болевым синдромом, клинико-лабораторными признаками прогрессирующей недостаточности поджелудочной железы, что в совокупности определило показания к выполнению оперативных вмешательств.

Выбор и планирование объема операции определялись причиной и локализацией обструкции вирсунгова протока. Распределение пациентов по причине и локализации дуктального блока представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от причины и локализации дуктального блока

Причины обструкции вирсунгова протока	Число пациентов	
	абс.	(%)
<i>Панкреатические:</i>	79	91,86
Вирсунголитиаз, рубцовые стриктуры	56	65,11
Псевдокисты	6	6,98
Опухоль ПЖ	17	19,77
<i>Внепанкреатические:</i>	7	8,14
Холедохолитиаз	4	4,65
Фатериальный дивертикул	2	2,33
Опухоль фатерова соска	1	1,16

Из таблицы 3 следует, что у большинства пациентов ($n = 79$, 91,86%) отмечалась панкреатическая локализация дуктального блока. У 56 (65,11%) из них выявлен вирсунголитиаз, в 10 (17,85%) случаях конкременты были одиночные, в 42 (75%) множественные, локализовались в главном панкреатическом протоке и боковых ветвях. Сочетание конкрементов в протоках с кальцинатами в паренхиме поджелудочной железы отмечено у 48 (85,71%) больных.

Одиночные конкременты в 9 из 10 (90%) случаев локализовались в проксимальных отделах вирсунгова протока (на уровне головки поджелудочной железы), проток в месте обструкции был расширен, диаметр расширения соответствовал или на 1–2 мм превышал диаметр конкремента. Расширение вирсунгова протока имело относительно равномерный характер с постепенным сужением просвета в дистальных отделах (рис. 1).

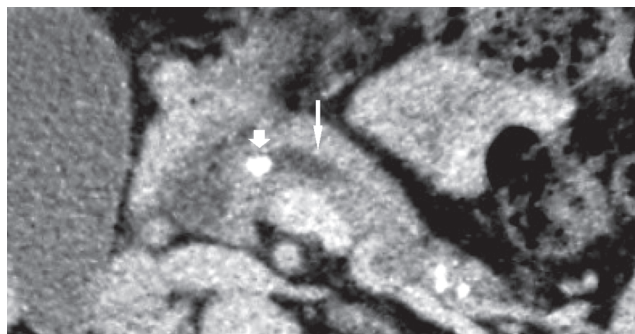


Рис. 1. Компьютерная томография поджелудочной железы в портальную фазу внутривенного контрастирования. Трехмерная реформация в косой проекции в алгоритме Average. В вирсунговом протоке на уровне головки поджелудочной железы выявляется конкремент диаметром 9 мм (короткая стрелка). Проток дистальнее места обструкции расширен до 10 мм (длинная стрелка).

Множественные конкременты у 39 (69,64%) пациентов располагались на протяжении всего панкреатического протока, сливались в более крупные конгломераты, сочетались с рубцовыми стриктурами. Расширение протока в этих случаях было неравномерным, с чередованием участков сужения, расширения и обструкции с деформацией стенок протока и формированием картины «цепи озер». Изолированное расширение вирсунгова протока отмечено в 7 (12,5%) случаях, в 49 (87,5%) – сочеталось с расширением боковых ветвей. Обструкция вирсунгова протока на нескольких уровнях имела место в 10 (17,86%) случаях.

Пациентам с расширением вирсунгова протока 7 мм и более в сочетании с клинико-лабораторными признаками недостаточности поджелудочной железы в 2 (3,63%) случаях при одиночных конкрементах, расположенных в проксимальных отделах вирсунгова протока, были выполнены эндоскопические операции стентирования вирсунгова протока, в 20 (38,46%) случаях при множественных конкрементах – дренирующие операции панкреатоеюности.

Псевдокисты, вызвавшие компрессию вирсунгова протока, выявлены у 6 (6,98%) пациентов, в 5 (83,33%) случаях они располагались в области головки поджелудочной железы, в 1 (16,67%) – в области тела, размеры кист во всех случаях превышали 6 см. Вирсунгов проток на границе со стенкой кисты на ограниченном участке был сужен, в дистальных отделах относительно равномерно расширен (рис. 2).

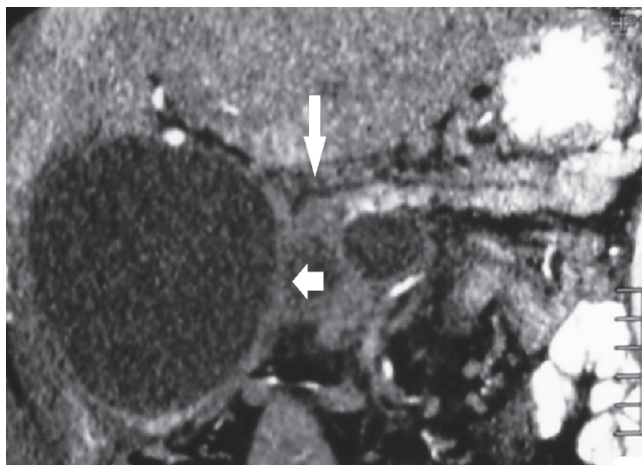


Рис. 2. Компьютерная томография поджелудочной железы в панкреатическую фазу внутривенного контрастирования. Криволинейная реконструкция в плоскости главного панкреатического протока в алгоритме Average. Псевдокиста головки поджелудочной железы (короткая стрелка). Панкреатическая гипертензия с расширением протока в теле и хвосте поджелудочной железы до 5 мм (длинная стрелка).

Расширение вирсунгова протока у 5 (83,33%) пациентов варьировало от 5 до 7 мм, носило изолированный характер. В одном (16,67%) случае при размерах кисты 15 см расширение вирсунгова протока дистальнее места компрессии составило 12 мм, сочеталось с расширением боковых ветвей. Компрессия панкреатического протока во всех случаях сочеталась с компрессией гепатохоледоха, желудка или двенадцатиперстной кишки, что служило абсолютным показанием к выполнению оперативных вмешательств. Всем пациентам выполнены эндоскопические операции: цистоеюностомия у 5 (75%), цистогастростомия у 1 (25%).

Рак поджелудочной железы, вызвавший развитие панкреатической гипертензии и вторичный обструктивный панкреатит, выявлен у 17 (16,67%) пациентов. При нативном сканировании во всех (100%) случаях опухоль была изоденсна паренхиме поджелудочной железы, при болюсном внутривенном контрастировании в панкреатическую фазу проявилась участком

сниженного накопления контрастного препарата в паренхиме, с нечеткими контурами. У 15 (88,24%) пациентов опухоль локализовалась в головке поджелудочной железы, у 2 (11,76%) – в области тела. Расширение вирсунгова протока присутствовало во всех случаях, варьировало от 5 до 15 мм. На границе с опухолью отмечался резкий обрыв панкреатического протока, с нечеткими контурами, расширение протока во всех случаях носило неравномерный характер с постепенным сужением просвета в дистальных отделах (рис. 3).

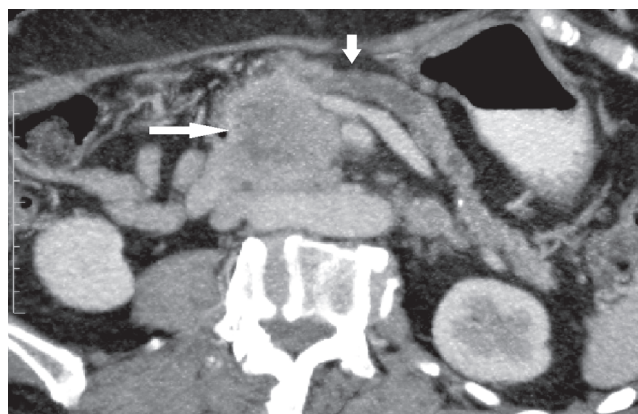


Рис. 3. Компьютерная томография поджелудочной железы в панкреатическую фазу внутривенного контрастирования. Реформация в косо-аксиальной проекции в алгоритме проекции максимальной интенсивности. Опухоль головки поджелудочной железы (длинная стрелка). Вирсунгов проток (короткая стрелка) в теле и хвосте расширен до 12 мм, паренхима атрофирована

Изолированное расширение вирсунгова протока отмечалось у 14 (82,35%) пациентов, у 3 (17,65%) сочеталось с расширением боковых ветвей. После стадирования, выполненного при МСКТ в 4 (10,8%) случаях выполнены операции панкреатодуоденальной резекции, в 2 (5,4%) паллиативные операции холедохоеюностомии.

У остальных пациентов, направленных на МСКТ с клиническим подозрением на возникшие осложнения хронического панкреатита и диагностированным при УЗИ расширением вирсунгова протока, были дополнительно к данным УЗИ выявлены: холедохолитиаз – у 4 (4,08%), фатериальные дивертикулы – у 2 (1,96%), опухоли фатерова соска – у 1 (1,16%).

Конкременты в гепатохоледохе, вызвавшие развитие панкреатической и билиарной гипертензии локализовались в области сфинктера Одди. Вирсунгов проток на границе с конкрементом был расширен от 5 до 7 мм, расширение носило относительно равномерный характер,

постепенно уменьшалось в дистальном направлении без вовлечения в процесс боковых ветвей. Диаметр желчного конкремента, вызвавшего развитие панкреатической гипертензии, во всех случаях превышал величину расширения вирсунгова протока, не менее, чем на $\frac{1}{2}$ (рис. 4). Всем пациентам выполнены операции папиллосфинктеротомии с эндоскопической экстракцией желчных конкрементов.

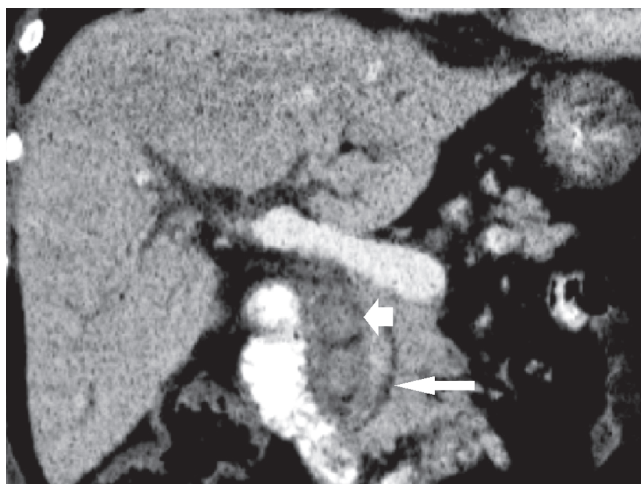


Рис. 4. Компьютерная томография гепатопанкреатодуоденальной области в портальную фазу внутривенного контрастирования. Трехмерная реконструкция в алгоритме проекции минимальной интенсивности. Крупные конкременты в просвете гепатохоледоха (короткая стрелка). Расширены гепатохоледох и вирсунгов проток (длинная стрелка)

Фатериальные дивертикулы в обоих случаях были расположены экстралюминально на границе с головкой поджелудочной железы, представлены полостью, содержащей воздух. Вирсунгов проток на границе с дивертикулом был равномерно сужен, в дистальных отделах умеренно относительно равномерно расширен до 4–5 мм (рис. 5). В обоих случаях протяженность расширения была ограничена головкой и телом поджелудочной железы. Расширение вирсунгова протока сочеталось с расширением гепатохоледоха. Пациенты от хирургического лечения отказались.

Опухоль фатерова соска выявлена у одного пациента. Она проявилась дефектом наполнения на фоне заполненного контрастным веществом просвета нисходящей части двенадцатиперстной кишки. На границе с опухолью отмечался резкий обрыв гепатохоледоха и вирсунгова протока, имеющих неровные контуры. Расширение вирсунгова протока составило 10 мм, имело неравномерный характер, сопровождалось расширением боковых ветвей.

У пациента при многофазном сканировании выявлены метастазы в печени, в связи с чем было выполнено паллиативное оперативное вмешательство.

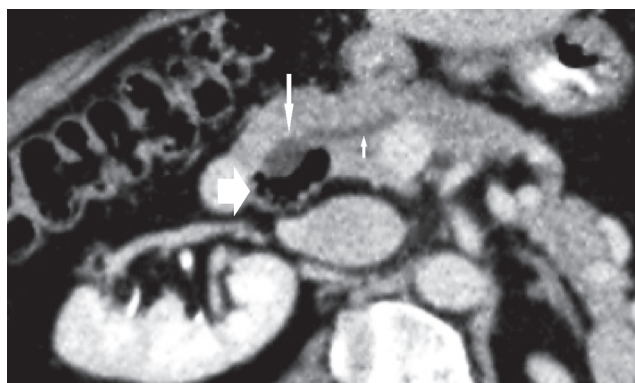


Рис. 5. Компьютерная томография гепатопанкреатодуоденальной области в портальную фазу внутривенного контрастирования. Реформация в косо-аксиальной проекции в алгоритме проекции максимальной интенсивности. Фатериальный дивертикул, расположенный вне просвета двенадцатиперстной кишки (толстая стрелка). Расширен гепатохоледох (длинная стрелка) и вирсунгов проток (короткая стрелка)

Ретенционные кисты (рис. 6) выявлены у 32 из 86 (37,21%) пациентов с синдромом панкреатической гипертензии, в 30 (93,75%) – случаях при вирсунголитиазе, в 2 (6,25%) – при крупных постнекротических кистах головки поджелудочной железы. Ретенционные кисты имели, как правило, вытянутую форму, тонкие стенки, не накапливавшие контрастный препарат. Размеры кист не превышали 6 см.

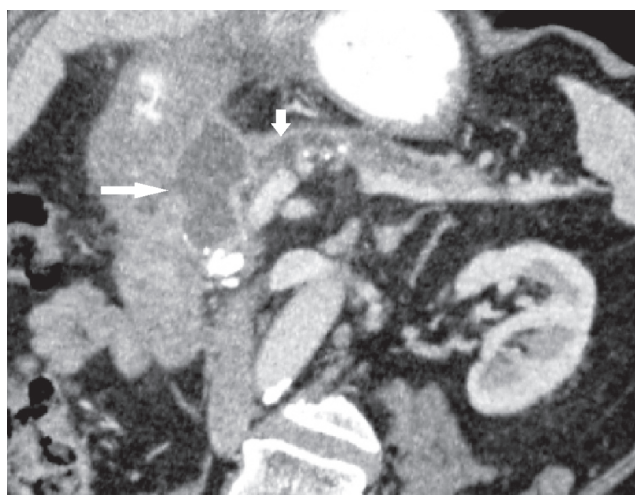


Рис. 6. Компьютерная томография поджелудочной железы в панкреатическую фазу внутривенного контрастирования. Трехмерная реформация в алгоритме проекции максимальной интенсивности. Ретенционная киста (длинная стрелка) в головке поджелудочной железы. Вирсунгов проток (короткая стрелка) в теле и хвосте поджелудочной железы расширен

При статистической обработке данных отмечено нарастание частоты выявления ретенционных кист при увеличении величины расширения вирсунгова протока ($p < 0,05$). Статистически достоверной зависимости между частотой выявления панкреонекроза у пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным панкреатической гипертензией, наличием и степенью расширения вирсунгова протока выявлено не было ($p > 0,05$).

Внедрение в клиническую практику МСКТ открыло широкие перспективы в диагностике осложнений хронического панкреатита [5].

Причиной нарушения оттока панкреатического секрета может служить механическая обструкция протока, обусловленная рубцовой стриктурой, конкрементами, компрессия протока псевдокистой, утолщенной за счет дуоденальной дистрофии стенкой двенадцатиперстной кишки, фатериальными дивертикулами, инвазия протока опухолями поджелудочной железы и фатерова соска. УЗИ является информативным методом в выявлении панкреатической гипертензии: чувствительность – 85%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 87,3%, но не всегда позволяет установить причину расширения вирсунгова протока [5,6,8]. В нашем исследовании фатериальные дивертикулы, 15 из 17 случаев опухоли поджелудочной железы, опухоль фатерова соска, ставшие причиной развития панкреатической гипертензии, при УЗИ выявлены не были.

Построение целенаправленных криволинейных реконструкций в плоскости главного панкреатического протока в зависимости от топографоанатомических особенностей гепатопанкреатодуоденальной области конкретного пациента, анализ многоплоскостных реконструкций, реконструкций в проекциях максимальной (MP) и минимальной интенсивностей (MinIP) позволяют оценить состояние вирсунгова протока и паренхимы поджелудочной железы на всем протяжении, выявить причину и локализацию дуктального блока, оценить величину, протяженность и характер расширения панкреатического протока. Оптимальная визуализация вирсунгова протока у пациентов с хроническим панкреатитом в большинстве случаев отмечается в портальную фазу, когда наступает максимальное накопление контрастного препарата паренхимой поджелудочной железы.

Чувствительность УЗИ в выявлении конкрементов в вирсунговом протоке составила 57,7%,

специфичность – 98%, диагностическая точность – 74,6%.

Построение целенаправленных криволинейных реконструкций в плоскости главного панкреатического протока, реконструкций в алгоритме проекции минимальной интенсивности (MinIP) позволил выявить, определить локализацию, число и размеры конкрементов в протоках поджелудочной железы, измерить ширину вирсунгова протока и толщину паренхимы поджелудочной железы. По результатам исследований были определены показания к оперативному вмешательству. МСКТ с постпроцессорной обработкой изображений повысила чувствительность в выявлении вирсунголитиаза до 90,9%, специфичность до 100%, диагностическую точность до 94,6%.

УЗИ обладает высокой диагностической эффективностью в выявлении кист. По данным проведенного исследования чувствительность составила 95%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 96,9%. При УЗИ удается оценить размеры, толщину стенок, характер содержимого кист. Анализ многоплоскостных реформаций при МСКТ, построение целенаправленных криволинейных реконструкций в плоскости главного панкреатического протока позволяет уточнить число и локализацию кист, выявить связь кисты с протоком, оценить степень его компрессии, выявить компрессию смежных органов и сосудов. МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием и постпроцессорной обработкой изображений повысила чувствительность в выявлении кист до 97,5%, диагностическую точность до 100%, специфичность метода составила 99%.

В выявлении опухоли поджелудочной железы чувствительность УЗИ не превышала 36,4%, специфичность составила 97,7%, диагностическая точность – 85%.

Чувствительность бесконтрастной МСКТ в выявлении опухоли поджелудочной железы составила 18,2%, специфичность – 96%, диагностическая точность – 83,3%. МСКТ с болюсным внутривенным контрастированием, применением методики многофазного сканирования, анализом многоплоскостных реформаций и целенаправленным построением криволинейных реконструкций по ходу гепатохоледоха и в плоскости главного панкреатического протока, позволяют выявить опухоль, оценить её размеры, характер роста, протяженность инвазии и степени расширения вирсунгова протока, выявить вовлечение в опухолевый процесс

окружающих органов и сосудов. Использование реконструкций в алгоритме проекции максимальной интенсивности (MIP) и алгоритма объемного изображения Volume rendering в панкреатическую и портальную фазы позволяют выявить, оценить протяженность инвазии магистральных артериальных и венозных сосудов, решить вопрос о возможности выполнения радикального оперативного вмешательства. МСКТ с болюсным внутривенным контрастированием повысили чувствительность в выявлении опухоли поджелудочной железы до 92,3%, специфичность до 97,8%, диагностическую точность до 97%.

Среди обследованных пациентов с осложнениями хронического панкреатита синдром панкреатической гипертензии был выявлен в 84% случаев. Расширение вирсунгова протока было наибольшим при вирсунголитиазе и опухолях поджелудочной железы, достигало 15 мм, в большинстве случаев сопровождалось вовлечением в процесс мелких ветвей.

При вирсунголитиазе конкременты, как правило, были множественными, сочетались с рубцовыми стриктурами, что характеризовалось чередованием участков сужений, расширений и обструкции вирсунгова протока с формированием картины «цепи озер». В ряде случаев обструкция протока была многоуровневая. Вирсунгов проток на границе с местом обструкции был расширен, диаметр расширения в большинстве случаев соответствовал диаметру конкремента. В случае опухоли проток резко обрывался, имел неровные контуры. Во всех случаях опухоли поджелудочной железы при нативной МСКТ были изоденсивны паренхиме поджелудочной железы и только применение многофазного сканирования с постпроцессорной обработкой изображений позволили визуализировать опухоль в панкреатическую фазу, оценить ее размеры и распространенность.

Строгое соблюдение методики исследования, целенаправленная постпроцессинговая обработка изображений в нашем исследовании позволили повысить чувствительность МСКТ в выявлении панкреатической протоковой гипертензии при хроническом панкреатите до 100%, специфичность – до 100%, диагностическую точность – до 99%.

Данные МСКТ у 25 (29,7%) пациентов позволили радикально изменить, в 56 (65,1%) случаях дополнить представление о характере патологии. У 39 (45,35%) пациентов они определили показания к оперативному вмешательству.

Заключение

Проведенное исследование показало высокую эффективность МСКТ в диагностике панкреатической гипертензии при хроническом панкреатите. Анализ стандартных аксиальных проекций при МСКТ в силу анатомических особенностей расположения поджелудочной железы не всегда позволяет оценить степень расширения панкреатического протока на всем протяжении, определить причину и локализацию дуктального блока. Выполнение дополнительных целенаправленных криволинейных реконструкций в плоскости главного панкреатического протока, использование трехмерных реконструкций, реконструкций в алгоритмах максимальной и минимальной интенсивности являются трудоемким и длительным процессом, который иногда игнорируется исследователями, однако позволяет значительно улучшить выявление панкреатической гипертензии и получить дополнительную информацию, влияющую на принятие решения о тактике ведения.

Литература

1. *Артемяева, Н.Н.* Хронический кальцифицирующий панкреатит: калькулез протоков и кальциноз паренхимы / Н.Н. Артемяева [и др.] // Вест. хирургии. – 1991. – № 146 (2). – С. 122–124.
2. *Кузин, М.И.* Хронический панкреатит / М.И. Кузин [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 368 с.
3. *Bradley, E.L.* Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis / E.L. Bradley // Amer. J. Surg. – 1982. – № 144 (3). – P. 313–317.
4. *Costomagna, G.* Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones in chronic pancreatitis: immediate and medium-term results / G. Costomagna [et al.] // Gastrointest Endosc. – 1997. – № 46 (3). – P. 231–236.
5. *Кармазановский, Г.Г.* Компьютерная томография поджелудочной железы и органов брюшинного пространства / Г.Г. Кармазановский [и др.]. – М.: Паранель, 2000. – 310 с.
6. *Baert, A.L.* Imaging of the pancreas / A.L. Baert [et al.] – Springer-Veglar Berlin Heidelberg, 2009. – 954 p.
7. *Митьков, В.В.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. В 5 т. – Т.1. – М.: Видар – М., 2005. – 281 с.
8. *Маев, И.В.* Хронический панкреатит / И.В. Маев [и др.]. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.

М.Я. Беликова

Тел.: 8-921-371-94-76

e-mail: belikova.mariya@mail.ru

АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗВИТОСТЬЮ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ

Е.Г. Ключева¹, В.В. Голдобин¹, С.М. Туаршева¹, Т.В. Вавилова¹, О.В. Сироткина^{1,2}, А.Б. Ласковец¹

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

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина, Россия

PLATELET ACTIVATION IN PATIENTS WITH BRACHIOCEPHALIC ARTERY TORTUOSITY AND ITS CORRECTION POSSIBILITIES

E.G. Klocheva¹, V.V. Goldobin¹, S.M. Tuarsheva¹, T.V. Vavilova¹, O.V. Sirotkina^{1,2}, A.B. Laskovets¹

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

² Petersburg Institute of nuclear physics named after B.P. Konstantinov, Gatchina, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Представлены клинические данные и показатели тромбоцитарного гемостаза у больных с патологической извитостью магистральных артерий головы на ранних стадиях недостаточности мозгового кровообращения. Прием дипиридамола в течение месяца сопровождался изменением данных агрегометрии и проточной цитометрии. Наиболее чувствительными показателями были скорость агрегации тромбоцитов на индукцию 5 мкмоль аденозиндифосфата, степень агрегации на индукцию коллагеном, экспрессия тромбоцитами Р-селектина, стимулированная 10 мкмоль аденозиндифосфата. Резистентность к дипиридамолу была выявлена у 36% обследованных.

Ключевые слова: патологическая извитость магистральных артерий головы, тромбоциты, агрегация тромбоцитов, проточная цитометрия, Р-селектин, дипиридамола, резистентность к дипиридамолу.

Clinical data and platelet hemostasis parameters in patients with pathologic tortuosity of brachiocephalic arteries in early stages of brain blood circulation insufficiency. Dipyridamole intake in 1 month led to aggregometry and flow cytometry changes. The mostly sensitive parameters were the velocity of platelet aggregation after 5 μ mol adenosindiphosphate induction, degree of aggregation after collagen induction and P-selectin expression on platelet surface after 10 μ mol adenosindiphosphate stimulation. Dipyridamole resistance was revealed in 36% of patients.

Key words: pathologic tortuosity of brachiocephalic arteries, platelet, platelet aggregation, flow cytometry, P-selectin, dipyridamole, dipyridamole resistance.

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой и занимают второе место среди причин смертности и первое место среди причин инвалидизации населения [1]. Одной из причин церебрально-го ишемического инсульта является патологическая извитость магистральных артерий головы (ПИМАГ) [2]. ПИМАГ предрасполагает к нарушению гемодинамики за счет перепада давления на внутренней и наружной стенке изгиба артерии, что приводит к турбулентному току крови. Дополнительным фактором тромбообразования у данных пациентов является замедление кровотока за счет перегиба сосуда [3]. Современные методы нейровизуализации: магнитно-резонансная ангиография (МРА) церебральных артерий, рентгенконтрастная ангиография церебральных артерий при спи-

ральной компьютерной томографии позволяют выявлять ПИМАГ у больных с признаками дисциркуляторных нарушений на ранних стадиях недостаточности мозгового кровообращения.

Нехирургическая профилактика ишемических нарушений у данных пациентов направлена на коррекцию гемореологических показателей. Активация тромбоцитов является наиболее вероятной реакцией клеточного гемостаза в условиях турбулентного кровотока с перепадом давлений (shear stress phenomenon) и предполагает назначение препаратов, препятствующих конформационному изменению тромбоцитов у данных пациентов.

По литературным данным, назначение дипиридамола приводит к стабилизации формы тромбоцитов, препятствующей их активации [4]. Механизм стабилизации тромбоцитов

связывают с ингибированием высвобождения внутриклеточного кальция и отсутствием его влияния на актиновый компонент цитоскелета за счет модуляции активности протеинкиназ циклическими аденозинмонофосфатом и гуанозинмонофосфатом [5, 6].

Целью исследования являлось изучение изменений показателей тромбоцитарного гемостаза и возможностей их коррекции приемом дипиридамола у пациентов с клинически малосимптомной ПИМАГ.

Материалы и методы

Были обследованы 33 пациента с ПИМАГ в возрасте $46,7 \pm 14,2$ года, мужчин 6 (18%), женщин 27 (82%). Комплексное обследование включало клиничко-неврологическое, инструментальное и лабораторное исследования. На каждого больного заполнялась специально разработанная карта.

Неврологический осмотр выполнялся по стандартной методике.

МРА церебральных артерий выполнялась на томографе «Signa EXCITE HD» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла в режиме 3D TOF с определением калибра артерии, правильности её хода и отхождения. На рисунке 1 представлены различные типы извитости у обследованных пациентов.

Лабораторное исследование проводили при первичном обследовании и через месяц после начала терапии дипиридамолом. Лаборатор-

ное исследование включало клинический анализ крови, а также аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегатометрию и проточную цитометрию. Венозную кровь забирали в утреннее время, натощак. В условиях процедурного кабинета под венозным жгутом проводилась венепункция локтевой вены иглой 21G со свободным током крови через вакутейнер в вакуумные полипропиленовые пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта K_2 и K_3 соль этилнлдиаминтетрауксусной кислоты (для гематологического анализа) и 3,8% цитрата натрия (для агрегатометрии и проточной цитометрии). Выполнение клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов осуществляли кондуктометрическим методом на автоматических гематологических анализаторах «Beckman Coulter LH 500» и «MaxM» (США). Показатель среднего объема тромбоцитов (MPV) рассчитывался прибором автоматически из гистограммы тромбоцитов.

АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом на агрегометре «SOLAR» (Беларусь). Концентрация индуктора составляла 5 мкМ (АДФ производства «Sigma-Aldrich», США). Результат оценивали по изменению степени светопропускания в точке максимума, а также по скорости агрегации через 30 с после добавления АДФ. Перед исследованием на проточном цитометре проводили центрифугирование полученной крови при 1500 об/мин в течение 5 мин при

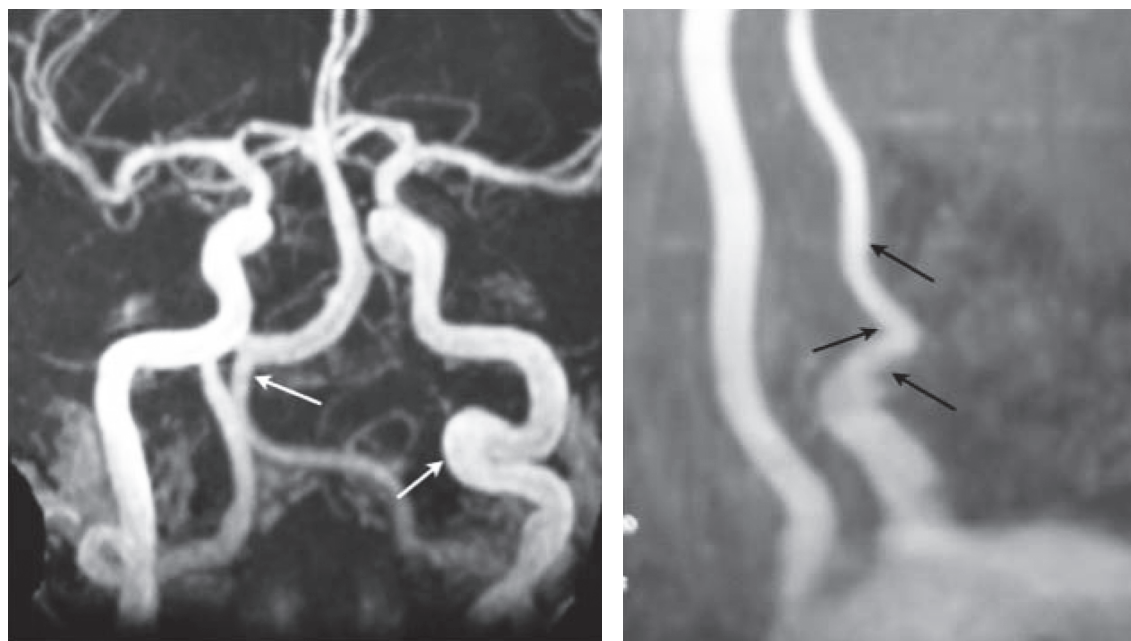


Рис. 1. Извитость брахиоцефальных артерий у обследованных пациентов (стрелками указаны извитые артерии)

комнатной температуре для получения плазмы, богатой тромбоцитами (БТП). Плазму обедненную тромбоцитами (ОТП), получали путем центрифугирования БТП при 3000 об/мин в течение 15 мин. ОТП использовали для разведения БТП до 300 тысяч кл/мкл, если это было необходимо, а также калибровки агрегометра на уровень $T = 100\%$. Содержание GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, а также число клеток, экспрессирующих Р-селектин, определяли на проточном цитометре «CYTOMICS FC 500» («Beckman Coulter», США). Использовались флуоресцентно меченные моноклональные антитела CD61-FITC, CD62P-PE (Beckman Coulter, США). Количество GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов до и после индукции 10 мкМ АДФ оценивали по показателю средней интенсивности флуоресценции. Экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов оценивали как процент клеток, меченных CD62P-PE до и после индукции 10 мкМ АДФ. Математически рассчитывались параметры:

1) $\Delta GP IIb/IIIa$, который показывает увеличение в % количества рецепторов GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов после индукции АДФ;

2) ΔP -селектина, показывающий увеличение % тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин после индукции АДФ.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc.). Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – одно стандартное отклонение. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро –

Уилка. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовались параметрические (t -Стьюдента для связанных выборок) или непараметрические (χ^2 , Вилкоксона) критерии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На повторное обследование не явились 8 (27%) пациентов, которые были исключены из статистического анализа.

Причинами обращения в клинику были жалобы на головную боль у 14 (56%), эпизоды головокружения у 17 (68%), синкопальное состояние у 1 (4%) больных. Основные очаговые симптомы представлены на рисунке 2.

Наиболее часто клиническая картина была представлена двигательными расстройствами в виде пирамидной недостаточности и атаксии.

Достоверного изменения числа тромбоцитов и MPV за время лечения выявлено не было (табл. 1).

В таблице 2 приведены показатели агрегации тромбоцитов в ответ на индукцию АДФ и коллагеном.

Было выявлено снижение скорости агрегации тромбоцитов на индукцию АДФ и степени агрегации на индукцию коллагеном, что может указывать на эффективность проводимого лечения.

Метод оптической агрегометрии в настоящее время является «золотым стандартом» для анализа активности тромбоцитов. Однако недостатком данной методики является зависимость оптических характеристик от нетромбоцитарных причин: липидемии, протеинемии. Кроме того, в процессе подготовки проб к исследованию *in vitro* происходит изменение активности тромбоцитов.

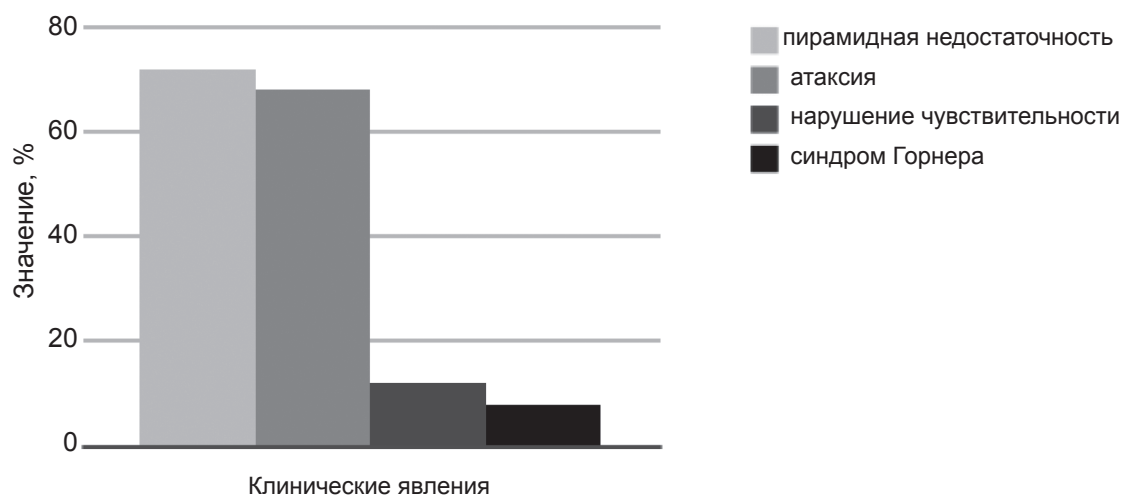


Рис. 2. Клинические проявления у обследованных пациентов с ПИМАГ

Таблица 1

Значения тромбоцитарных показателей гемограммы

Значение	Исходно	Через 30 дней	р
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	244,8 \pm 73,0	241,4 \pm 76,3	0,615
MPV, фл.	8,3 \pm 1,0	11,2 \pm 14,0	0,602

Таблица 2

Агрегация тромбоцитов у обследованных пациентов

Значение	Исходно	Через 30 дней	р
Степень агрегации АДФ, %	79,4 \pm 19,9	72,8 \pm 15,4	0,277
Скорость агрегации АДФ, %/мин	35,8 \pm 11,7	29,7 \pm 14,2	0,024
Степень агрегации коллаген, %	88,7 \pm 22,6	79,8 \pm 17,9	0,045
Скорость агрегации коллаген, %/мин	7,3 \pm 8,4	6,2 \pm 7,4	0,353

В основе метода проточной цитометрии заложена высокоспецифичная реакция антиген-антитела, что, возможно, позволяет отражать ситуацию *in vivo* более адекватно, по сравнению с оптической агрегометрией.

В таблице 3 указаны значения экспрессии на тромбоците рецепторов к фибриногену в единицах интенсивности флуоресценции. Не наблюдалось достоверного изменения экспрессии рецепторов в обследуемой группе под влиянием приема препарата, что объясняется генетической детерминированностью количества рецепторов к фибриногену на тромбоците и малой чувствительностью к экзо- и эндогенным влияниям.

В таблице 4 приведены значения тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин. Наблюдалось достоверное уменьшение количества тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин после индукции АДФ по сравнению с исходным уровнем. Экспрессия Р-селектина является специфическим маркером активации тромбоцита, отражающим его конформационные изменения, поскольку в неактивированном состоянии Р-селектин депонирован в α -гранулах внутри тромбоцита [7].

Анализ экспрессии тромбоцитами Р-селектина, скорости АДФ-индуцированной агрегации и степени коллаген-индуцированной агрегации показал неодинаковую динамику среди

Таблица 3

Экспрессия рецепторов к фибриногену (Pb/Па) на тромбоците у обследованных пациентов

Время исследования	Интенсивность флюоресценции		
	базальная	стимулированная АДФ	Δ , %
Исходно	6,9 \pm 0,8	7,6 \pm 0,9	8,5 \pm 4,5
Через 30 дней	7,0 \pm 0,8	7,6 \pm 0,8	7,5 \pm 4,4
р	0,423	0,756	0,717

Таблица 4

Экспрессия Р-селектина на тромбоцитах у обследованных пациентов

Время исследования	Экспрессия Р-селектина, %		
	базальная	стимулированная АДФ	Δ
Исходно	3,2 \pm 2,7	37,5 \pm 14,2	90,6 \pm 9,2
Через 30 дней	2,9 \pm 2,2	32,0 \pm 13,3	90,5 \pm 5,9
р	0,424	0,049	0,530

обследованных пациентов. Так, у 7 (28%) больных не наблюдалось уменьшения исследуемых показателей в динамике приема дипиридамола, у 2 (8%) пациентов уменьшение было меньше, чем 10% от исходного уровня, что можно рассматривать как отсутствие реакции на проводимую терапию. В настоящее время резистентность к дипиридамолу не имеет ясных клинико-лабораторных критериев. По данным литературы, агрегометрическое исследование у пациентов с транзиторными ишемическими атаками и ишемическим инсультом выявило резистентность к дипиридамолу у 56–59% больных [8]. В группе пациентов с ранними проявлениями церебральной дисциркуляции получены данные, позволяющие предположить резистентность к дипиридамолу у 36% обследованных.

Выводы

1. Назначение препаратов для первичной профилактики церебральных ишемических нарушений затруднено низкой приверженностью пациентов к лечению.

2. Наиболее чувствительными показателями антиагрегантной активности дипиридамола были скорость агрегации тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата, степень агрегации под влиянием коллагена, а также экспрессия Р-селектина на поверхности тромбоцитов после стимуляции аденозиндифосфатом.

3. Данное исследование позволяет говорить о резистентности к приему дипиридамола у 36% пациентов с патологической извитостью магистральных артерий головы в стадии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения.

Литература

1. Суслина, З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, М.А. Пирадов. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
2. Котов, С.В. Врожденная неполноценность соединительной ткани у взрослых больных с патологической извитостью сонных артерий / С.В. Котов, О.П. Сидорова, Н.М. Поплавская // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). – 2007. – С. 225–226.
3. Вережагин, Н.В. Роль перегибов внутренних сонных и позвоночных артерий в возникновении тромбоза мозговых сосудов / Н.В. Вережагин, Г.Я. Левина, В.Г. Степанова // Архив патологии. – 1972. – № 6. – С. 28–33.
4. *Dipyridamole synergizes with nitric oxide to prolong inhibition of thrombin-induced platelet shape change* / B.O. Jensen [et al.] // Platelets. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 7–18.
5. *Taming platelets with cyclic nucleotides* / U.R. Schwarz [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2001. – Vol. 62, №9. – P. 1153–1161.
6. *Smolenski, A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets* / A. Smolenski // J. Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 167–176.
7. *Harrison, P. Platelet α -granules* / P. Harrison, E.M. Cramer // Blood Rev. – 1993. – Vol. 7, № 1. – P. 52–62.
8. *Enhanced ex vivo inhibition of platelet function following addition of dipyridamole to aspirin after transient ischaemic attack or ischaemic stroke: first results from the TRinity AntiPlatelet responsiveness (TrAP) study* / W.O. Tobin [et al.] // Br. J. Haematol. – 2011. – Vol. 152, № 5. – P. 640–647.

В.В. Голдобин

Тел.: +7-901-301-66-53

e-mail: vgoldobin@inbox.ru

**АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА:
АКЦЕНТ НА КОРРЕКЦИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ***А.Ю. Малыгин¹, А.Л. Хохлов²*¹ Клиническая больница № 8, Ярославль, Россия² Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия**ASPECTS OF TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE:
FOCUS ON THE CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION***A. Malygin¹, A. Khokhlov²*¹ Clinical Hospital № 8, Yaroslavl, Russia² Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia

© А.Ю. Малыгин, А.Л. Хохлов, 2013

Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции, ассоциированному с улучшением функции почек.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симвастатин, эндотелиальная дисфункция, функциональное состояние почек, сердечно-сосудистые события.

Simvastatin 40 mg/day prescribed along with neuroprotective and antihypertensive treatment in acute stage of ischemic stroke leads to lowering of recurrent cardiovascular events number, positive dynamics of neurological status, regression of endothelial dysfunction, associated with improved renal function.

Key words: ischemic stroke, simvastatin, endothelial dysfunction, renal function, cardiovascular events.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. [1, 2]. В России ежегодно регистрируется около 450–500 тыс. новых случаев инсульта [3, 4]. На долю инсульта приходится почти треть всех случаев сердечно-сосудистой смерти [5, 6], а у выживших больных инвалидизация составляет более 60% [7, 8]. Наиболее распространённым вариантом среди всех видов инсульта является ишемическое поражение головного мозга, составляющее 70–80% общего числа острых нарушений мозгового кровообращения. Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой гетерогенный клинический синдром [9, 10]. Активное изучение этапов «ишемического каскада» привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи сложных биохимических реакций, лежащих в его основе. Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях активации гемостаза,

также имеется их связь со структурными изменениями сосудистого русла [11]. Важная роль в патогенезе ОНМК отводится атеротромбозу и изменениям реологических свойств крови. На долю атеротромботических инсультов приходится 30–50% от общего числа ишемических инсультов [12].

Одним из центральных звеньев патофизиологии является усиление гемостатической активности с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция. Согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением баланса между основными функциями эндотелия – вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиоксидантной и прооксидантной. Доказано, что функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11, 13, 14–17]. В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие

практически всех известных факторов риска атеросклероза реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия [18, 19].

Первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов справедливо считается одной из приоритетных задач современной медицины. Подходы к лекарственной терапии ишемического инсульта подробно освещены в соответствующих руководствах и клинических рекомендациях [20]. Убедительно доказано, что адекватная гипотензивная терапия существенно снижает риск инсультов. За последние годы несомненным успехом в этой области стало активное назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов при нарушениях сердечного ритма и застойной сердечной недостаточности. Однако довольно долгое время оставалась неясной целесообразность гиполипидемической терапии для профилактики мозговых инсультов. Данные доказательной медицины относят статины к одним из основных классов базы для лечения ишемических и сосудистых заболеваний с высокой степенью доказательности. Тем не менее, данный класс препаратов менее всего применяется при лечении ишемических заболеваний головного мозга. Возможно, это связано с тем, что отсутствует достаточное количество исследований по применению статинов именно у пациентов с ишемическим инсультом, в то время как многочисленные исследования влияния ингибиторов гидроксиметилглутарил-Коэнзим А-редуктазы (ГМК-редуктазы) на частоту сердечно-сосудистых событий [21] подтверждают безусловное лидерство этих препаратов в первичной и вторичной профилактике коронарной и цереброваскулярной болезни. Рекомендации по лечению гиперхолестеринемии, подготовленные NCEP США [22], дают основание считать, что статины показаны большинству больных с атеросклеротической болезнью из групп риска в отношении развития любых тяжелых атеротромботических ишемических исходов.

В литературе имеются данные как по позитивному влиянию дислипидемических препаратов (прежде всего статинов) на исходы и рецидивы нарушений мозгового кровообращения [23, 24], так и более скромные результаты исследований в этой области [25]. При этом у сторонников терапии статинами нет единого мнения о том, как рано следует назначать эти препараты пациентам с ишемическим инсультом. Если при ишемической болезни сердца раннее назначение статинов считается безус-

ловно оправданным, то польза применения этих препаратов уже в острой стадии мозгового инсульта окончательно не выяснена и требует дополнительных исследований. Возможные механизмы, ответственные за превентивный эффект статинов в отношении инсультов, это и выраженный гиполипидемический эффект, способствующий замедлению и регрессии атеросклеротического процесса, в том числе и в сосудах головы и шеи; и ряд плеiotропных эффектов, обуславливающих стабилизацию атеросклеротических бляшек, улучшение функций эндотелия, уменьшение активности воспалительных и атеротромботических процессов [26, 27].

Недавние исследования установили наличие тесной связи между патологическими изменениями в сердце, сосудах и почках, а также подтвердили, что они обусловлены одинаковыми факторами риска: артериальной гипертензией (АГ), гипергликемией, дислипидемией и ожирением. Механические и химические повреждения, обусловленные перечисленными факторами риска, ускоряют прогрессирование сосудистых изменений, начальными проявлениями которых являются эндотелиальная дисфункция и атеросклероз. В дальнейшем возникает протеинурия, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и преходящие нарушения мозгового кровообращения, а конечным итогом является хроническая болезнь почек (ХБП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. Эти изменения получили название кардиоваскулярно-ренального континуума. Эндотелиальная дисфункция – первое звено в патофизиологии кардиоваскулярно-ренального континуума, в основе которого лежит прогрессирующее поражение сосудов, усугубляющееся действием факторов риска и ведущее к почечной недостаточности и обострению сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция периферических и коронарных сосудов является прогностическим фактором риска смерти от кардиоваскулярных причин. Немое течение атеросклероза у больных с ХБП – с одной стороны, и высокий уровень смертности больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) от сердечно-сосудистой патологии, с другой, делают очевидной необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях хронической болезни почек [28,29]. Таким образом, существует гипотеза, согласно которой терапия с целью обратного развития эндотелиальной

дисфункции может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и почечной недостаточности [30].

Ввиду того, что эндотелиальная дисфункция является фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклероза, одной из актуальных задач современного лечения сосудистой патологии является выявление и коррекция нарушенных функций эндотелия [31]. Ранняя и быстрая диагностика эндотелиальной дисфункции, которой отводится большая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в целом, и инсультов в частности, может послужить важным подспорьем в дальнейшем лечении.

Цель исследования: оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полушарной локализации при назначении симvastатина в дозе 40 мг в сутки в остром периоде болезни.

Материалы и методы

В исследование включены 210 пациентов (мужчин – 95, женщин – 115; средний возраст – $65,55 \pm 8,2$ лет) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в острый период заболевания (в течение 24–48 ч от момента появления первых симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13–15 баллов по шкале ком Глазго). Набор пациентов проводился в 2008–2011 гг. В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания. В качестве комбинированной первичной конечной точки учитывались смерть больного, а также все случаи повторных сердечно-сосудистых событий и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия. Протокол исследования и форма информированного согласия пациента были одобрены Этическим комитетом ЯГМА. Пациенты, вклю-

ченные в исследование, подписали информированное согласие.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта (мужчин – 47, женщин – 58, средний возраст – $65,77 \pm 8,9$ лет). Группу II составили 105 человек (мужчин – 48, женщин – 57, средний возраст $65,29 \pm 7,3$ лет). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симvastатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90, 180 и 360 день исследования. Производился контроль жизненно важных функций, отслеживалась динамика стандартных показателей крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов, неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме. Для оценки функции почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [32]. Активность ферментов печени: аланиновую трансаминазу (АЛТ), аспарагиновую трансаминазу (АСТ), креатинфосфокиназу (КФК) определяли в первые трое суток (визит включения), на 30, 90, 180 и 360 день исследования.

Изучение уровня циркулирующих эндотелиоцитов крови (ЦЭК) проводилось с помощью метода J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и Л.П. Папаян (1999). Метод определения ЦЭК основан на изоляции клеток эндотелиемии вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозинфосфата следующим образом. У пациента производили забор крови из локтевой вены в количестве 5 мл. Кровь центрифугировали и выделяли эндотелиоциты по J. Hladovec (1978) [33]. Подсчет эндотелиоцитов производили под

микроскопом в камере Горяева. При значениях количества эндотелиоцитов от 6 до 10 клеток повреждение стенок сосудов расценивали как умеренное, от 11 до 25 в поле зрения – среднее, а от 26 и выше – как выраженное.

Данные были классифицированы по типу наблюдаемых признаков, проверены на предмет характера распределения (с помощью критерия Шапиро – Уилка) и соответствующим образом описаны. Точность количественных данных определялась точностью измерений того метода или прибора, с которого сняты показания. Затем было произведено сравнение исследуемых групп. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение вариант изучаемых параметров было нормальным, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Количественные характеристики исследуемых признаков, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлялись в виде ($M \pm m$), где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для сравнения величин применяли t тест Стьюдента, Хи-квадрат для анализа таблиц сопряженности. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости

$\alpha = 0,05$. Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

Результаты и их обсуждение

В результате рандомизации пациенты были сопоставимы по основным демографическим и исследуемым показателям (табл. 1). Также не отмечалось различий по наличию сопутствующей патологии (табл. 2).

Из включенных в исследование 210 пациентов к 90 дню наблюдения умерли 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180 сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p > 0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе) (табл. 3).

Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в первой группе 21,9% ($n = 23$) и 16,19% ($n = 17$) во второй группе (табл. 4) при $p > 0,05$.

Кроме того, в I группе были госпитализированы по различным причинам 22 пациента, во II группе 16 пациентов (табл. 5).

Таблица 1

Характеристика групп (рандомизация, исходные показатели)

Показатель	Группа I ($n = 105$)	Группа II ($n = 105$)	p I–II группы
Возраст, лет	65,77 \pm 8,9	65,29 \pm 7,3	0,9
Мужчины, $n(\%)$	47 (44,7%)	48 (45,7%)	0,8
Женщины, $n(\%)$	58 (55,2%)	57 (54,2%)	0,8
АД сист, мм. рт. ст.	156,78 \pm 16,1	156,44 \pm 15,3	0,8
АД диаст, мм. рт. ст.	84,63 \pm 10,1	83,91 \pm 9,7	0,5
ЧСС, уд/мин	86,09 \pm 12,2	85,90 \pm 12,6	0,9
ОХ, ммоль/л	5,16 \pm 1,64	5,46 \pm 1,38	0,15
ТГ, ммоль/л	1,9 \pm 0,2	1,15 \pm 0,4	0,4
Клетки десквамированного эндотелия, кол-во в поле зрения	17,51 \pm 5,8	17,67 \pm 6,5	0,8
СКФ (MDRD), мл/мин	76,2 \pm 21,8	75,8 \pm 19,1	0,8
NIHSS, баллы	9,19 \pm 3,74	9,02 \pm 4,03	0,7
MMSE, баллы	17,22 \pm 3,31	17,32 \pm 3,72	0,8
Скандинавская шкала, баллы	36,83 \pm 1,86	36,87 \pm 2,61	0,9

Примечание: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХ – общий холестерин; Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Характеристика групп (рандомизация, сопутствующая патология)

Заболевание	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	P I-II
АГ, n (%)	80 (76,1%)	77 (73,3%)	0,63
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (7,6%)	9 (8,5%)	0,80
ФП, n (%)	15 (14,2%)	17 (18,3%)	0,70
ХОБЛ, n (%)	7 (6,6%)	6 (5,7%)	0,77
СД II, n (%)	13 (12,3%)	9 (8,5%)	0,36
Хр. заболевания ЖКТ, n (%)	14 (13,3%)	10 (9,5%)	0,38

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИМ – инфаркт миокарда, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3

Частота летальных событий за время исследования

Заболевание	Группа I (n=105)	Группа II (n=105)	P I-II
Смерть от ишемического инсульта в стационаре, n (%)	4 (3,8%)	3 (2,8%)	0,70
Повторный ишемический инсульт, n (%)	9 (8,5%)	8 (7,6%)	0,80
ОИМ, n (%)	6 (5,7%)	5 (4,7%)	0,75
Всего, n (%)	19 (18,09%)	16 (15,2%)	0,57

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда.

Таблица 4

Частота нежелательных сердечно-сосудистых событий за время исследования

Заболевание	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	P I-II
Ишемический инсульт, n(%)	14 (13,3%)	8 (7,6%)	0,17
Геморрагический инсульт n (%)	0	1 (0,9%)	0,31
ИМ, n (%)	9 (8,5%)	7 (6,6%)	0,60
ТЭЛА, n (%)	0	1 (0,9%)	0,31
Всего, n (%)	23 (21,9%)	17 (16,1%)	0,29

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 5

Частота и причины повторных госпитализаций

Причины госпитализации	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	P I-II
Реабилитация, n(%)	14 (13,3%)	10 (7,6%)	0,38
Обострение ХОБЛ, n (%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	1,0
Пневмония, n (%)	3 (2,9%)	2 (1,9%)	0,65
Сахарный диабет, n (%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	0,56
Заболевания ЖКТ, n (%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1,0
Всего, n (%)	22 (20,95%)	16 (15,23%)	0,28

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таким образом, комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в первой группе (60,9%), и в 49 (46,6%) во второй, при $p = 0,037$ (рис. 1, табл. 6).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль и не различались по содержанию общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови

(см. табл. 1). На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином в группе II отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90 суток наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180 и 360 дню (табл. 7).

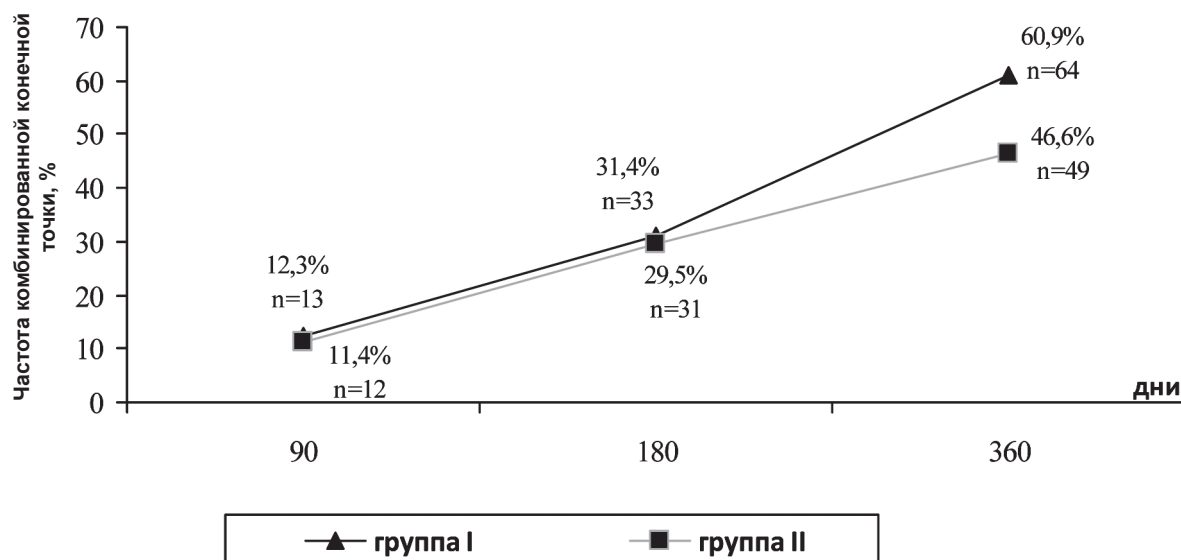


Рис. 1. Частота комбинированной конечной точки

Таблица 6

Показатели комбинированной конечной точки по количеству и времени развития

Группы больных	90 суток	180 суток	360 суток
Группа I (n = 105)	Смерть – 6 ИИ – 1 ОИМ – 1 Повторная госпитализация – 5 Всего – 13	Смерть – 5 ИИ – 5 ОИМ – 3 Повторная госпитализация – 7 Всего – 20	Смерть – 8 ИИ – 8 ОИМ – 5 Повторная госпитализация – 10 Всего – 31
Группа II (n = 105)	Смерть – 3 ИИ – 2; Гем. И – 1 ОИМ – 2; ТЭЛА – 1 Повторная госпитализация – 3 Всего – 12	Смерть – 5 ИИ – 2 ОИМ – 3 Повторная госпитализация – 9 Всего – 19	Смерть – 8 ИИ – 4 ОИМ – 2 Повторная госпитализация – 4 Всего – 18
P I–II	0,83	0,85	0,033

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; Гем. И. – геморрагический инсульт; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 7

Динамика показателей липидного спектра (ммоль/л)

Показатель	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5,16±1,6	5,46±1,3
	90	5,0±1,08	5,22±1,0*
	180	5,06±0,7	4,91±1,2 ***
	360	5,07±0,7	4,72±0,7*** ††
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2,21±0,9	2,21±0,6
	90	2,17±0,5	2,04±0,4*
	180	2,25±0,4	1,94±0,7***†††
	360	2,12±0,4	1,83±0,8 *** †††
ТГ, ммоль/л	1	1,09±0,2	1,15±0,4
	90	0,96±0,3	1,07±0,3 *††
	180	0,94±0,3	0,99±0,4***
	360	1,02±0,3	0,96±0,4 ***

Примечание: ОХ – общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$, †† $p<0,01$, ††† $p<0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики Hladovec J [33]. На фоне стандартного лечения в группе I, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их даже возросло, хотя и оставалось статистически значимо ниже по отношению к исходному уровню. Напротив, в группе II достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приема симвастатина продолжало выраже-

но регрессировать, и составило в конце периода наблюдения $9,59\pm3,37$ против $17,67\pm6,5$ клеток исходно ($p<0,001$). Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рисунке 2, который демонстрирует финальное снижение этого показателя на 45,7% в группе больных, лечившихся симвастатином, и только на 13,3% у пациентов на фоне стандартной терапии. Наиболее выраженное снижение числа клеток десквамированного эндотелия отмечено у пациентов 2 группы имеющих сахарный диабет 2-го типа (рис. 3).

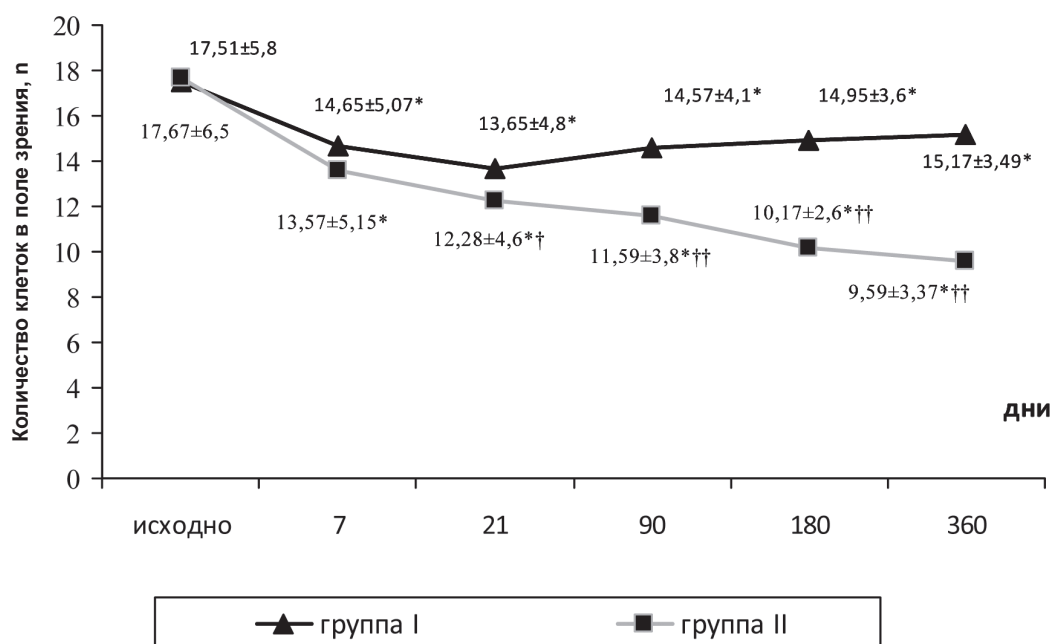


Рис. 2. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия; * $p<0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$, †† $p<0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

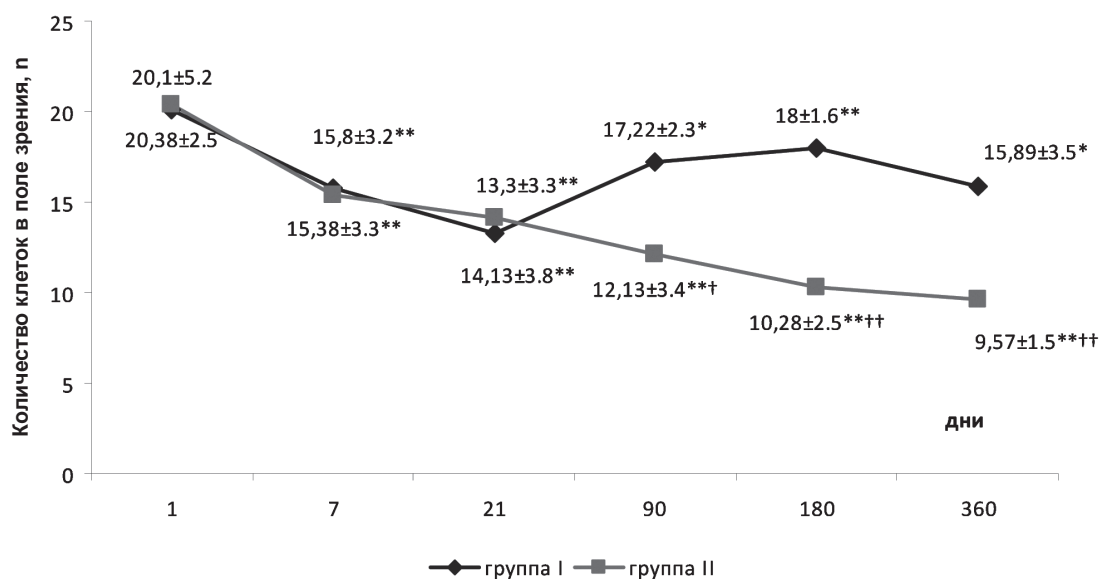


Рис. 3. Динамика количества слущенных клеток эндотелия у пациентов с СД II типа; * $p<0,05$, ** $p<0,01$ (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,01$, †† $p<0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Динамику неврологического статуса больных оценивали с помощью шкал: скандинавской, MMSE и NIHSS. По каждой из них исходный неврологический статус пациентов не имел достоверных различий между группами (см. табл. 1).

При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.) учитывается уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах

в руке, кисти, ноге, стопе. Оценка этих показателей в исследуемых группах продемонстрировала позитивное влияние как стандартного, так и дополненного назначением статина лечения. В каждой из групп отмечалось достоверное нарастание баллов к 90 и далее к 180 и 360 дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших Зокор-форте. Абсолютные показатели оценки в этой группе были достоверно выше, чем в группе I в конце исследования (рис. 4).

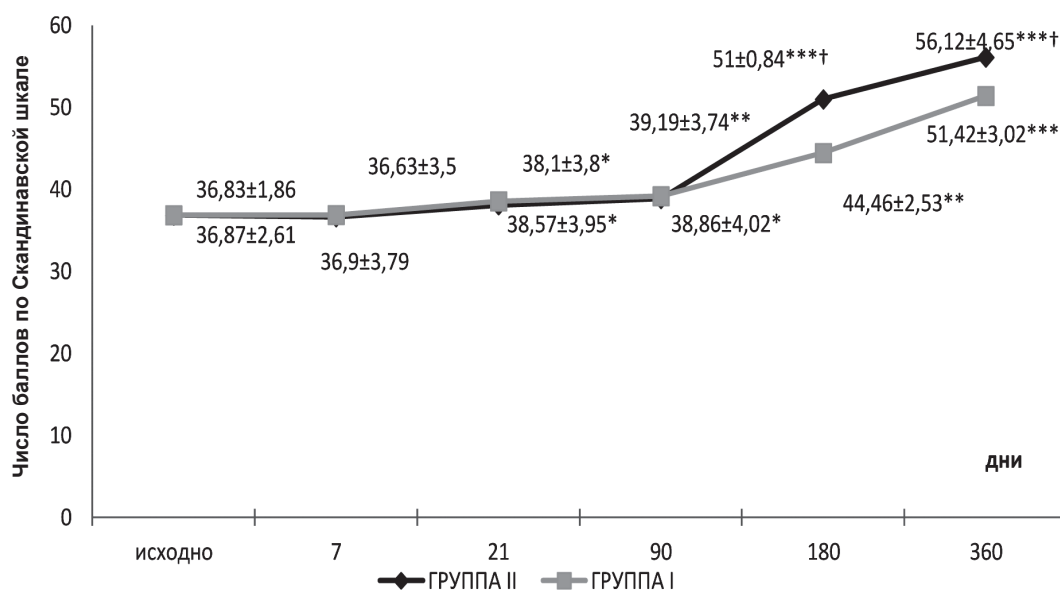


Рис. 4. Динамика неврологического статуса по Скандинавской шкале (баллы); * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Шкала Mini Mental State Examination – MMSE (Folstein M. et al., адаптированная 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счет, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30). Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций. При оценке ментальных функций включенных в исследование пациентов также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих 40 мг симвастина (рис. 5).

Шкала NIHSS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительность). В отличие от двух других шкал, в которых положительную динамику в состоянии больных с нарушением мозгового кровообращения отражает максимальное число баллов, позитивная оценка по NIHSS подразумевает их минимизацию. В нашем исследовании улучше-

ние показателей по шкале NIHSS было зафиксировано также в каждой из групп, но у пациентов группы 2 это улучшение было более отчетливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ($p = 0,04$) (рис. 6).

Для оценки функции почек в настоящем исследовании определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Исходно у пациентов обеих групп отмечалось незначительное снижение СКФ (MDRD) (см. табл. 1). На фоне стандартного лечения в группе I наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90 суткам наблюдения при $p > 0,05$, с дальнейшим статистически незначимым ростом по отношению к исходному уровню. В группе II достоверное повышение данного показателя отмечено на протяжении всего периода наблюдения (рис. 7).

Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ, АСТ и КФК не выявлено. Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов, за весь период наблюдения не зарегистрировано.

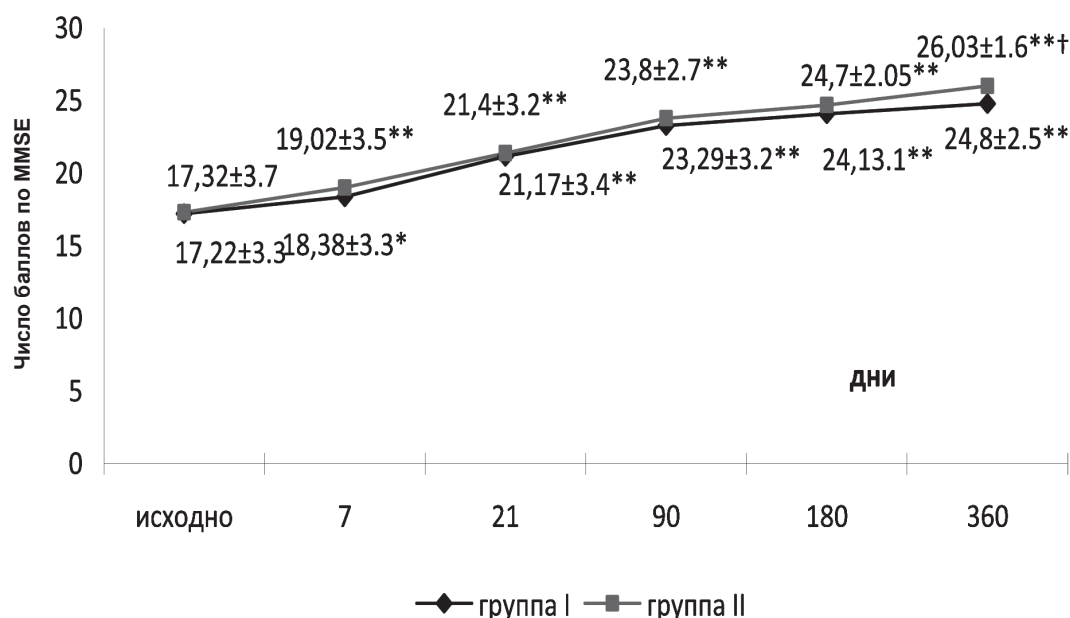


Рис. 5. Динамика неврологического статуса по шкале MMSE (баллы); * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

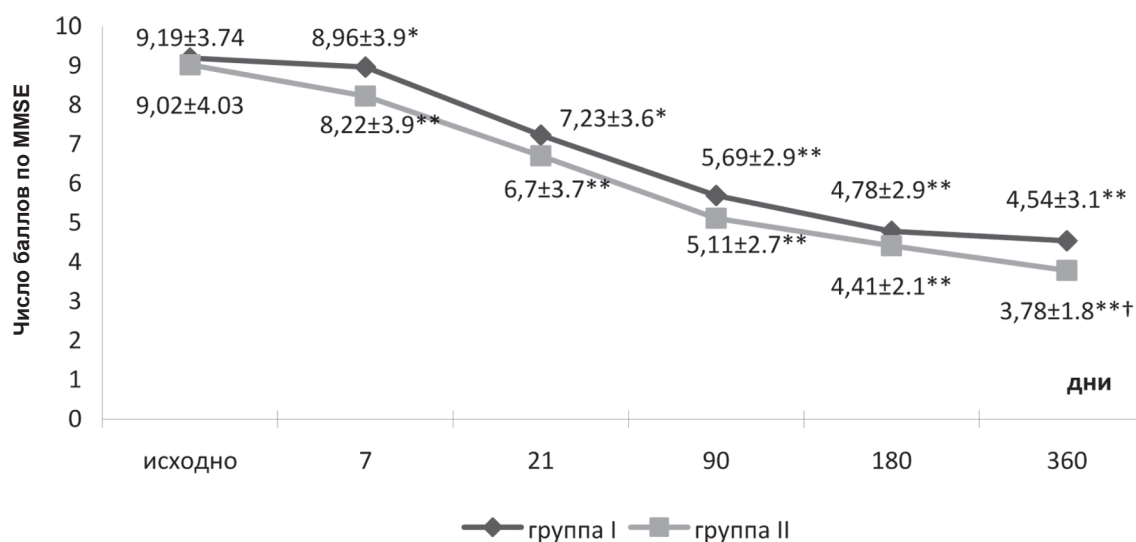


Рис. 6. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS (баллы); * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

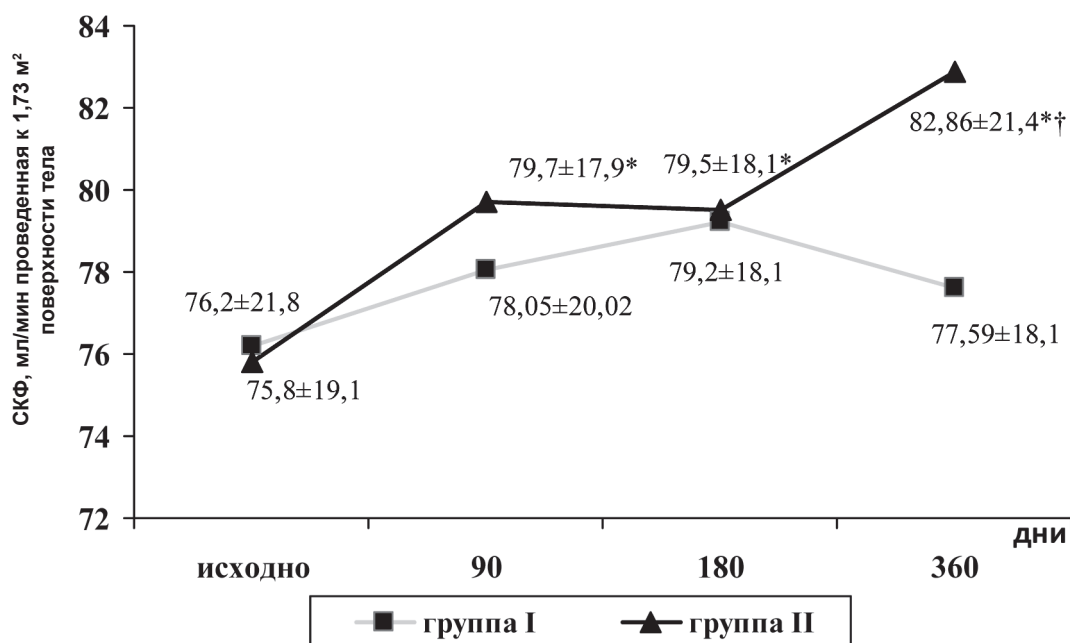


Рис. 7. Динамика скорости клубочковой фильтрации MDRD (мл/мин приведенная к 1,73 м² поверхности тела); * $p < 0,05$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Заклучение

У пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Установлено, что раннее назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией уже в периоде

реабилитации, приводит к выраженным позитивным сдвигам, которые заключаются в нормализации липидного спектра и более выраженном регрессе неврологического дефицита, по сравнению с пациентами, не получавшими статин. Кроме того, активная гиполипидемическая терапия сопровождается уменьшением проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного снижения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного

эндотелия, а также в улучшении функции почек в виде повышения СКФ. При этом зафиксированные к 90-му дню положительные характеристики нарастают в дальнейшем и статистически значимо отличаются от таковых у больных, не получавших симвастатин.

Полагаем, что достигнутые результаты определяются как воздействием примененного препарата из группы статинов (высокодозного Зокора-форте) на липидный обмен, так и, возможно даже в большей степени, его плеiotропными эффектами – прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию, антитромботическим и реопротекторным действием.

Литература

1. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
2. *Фонякин, А.В.* Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта. / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 2. – С.17–22.
3. *Исайкин, А.И.* Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта / А.И. Исайкин // *Трудный пациент* (Архив). – 2010. – № 4. – С. 21–25.
4. *Котова, О.В.* Профилактика инсультов: неучтенные возможности / О.В. Котова // *РМЖ*. – 2012. – № 10. – С. 514.
5. *Bonita, R.* Stroke prevention: a global perspective / R. Bonita; In: Norris J.W., Hachinsky V., eds. // *Stroke Prevention*. New York, NY: Oxford University Press. – 2001. – P. 259–274.
6. *World Health Organization (WHO).* The World Health Report. Geneva: WHO; 1999.
7. *American Heart Association.* 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2001.
8. *Bonita, R.* Epidemiology of stroke / R. Bonita // *Lancet*. – 1992. – № 339. – P. 342–344.
9. *Дамулин, И.В.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. / И.В. Дамулин [и др.]; под ред. Н.Н. Яхно // *Болезни нервной системы : руководство для врачей*. – М. : Медицина, 2005. – Т.1. – С. 231–302.
10. *Суслина, З.А.* Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы // *Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии»*, 27–29 апреля 2011 г., Судак (Украина) / З.А. Суслина. – Судак, 2011.
11. *Суслина, З.А.* Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова. – М. : Медицинская книга, 2005. – 248 с.
12. *Комиссарова, С.Д.* Состояние агрегации тромбоцитов в острой стадии ишемического инсульта / С.Д. Комиссарова [и др.] // *Медицина в Кузбассе*. – 2009. – № 10 – С.40.
13. *Коркушко, О.В.* Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // *Кровообращение и гемостаз*. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
14. *Затейщиков, Д.А.* Дисфункция – есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? : лекция / Д.А. Затейщиков – Кафедра кардиологии и общей терапии УНЦ МЦ УД Президента РФ. – Режим доступа: www.rusmedserv.com (5 дек. 2008).
15. *Агеев, Ф.Т.* Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // *Сердечная недостаточность*. – 2003. – № 1. – С. 22–25.
16. *Домашенко, М.А.* Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта : дисс. ... канд. мед. наук / М.А. Домашенко. – М., 2006. – 130 с.
17. *Дисфункция эндотелия.* Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003.
18. *Эндотелий.* Функция и дисфункция / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц. Гурович, С.Г. Шлейфер. – Б. : КРСУ, 2008. – С. 255–260.
19. *Хорева, М.А.* Прогностическое значение маркеров дисфункции эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.А. Хорева. – Иркутск, 2009. – 21 с.
20. *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association* // *American Stroke Association. Stroke*. – 2011. – № 42. – P. 227–276.
21. *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins // *Lancet*. – 2005. – № 366. – P. 1267–1278.
22. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.* Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – № 285. – P. 2486–2497.

23. *Amarenco, P.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – № 335. – P. 549–559.

24. *Bianco, M.* Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study / M. Bianco, F. Nombela, M. Castellanos [et al.] // Neurology. – 2007. – № 69. – P. 904–910.

25. *Amarenco, P.* Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis / P. Amarenco, J. Labreuche, P. Lavalle'e, P.-J. Touboul // Stroke. – 2004. – № 35. – P. 2902–2909.

26. *Fuentes, B.* Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome / B. Fuentes, P. Martínez-Sánchez, E. Díez-Tejedor // Cerebrovasc Dis. – 2009. – № 27. Suppl 1. – P. 126–133.

27. *Stead, L.G.* Statins in ischemic stroke: just low-density lipoprotein lowering or more? / L.G. Stead, L. Vaidyanathan, G. Kumar [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2009. – № 18. – P. 124–127.

28. *Волгина, Г.В.* Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью / Г.В. Волгина, Ю.В. Перепечных, Б.Т. Бикбов [и др.] //

Нефрология и диализ. – 2002. – № 4. – С. 252–259.

29. *Мухин, Н.А.* Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Тер. архив. – 2007. – № 6. – P. 5–10.

30. *Мовчан, Е.А.* Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек / Е.А. Мовчан // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Приложение 2. – С. 88–96.

31. *Головченко, Ю.И.* Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. По материалам XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», Судак, 2011 г. / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская [электронный ресурс] – Режим доступа. – URL <http://neurology.com.ua/2011/05/11/page,4,patogeneticheskie-osobennosti-lokalnoj-regulyacii-mozgovogo-krovoobrashheniya-pri-yendotelialnoj-disfunkcii.html>.

32. *Levey, A.S.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis [et al.] // Ann Intern Med. – 1999. – № 130. – P. 461–470.

33. *Hladovec, J.* Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.

А.Ю. Малыгин

e-mail: e-mail: doc_mal@rambler.ru

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЛЕЙКОПЛАКИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н.Д. Кубин, Е.С. Шпиленя

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

PATHOGENETIC APPROACH TO THE LEUKOPLAKIA BLADDER TREATMENT

N.D. Kubin, E.S. Shpilenya

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

© Н.Д. Кубин, Е.С. Шпиленя, 2013

Проведено патогенетическое лечение 42 пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря, включающее плазмокинетическую вапоризацию и комплексную послеоперационную терапию. Предлагаемый курс лечения лейкоплакии мочевого пузыря способствует снижению клинической симптоматики в 2–3 раза, увеличивает объем мочевого пузыря, а койко/день не превышает одних суток. Таким образом, плазмокинетическая вапоризация лейкоплакии мочевого пузыря в сочетании с курсом послеоперационной терапии является малоинвазивным, безопасным и высокоэффективным способом лечения хронического воспаления мочевого пузыря с участками плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия.

Ключевые слова: лейкоплакия мочевого пузыря, хроническое воспаление, кобляция, плазмокинетическая вапоризация, гликозоаминогликаны.

It is carried out the pathogenetic treatment of 42 patients with leukoplakia, including plasma kinetic vaporization and complex post-operative therapy. The proposed course of leukoplakia bladder treatment conduces to the decrease of clinical symptoms in 2-3 times, increases urinary bladder volume and stay in the ward doesn't exceed a day. Therefore, plasma kinetic vaporization of the leukoplakia of the bladder combined with the course of post-operative therapy is a minimally invasive, safe and highly effective treatment of the chronic inflammation of the urinary bladder with sites of squamous metaplasia of transitional epithelium.

Keywords: leukoplakia of the bladder, chronic inflammation, coblation, plasma kinetic vaporization, glycosaminoglycans.

Введение

Ежегодно диагноз «цистит» ставят 15–20 тыс. из 1 млн человек, причем в той или иной форме заболевание переносит каждая 4–5-я женщина [1, 2]. Частое рецидивирование цистита, присоединение урогенитальной флоры ведет к хронизации воспалительного процесса в мочевом пузыре, что затрудняет регенеративные процессы в уротелии и нередко приводит к развитию плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия (лейкоплакии). Лейкоплакия является наиболее распространенной гистологической формой хронического воспалительного процесса мочевого пузыря и выявляется у 50–82% больных, поступающих в клинику по поводу хронического рецидивирующего цистита [3]. Основное клиническое проявление заболевания – это стойкая дизурия, что приводит к резкому нарушению нормального ритма жизни, социальной дезадаптации, снижению физической, психической активности и работоспособности

[4, 5]. Многослойный плоский эпителий, образованный путем атипической цитодифференцировки, является неполноценным: отсутствует образование гликогена, возникает ороговение, что ведет к повышенной проницаемости, невозможности адаптивной перестройки уротелия при растяжении и адгезии уропатогенов [6]. На сегодняшний день не существует общепринятого алгоритма лечения лейкоплакии мочевого пузыря. Применяемые консервативные методы лечения, включающие курсы антибактериальной и противовоспалительной терапии, внутривезикулярные инстилляции приводят лишь к кратковременному эффекту и никак не влияют на состояние измененного эпителия и часто сопровождаются побочными эффектами [7, 8]. Хирургическая коррекция лейкоплакии (трансуретральная резекция, электрокоагуляция, лазерная абляция) в связи с анатомическими особенностями треугольника Льюто (отсутствие подслизистого слоя) ведет к значительному

повреждению стенки органа, длительному процессу восстановления, сопровождающемуся стойкой дизурией, и риску рецидива заболевания [9, 10].

Целью работы явилась оценка клинической эффективности и безопасности трансуретральной плазмокинетической вапоризации в лечении лейкоплакии мочевого пузыря.

Материалы и методы исследования

С сентября 2011 г. по декабрь 2012 г. в клинике им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова 42 пациенткам с диагнозом лейкоплакии мочевого пузыря была выполнена плазмокинетическая вапоризация измененной слизистой. Средний возраст больных составил 28,97 лет (от 21 до 53 лет). Оценивались жалобы, длительность заболевания, результаты и удовлетворенность ранее проведенным лечением. Диагноз устанавливался на основании данных цистоскопии, где в области шейки мочевого пузыря и треугольника Льюто определялся очаг белесоватого налета, четко отграниченный от неизменной слизистой, и подтвержден заключением гистологического исследования, при котором выявлена плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия.

Всем больным в предоперационном периоде проводилось комплексное обследование, включающее оценку жалоб с использованием опросника «Шкала симптомов тазовой боли, императивного учащенного мочеиспускания», заполнение дневника мочеиспускания, клинического анализа крови, общего и бактериологического исследования мочи, микроскопия мазка из цервикального канала и уретры, ПЦР-диагностика ИППП, урофлуометрия (MMS Solar Uro, Нидерланды), уретроцистоскопия с биопсией метаплазированной слизистой. Воспалительных изменений в анализах крови и

мочи, а также мазках из цервикального канала выявлено не было ни у одной пациентки. При исследовании мазков из уретры и цервикального канала методом ПЦР у 19 (45,2%) больных выявлены *Chlamidia trachomatis*, *M. Genitalium*, *U. urealyticum*.

Для проведения плазмокинетической вапоризации лейкоплакии мочевого пузыря использовались резектоскоп фирмы «Olympus» со специальным вапоротродом типа «кнопка» и электрохирургический блок UES 40 фирмы «Olympus», а также система эндоскопического контроля фирмы «Olympus».

Основным принципом плазмокинетической вапоризации является эффект коагуляции или контролируемой абляции. Эта технология использует радиочастотную энергию, подаваемую из специализированного электрохирургического генератора (100 кГц) по шнуру к активному электроду резектоскопа. При соприкосновении электрода с поверхностью ткани образуется облако ионизированного газа в виде неравновесной плазмы. Получаемый плазменный пучок формируется и поддерживается при низком напряжении всего 100–300 Вт, что ведет к снижению общего термального эффекта (менее 70°C против 300–400°C при обычной трансуретральной резекции) и глубины проникновения заряженных ионов от 50 до 100 мкм (при толщине нормального уротелия 200 мкм) (рис.).

Все это позволяет произвести вапоризацию ограниченного участка ткани с минимальным повреждением окружающих структур, что способствует быстрой регенерации слизистой и препятствует образованию грубого послеоперационного рубца.

После обработки наружных половых органов раствором антисептика под внутривенной анестезией в мочевой пузырь по уретре заводился резектоскоп. Полость органа заполнялась 250–



Особенности плазмокинетической вапоризации электродом типа «кнопка»

300 мл 0,9% р-ра NaCl. После визуализации участка лейкоплакии к ней подводился электрод. Режим работы коагуляция мощность 120 Вт в основной зоне и 100 Вт в области шейки мочевого пузыря. За счет достаточной площади рабочей поверхности вапортрода коагуляция проводилась 3–7 касаниями, что снижало время операции до 5–10 минут. После завершения коагуляции установка катетера в мочевой пузырь не требовалась. В послеоперационном периоде всем пациенткам в обязательном порядке назначалась антибиотикотерапия, курс внутрипузырных инстилляций донаторами гликозаминогликанов (гепарин, гиалуроновая кислота) и симптоматическое лечение. Пребывание в стационаре не превышало одних суток.

Результаты и их обсуждение

При контрольном обследовании через неделю после проведенной плазмокинетической вапоризации мочевого пузыря 37 (88,1%) пациенток активных жалоб не предъявляли. Мочеиспускание было свободным и безболезненным. У 5 (11,9%) пациенток отмечалось умеренно болезненное мочеиспускание и незначительные тянущие боли внизу живота.

При контрольном обследовании через 4 недели после проведенного лечения клиническое улучшение отметили 42 (100%) пациентки, из них 35 (83,3%) не предъявляли жалоб. На фоне проведенного курса лечения было достигнуто стойкое улучшение показателей обследования субъективного состояния пациентов (табл.).

При анализе результатов контрольного заполнения опросника «Шкала симптомов тазовой боли, императивного учащенного мочеиспускания» отмечено уменьшение выраженности болевого симптома в надлонной области и уретре, императивных позывов при мочеиспускании, диспареунии. Снижение частоты мочеиспусканий в дневное и ночное время замечено во всех

наблюдениях. Достоверное уменьшение среднего количества суточных мочеиспусканий отмечалось с $11,5 \pm 2,7$ до $6,4 \pm 1,8$ ($p < 0,05$). Среднеэффективный объем мочевого пузыря вырос на 87 мл (42,3%) ($p < 0,05$). У 6 (14%) пациенток на протяжении 1–2 недель после операции отмечались единичные кратковременные эпизоды макрогемматурии и боли в надлобковой области.

При контрольном цистоскопическом исследовании через 4 недели после операции слизистая мочевого пузыря светлая, без признаков струпа и грубых рубцовых изменений в 39 (92,8%) случаев. У 3 (7,2%) пациенток цистоскопическая картина соответствовала подострому воспалению (отек, умеренная гиперемия), был назначен дополнительный курс антибактериальной и противовоспалительной терапии. Данные дневников мочеиспускания через 3 месяца после курса лечения показали сохранение клинического результата.

Заключение

Применение плазмокинетической вапоризации позволяет добиться полной девитализации измененной слизистой мочевого пузыря с минимальным воздействием на нижележащие и окружающие ткани. Проводимый в послеоперационном периоде курс антибактериальной терапии ведет к эрадикации микроорганизмов и препятствует возникновению нового воспаления. Использование аналогов гликозаминогликанов создает защитную оболочку над послеоперационной областью, что снижает возможность адгезии уропатогенов и не дает проникать компонентам мочи в слизистую, что ускоряет регенеративные процессы. Предлагаемый курс лечения лейкоплакии мочевого пузыря способствует снижению симптоматики в 2–3 раза, увеличивает объем мочевого пузыря в 2 раза, при этом койко/день не превышает одних суток.

Динамика средних значений клинических симптомов до и после плазмокинетической вапоризации лейкоплакии мочевого пузыря

Показатель	До лечения	Через 4 нед. после лечения
«Шкала симптомов тазовой боли, императивного учащенного мочеиспускания»	$19,1 \pm 2,8$	$6,5 \pm 3,5$
Количество мочеиспусканий (24 ч)	$11,5 \pm 2,7$	$6,4 \pm 1,8^*$
Количество ночных мочеиспусканий	$2,2 \pm 1,5$	$0,9 \pm 0,8^*$
Среднеэффективный объем мочевого пузыря, мл	119 ± 29	$206 \pm 20^*$

* – различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$).

Таким образом, плазмокинетическая вапоризация лейкоплакии мочевого пузыря в сочетании с курсом послеоперационной терапии является малоинвазивным, безопасным и высокоэффективным способом лечения хронического воспаления мочевого пузыря с участками плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия.

Литература

1. Лоран, О.Б. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения / О.Б. Лоран [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – С. 34.
2. Naber, K.G. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy / K.G. Naber [et al.] // Eur. Urol. – 2008. – N 54. – P. 1164–1178.
3. Царева, А.В. Оптимизация методов лечения хронического цистита с лейкоплакией мочевого пузыря у женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Царева. – Томск, 2010. – 27 с.
4. Неймарк, А.И. Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство / А.И. Неймарк [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 256.
5. Noll-Hussong, M. The subject, its biology, and the chronic recurrent cystitis [Electronic resource] / Noll-Hussong M. [et al.] // Case Rep Psychiatry. URL: <http://www.hindawi.com/crim/psychiatry/2012/601705/> (дата обращения: 17.09.2012).
6. Parsons, C.L. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling / C.L. Parsons // Urology. – 2003. – N. 62. – P. 976–982.
7. Возианов, А.Ф. Предрак и ранние формы рака мочевого пузыря / А.Ф. Возианов. – Киев : Здоров'я, 1994. – С. 125.
8. Лоран, О.Б. Лейкоплакия мочевого пузыря как причина стойкой дизурии [Электронный ресурс] / О.Б. Лоран [и др.] // Медицинский совет. – 2009. – N 1. URL: <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/urology/detail.php?ID=30410> (дата обращения: 6.11.2012).
9. Неймарк, Б.А. Новые подходы к лечению хронических циститов у женщин / Б.А. Неймарк [и др.] // Материалы научно-практической конференции урологов Западной Сибири. – Белокуриха, 2003. – С. 98–100.
10. Costantini, E. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser / E. Costantini [et al.] // Urol Int. – 2006. – N 76 (2). – P. 134–138.

Н.Д. Кубин

e-mail: nikita.kubin@spbmapo.ru

ИНТЕГРАТИВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЮНОШЕЙ С СИНДРОМОМ АЛКОГОЛЬНОЙ И НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

О.А. Бутова, Е.С. Кузнецова

Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

THE INTEGRATIVE ACTIVITY OF NEURONS IN THE BRAIN OF MEN WITH SYNDROME ALCOHOL AND DRUG ADDICTION

O.A. Butova, E. S. Kuznetsova

North-Caucasian Federal University, Stavropol, Russia

© О.А. Бутова, Е.С. Кузнецова, 2013

Выявлены изменения биоэлектрической активности нейронов головного мозга, максимально выраженные у юношей с синдромом алкогольной зависимости. В плане функционально-локализационных аспектов электроэнцефалографическим методом установлено максимальное представительство альфа-, бета-, тета- и дельта-ритмов в лобных отведениях справа и слева и теменно-височном отведении слева. Усиленное генерирование частот бета-диапазона у юношей с синдромом алкогольной зависимости, возможно, обусловлено патологически усиленным возбуждением в дофамин-мезолимбических структурах мозга и является следствием гиперактивности данных структур, относящихся к восходящей активирующей системе мозга. Кроме того, отсутствие нормального альфа-ритма лучше всего выраженного в затылочных областях, выявленное смещение его в лобные области мозга у юношей с синдромом алкогольной зависимости, наличие патологических медленных волн указывают на снижение функциональной активности нейронов указанных областей головного мозга.

Ключевые слова: юношеский период онтогенеза, алкоголики, наркоманы, биоэлектрическая активность нейронов, ритмы электроэнцефалограммы.

The changes of bioelectrical activity of neurons in the brain, the most pronounced in young men with alcohol dependence syndrome. In terms of functional localization aspects electroencephalographic method established maximum representation of the alpha, beta, theta and delta rhythms in frontal derivations, right and left, and parietal-temporal abduction left. Empowered generation beta frequency band of boys with alcohol dependence syndrome may be due to pathologically enhanced excitation in dopamine mesolimbic brain structures and is the result of over activity of these structures related to the ascending activating system of the brain. Besides the absence of the normal alpha rhythm, is best expressed in the occipital areas, revealed its displacement in the frontal areas of the brain in young men with alcohol dependence syndrome, pathological slow waves show a decrease in the functional activity of neurons in these regions of the brain.

Key words: ontogenesis junior period, alcoholic, dope fiend, neurons bioelectric activity, electroencephalogram rhythms.

Введение

Одной из актуальных проблем современной физиологии и профилактической медицины является всестороннее исследование механизмов формирования адаптивных и дезадаптивных реакций нейронов головного мозга у лиц с синдромом алкогольной и наркотической зависимости. По данным ВОЗ, распространенность алкоголизма характеризует 1,7% населения. В России, по данным наркологических диспансеров, распространенность алкоголизма и наркоманий превышает 1,5%. При этом в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа лиц с алкогольной и наркотической зависимо-

стью (Гофман Ф.Г., 2006), особенно в подростковом и юношеском возрасте. Учитывая научную и социальную значимость проблемы, целью настоящего исследования являлась оценка интегративной деятельности нейронов головного мозга юношей с синдромом алкогольной и наркотической зависимости с учетом уровня трансаминаз.

Материалы и методы исследования

В соответствии с разработанной программой исследований проведен анализ электроэнцефалографических параметров 42 юношей с синдромом наркотической и 42 юношей –

с синдромом алкогольной зависимости. Средний стаж зависимости от алкоголя составил $4,2 \pm 0,3$ лет, от наркотиков опиоидной природы $3,5 \pm 0,02$ лет. Все юноши приняли участие в исследовании после прохождения реабилитации в Ставропольском краевом наркологическом диспансере. Схема реабилитации включала в себя курс лечения длительностью 14 дней, в который входила дезинтоксикационная терапия, психотерапия и физиопроцедуры. Таким образом, юноши с алкогольной и наркотической зависимостью находились в одних условиях, что соответствует требованиям физиологических исследований. С целью исследования электроэнцефалографических ритмов использовался электроэнцефалограф «Нейровизор» 24-канальный ООО «Нейроботикс», системы «Нейрокортис-про» с программным обеспечением «Биосенс». Анализу подвергались безартефактные отрезки электроэнцефалограммы (ЭЭГ), полученные с применением Международной схемы расположения электродов «10-20» в стандартных отведениях. Запись осуществлялась монополярно в полосе пропускания 0–70 Гц – с использованием режекторного фильтра, настроенного на частоту 50 Гц. При обработке полученных результатов использовалась программа анализа мощности спектра биоэлектрических ритмов с применением быстрого преобразования Фурье. Кинетическим методом в крови юношей определяли содержание аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Обработка материала осуществлялась с использованием компьютерных программ STATISTICA 99 Edition, STATGRAPHICS Plus 6.0 в формате Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Одним из показателей, существенно изменяющимся в зависимости от функционального состояния индивида, является частота альфа-ритма. Анализируя среднечастотный альфа-ритм, отмечаем, что у юношей с синдромом алкогольной зависимости альфа-ритм максимально выражен в лобных областях Fp1, Fp2 ($7,98 \pm 0,36$; $7,68 \pm 0,33$ мкВ) и в P7 – теменно-височной области слева ($7,68 \pm 0,28$ мкВ). У юношей с синдромом наркотической зависимости альфа-ритм представлен максимально в затылочных областях O1, O2 ($4,70 \pm 0,39$; $4,50 \pm 0,34$ мкВ), а также в лобных областях ($4,46 \pm 0,42$; $4,36 \pm 0,36$ мкВ) и в теменно-височной области слева ($4,33 \pm 0,36$ мкВ). В нормальном состоянии альфа-ритм лучше всего выражен в затылочных областях

(Зенков Л.Р., 2004). У лиц же с алкогольной зависимостью от затылочных областей по направлению кпереди амплитуда уменьшается. Известно, что альфа-ритм связывает все области мозга друг с другом, генерируется ядрами таламуса и обусловлен таламокортикальными связями. Снижение представленности альфа-ритма во всех областях коры связано с уменьшением влияния таламуса. Указанное свидетельствует об ухудшении функционального состояния нейронов коры головного мозга и происходит, по-видимому, в связи с ослаблением адаптационных резервов. Анализируя низкоамплитудные дельта- и тета-ритмы, отмечаем, что у лиц с алкогольной и с наркотической зависимостью в лобно-теменной, теменно-височной, теменно-затылочной областях головного мозга увеличена активность тета- и дельта-ритмов, являющихся патологическими. Максимально выражена активность этих ритмов в лобно-теменной области головного мозга, что обусловлено хроническим стрессом. У лиц с алкогольной зависимостью патологический тета-ритм преобладает в лобно-теменных областях ($12,06 \pm 0,59$; $11,52 \pm 0,51$ мкВ) и в P7 – теменно-височной области слева ($9,91 \pm 0,42$ мкВ), дельта-ритм – в лобно-теменных ($25,17 \pm 1,65$; $23,52 \pm 1,43$ мкВ) и в P7 – теменно-височной области слева ($19,21 \pm 1,25$ мкВ). У лиц с наркотической зависимостью дельта-ритм максимально представлен в лобных областях ($9,80 \pm 0,50$; $8,99 \pm 0,35$ мкВ), а тета-ритм также максимально выражен в лобно-теменных областях ($7,55 \pm 1,08$; $6,50 \pm 0,58$ мкВ). Дельта-ритм генерируется самими нейронами и возникает как при глубоком естественном сне, так и при наркотическом. Как и дельта-, колебания тета-диапазона могут отражать локальную или диффузную церебральную дисфункцию, и увеличение их представленности является частым признаком патологии диэнцефально-стволовых структур головного мозга, что указывает на снижение уровня функциональной активности мозга, выявляет наличие хронического стресса, неуравновешенный характер, агрессивные и психопатические черты личности, ведущие к затрудненной социальной адаптации. Вместе с тем, анализируя представительство гамма-ритма, отмечаем, что у лиц с алкогольной и наркотической зависимостью его представительство достоверно снижено во всех исследуемых областях головного мозга, это указывает на снижение способности к запоминанию информации и емкостных памятных следов. С физиологической точки зрения, это

оправданно, поскольку усиление гамма-ритма наблюдается при решении задач, требующих максимально сосредоточенного внимания. Кроме того, считается, что гамма-ритм отражает пейсмекерные колебания в нейронах, активирующихся системой ретикулярной формации. Изменения в большей степени характеризуют гамма-ритм лиц с алкогольной зависимостью. Максимально гамма-ритм выражен в лобных областях ($2,63 \pm 0,17$; $2,44 \pm 0,15$ мкВ) и в P7 – теменно-височной области слева ($2,11 \pm 0,13$ мкВ). Анализируя представительство бета ритмов отмечаем, что бета-1-ритм у лиц с синдромом алкогольной зависимости имеет максимальное представительство в лобно-теменных областях ($6,24 \pm 0,34$; $5,86 \pm 0,30$ мкВ) и в P7 – теменно-височной области слева ($5,46 \pm 0,24$). Бета-2-ритм также у лиц с синдромом алкогольной зависимости максимально выражен в лобно-теменных областях ($2,91 \pm 0,18$; $2,71 \pm 0,16$ мкВ) и в P7 – теменно-височной области слева ($2,39 \pm 0,13$ мкВ). У лиц же с наркотической активностью картина выраженности бета ритма немного другая. Так, бета-1-ритм максимально выражен в лобных областях ($3,59 \pm 0,32$; $3,50 \pm 0,31$ мкВ), и бета-2-ритм тоже максимально выражен в лобно-теменных областях ($1,18 \pm 0,12$; $1,13 \pm 0,08$ мкВ). В нормальном состоянии бета-ритм лучше всего представлен в областях предцентральной извилины (Зенков Л.Р., 2004), т.е. в Fz (бета-1 и бета-2 минимальны ($1,70 \pm 0,04$; $0,43 \pm 0,09$; $0,57 \pm 0,02$ мкВ) и связан с соматическими, сенсорными двигательными механизмами. Поскольку бета-ритм отражает реакцию на двигательную активизацию и тактильную стимуляцию, то справедливо предположить, что именно эта реакция и снижена у лиц с алкогольной и наркоманической активностью. После проведенного анализа биоэлектрической активности нейронов головного мозга закономерна характеристика изменения уровней трансаминаз в периферической крови лиц с алкогольной и наркотической зависимостью. Так, у лиц с наркотической зависимостью уровень аланинаминотрансферазы $34,7 \pm 1,8$, а уровень аспартатаминотрансферазы $44,5 \pm 2,6$; у лиц с алкогольной зависимостью АЛТ $50,0 \pm 3,1$ и АСТ $58,9 \pm 3,7$ соответственно. Отсюда следует, что уровень АЛТ и АСТ достоверно увеличен в крови юношей с алкогольной и наркотической зависимостью. Поскольку повышение активности АСТ и АЛТ отмечено при ряде патологических процессов, в которые вовлечена печень, полагаем, что при приеме алкоголя и наркотиков в большей мере нарушена функция гепатоцитов.

Заключение

Оценивая в целом электроэнцефалографические данные, полагаем, что и у юношей с алкогольной, и у юношей с наркотической зависимостью установлена функционально-локализационная характеристика ритмов ЭЭГ. Так, максимальное представительство альфа-, бета-, тета- и дельта-ритмов выявлено в лобных отведениях справа и слева и в теменно-височном отведении слева. С учетом известных фактов, что функция лобных долей связана с организацией произвольных движений, двигательных механизмов речи, регуляцией сложных форм поведения, процессов мышления, выявление не свойственного этой области доминирующего альфа-ритма у лиц с алкогольной и наркотической зависимостью указывает на дезадаптивные реакции нейронов этой области мозга. Поскольку бета-ритм связан с соматическими, сенсорными двигательными корковыми механизмами и отражает двигательную активацию, постольку его максимальное представительство в лобной области и минимальное – в центрально-лобном отведении, где он чаще всего регистрируется, характеризует снижением функциональной активности нейронов этих областей головного мозга. Кроме того, имеются данные электрофизиологических исследований, указывающие на то, что лобные доли мозга играют важную роль в возникновении и сохранении активных состояний мозговой коры и связанных с ними форм активного поведения. Усиленное генерирование частот бета-диапазона у юношей с синдромом алкогольной зависимости, возможно, обусловлено патологически усиленным возбуждением в дофамин-мезолимбических структурах мозга и является следствием гиперактивности данных структур, относящихся к восходящей активирующей системе мозга. Кроме того, отсутствие нормального альфа-ритма, лучше всего выраженного в затылочных областях, выявленное смещение его в лобные области мозга у юношей с синдромом алкогольной зависимости, наличие патологических медленных волн указывают на снижение функциональной активности нейронов указанных областей головного мозга. Максимально выраженные изменения биоэлектрической активности нейронов головного мозга у юношей с синдромом алкогольной зависимости, возможно, обусловлены достоверно более высокими уровнями трансаминаз крови.

Показатели мощности

Ритм	Группа	Fp1	Fp2	F3	F4	C3	C4	P3	P4
дельта	1	9,80±0,50	8,99±0,35	3,09±0,24	3,16±0,29	2,19±0,18	2,12±0,20	3,48±0,43	3,88±0,77
	2	25,17±1,65	23,52±1,43	7,47±0,61	6,30±0,34	6,15±0,40	4,31±0,19	11,85±0,82	7,78±0,40
P		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
тета	1	7,55±1,08	6,50±0,58	3,27±0,28	3,36±0,30	2,64±0,24	2,47±0,27	3,95±0,32	4,29±0,70
	2	12,06±0,59	11,52±0,51	4,94±0,25	4,29±0,15	4,15±0,17	3,21±0,10	7,41±0,32	5,34±0,14
P		<0,001	<0,001	<0,001	<0,02	<0,001	<0,05	<0,001	>0,1
альфа	1	4,46±0,42	4,26±0,36	2,79±0,78	2,69±0,31	2,30±0,25	2,12±0,20	3,70±0,35	3,96±0,51
	2	7,98±0,36	7,68±0,33	4,01±0,21	3,94±0,24	3,36±0,14	3,02±0,17	6,87±0,27	5,68±0,19
P		<0,01	<0,002	<0,002	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001
Бета-1	1	3,59±0,32	3,50±0,31	2,18±0,25	2,09±0,28	1,73±0,21	1,65±0,24	2,40±0,22	2,62±0,30
	2	6,24±0,34	5,86±0,30	2,49±0,13	2,38±0,08	2,20±0,11	1,76±0,05	4,10±0,19	3,08±0,10
P		>0,1	<0,02	<0,001	<0,02	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001
Бета-2	1	1,18±0,12	1,13±0,08	0,59±0,04	0,59±0,05	0,45±0,03	0,42±0,04	0,63±0,05	0,75±0,11
	2	2,91±0,18	2,71±0,16	0,96±0,07	0,90±0,04	0,85±0,06	0,62±0,02	1,62±0,10	1,10±0,05
P		<0,002	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,001	>0,05
гамма	1	0,87±0,13	0,84±0,09	0,35±0,02	0,36±0,03	0,27±0,02	0,25±0,02	0,41±0,03	0,49±0,10
	2	2,63±0,17	2,44±0,15	0,79±0,07	0,71±0,04	0,69±0,05	0,47±0,02	1,37±0,09	0,89±0,05
P		>0,05	<0,002	>0,1	<0,05	>0,1	<0,05	>0,05	<0,001

Примечание: 1 группа – юноши с синдромом наркотической зависимости;

2 группа – юноши с синдромом алкогольной зависимости;

P – уровень достоверности между 1 и 2 группами;

Fp, F – лобные отведения электродов (Fp1, Fp2 – лобные;

F3, F4 – центрально-лобные, F7, F8 – лобно-боковые, Fz – центральный лобный);

C – теменные отведения электродов (C3, C4 – центрально-теменные);

P – теменно-затылочные отведения электродов (P3, P4, – теменно-затылочные;

P7, P8 – теменно-височные, Pz – центральный теменно-затылочный);

O – затылочные отведения электродов (O1, O2 – затылочные);

T – височные отведения электродов (T7, T8 – теменно-височные)

ритмов ЭЭГ юношей (Мкв)

O1	O2	F7	F8	T7	T8	P7	P8	Fz	Pz
4,78±0,40	4,41±0,30	5,02±0,56	4,12±0,39	4,31±0,55	3,29±0,36	4,62±0,30	4,56±0,35	2,21±0,44	3,04±0,34
12,14±0,74	12,01±0,72	19,41±1,53	13,45±1,05	15,49±1,03	10,73±0,76	19,21±1,25	11,75±0,80	3,89±0,12	6,08±0,26
<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
5,02±0,30	4,80±0,29	4,66±0,35	4,18±0,32	4,15±0,31	3,61±0,46	5,08±0,24	4,87±0,36	2,50±0,50	3,35±0,32
7,33±0,26	7,52±0,24	9,57±0,53	7,03±0,39	8,11±0,36	5,93±0,29	9,91±0,42	6,87±0,30	3,36±0,09	4,46±0,10
<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	<0,001	<0,002	>0,1	<0,01
4,70±0,39	4,50±0,34	3,54±0,33	3,35±0,31	3,41±0,28	3,08±0,39	4,33±0,36	4,17±0,38	2,14±0,46	3,14±0,33
6,85±0,24	6,83±0,25	6,76±0,31	5,61±0,31	6,04±0,24	5,12±0,27	7,68±0,28	6,28±0,30	3,19±0,19	4,78±0,15
<0,002	<0,01	<0,002	>0,05	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001	>0,1	>0,05
3,38±0,23	3,26±0,23	2,78±0,27	2,65±0,31	2,69±0,26	2,32±0,35	3,13±0,26	2,97±0,28	1,73±0,41	2,09±0,20
4,13±0,16	4,26±0,16	5,20±0,30	4,10±0,23	4,61±0,22	3,48±0,17	5,46±0,24	4,11±0,17	1,70±0,04	2,52±0,07
<0,01	>0,1	<0,01	>0,1	<0,02	>0,1	<0,01	<0,001	<0,01	>0,1
1,13±0,14	1,12±0,13	0,81±0,05	0,73±0,06	0,78±0,08	0,60±0,07	0,90±0,11	0,83±0,08	0,43±0,09	0,65±0,07
1,65±0,09	1,69±0,09	2,36±0,16	1,79±0,12	2,05±0,12	1,45±0,09	2,39±0,13	1,67±0,09	0,57±0,02	0,86±0,03
>0,1	<0,05	<0,002	<0,002	>0,1	<0,01	>0,1	>0,05	>0,1	<0,05
0,65±0,05	0,62±0,82	0,53m±0,02	0,46±0,03	0,50±0,05	0,39±0,04	0,57±0,04	0,53±0,04	0,26±0,05	0,39±0,04
1,38±0,08	1,38±0,08	2,09±0,16	1,51±0,11	1,75±0,11	1,21±0,08	2,11±0,13	1,36±0,08	0,42±0,01	0,70±0,03
<0,002	<0,001	<0,05	<0,001	<0,002	<0,001	<0,002	>0,05	>0,1	<0,01

Повышенные уровни трансаминаз в крови юношей с алкогольной зависимостью – аланинаминотрансферазы в 1,4 раза, аспартатаминотрансферазы в 1,3 раза – указывают на большую степень нарушения функций гепатоцитов при алкогольной зависимости. Биотрансформация этанола в основном происходит в печени. В пересчете на чистый этанол порог токсичности для печени составляет 90 г в сутки. Даже при однократном злоупотреблении алкоголя могут наблюдаться явления транзиторного некроза гепатоцитов. При хроническом алкоголизме повышаются уровни таких печеночных ферментов, как АЛТ и АСТ. Для предциррозных стадий характерно преобладание АСТ над АЛТ, что выявлено в исследовании. Так, уровень АСТ в крови юношей с синдромом алкогольной зависимости – $58,9 \pm 3,7$ ед/л, а уровень АЛТ – $50,0 \pm 3,1$ ед/л. Вероятно, патология гепатоцитов обуславливает печеночную алкогольную энцефалопатию, проявляющуюся в изменении интегративной деятельности нейронов головного мозга.

Литература

1. *Бутова, О.А.* Особенности формирования биоэлектрической активности нейронов головного мозга военнослужащих Ставропольского гарнизона а аспекте адаптации / О.А. Бутова, Е.А. Гришко // Вестник Ставропольского государственного университета. – Ставрополь : Изд-во СГУ, 2009. – Вып. 63 (4). – С. 235–241.
2. *Бутова, О.А.* Биоэлектрическая активность мозга военнослужащих по контракту десантно-штурмового полка Ставропольского гарнизона с учетом морфологической типологии / О.А. Бутова, Е.А. Гришко, Е.С. Федорова. – СПб.: СПбМАПО, 2010. – Т. 2. – № 3. – С. 31–35
3. *Зенков, Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л.Р. Зенков. – М. : МЕДпресс-информ», 2004. – 368 с.
4. *Гофман, А.Г.* Клиническая наркология / А.Г. Гофман. – М., 2006. – 215 с.
5. *Колчев, С.А.* Патогенетические особенности дефекты у больных шизофренией с синдромом зависимости от алкоголя / С.А. Колчев, С.В. Литвинцев // Психиатрия. – 2012. – Т. 13. – С. 68–78.
6. *Рабаданова, А.И.* Функциональное состояние героинзависимых лиц в условиях абстинентного синдрома и в постабстинентный период : автореф. ... дисс. канд. биол. наук / А.И. Рабаданова. – Махачкала, 2008. – 22 с.

Е.С. Кузнецова
Адрес в редакции

ЭСКАЛАЦИОННАЯ И ДЕЭСКАЛАЦИОННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ С ПОЗИЦИИ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

Н.В. Захарова ¹, Д.С. Медведев ²

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

² Медсанчасть «Северсталь», Череповец, Россия

PHARMACOECONOMICS OF ESCALATION AND DE-ESCALATION STRATEGIES TO ANTIBIOTIC THERAPY OF INFECTION DUE TO THERMAL INJURY

N.V. Zakharova ¹, D.S. Medvedev ²

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

² Medsanchast «Severstal», Cherepovets, Russia.

© Н.В. Захарова, Д.С. Медведев, 2013

Применение деэскалационной стратегии антимикробной терапии, по сравнению со стандартными подходами к применению антибиотиков при инфекционных осложнениях тяжелой термической травмы, уменьшает расходы на лечение и снижает летальность в стационаре.

Ключевые слова: деэскалация, ожоги, фармакоэкономика, анализ «затраты – эффективность».

Using the de-escalation strategy to antibiotic therapy of infectious complications due to thermal burns, significantly decreases fatality rate. De-escalation proves to be cost-efficient treatment at the same time.

Key words: de-escalation, burns, pharmacoeconomics, CEA.

По данным ВОЗ, термическая травма входит в список 15 ведущих причин смерти в возрасте от 5 до 29 лет [1]. Инфекционные осложнения термических ожогов являются основной причиной внутрибольничной летальности у данных пациентов. Непосредственно после ожоговой травмы поверхность кожи стерильна в течение 24–48 ч, затем происходит колонизация микроорганизмами. Этап колонизации открытых ожоговых ран завершается к концу первой недели после получения ожога [2]. Пациенты с термическими ожогами даже при отсутствии термоингаляционной травмы входят в группу риска развития пневмонии. При глубоких ожогах более 40% поверхности тела пневмония возникает у 65% больных с летальностью 40% [3, 4]. Причинами высокой летальности в случаях развития нозокомиальной пневмонии являются нерациональный выбор антимикробного препарата, предшествующая антибиотикотерапия и задержка с началом терапии [5–7].

Деэскалация – стратегия, нацеленная на избежание избыточного применения антибиотиков, и в то же время гарантирующая адекватную терапию пациентов с нозокомиальными инфекциями. Данная стратегия состоит из двух этапов. Первый этап – «агрессивное» эмпири-

ческое назначение антимикробных препаратов широкого спектра действия, перекрывающих всех предполагаемых патогенов. Второй этап – переход на антимикробную терапию препаратами более узкого спектра действия или отмена антибактериальной терапии, основываясь на оценке клинической и микробиологической эффективности и результатах микробиологических исследований.

В исследованиях J.L. Trouillet с соавторами показал, что деэскалационный режим терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) перекрывает весь возможный антибактериальный спектр, включая наиболее проблемные микроорганизмы: золотистый стафилококк, нечувствительный к метициллину (MRSA), синегнойную палочку (*P. aeruginosa*), ацинетобактер (*Acinetobacter spp.*) [8]. При сравнении эффективности традиционной эмпирической антимикробной терапии ВАП с деэскалационной терапией показано снижение летальности при применении деэскалационного подхода [9]. Кроме того, внедрение такого подхода выявило определенные экономические преимущества [10–13].

Несмотря на доказанные преимущества деэскалационного подхода при лечении нозокомиальной пневмонии и принятые рекомендации,

включающие карбапенемы в качестве стартовой терапии при ожоговой травме, такой подход еще не является рутинным [16, 17]. Целесообразность деэскалационного режима антимикробной терапии в лечении инфекционных осложнений ожоговой травмы с позиции фармакоэкономики не оценивалась.

Цель исследования: оценить частоту развития нозокомиальной пневмонии, летальность, длительность пребывания в стационаре, прямые затраты на лечение при применении эскалационной и деэскалационной стратегии проведения антибактериальной терапии инфекционных осложнений термических ожогов.

Материалы и методы

Проспективное клиническое исследование с ретроспективной контрольной группой. Критерии включения: термический ожог 20–70% от общей поверхности тела, с наличием глубоких ожогов (ШБ–IV степени) 20% и более от общей поверхности тела с наличием инфекционных осложнений ожоговой болезни: инфекция ожоговых ран, пневмония, сепсис.

В контрольную группу включены 40 пациентов, получавших традиционно применяемую для этой категории больных эскалационную антибактериальную терапию (группа 1). Набор пациентов осуществлялся путем ретроспективной оценки историй болезни пациентов в соответствии с критериями включения. Показаниями к назначению антимикробной терапии были:

1. Клинические признаки инфекции ожоговой раны, согласно J.P. Heggers и M.C. Robson [14], (табл. 1).
2. Пневмония, подтвержденная рентгенологически.
3. Сепсис, определенный по критериям ACCP/SCCM [15].

Стартовая системная антибактериальная терапия проводилась одним из рутинно назначаемых препаратов в суточной дозе: оксациллин 4–6 г в/в, амоксициллин/клавуланат 3,6 г в/в или цефтриаксон 2 г в/в. При предполагаемой псевдомонадной инфекции схему дополняли амикацином из расчета 15 мг/кг в/в один раз в сутки. При необходимости проводилась коррекция дозы препаратов. Смена антибактериальной терапии производилась по результатам данных микробиологического исследования раневого отделяемого, мокроты или крови.

Пациенты второй (исследуемой) группы получали деэскалационную терапию. В соответствии с критериями включения в группу отобраны 37 пациентов (группа 2). Осуществлялось проспективное наблюдение. Стартовая системная антибактериальная терапия включала суточные дозы ванкомицина 15 мг/кг в/в в сочетании с меропенемом 3 г в/в. Данная комбинация препаратов назначалась эмпирически всем пациентам группы 2 при наличии признаков инфекции ожоговых ран, пневмонии или сепсисе. Деэскалация проводилась на основании результатов микробиологического исследования. Длительность и смена схем определялась клинико-микробиологической целесообразностью.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим показателям. По тяжести состояния (проценту общей площади ожогов и глубоких ожогов) больные достоверно не различались (табл. 2).

Тяжесть состояния, определенная в день поступления по шкале APACHE II и по модифицированному индексу термического поражения (МИТП) были сопоставимы в обеих группах (табл. 3).

Таблица 1

Местные признаки инфекции ожоговой раны

Очаговое или распространенное изменение окраски раны до темно-коричневого или черного цвета
Раннее отторжение струпа
Углубление некроза
Отек с гиперемией или цианозом окружающих тканей
Гангренозная эритема
Зеленый пигмент, видимый в подкожном жире
Кровоточивость или обесцвеченность грануляций
Микроабсцессы в струпе и подкожно-жировой клетчатке

Таблица 2

Общая распространенность ожогов и распространенность глубоких ожогов

Группы больных	Общий процент ожогов от общей поверхности тела, %	Процент глубоких ожогов от общей поверхности тела, %
Группа 1	38,6±15,75	30,70±13,28
Группа 2	43,54±13,57	28,22±12,94

Таблица 3

Оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II и МИТП

Группы больных	АРАСНЕ II	МИТП
Группа 1	8,8±4,56	139,25±55,15
Группа 2	7,03±4,02	145,27±55,64

Ведущую роль в развитии инфекционных осложнений играли 3 микроорганизма: полирезистентная *P. aeruginosa*, выделена у 80% пациентов группы 1 и у 76% группы 2; MRSA в 65% и 49% соответственно; *Acinetobacter spp.* в 68% и 65% соответственно. Высокая частота встречаемости полирезистентных штаммов объясняется каналом госпитализации – в большинстве случаев перевод из других лечебных учреждений области.

В обеих группах основной причиной стартовой антимикробной терапии являлась инфекция ожоговых ран. Группы были сопоставимы по количеству пневмоний и случаев сепсиса на старте лечения. Ниже приведена информация о начале системной антимикробной терапии с момента поступления.

Статистические расчеты производились с помощью интернет-ресурса StatPages [18].

Таблица 4

Время начала стартовой антимикробной терапии

	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
Группа 1	60,00%	32,50%	7,50%
Группа 2	62,16%	32,43%	5,41%

Результаты и их обсуждение

Нозокомиальная пневмония развилась у 15 пациентов в группе 2 и у 29 пациентов в группе 1 (40,5% vs. 72,5%; $p = 0,005$).

Отношение шансов (odds ratio, OR): сравнение вероятности развития пневмонии в группе деэскалации по сравнению с контрольной, составило 0,26

Снижение абсолютного риска (absolute risk reduction, ARR): разница между вероятностью развития пневмонии в группе 1 по сравнению с группой 2, составило 0,32.

Снижение относительного риска (relative risk reduction, RRR): способ измерения эффекта, основанный на сравнении вероятности развития пневмонии в группе 2, по сравнению с группой 1, составило 0,44. Число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat – NNT): способ выражения эффекта, основанный на расчете количества пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения развития пневмонии, составило 3,13.

За время лечения в стационаре умерло 4 пациента из группы 2 и 16 пациентов из группы 1 (10,8% vs. 40,0%; $p = 0,004$). OR = 0,18; ARR = 0,29; RRR = 0,73.

Среднее количество суток, проведенных пациентами группы 1 и 2 в стационаре составило 75,6 и 57,97 соответственно. Среднее количество проведенных пациентами группы 2 и 1 в отделении реанимации и интенсивной терапии составило 33,05 и 51,65 соответственно. Средние расходы на системную антибактериальную терапию в группе 2 на 1 пациента составили 97 160,40 руб. В то же время средние расходы на системную антибактериальную терапию в группе 1 на 1 пациента составили 11 8014,37 руб. Средневзвешенные цены на лекарственные препараты были взяты одновременно с сайта НордФармИнфо [19]. Для оценки экономической составляющей учитывался весь цикл лечения.

Стоимость одних суток пребывания в ожоговом отделении без учета затрат на системную

антимикробную терапию составила 2547,81 руб., стоимость одних суток пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии без учета затрат на системную антимикробную терапию – 10 250,73 руб.

Прямые затраты рассчитывались, как сумма фактических затрат на системную антимикробную терапию, расходов на пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии и в ожоговом отделении.

Таблица 5

Прямые затраты в группах

Группы больных	Общие прямые затраты в группе, руб.	Прямые затраты на 1 пациента, руб.	Прямые затраты из расчета на 100 пациентов, руб.
Группа 1	28 339 385	708 485	70 848 463
Группа 2	18 480 658	499 477	49 947 725

Для оценки затрат использовался анализ «затраты – эффективность» (СЕА). Была рассчитана стоимость прямых затрат на 100 человек в каждой группе. В качестве параметра эффективности использовано количество спасенных пациентов из расчета на 100 пациентов в каждой группе.

Был произведен расчет коэффициента затратной эффективности K_{eff} (отношение стоимости к эффективности):

$$K_{\text{eff}} = \text{Cost} : \text{Eff}$$

$$K(\text{Контроль})_{\text{eff}} = 7\,084\,8462,86 : 60 = 1\,180\,801,71;$$

$$K(\text{Деэскалация})_{\text{eff}} = 49\,947\,725,31 : 89 = 561\,210,40.$$

Коэффициент затратной эффективности контрольной группы оказался больше, чем в группе деэскалации, поэтому был сделан вывод, что применение стандартного метода лечения связано с большими материальными затратами, нежели деэскалационная стратегия.

Был определен K_{eff} -коэффициент отношения приращений – отношение приращения стоимости к приращению эффективности:

$$K_{\text{eff}} = (\text{Cost}_1 - \text{Cost}_2) : (\text{Eff}_1 - \text{Eff}_2),$$

где Cost_1 , Cost_2 – суммарные затраты, Eff_1 , Eff_2 – эффективность для медицинских вмешательств 1, 2 соответственно.

$$K_{\text{eff}} = (49\,947\,725,31 - 70\,848\,462,86) : (60 - 89) = 720\,715,09 \text{ руб. на 1 выжившего пациента.}$$

Использование данного метода позволяет спасти на 29 пациентов из 100 больше и сэкономить 720 715,09 руб. на каждого выжившего пациента.

Заключение

При применении деэскалационной стратегии антибактериальной терапии статистически достоверно уменьшается риск возникновения нозокомиальной пневмонии и снижается летальность пациентов с инфекционными осложнениями термических ожогов. Фармакоэкономический анализ показал, что при использовании деэскалационного подхода к антимикробной терапии отмечается снижение прямых затрат на лечение пациентов с инфекционными осложнениями тяжелой ожоговой травмы по сравнению со эскалационной антибактериальной терапией.

Литература

1. World Health Organization – URL: <http://www.who.int/en/> (дата обращения 30.10.2012).
2. Barret-Nerín, J.P. Principles And Practice Of Burn Surgery / Barret-Nerín J.P. Barret-Nerín, D.N. Herndon. – NY, U.S.A.: Marcel Dekker, 2005. – 412 p.
3. Алексеев, А.А. Антибактериальная терапия в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений при ожогах / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, В.П. Яковлев // Русс. мед. журн. – 1997. – № 24. – С. 1609–1616.
4. Shirani, K.Z. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality / K.Z. Shirani, Pruitt B.A. Pruitt, A.D. Mason // Ann Surg. – 1987. – Vol. 205(1). – P. 82–87.
5. Alvarez-Lerma, F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-acquired pneumonia study group / F. Alvarez-Lerma // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 387–394.

6. Добрынина, Н.В. Результаты фармакоэпидемиологического анализа антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций нижних дыхательных путей в многопрофильном стационаре / Н.В. Добрынина, А.Т. Бурбелло // Профилактическая и клиническая медицина. – 2005. – № 2. – С. 154–157.
7. Rello, J. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia / J. Rello [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 28. – P. 1030–1035.
8. Trouillet, J.L. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria / J.L. Trouillet [et al.] // Am J Crit Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 531–539.
9. Gyurov, E. De-escalation therapy: 1-year experience in a general intensive care unit / E. Gyurov [et al.] // Critical Care. – 2005. – Vol. 9 (Suppl 1). – P. 24.
10. Patil, V. Do burn patients cost more? The intensive care unit costs of burn patients compared with controls matched for length of stay and acuity / V. Patil [et al.] // J Burn Care Res. – 2010. – Vol. 31. – P. 598–602.
11. Sahin, I. Cost analysis of acute burn patients treated in a burn centre: the Gulhane experience / I. Sahin [et al.] // Ann Burns Fire Disasters. – 2011. – Vol. 24(1). – P. 9–13.
12. Ibrahim, E.H. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia / E.H. Ibrahim [et al.] // Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 1109–1115.
13. Singh, N. Short course empiric antibiotic therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia / N. Singh [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 505–511.
14. Heggers, J.P. Infection control in burn patients / J.P. Heggers, M.C. Robson // Clin Plast Surg. – 1986. – Vol. 13(1). – P. 39–47.
15. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
16. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. – М., 2009.
17. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 388–416.
18. StatPages.org – URL: www.statpages.org (дата обращения 30.10.2012).
19. НордФармИнфо – URL: <http://www.sf.ru> (дата обращения 02.10.2012).

Д.С. Медведев
e-mail: dr.vedmedic@gmail.com

ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН И ГИДРО-МРТ В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА

О.Б. Щукина¹, В.Ю. Собко²

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

²Консультативно-диагностический центр с поликлиникой
Управления делами Президента РФ, Санкт-Петербург, Россия

FECAL CALPROTECTIN AND HYDRO-MRT IN ACTIVITY ASSESSMENT OF CROHN'S DISEASE

O.B. Shchukina¹, V.Yu. Sobko²

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

²«Consultative-diagnostic center with the polyclinic» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

© О.Б. Щукина, В.Ю. Собко, 2013 г.

Болезнь Крона – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся прогрессирующим течением. Гидро-МРТ – относительно новая методика визуализации, которая предусматривает заполнение тонкой кишки контрастом, применяемым внутрь. Гидро-МРТ позволяет с большой точностью оценить степень и тяжесть поражения тонкой кишки при болезни Крона. Данный метод позволяет получить представление о протяженности поражения, наличии экстрамуральных проявлений при пенетрирующей форме заболевания, а также о степени активности воспалительных изменений. Фекальный кальпротектин является надежным неинвазивным суррогатным маркером воспаления слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника. В данной статье впервые представлена корреляция между наиболее значимыми МРТ-признаками визуализации поражения кишечника и концентрацией фекального кальпротектина у 37 пациентов с болезнью Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, гидро-МРТ, фекальный кальпротектин.

Crohn's disease is a chronic autoimmune inflammatory bowel disease, which is characterized by a progressive course. Hydro-MRT is a relatively new imaging modality that involves small bowel distention with orally administered contrast. Hydro-MRT is a useful means of assessing extent and severity of small bowel in Crohn's disease. This method of investigation makes it possible to get an understanding of the extent of lesion, the presence of extramural manifestations in penetrating form of the disease, as well as the degree of activity of intestinal inflammation. Fecal calprotectin is a reliable noninvasive surrogate marker of mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. In this article first time presented the correlation between the most significant MR imaging features of intestinal lesions and fecal calprotectin concentration in 37 patients with Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, hydro-MRT, fecal calprotectin.

Введение

Современное представление о болезни Крона складывается из понимания того, что это на сегодняшний день медикаментозно и хирургически неизлечимое заболевание, характер течения которого достаточно агрессивен и отличается тенденцией к прогрессированию, развитию тяжелых осложнений, высоким риском необходимости в повторных резекциях кишечника и, следовательно, инвалидизации. Адекватная оценка ремиссии болезни Крона необходима для верификации ответа (или его отсутствия) на проводимую базисную терапию, решения вопроса о

назначении более мощных (и нередко более дорогостоящих) лекарственных препаратов. Таким образом, чрезвычайно важной является своевременная констатация факта прогрессирования болезни, что служит основанием для переключения терапии, а также принятия решения о возможном хирургическом лечении заболевания.

Безусловно, эндоскопическое исследование является «золотым стандартом» в оценке поражения слизистой оболочки кишечника. Однако в ряде случаев не всегда возможен осмотр тонкой кишки проксимальнее терминального отдела и дистальнее двенадцатиперстной кишки.

Кроме того, эндоскопия не позволяет выявить экстрамуральные пенетрирующие осложнения болезни Крона – свищи, абсцессы, воспалительные инфильтраты.

Учитывая высокую чувствительность и специфичность в диагностике поражений кишечника при болезни Крона [1], а также возможность верификации экстрамуральных поражений [2], магнитно-резонансная энтерография (гидро-MPT) может рассматриваться в качестве метода первой линии в диагностике поражений тонкой кишки у пациентов с болезнью Крона.

Фекальный кальпротектин (ФК) ELISA – надежный неинвазивный маркер воспаления слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [3–5]. Отсутствуют данные о возможной корреляции между концентрацией ФК и находками на гидро-MPT у пациентов с болезнью Крона.

Цель исследования: изучить корреляцию между концентрацией фекального кальпротектина с MPT-признаками поражения кишечника при болезни Крона.

Материалы и методы

Из проспективно поддерживаемой базы данных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ($n = 525$) в «Городском Центре диагностики и лечения ВЗК» мы идентифицировали 37 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Крона, которым было проведено исследование гидро-MPT в период с 2009 по 2011 гг. Обследуемый контингент состоял из 18 женщин и 19 мужчин в возрасте от 20 до 62 лет, (средний возраст 36 лет).

Диагноз болезнь Крона основывался на стандартных критериях – при сочетании данных анамнеза, рентгенологических, эндоскопических и гистологических исследований [6]. Локализация болезни Крона была определена согласно Монреальской классификации [7].

Подготовка к гидро-MPT заключалась в прекращении приема пищи за 12 часов до начала исследования. За 60 минут пациент принимал внутрь 1000 мл контрастного вещества (маннитол). Все исследования выполняли на MPT-томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т, с использованием двух 4-канальных градиентных катушек для исследования брюшной полости и полости малого таза. Протокол исследования включал true-FISP (fast imaging with steady-state precession) импульсную последовательность (угол наклона = 45° , TR – 3 мс, TE – 4 мс, толщина среза – 6 мм в аксиальной плоскости и

8 мм в коронарной плоскости). Выполнялись две последовательности по 30 срезов. Эффективная матрица составляла 156×256 мм.

Оценивали не менее 3 петель подвздошной кишки, включая терминальный отдел. T2 HASTE (half-Fourier acquired single-shot turbo spin echo) импульсную последовательность (TR – 120 мс, толщина среза 6 мм, поле исследования составляло 400 мм, матрица 256×256 мм). Кроме того, использовали 3D импульсную последовательность (TR – 3 мс, толщина среза 3 мм, матрица 125×125 мм). Время сканирования – 20 с. Для внутривенного контрастирования применяли контрастный препарат в дозе 0,2 мл/кг.

Интерпретация полученных изображений осуществлялась на специализированных рабочих станциях. Терминальный отдел определяли как дистальный отдел подвздошной кишки на протяжении 20 см от баугиниевой заслонки. Проксимальные отделы расценивали как тонкую кишку, дистальные – как толстую кишку. Оценивали толщину стенки подвздошной кишки. Толщину стенки кишки менее 4 мм считали нормальной (неизменной). Если толщина стенки кишки превышала 4 мм, кишку считали пораженной. При наличии стеноза, его степень определяли как легкую при сужении просвета кишки до 40%; как среднюю – при сужении просвета кишки от 40% до 70% и как тяжелую – при сужении просвета более 70%. Усиление интенсивности сигнала от стенки тонкой кишки при введении парамагнетика оценивали визуально в сравнении с рядом расположенными неизменными петлями тонкой и толстой кишки. При вовлечении в процесс брыжейки тонкой кишки оценивали лимфатические узлы (лимфатический узел считали увеличенным, если его диаметр превышал 1,0 см).

В течение 14 дней до выполнения гидро-MPT количественно измеряли концентрацию фекального кальпротектина с использованием иммуноферментного метода ELISA (набор ЕК-CAL) [8]. Верхняя граница нормального диапазона концентрации ФК составляла 50 мкг/г, что свидетельствовало об отсутствии нейтрофильного интестинального воспаления. Сомнительным считали результат от 50 до 100 мкг/г. Концентрация ФК, превышавшая 100 мкг/г, соответствовала нейтрофильному воспалению в стенке кишечника.

Статистический анализ проводили с использованием пакета «Медицинская статистика». Коэффициент корреляции Спирмена был использован для оценки корреляции.

Результаты и их обсуждение

Согласно Монреальской классификации, поражение верхнего отдела ЖКТ (L_{IV}) наблюдалось у трех из 37 пациентов с болезнью Крона, терминальный илеит (L_I) имел место у 20 больных, локализация болезни Крона в толстой кишке (L_{II}) – у 4, у 10 пациентов был илеоколит (L_{III}). Воспалительная (непенетрирующая, нестриктурирующая) форма болезни Крона наблюдалась у 18 больных, стриктурирующая и пенетрирующая – у 14 и 15, соответственно. Концентрация ФК не зависела от локализации и формы болезни Крона (диапазон 87–1378 мкг/г).

У 7 из 37 пациентов наблюдалась неравномерность слизистой оболочки на гидро-МРТ (рис. 1). Средняя концентрация ФК была значительно выше у больных с нерегулярной слизистой оболочкой на гидро-МРТ, по сравнению с теми, у кого отсутствовали изменения слизистой (640,13 мкг/г против 278,7 мкг/г, $p = 0,018$). Только у шести пациентов из 37 было низкое усиление сигнала от слизистой оболочки кишечника на гидро-МРТ и у 7 из 37 отсутствовало какое-либо усиление сигнала от стенки кишечника (рис. 2). Без усиления интенсивности сигнала на гидро-МРТ средняя

концентрация ФК была 275,17 мкг/г, при умеренном усилении – 467,23 мкг/г и при значительном усилении средняя концентрация ФК составила 746,11 мкг/г ($p < 0,01$).

Степень утолщения стенки кишечника (мм) на гидро-МРТ была связана с концентрацией ФК. У больных с толщиной стенки кишечника менее 10 мм средняя концентрация ФК была 317,85 мкг/г (рис. 3), при её толщине более 10 мм средний уровень ФК был 793,42 мкг/г (рис. 4) ($p = 0,008$).

В оценке поражения тонкой кишки возрастает роль методик магнитно-резонансной и компьютерной томографии, оптимизированных для отображения кишечника. Несколько исследований показали их преимущество в сравнении с традиционным исследованием с помощью рентгеноскопии с барием [9]. Кроме того, с ростом понимания риска радиационного воздействия повышается интерес к исследованиям, позволяющим уменьшить или полностью устранить лучевую нагрузку [10]. Это особенно важно для больных с хроническими заболеваниями, такими, например, как болезнь Крона, при которой может потребоваться многократное обследование пациента на протяжении всей его жизни.

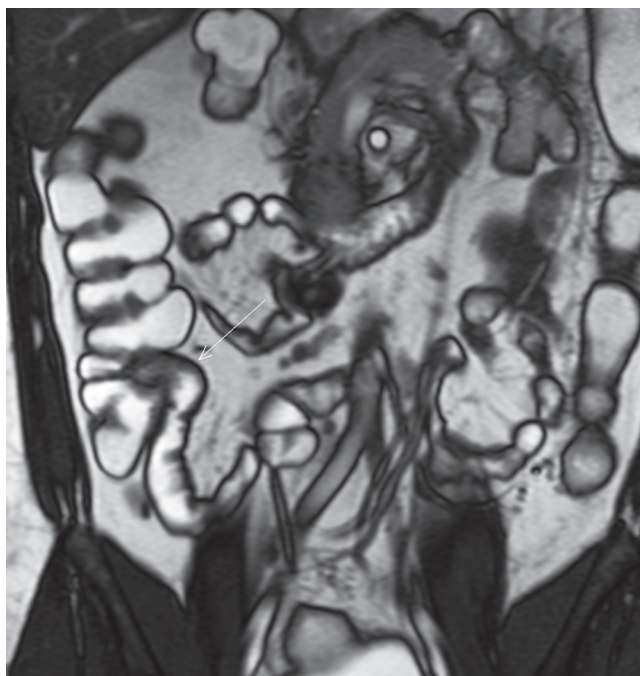


Рис. 1. Импульсная последовательность true-FISP.

Выявляется неровность внутреннего контура терминального отдела подвздошной кишки за счет неравномерного утолщения слизистой оболочки в дистальной части и в области баугиниевой заслонки (стрелка)

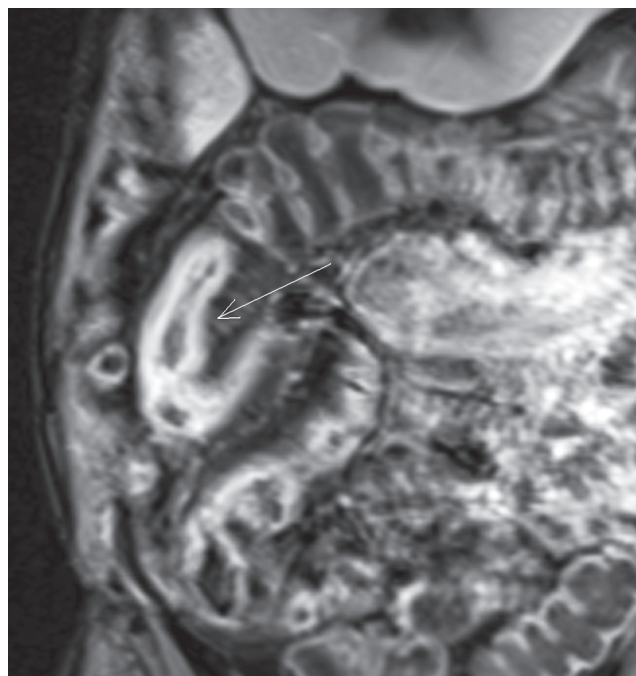


Рис. 2. Импульсная последовательность true-FISP.

Отсутствие изменений со стороны тонкой и толстой кишки. Внутренний и наружный контуры кишки четкие и ровные. Толщина стенки тонкой кишки в терминальном отделе не превышает 4 мм (стрелка)

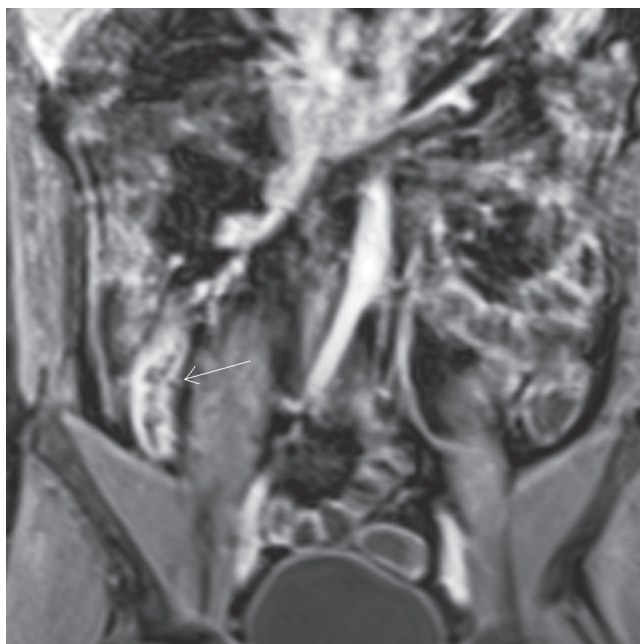


Рис. 3. T1-импульсная последовательность с внутривенным введением парамагнетика. Поражение терминального отдела подвздошной кишки при болезни Крона на протяжении 12 см до места впадения. Стенка кишки неравномерно утолщена до 6 мм. Внутренний и наружный контуры стенки неровные. Усиlena интенсивность сигнала от стенки кишки по сравнению с рядом расположенными петлями

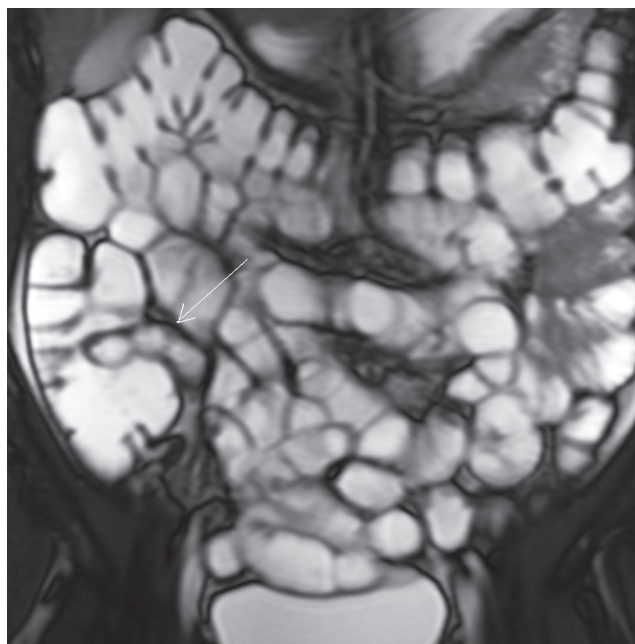


Рис. 4. T1-импульсная последовательность с внутривенным введением парамагнетика. Трансмуральное поражение четырех петель подвздошной кишки, расположенных в правой половине брюшной полости, при тяжелой форме болезни Крона на протяжении не менее 35 см. Толщина стенки кишки превышает 10 мм. Наружный контур нечеткий за счет изменений в прилежащих отделах брыжейки. Выраженное усиление интенсивности сигнала от всех слоев стенки пораженных петель подвздошной кишки (стрелка)

Недавний анализ показал, что пациенты с болезнью Крона могут быть подвергнуты воздействию более высоких доз облучения, например, с началом диагностических исследований уже в раннем возрасте, при поражении верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, пенетрирующей и стриктурирующей формами болезни Крона, потребности в оценке ответа на биологическую терапию или при повторных оперативных вмешательствах [11]. Кроме того, гидроМРТ отвечает требованиям последовательной и длительной визуализации моторики желудочно-кишечного тракта [12]. Таким образом, благодаря высокой контрастности мягких тканей, возможности обработки изображений в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, новым сверхбыстрым импульсным последовательностям с задержкой дыхания, отсутствию ионизирующего излучения и наличию разнообразных пероральных контрастных препаратов, гидроМРТ может являться приоритетным методом в оценке поражения тонкой кишки.

Недавний метаанализ оценил точность МРТ в оценке (стадировании) болезни Крона. Призна-

ки МРТ, используемые с этой целью: толщина стенки кишки, усиление интенсивности сигнала от стенки на T1 импульсных последовательностях, расслоение пораженной стенки кишки, выявляемое при внутривенном введении парамагнетика на T1 импульсных последовательностях (слоистость и утолщение стенки кишки при ее трансмуральном поражении) и абдоминальные абсцессы [13]. Верхний предел толщины стенки кишки большинством специалистов по МРТ-диагностике оценивался как 3 мм (от 2,5 до 5 мм) [14]. В нашем исследовании верхняя граница нормальной толщины стенки кишки была 4 мм. Практически все исследователи оценивали усиление интенсивности сигнала от стенки кишки после внутривенного введения контраста в качестве маркера активности болезни Крона. [14]. В связи с трансмуральным характером интестинального поражения при болезни Крона нам представлялось важным провести сравнительную оценку утолщения стенки кишки, а также усиления интенсивности сигнала от ее стенки на МРТ и уровня концентрации ФК (маркера нейтрофильного воспаления слизистой оболочки).

В идеале маркер воспалительных заболеваний кишечника должен быть простым и быстрым в исполнении, неинвазивным или минимально инвазивным, дешевым и надежным (воспроизводимым), иметь достаточную чувствительность и специфичность, быть способным оценить активность болезни, эффект от проводимой терапии, быть предиктором рецидива болезни, иметь прогностическое значение прогрессирования болезни. ФК не является строго специфичным. Причинами его повышения могут быть кишечные инфекции, опухоли, ишемия, полипы ЖКТ, НПВП-энтеропатия, пожилой возраст и другие состояния, которые приводят к повышению проницаемости кишечной стенки. Однако в целом ряде исследований было показано, что ФК коррелирует с лабораторными маркерами активности воспалительных заболеваний кишечника, с эндоскопической и гистологической активностью язвенного колита и болезни Крона.

Значение кальпротектина более 70 мкг/г имело лучшую результирующую точность для обнаружения эндоскопически активной болезни Крона (87%), чем повышение уровня С-реактивного белка, лейкоцитоза и индекса Беста (66%, 54% и 40%, соответственно) [15]. В нашем исследовании концентрация ФК четко коррелировала с тяжестью поражения кишечника и степенью активности интестинального воспаления на гидро-МРТ у пациентов с болезнью Крона.

Заключение

Гидро-МРТ позволяет оценить тяжесть и степень активности воспаления пораженного сегмента кишечника при болезни Крона. Уточнение характера интестинального поражения предполагает возможность объективно судить о прогрессировании болезни от воспалительной до стриктурирующей или пенетрирующей формы. Концентрация ФК может служить неинвазивным маркером активности интестинального воспаления, делая реальным более динамичное наблюдение за пациентами с болезнью Крона. Уровень ФК коррелирует не только с эндоскопической и гистологической активностью воспаления слизистой оболочки пораженных сегментов кишечника, достигаемых для эндоскопического исследования, но и с тяжестью интестинального поражения на гидро-МРТ, что позволяет контролировать активность воспаления слизистой оболочки тонкой кишки.

Литература

1. *Masselli, G.* Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis / G. Masselli [et. al.] // Eur. Radiol. 2006/ – № 16 (12). – P. 2817–2827.
2. *Herrmann, K.A.* Internal fistulas in Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis / K.A. Herrmann [et. al.] // Abdom. Imaging . – 2006. – № 31(6). – P. 675–687.
3. *Sipponen, T.* Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings / T. Sipponen [et. al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – № 14. – P. 40–46.
4. *Konikoff, M.R.* Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease / M.R. Konikoff [et. al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – № 12. – P. 524–533.
5. *Langhorst, J.* Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices / J. Langhorst [et. al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – № 103. – P. 162–169.
6. *Assche, G.V.* The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis / G.V. Assche [et. al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2010. – № 4. – P. 7–27.
7. *Satsangi, J.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications / J. Satsangi [et. al.] // Am. J. Gut. – 2006. – № 55. – P. 749–753.
8. *Roseth, A.G.* Assessment of the neutrophil dominating calprotectin in feces. A methodologic study / A.G. Roseth [et. al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – № 27. – P. 793–798.
9. *Собко, В.Ю.* Гидро-МРТ в диагностике патологии тонкой кишки / В.Ю. Собко [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2009. – № 2. – С. 143–145.
10. *Brenner D.J.* Computed tomography – an increasing source of radiation exposure / D.J. Brenner [et. al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357. – P. 2277–2284.
11. *Desmond, A.N.* Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation / A.N. Desmond [et. al.] // Gut. – 2008. – № 57. – P. 1524–1529.

12. *Froehlich, J.M.* Small bowel motility assessment with magnetic resonance imaging / J.M. Froehlich [et. al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 2005. – № 21. – P. 370–375

13. *Horsthuis, K.* Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review / K. Horsthuis [et. al.] // Eur Radiol. – 2009. – № 33(4). – P. 1221–1228.

14. *Ziecha, M.L.W.* Grading luminal Crohn's disease: Which MRI features are considered as important? / M.L.W. Ziecha [et. al.] // European Journal of Radiology. – 81 (2012) e467–e472.

15. *Sipponen, T.* Fecal Calprotectin, Lactoferrin, and Endoscopic Disease Activity in Monitoring Anti-TNF-alpha Therapy for Crohn's Disease / T. Sipponen [et. al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – № 14. – P. 40–46.

О.Б. Щукина

Тел.: 8-911-293-56-46

e-mail: burmao@gmail.com

НОВЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ

Э.Н. Федулова¹, Е.И. Шабунина¹, А.С. Гордецов², А.В. Лебедев²

¹ Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Нижний Новгород, Россия

² Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

A NEW APPROACH TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS IN CHILDREN

E.N. Fedulova¹, E.I. Shabunina¹, A.S. Gordetsov², A.V. Lebedev²

¹ Federal State Institution «Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology»

Russian Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Воспалительные заболевания кишечника – язвенный колит и болезнь Крона – относятся к одним из самых тяжелых заболеваний в гастроэнтерологии, часто приводящих к инвалидизации. Они объединены в одну группу в связи со схожестью клиники, что затрудняет их дифференциальную диагностику. От своевременности постановки правильного диагноза зависит прогноз болезни, так как подход к лечению этих заболеваний отличается. В статье описан новый метод дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона, который основан на исследовании сыворотки крови больного методом инфракрасной спектроскопии. Инфракрасная спектроскопия – раздел молекулярной оптической спектроскопии, изучающий спектры поглощения и отражения электромагнитного излучения в инфракрасной области, т.е. в диапазоне длин волн от 10^{-6} до 10^{-3} м. При пропускании через раствор органического вещества инфракрасного света происходит ослабление интенсивности света, затем при помощи спектрофотометра получается спектр его поглощения. Соответствующие области спектра используют для идентификации вещества, поскольку каждое вещество имеет только для него характерный набор полос поглощения. Эти полосы находятся в области $1500\text{--}700\text{ см}^{-1}$, которую называют областью «отпечатков пальцев» (поскольку она, подобно карточке в картотеке отпечатков пальцев, дает возможность найти «химический индивидуум»). Визуализация спектрограмм, полученных при пропускании инфракрасного света через сыворотку крови больного, в виде «образов болезни» язвенного колита и болезни Крона дает возможность разделить эти заболевания. Использование данной медицинской технологии позволяет сократить сроки постановки диагноза, что способствует своевременному выбору рациональной тактики лечения и даёт возможность избежать развития осложнений, утяжеления течения заболевания. Медицинская технология защищена патентом на изобретение № 2366956 от 10.09.2009 «Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей».

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, дифференциальная диагностика, инфракрасная спектроскопия сыворотки крови.

Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease are among the most serious diseases in gastroenterology, often leading to disability. They are combined into one group due to the similarity of the clinic, making them difficult differential diagnosis. Timeliness of the correct diagnosis depends on the disease prognosis, as the approach to the treatment of these diseases is different. This paper describes a new method for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease, which is based on a study of blood serum of a patient by infrared spectroscopy. Infrared spectroscopy – the section of molecular optical spectroscopy studies the absorption and reflection of electromagnetic radiation in the infrared region, ie in the wavelength range from 10^{-6} to 10^{-3} meters when passing through a solution of organic matter in the weakening of the infrared light is the light intensity, and then using a spectrophotometer to obtain the spectrum of absorption. The corresponding region of the spectrum is used to identify the substance, because each substance has only a characteristic set of absorption bands. These bands are in the region $1500\text{--}700\text{ cm}^{-1}$, which is called the area «fingerprint» (because it, like a card in the files of fingerprints, makes it possible to find a «chemical individual»). Visualization of the spectrograms obtained by passing infrared light through the blood serum of the patient, as a «disease of

images» of ulcerative colitis and Crohn's disease makes it possible to separate these diseases. Use of this medical technology makes it possible to reduce the time of diagnosis, which contributes to the timely selection of a rational therapeutic approach and makes it possible to avoid complications, worsening of the disease. Medical technology is protected by a patent for the invention № 2366956 from 10.09.2009 «The method of differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in children».

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, differential diagnosis, infrared spectroscopy of serum.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это совокупность нозологических форм неизвестной этиологии, которые характеризуются язвенным поражением толстой и/или тонкой кишок в результате их хронического неспецифического воспаления [1].

Исследователи истории медицины установили, что эти заболевания известны с глубокой древности, и медики, в том числе Гиппократ, описывали «незаразную диарею» ещё в IV–III вв. до н.э. Официально первое описание язвенного колита было представлено S. Wilks и W. Мохоп в 1875 г. хотя отдельные сообщения о сходных заболеваниях появлялись гораздо раньше. В 1932 г. В. Crohn и соавторы описали несколько случаев воспалительного заболевания терминального отдела подвздошной кишки, получившего имя первого автора. В последующие годы были представлены случаи аналогичной болезни в разных отделах кишечника. После первых сообщений исследования ВЗК в течение почти 100 лет, до середины 60-х годов XX века, носили чисто описательный характер. За это время заболевания обрели свою «нозологическую форму», пришло понимание того, что язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются разными болезнями, хотя и сходными по клинической картине [2].

Выделение этих болезней в отдельную группу стало возможным только после обнаружения инфекционных возбудителей, позволивших разграничить между собой «инфекционные» и «неинфекционные» воспалительные заболевания кишечника. Первой нозологической формой, которую включили в последнюю группу, был язвенный колит. Вторая нозологическая форма из группы ВЗК характеризовалась как регионарный илеит, впоследствии переименованный в болезнь Крона. В течение последующих 30 лет господствовала точка зрения, что при язвенном колите поражается исключительно только толстая кишка, а при болезни Крона – терминальный отдел подвздошной кишки. В настоящее время общепринята точка зрения, что при БК, в отличие от ЯК, могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от ротовой полости до анального отверстия [1].

Несмотря на общность этих заболеваний по клиническим проявлениям, характеризующихся наличием диареи, ректальных кровотечений, болей в животе, обменных нарушений, дифференциальная диагностика ЯК и болезни Крона особенно важна в детской гастроэнтерологической практике в связи с тем, что лечение данных заболеваний требует дифференцированного подхода: разного терапевтического алгоритма и принципиально отличных показаний к хирургическому лечению. В литературе широко обсуждается вопрос о дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника, предлагаются всё новые и новые методики, основанные на клинко-инструментальных, морфологических методах, однако до настоящего времени эта проблема все еще не решена [3, 4].

Материалы и методы исследования

Предлагаемый нами способ дифференциальной диагностики ЯК и болезни Крона у детей основан на методе инфракрасной спектроскопии сыворотки крови (ИКС).

Метод ИКС относится к оптической спектроскопии, которая дает возможность исследовать зависимость интенсивности поглощения света от длины волны. При пропускании через раствор органического вещества инфракрасного света в области тех или иных узких диапазонов длин волн обычно происходит ослабление интенсивности света, затем при пропускании через спектрофотометр получается спектр поглощения, или абсорбции света.

Соответствующие области спектра используют для идентификации вещества, поскольку каждое вещество имеет только для него характерный набор полос поглощения. Эти полосы находятся в области $1500\text{--}700\text{ см}^{-1}$, которую называют областью «отпечатков пальцев» (поскольку она, подобно карточке в картотеке отпечатков пальцев, дает возможность найти «химический индивидуум»).

В медицине ИКС в последние годы используется для определения некоторых веществ в биологических жидкостях (крови, моче, слюне, слезной жидкости, желчи, молоке), для идентификации некоторых витаминов, гормонов и

других биологически активных веществ. Большое распространение получил мониторинг уровня оксигенации головного мозга при различных состояниях. Кроме того, в последнее время метод находит все более широкое применение для характеристики конформационных и структурных изменений белков, липидов, фосфолипидов биомембран клеток, исследованных в биоптатах, а также с помощью волоконно-оптических методик. Хорошие результаты получили ученые, проводившие дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований различных органов, используя ИКС биоптатов. Кроме того, с помощью этого метода можно оценивать фармакокинетику различных лекарственных препаратов [5].

Новизна предлагаемого способа подтверждается отсутствием в источниках информации ссылок на использование его для дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей и наличием патента на изобретение № 2366956 от 10.09.2009 «Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей», разработанного сотрудниками Института детской гастроэнтерологии и Нижегородской государственной медицинской академии [6].

Для осуществления метода необходимо стандартное оборудование клиничко-диагностической лаборатории, спектрофотометр, центрифуга медицинская.

Описание метода

Натощак у пациента берут 5 мл крови из вены в центрифужную пробирку. Центрифугируют в течение 15 мин при скорости 1500 об/мин, отделяют от неё нативную сыворотку. Подготовку образца сыворотки крови осуществляют путём её высушивания на чашке Петри при комнатной температуре на открытом воздухе (минимальное количество сухого образца – 0,1 г). Полученный сухой остаток перетирается в агатовой ступке до состояния пудры. После этого добавляют 1–2 капли вазелинового масла и исследуют его на спектрофотометре, регистрируя спектры поглощения образца в области 1170–1025 см⁻¹ длин волн инфракрасного света. Спектрограммы подвергаются математической обработке с идентификацией наиболее значимых пиков. Для анализа спектрограмм и оптимизации выделения наиболее значимых пиков используются специальный программный пакет статистического анализа DiaStat [7], основанный на алгоритмах многомерного энтропийного анализа.

Результаты и их обсуждение

После многовариантных расчетов параметров и в результате сравнения их с безусловно верифицированными достоверными окончательными диагнозами соответствующих спектрограмм получены диагностические критерии в виде двухмерных областей в системе координат (X, Y) для больных язвенным колитом, болезнью Крона и контрольной группы. Количественные показатели спектрограмм выражают в виде областей «образов болезни» в системе координат (x, y) и при параметрах: (x // y): 0,3281 // 0,7400; 0,7119 // 0,4950; 0,7106 // 0,3850; 0,4069 // 0,5500; 0,3044 // 0,6400 – диагностируют язвенный колит, а при параметрах: 0,2919 // 0,6300; 0,6844 // 0,3425; 0,3519 // 0,2800; 0,2481 // 0,4563; 0,2606 // 0,5925 – диагностируют болезнь Крона.

При проекции этих облаков на переднюю плоскость получено два многоугольника, «образа болезни», с определенными координатами x и y – для язвенного колита и болезни Крона, и один – для здоровых детей (рис.).

Предлагаемым способом было обследовано с предварительным диагнозом ЯК – 21 ребёнок, с болезнью Крона – 56 детей и практически здоровых – 34 ребёнка.

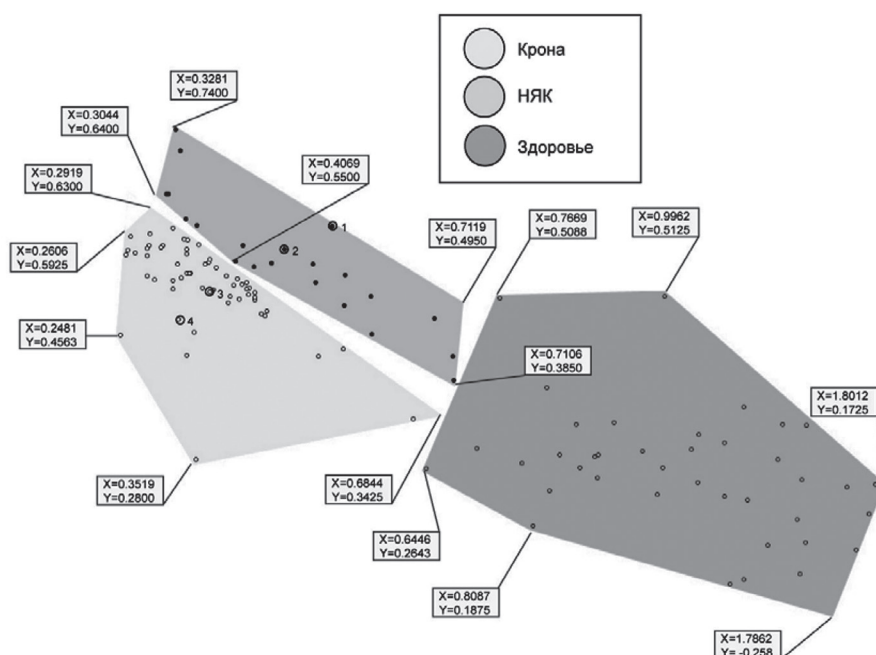
Верификация диагнозов была проведена на основе клиничко-лабораторных данных и согласно «золотому стандарту» диагностики язвенного колита и болезни Крона: эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта с морфологическим анализом биоптатов слизистой оболочки кишечника (табл.).

Предлагаемый способ базируется на достоверных данных ($p < 0,01$ – $0,001$).

Чувствительность 95% для ЯК, 93 % для болезни Крона.

Специфичность 88% для ЯК, 85% для болезни Крона.

Предлагаемый способ отвечает требованию научно-технического уровня, поскольку для решения поставленной задачи использованы достоверные результаты научных исследований в области детской гастроэнтерологии в группах сравнения и контроля, которые получены путем инфракрасного спектроскопического анализа сыворотки крови больных детей. В результате были определены новые диагностические параметры и достигнут новый технический результат в виде повышения точности дифференциальной диагностики ЯК и болезни Крона у детей до 93–95%.



Проекция спектральных характеристик крови при ЯК, болезни Крона и у практически здоровых детей на плоскость

Таблица для расчета чувствительности и специфичности ИКС в диагностике ЯК и болезни Крона у детей

Показатель	ЯК	Здоровые
Совпадение диагнозов по ИКС	20	4
Несовпадение диагнозов по ИКС	1	30
И т о г о	21	34

Показатель	Болезнь Крона	Здоровые
Совпадение диагнозов по ИКС	52	5
Несовпадение диагнозов по ИКС	4	29
И т о г о	56	34

Заключение

Использование данной способа дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона позволяет сократить сроки постановки диагноза, способствует своевременному выбору рациональной тактики лечения, что даёт возможность избежать развития осложнений, утяжеления течения заболевания.

Литература

1. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь : Триада. – 2002. – 128 с.
2. Белоусов, А.С. Дифференциальная диагностика болезней органов пищеварения. – 2-е изд. / А.С. Белоусов. – М. : Медицина. – 1984. – 288 с.
3. Воробьев, Г.И. Воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. – М. : Миклош, 2008. – 422 с.

4. Адлер, Г. Болезнь Крона и Язвенный колит / Г. Адлер. – М. : ГЭОТАР-МЕД. – 2001. – 64 с.

5. Гордецов, А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей / А.С. Гордецов // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 84–98.

6. Патент РФ № 2366956. Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей / Э.Н. Федулова [и др.] 2009.

7. Программа для обработки спектров и создания экспертных диагностических систем DiaStat : свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007611453 / С.В. Насонов, А.А. Игнатьев и соавт.

Э.Н. Федулова
Тел.: +7-910-395-24-85
e-mail: fedulova04@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. Низов, А.Г. Якубовская

Рязанский государственный медицинский университет, Рязань,
Россия

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND REAL CLINICAL PRACTICE OF PATIENT MANAGEMENT IN RYAZAN REGION

A.A. Nizov, A.G. Yakubovskaya

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

© А.А. Низов, А.Г. Якубовская, 2013

В статье приведены результаты исследования эпидемиологии воспалительных заболеваний кишечника в Рязанской области. Получена подробная информация о 331 больном; 185 из них находились под динамическим наблюдением в течение 4-х лет. Установлена распространенность и заболеваемость язвенного колита – 29,8 и 1,8–2,1 на 100 тыс. взрослого населения; болезни Крона – 4,5 и 0,3–0,5 на 100 тысяч населения соответственно. Продемонстрирована региональная специфика проявлений, диагностики и ведения больных.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, эпидемиология,

This article presents the results of epidemiological study of inflammatory bowel diseases in Ryazan region. Detailed data about 331 patients are collected; 185 patients were under our surveillance during 4 years. We revealed that prevalence and incidence was 29.8 and 1.8–2.1 per 100,000 adult population for ulcerative colitis, 4.5 and 0.3–0.5/100,000 for Crohn's disease, respectively. Regional specificity of clinical signs, diagnostics and management of patients is shown.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – относят к редким болезням. В странах Западной Европы и Северной Америки распространенность ЯК колеблется от 121,2 до 243,0 случаев, а БК – от 34 до 146 на 100 000 населения при ежегодной заболеваемости 10,4 и 5,6 на 100 000 соответственно [1, 2]. В России эпидемиология ВЗК изучена лишь в отдельных регионах [3, 4]. В целом установлено, что распространенность ВЗК, и, особенно БК, в РФ значительно ниже, чем в Западной Европе и Северной Америке. Тем не менее, тяжелое течение болезни и высокая частота инвалидизации больных, значительные затраты на лечение определяют серьезную социально-медицинскую значимость этой важной проблемы. Внедрение высокотехнологичной помощи и дорогостоящих схем индукции и поддержания ремиссии ВЗК диктуют необходимость планирования лекарственного обеспечения на основе изучения эпидемиологии

указанных заболеваний в каждом конкретном регионе РФ и в стране в целом.

Целью исследования явилось изучение эпидемиологии ЯК и БК, а также реальной клинической практики ведения больных в Рязанской области и ее соответствия существующим рекомендациям. Кроме того, исследование имело целью подготовку материала для создаваемого регистра больных ВЗК России.

Материалы и методы

На основании анализа амбулаторных карт пациентов, находящихся на диспансерном учете по поводу ЯК и БК во всех поликлиниках г. Рязани, а также историй болезни специализированных отделений (гастроэнтерологических и колопроктологического ГКБ № 4 и областной – за 1996–2012 гг.) нами выявлен 331 взрослый больной ВЗК, проживающий в Рязанской области. Данные о пациентах регистрировались в Унифицированной карте, разработанной специ-

ально для клинико-эпидемиологических исследований в МОНИКИ (Москва) профессорами Е.А. Белоусовой, А.Р. Златкиной и доцентом И.В. Никулиной и любезно предоставленной нам ее авторами. В рамках данного исследования 185 больных наблюдались авторами статьи в динамике на базе областной консультативной поликлиники (2008–2012 гг.), где проводилось их углубленное обследование, анализировались и корректировались ведение и лечение.

Диагноз ЯК и БК верифицировался с использованием фиброколоноскопии или ректороманоскопии (у всех пациентов) в сочетании с морфологическими (в 55,6% случаев) и лучевыми методами диагностики. Для оценки тяжести обострения болезни Крона использовался индекс активности по Бесту [5], а для ЯК –

критерии оценки тяжести по Трулав и Виттсу [6], модифицированные Российским обществом по изучению ВЗК.

При статистической обработке данных определялись критерии Фостера – Стюарта, Фишера, Хи-квадрат с поправкой Йетса.

Результаты и их обсуждение

По данным Статистического управления Рязанской области за 2008–2012 гг. в области проживают 992555 человек взрослого населения; из них горожане составляют 70,9% населения области; женщины – 55%.

Из 331 выявленных больных ВЗК 288 страдали ЯК и 43 – БК. Клинико-демографические показатели по всей когорте выявленных больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные клинико-демографические показатели больных ВЗК в регионе

Группы наблюдения	Больные ВЗК		Больные ЯК		Больные БК	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
<i>По полу</i>						
Мужчины	149	45,0	121	41,9	28	65,1
Женщины	182	55,0	167	58,1	15	34,9
<i>По возрасту (в годах)</i>						
18–19	2	0,6	2	0,7	0	0
20–29	51	15,4	44	15,3	7	16,3
30–39	48	14,5	41	14,2	7	16,3
40–49	56	16,9	49	17,0	7	16,3
50–59	74	22,4	66	22,9	8	18,6
60–69	52	15,7	44	15,3	8	18,6
70 и старше	48	13,6	42	14,6	6	14,0
<i>По месту жительства</i>						
Рязань	217	65,6	187	65,0	30	69,8
Малые города области	42	12,7	39	13,5	3	7,0
Сельская местность	72	21,7	62	21,5	10	23,2
<i>Возраст начала заболевания</i>						
До 18 лет	14	4,3	8	2,8	6	14,0
18–19 лет	13	4,0	12	4,2	1	2,3
20–29 лет	87	26,7	78	27,6	9	20,9
30–39 лет	64	19,6	59	20,8	5	11,6
40–49 лет	62	19,0	53	18,7	9	20,9
50–59 лет	47	14,4	42	14,8	5	11,6
60–69 лет	30	9,2	24	8,5	6	14,0
70 лет и старше	9	2,8	7	2,5	2	4,7
<i>По форме болезни</i>						
Острая	47	14,2	39	13,6	8	18,6
Рецидивирующая	251	75,8	225	78,1	26	60,5
Непрерывная	33	10,0	24	8,3	9	20,9
<i>По тяжести обострения</i>						
Легкое	113	34,1	106	36,8	7	16,3
Средней тяжести	172	52,0	147	51,0	25	58,1
Тяжелое	46	13,9	35	12,2	11	25,6

Основную массу больных ВЗК составляют горожане (259 чел., 78%), преобладание жителей городов над сельчанами является достоверным ($p < 0,01$) и в абсолютных цифрах, и с учетом соотношений городского и сельского населения области. ЯК чаще регистрируется у женщин, однако данное различие является недостоверным из-за большего числа женщин в области ($p = 0,39$); БК достоверно чаще страдают мужчины ($p < 0,01$).

Более половины лиц исследуемой когорты заболели в подростковом и молодом возрасте – с 12 до 40 лет (178 пациентов, 54%). Средний возраст дебюта болезни примерно одинаков для обоих заболеваний ($38,6 \pm 0,9$ лет при ЯК и $40,4 \pm 2,7$ лет при БК), но среди страдавших БК выше процент лиц, заболевших в детстве (14% при БК в сравнении с 2,8% при ЯК; $p < 0,01$).

В первый год болезни правильный диагноз был установлен 73,2% больным ЯК и 57,5% БК. Врачи в первый год заболевания испытывали явно больше затруднений в установлении БК, чем ЯК ($p < 0,05$). Среднее время верификации диагноза составило для ЯК $18,9 \pm 2,5$ мес., а для БК $29,5 \pm 4,2$ мес.

Нами выявлено, что при ВЗК наиболее часто встречался рецидивирующий характер течения болезни. Агрессивное течение, с обострениями 1 раз в год и чаще, регистрировалось при ЯК у 140 (62,2%) пациентов; 1 раз в 2 года – у 29 (12,8%), более редкие обострения отмечены у 56 (24,8%) больных.

Степень тяжести заболевания, как это принято, оценивалась по последнему обострению. Достоверно чаще ($p < 0,05$) тяжелое течение

встречалось при БК (11 чел., 25,6%), чем при ЯК (35 чел., 12,2% случаев).

Что касается распространенности процесса (табл. 2), то ЯК представлен преимущественно левосторонним поражением. В довольно высоком проценте случаев (18,7%) протяженность воспаления на основании имеющихся данных осталась неизвестной. Несколько иная картина наблюдалась у пациентов с БК. В отличие от установившихся представлений, наиболее часто наблюдалось изолированное поражение толстой кишки (25 чел., 58,1%).

Как известно, ВЗК могут сопровождаться внекишечными проявлениями. Системность поражения выявлена нами у 26% пациентов. Наиболее часто это были глаза (эписклерит или иридоциклит у 30 чел.; 9,1%) и суставы (артрит различных суставов и сакроилеит у 29 чел., 8,8%). Афтозный стоматит отмечался у 10 больных, а кожные изменения (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) – у 5. У 9 пациентов (3%) ВЗК осложнилось первичным склерозирующим холангитом или аутоиммунным гепатитом. В двух случаях диагностирован альвеолит, у трех пациентов выявлена цитопения.

У 39 больных ЯК (13,5%) имелись осложнения со стороны кишечника, преимущественно в форме кишечных кровотечений, отмеченные в 31 случае (10,8%). Существенно реже развивалась токсическая дилатация толстой кишки (у 3-х чел.); тромбоз флебит или тромбоз эмболии (3 случая), аденокарцинома толстой кишки (3 случая). Среди больных БК кишечные осложнения установлены у 30 (69,8%). Чаще наблюдались стриктуры кишки (10 чел.)

Таблица 2

Распространенность поражения желудочно-кишечного тракта при ВЗК

Распространенность поражения	Абс. кол-во	В процентах
<i>Язвенный колит</i>		
Проктит	16	6,8
Левосторонний колит	139	59,4
Распространенное поражение	79	33,8
<i>Болезнь Крона</i>		
Поражение подвздошной кишки ± аноректальное поражение	5	11,7
Поражение ободочной кишки	25	58,1
Илеоколит	10	23,3
Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта + толстой кишки	2	4,7
Изолированное аноректальное поражение	1	2,3

и аноректальные поражения (9 чел.). Кишечное кровотечение развилось у 6 пациентов, свищи толстой или тонкой кишки – у 5. В 6 случаях имела место перфорация кишки или кишечная непроходимость, в одном – тромбофлебит вен нижних конечностей.

Умерли 2 больных ЯК: в одном случае причиной смерти стала полиорганная недостаточность после колэктомии по поводу фульминантного колита, во втором – аденокарцинома толстой кишки с множественными метастазами во внутренние органы.

Как установлено нами, распространенность и заболеваемость ВЗК в Рязанском регионе составляет для ЯК – 29,8 и 1,8–2,1 на 100 тысяч взрослого населения, а для БК – 4,5 и 0,3–0,5 соответственно. Эти показатели близки к данным других исследователей, полученным в таких регионах России, как Красноярский край [3], Ростовская [6] и Московская [4] области. В то же время они существенно ниже, особенно в отношении БК, чем в странах Западной Европы и Северной Америки [2,6].

Как видно из данных, приведенных выше, число больных ЯК значительно (в 6,7 раза) превышает количество страдающих БК. Подобное соотношение является отличительной особенностью нашего региона, т.к. в подавляющем большинстве стран распространенность и заболеваемость ЯК и БК или сопоставимы, или отличаются максимум в 2–3 раза [2, 7]. Как мы полагаем, отличия обусловлены совокупностью генетических, этнических, социально-географических и, в определенной степени, организационно-медицинских факторов.

Обращает на себя внимание более высокая частота обострений ВЗК наблюдавшихся пациентов, по сравнению с соответствующими показателями зарубежной практики [1]. Мы полагаем, что это связано с меньшей доступностью для наших пациентов дорогостоящих схем терапии, а также с недостаточной последовательностью и настойчивостью врачей в проведении базисного лечения и низкой приверженностью больных к проводимой терапии.

Анализ результатов исследования позволил установить различия в течении ЯК и БК. Установлено, что при БК чаще наблюдаются осложнения и тяжелые обострения ($p < 0,01$). Помимо этого, дебют БК чаще развивается в детстве, а верификация диагноза БК требует большего времени, чем при ЯК. Вполне очевидно, что практические врачи хуже знают клинику

и диагностику БК, а терапия болезни в реальной практике менее эффективна.

Анализ состояния диагностики ВЗК в Рязанском регионе показал недооценку гистологических критериев верификации диагноза. Запоздалость диагностики обусловлена недостаточной настороженностью врачей относительно ВЗК, ошибками трактовки эндоскопической картины, игнорированием гистологических методик исследований при ВЗК.

Как свидетельствует анализ документации, практические врачи гастроэнтерологи и проктологи не нацелены на установление развернутого диагноза с указанием распространенности процесса, не пользуются валидизированными методиками оценки состояния больных и результативности лечения. Врачи и пациенты не стремятся установить распространенность поражения толстой кишки, оправдывая бездействие как техническими сложностями при проведении фиброколоноскопии, так и нежеланием пациентов подвергаться этой неприятной процедуре. Между тем подобная тактика мешает назначению рациональной, в частности топической, терапии.

Исследование установило, что поражение тонкой кишки при БК встречается в Рязанском регионе в два с лишним раза реже, чем за рубежом [6]. Вероятно, подобное несоответствие объясняется недостаточным использованием энтероскопических методик обследования, поскольку указанные диагностические процедуры являются более сложными и дорогими, что оказывает несомненное влияние на частоту их назначения. В связи с этим воспалительный процесс тонкой кишки обычно обнаруживался уже на стадии развития осложнений, прежде всего, стриктур и свищей.

Выводы

1. Распространенность ЯК в Рязанском регионе составляет 29,8 на 100 000 взрослого населения, а БК – 4,5 на 100 000 населения; соотношение больных ЯК и БК равно 1:6,7.

2. Течение ВЗК в Рязанской области имеет региональные особенности: большие сроки от появления симптоматики до верификации диагноза, особенно БК; более частые обострения заболеваний, редкая встречаемость поражения тонкой кишки при БК, высокая инвалидизация больных. На качество ведения больных ВЗК в регионе оказывает влияние недостаточное внедрение в реальную практику современных стандартов обследования.

3. В соответствии с существующими рекомендациями всем больным ВЗК в Рязанском регионе необходимо рекомендовать проведение тотальной колоноскопии и обязательное морфологическое исследование биоптатов с целью верификации диагноза и контроля эффективности лечения.

Литература

1. *Румянцев, В.Г.* Язвенный колит : руководство для врачей/ В.Г. Румянцев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 424 с.

2. *Lakatos, P.L.* Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? / P.L. Lakatos // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12(38). – P. 6102–6108.

3. *Николаева, Н.Н.* Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае / Н.Н. Николаева, И.Д. Чечеткина, Л.В. Николаева, Н.Л. Гигилева // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т.14., № 5. – С.133

4. *Никулина, И.В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Московской области : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.В. Никулина. – М., 1997. – 17с.

5. *Адлер, Г.* Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. – М.: Гэотар-мед, 2001. – 500 с.

6. *Неспецифические* воспалительные заболевания кишечника / под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. – М. : Миклош, 2008. – 400 с.

7. *Хурцилава, О.Г.* Организационные вопросы оказания больным воспалительными заболеваниями кишечника специализированной гастроэнтерологической помощи в Санкт-Петербурге / О.Г. Хурцилава, А.М. Сегаль, О.Б. Щукина, Э.А. Кондрашина, А.Ю. Барановский // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 84–91.

А.А. Низов

Тел.: +7-910-635-53-75

e-mail: nizov@post.rzn.ru

ВНЕСИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

И.Г. Ильяшевич, Н.В. Коновалова, С.В. Тихонов

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

OUTBOARD DISPLAYS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

I.G. Ilyashevich, N.V. Kononova, S.V. Tikhonov

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

© И.Г. Ильяшевич, Н.В. Коновалова, С.В. Тихонов, 2013

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь называют «болезнью XXI века» из-за повсеместной распространенности и высоких экономических затрат на диагностику и лечение. Трудности диагностики внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни состоят в том, что такие пациенты часто не имеют характерных симптомов рефлюкса, также у таких пациентов ГЭРБ может просто сопутствовать другому страданию (ларингиту, бронхиальной астме, идиопатическому фиброзу легких и т.п.). В последние годы все больше нозологических форм, синдромов и симптомов связывают с рефлюксной болезнью, при этом патогенетические механизмы этих связей остаются не до конца понятными.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внесистемные проявления, патогенез, диагностика.

Gastroesophageal reflux disease is called «the disease of the 21st century» due to its high prevalence and economic impact. It is hard to diagnose the extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease because it does not exhibit typical reflux symptoms and it co-occurs with diseases of other organs (lung, larynx, and so on). Despite better classification of reflux and associated syndromes and symptoms over the last few years, its pathogenetic mechanisms are not as yet clear.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, diagnosis, general symptoms. extraesophageal symptoms, GERD

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным поступлением желудочного содержимого в пищевод, то есть гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). ГЭР встречается в норме у здоровых людей: обычно днем после еды и реже – в ночное время (в горизонтальном положении). При интрапищеводном рН-мониторировании в течение суток у здорового человека бывает не более 50 эпизодов ГЭР с общей их продолжительностью не более часа.

Во многих странах отмечается неуклонный рост количества пациентов с рефлюксной болезнью. 40% среди взрослого населения США испытывают изжогу ежемесячно, 18% – еженедельно, с возрастом частота ГЭРБ увеличивается. По данным последнего крупного эпидемиологического исследования, проведенного в России, распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 13,3–24%, причем, у более возрастных пациентов ГЭРБ также встречается чаще [1].

ГЭРБ с полным правом можно назвать социально значимым страданием. Это связано с высокой распространенностью данного заболевания, тем фактом, что среди пациентов доминируют молодые трудоспособного возраста, а также с высокой экономической нагрузкой на общество и бюджет больных, связанной с прямыми и косвенными затратами. Важность ГЭРБ определяется не только ее распространенностью, но и значимым влиянием на качество жизни, возможностью существования так называемых внепищеводных проявлений заболевания.

Согласно определению, предложенному экспертами при создании Монреальского консенсуса, ГЭРБ – это состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и/или осложнения [2]. Таким образом, диагноз ГЭРБ может быть поставлен только на основании характерных симптомов (изжоги и/или регургитации) или на основании методов, демонстрирующих наличие рефлюкса содержимого желудка в пищевод (суточная рН-метрия, импеданс-

трия) или на основании инструментальных исследований, демонстрирующих повреждающее влияние рефлюкса на слизистую оболочку пищевода (эндоскопия, гистологическое исследование, электронная микроскопия). Эксперты, участвовавшие в создании Монреальского консенсуса, предложили разделить многообразные проявления ГЭРБ на эзофагеальные и экстраэзофагеальные синдромы (употребляется именно термин «синдром», хотя он вряд ли соответствует общепринятому в России определению синдрома).

Наиболее характерным симптомом ГЭРБ является изжога, которая встречается более чем у 80% больных. Изжога, как правило, возникает вследствие длительного контакта кислого желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Изжога усиливается при погрешностях в диете, приеме алкоголя и газированных напитков, при физическом напряжении, наклонах туловища, а также в горизонтальном положении. Болевой симптом (чувство дискомфорта, боль в эпигастрии и/или за грудиной, в области мечевидного отростка грудины, возникающие вскоре после еды и усиливающиеся при наклонах) занимает 2 место по распространенности после изжоги. Другими частыми симптомами являются отрыжка воздухом или пищей и срыгивание. Дисфагия (нарушение глотания, чувство инородного тела за грудиной в виде комка пищи) наблюдается у 1/4 больных. В ряде случаев ГЭРБ протекает малосимптомно или даже латентно. У некоторых больных на первый план выступают экстраэзофагеальные симптомы заболевания. Монреальский консенсус (2006) [2], опираясь на принципы доказательной медицины, классифицировал внепищеводные проявления ГЭРБ следующим образом:

1. Доказанные ассоциации:

- синдром кашля, ассоциированного с рефлюксом;
- синдром рефлюкс-ларингита;
- синдром рефлюкс-астмы;
- синдром зубных рефлюкс-эрозий.

2. Предполагаемые ассоциации:

- фарингит;
- синусит;
- идиопатический легочный фиброз;
- рецидивирующее воспаление среднего уха.

Группа экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ обусловлена тремя основными механизмами:

- прямым экстраэзофагеальным воздействием рефлюксата;

- эзофагокардиальным рефлексом;
- эзофагобронхиальным рефлексом.

Внепищеводная симптоматика ГЭРБ весьма многолика. В настоящее время различают следующие экстраэзофагеальные «системные» проявления этого заболевания:

- 1) бронхолегочные (кашель, одышка, затруднение дыхания, приступы удушья);
- 2) оториноларингологические (осиплость и потеря голоса, рецидивирующие боли в горле и/или ушах);
- 3) кардиологические (боли в сердце, нарушения ритма);
- 4) стоматологические.

Легочный синдром

Ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом бронхолегочные нарушения не случайно стоят на первом месте в этом перечне, поскольку они наиболее изучены и часто встречаемы в повседневной клинической практике [3].

О прямой связи ГЭРБ с заболеваниями легких свидетельствуют появившиеся в последние годы работы, в которых рассматриваются причинно-следственные связи между заболеваниями пищевода и бронхиальной астмой, пневмонией и бронхитом.

Ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом респираторные нарушения традиционно подразделяются на 2 группы: «верхние» (апноэ, стридор, ларингит) и «нижние» (синдром бронхиальной обструкции, бронхиальная астма). Симптоматику, присущую этим состояниям, в англоязычной литературе характеризует специальный термин – *RARS (reflux-associated respiratory syndrome)* [4].

Патогенетические связи между заболеванием пищевода и бронхиального дерева объясняются общим происхождением данных образований от первичной пищеварительной трубки и единой иннервацией веточками блуждающего нерва. В литературе имеется информация о влиянии некоторых нейропептидов на изменение бронхиальной проводимости, особенно в случае повреждения слизистой оболочки пищевода. Влияя на тонус гладкомышечных волокон бронхов и кровеносных сосудов, стимулируя выход гистамина, лейкотриенов и других медиаторов, они изменяют реактивность трахеобронхиального дерева [5, 6].

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при бронхиальной астме (БА) встречается весьма часто. Особый интерес представляет патологический гастроэзофагеальный

рефлюкс, рассматриваемый в качестве триггера приступов астмы, преимущественно в ночной период. Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал Osler в 1892 г. Исследования Mendelson (1946), Friedland (1966) продолжили дальнейшее изучение данной проблемы, при этом был введен термин «рефлюкс-индуцированная астма». Mansfield и Stein выявили снижение проходимости дыхательных путей на фоне изжоги (одного из проявлений ГЭР), что позже было подтверждено экспериментально [7, 8].

Согласно современным представлениям, патогенез легочных заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы, возникающих на фоне ГЭРБ, связан с двумя механизмами. Первый – развитие бронхоспазма в результате заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева. В данном случае имеет место непосредственное патогенное воздействие рефлюкса, когда вследствие микроаспирации рефлюксата напрямую поражается слизистая оболочка глотки и гортани, а также бронхов, увеличивается выработка секрета бронхиального дерева и развивается бронхоспазм [9]. Второй механизм – индуцирование приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода. Агрессивные компоненты, попадающие в пищевод при забросе, стимулируют хеморецепторы дистального отдела пищевода, в ответ на эту стимуляцию развивается вагосвагальный рефлекс. В результате этого рефлекса, как правило, развивается бронхоспазм.

Механизм аспирации вызывает много лет интерес исследователей. Защита против легочной аспирации включает в себя координацию глотательного рефлекса и закрытие голосовой щели во время глотания. Состояние верхнего пищеводного сфинктера, перистальтика пищевода определяют развитие микроаспирации при желудочно-пищеводном рефлюксе [4]. При транзитном контакте аспирируемого содержимого возможна стимуляция кашлевого рефлекса. В развитии кашля играет роль вовлечение специфических фарингеальных рецепторов [10]. Описаны случаи, когда хронический кашель мог быть единственным проявлением ГЭРБ, то есть врач должен помнить, что в некоторых случаях причиной необъяснимого хронического кашля у 6–10 % больных является именно это заболевание.

ГЭРБ – зависимая бронхиальная астма может быть заподозрена у пациентов имеющих:

1) приступы кашля и/или удушья преимущественно в ночное время и/или после обильной еды;

2) доказанное сочетание респираторных и «верхних» диспептических признаков (отрыжка, изжога, регургитация и т.д.);

3) положительный эффект от антирефлюксной терапии *ex juvantibus*;

4) признаки торпидности к адекватной базисной терапии бронхиальной астмы;

5) неатопические варианты БА [11].

Подчеркивая специфические респираторные осложнения, следует отметить, что ГЭРБ может предрасполагать к тяжелому, неконтролируемому течению бронхиальной астмы у 33–90 % больных, заставляя врача прибегать к назначению системных кортикостероидов [7].

В последнее время международные исследования свидетельствуют о том, что ГЭРБ является достаточно частым симптомом у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [12]. Анализ показал, что пациенты с ХОБЛ имеют значительно больший риск развития ГЭРБ по сравнению с пациентами, которые не страдают ХОБЛ. Как было показано в некоторых исследованиях, симптомы гастроэзофагеального рефлюкса являются наиболее важными и частыми у пациентов с ХОБЛ, по сравнению с теми пациентами, которые не имеют данного диагноза.

Механизм возникновения хронического кашля при ГЭРБ заключается в раздражении рецепторов ларингеальных и трахеобронхиальных путей, пищевода, импульсы от которых по афферентным путям (вагусным, глоссофарингеальным, френикусным) достигают центральной нервной системы и распространяются на кашлевой, дыхательный центр. По эфферентным путям (диафрагмального, спинномозговых нервов и нервов бронхиального дерева) возбуждение достигает скелетной и дыхательной мускулатуры, диафрагмы, бронхов, глотки, железистого аппарата дыхательной системы.

Оптимальным для дифференциальной диагностики легочных проявлений ГЭРБ является применение следующих специализированных методик обследования:

1) ФГДС с прицельной биопсией слизистой пищевода, гистологическое исследование биоптата, контрастная рентгеноскопия пищевода и желудка, суточный рН-мониторинг, кислотный тест Бернштейна в различных модификациях.

2) Спирометрия; бронхопровокационные пробы с физической нагрузкой, физиологическим

раствором, гистамином, метахолином; рентгенография легких; аллергологическое обследование.

Не вызывает никакого сомнения и то, что диагностическая интерпретация появившегося кашля слишком ответственна для врача и вопрос не может быть решен так просто. В связи с этим в основу современных диагностических протоколов относительно хронического кашля с использованием «анатомического» подхода положено утверждение, что большинство случаев хронического кашля у иммунокомпетентных некурящих больных обусловлено нозологической триадой: бронхиальной астмой, риносинуситом и ГЭРБ. При обсуждении сложившейся клинической закономерности эксперты 14-го Конгресса гастроэнтерологов, проходившего в Берлине, приняли решение, что хронический кашель, хронический ларингит и астма, обычно представляющие многофакторные патологические процессы, могут иметь такой отягчающий кофактор, как гастроэзофагеальный рефлюкс.

В происхождении ателектаза, абсцесса легкого и бронхоэктазов может играть роль аспирация желудочного содержимого, сопровождающееся прогрессирующим бронхиолитом и повреждением ткани легкого.

Кардиальные симптомы

Боли в области сердца или «псевдокоронарные» боли встречаются довольно часто при воспалительных изменениях в стенке пищевода. В то же время боль при ГЭРБ может вызвать спазм коронарных артерий, провоцируя тем самым приступ рефлексорной стенокардии [13].

Загрудинная боль всегда вызывает повышенную настороженность и в соответствии со сформировавшимся стереотипом расценивается как стенокардитическая. Боли почти у трети пациентов имеют не кардиальное происхождение, а связаны с патологией пищевода, в подавляющем большинстве – с ГЭРБ [14]. Более чем в 50 % случаев у пациентов с некоронарогенными болями обнаруживаются характерные признаки ГЭРБ (по данным мониторинга pH и эндоскопии пищевода) [15]. Они проявляется болями в области сердца, аритмиями (результат эзофагокардиального рефлекса). В некоторых случаях патологический рефлюкс провоцирует рефлексорное развитие приступа стенокардии и аритмии. Возникновение загрудинных болей при физической нагрузке и сочетание их с изжогой свидетельствуют о сочетанной патологии [16]. Принципы дифференциальной диагностики ГЭРБ и ИБС представлены в таблице

Дифференциальная диагностика ГЭРБ и ИБС

Показатель	ГЭРБ	ИБС
Возраст	Любой	Чаще пожилой
Пол	Одинаково часто у мужчин и женщин	Чаще у мужчин
Локализация боли	Чаще в эпигастрии и нижней трети грудины или в области мечевидного отростка, реже – на протяжении всей грудины или в области перикардиальной или верхушки сердца	Обычно за грудиной (в верхней трети), реже – в эпигастрии
Иррадиация боли	Редко в область верхушки сердца	В левую руку, левое плечо, левую лопатку
Связь боли с глотанием	Характерна	Не характерна
Связь появления боли с приемом пищи	Чаще во время еды, реже после еды	Чаще после еды, особенно обильной
Связь появления боли с физической нагрузкой	Мало характерно, у отдельных больных боль может появляться после физической нагрузки	Чрезвычайно характерно появление загрудинной боли на высоте нагрузки
Диспептические проявления (изжога, отрыжка, рвота)	Характерны	Не характерны
ЭКГ	Нормальная	Ишемические изменения (горизонтальное смещение S-T книзу от изолинии, отрицательный симметричный зубец T)
ФГДС (выполняется после предварительной ЭКГ)	Эзофагит, эрозии слизистой пищевода, возможно развитие пептической язвы	Нормальная слизистая оболочка пищевода

Дифференцировать истинно кардиальные и псевдокардиальные (обусловленные ГЭРБ) боли за грудиной возможно, прежде всего, по клиническим критериям. Окончательно доказать или опровергнуть предположение о пищеводном характере загрудинной боли возможно путем проведения инструментального обследования. Эндоскопическое обследование может выявить воспалительно-деструктивные нарушения в слизистой оболочке пищевода, которые могут быть причиной загрудинных болей. Однако следует помнить, что у 60% больных ГЭРБ изменения пищевода не выявляются. Поэтому выявить одну из причин желудочно-пищеводного рефлюкса – грыжу пищеводного отверстия диафрагмы – возможно путем проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки с контрастированием пищевода. При мониторинге pH пищевода возможно зафиксировать совпадение эпизодов рефлюкса с возникновением боли, что будет свидетельствовать в пользу ГЭРБ. Наиболее достоверным считается метод одновременного мониторинга pH пищевода и мониторинга ЭКГ. Совпадение эпизодов рефлюкса с эпизодами нарушений на ЭКГ также свидетельствует в пользу ГЭРБ [11].

Помимо псевдокоронарных болей, к кардиальным проявлениям ГЭРБ относятся также транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости. Наиболее частым нарушением ритма при ГЭРБ является экстрасистолическая аритмия. Как следствие инициации эзофагокардиального рефлекса, у некоторых пациентов возможно развитие феномена удлинения интервала P-Q на ЭКГ. Во взрослой практике некоторые авторы выделяют кардиалгическую форму желудочно-пищеводного рефлюкса, получившую название «эзофагеальная ангина». Для дифференциации природы болевого синдрома желательно установить его возможную связь с приемом пищи, изменением положения тела, возможностью купирования боли щелочной минеральной водой, антацидами или сердечными препаратами. Следует отметить, что нарушения ритма, обусловленные ГЭРБ, всегда сочетаются с признаками вегетативной дисфункции: чувством страха, тревоги, жара или ознобом, головокружением, потливостью, одышкой, эмоциональной лабильностью [17].

Механизм возникновения аритмических проявлений ГЭРБ также опосредован возбуждением кислым рефлюксатом рефлексогенной зоны дистальной части пищевода с развитием висцеро-висцеральных рефлексов, моделирующихся

через *n. vagus* и приводящих к коронарораспазму и аритмиям.

Кардиальный синдром при ГЭРБ может встречаться не только в так называемом «чистом» виде, когда истинная коронарная патология отсутствует и загрудинные боли с признаками нарушений на ЭКГ носят исключительно рефлекторный характер. Достаточно часто у больного ГЭРБ одновременно имеет место и ИБС, течение которой вследствие дополнительного индуцирования рефлюксами коронарораспазма и нарушениями ритма может существенно отягощаться. В таких случаях выделить ведущие механизмы генеза кардиальных нарушений весьма затруднительно, и только специальная фармакологическая проба для диагностики ГЭРБ может внести окончательную ясность.

Абдоминальные проявления ГЭРБ

Абдоминальные проявления ГЭРБ могут как сочетаться с типичными «пищеводными» симптомами, так и быть самостоятельными. Абдоминальная симптоматика у больных ГЭРБ по сути является синдромом диспепсии, который включает боль и дискомфорт в эпигастральной области.

Абдоминальные симптомы ГЭРБ:

- тошнота, рвота;
- чувство быстрого насыщения, переполнения;
- тяжесть, боль в эпигастрии, связанные с приемом пищи;
- метеоризм.

Механизм абдоминальных проявлений ГЭРБ связывают с сопутствующим нарушением моторной функции желудка и кишечника, повышенной висцеральной чувствительностью этих органов к растяжению, а также расстройству аккомодации желудка в ответ на прием пищи при несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера. Таким больным с целью исключения функциональной диспепсии следует провести мониторинг pH желудка и пищевода, исследовать моторную функцию желудка (УЗИ, сцинтиграфия), тестирование на наличие инфекции *H. pylori*.

Оториноларингологические проявления ГЭРБ

Важным внепищеводным проявлением ГЭРБ является рефлюкс-индуцированная патология ЛОР-органов – носовой полости, гортани, глотки. По данным различных авторов, их частота довольно высока.

Оториноларингологические симптомы:

- дисфония;
- оталгия;
- болезненность при глотании;
- охриплость голоса (в 71% случаев);
- *globus pharyngeus* (в 47–78% случаев);
- хроническое покашливание (в 51% случаев);
- першение в горле;
- повышенное слизообразование (в 42% случаев);
- латеральные шейные боли;
- ларингоспазм;
- афония.

Наиболее частыми жалобами, предъявляемыми такими пациентами, является постоянное покашливание, «застревание» пищи в глотке или чувство «комка» в горле, развивающиеся вследствие повышения давления в верхних отделах пищевода, чувство першения и охриплости голоса, боли в ухе. При ларингоскопическом исследовании у пациентов с оториноларингологическими проявлениями ГЭРБ обнаруживается неполное смыкание голосовых связок при фонации, возникающее за счет инфильтрации и отека слизистой оболочки в межчерпаловидной области, и недостаточно опытный специалист зачастую расценивает указанную патологию голоса как фононевроз. Кроме того, у всех больных с хроническим гиперпластическим ларингитом и контактными гранулемами голосовых складок отмечены изменения в межчерпаловидной области, что может указывать на участие ГЭРБ в патогенезе указанной патологии. Таким образом, знание особенностей клиники вышеописанной патологии позволяет в сжатые сроки не только диагностировать заболевание, но и вовремя назначить соответствующее обследование и лечение [18, 19].

Повреждения гортани и глотки при ГЭРБ включают:

- хронический ларингит;
- контактные язвы и гранулемы голосовых складок;
- хронический фарингит;
- стеноз гортани;
- «цервикальные симптомы» – неприятные ощущения в области шеи и глотки нечеткой локализации;
- папилломатоз гортани;
- рак гортани;
- стридор, подскладочный ларингит или рецидивирующая пневмония у новорожденных детей (из-за попадания желудочного содержимого в нос, трахею и легкие);

– отиты, оталгии.

Распространенность и серьезность поражения ЛОР-органов при ГЭРБ не вызывает сомнений в необходимости включения в диагностический алгоритм ведения пациентов с ГЭРБ консультации оториноларинголога. А при плохо поддающейся медикаментозной коррекции вышеуказанной патологии ЛОР-органов оториноларингологам не следует пренебрегать консультацией и обследованием таких пациентов у гастроэнтерологов.

Жалобы на *globus pharyngeus* (ком в горле) предъявляют 4,1% всех амбулаторных пациентов оториноларингологов, и только изредка этот симптом является психогенным. Обычно это ощущение возникает из-за отраженных болей при эзофагите, дискоординации мышц пищевода, крикофарингеальной гипертензии или из-за прямого раздражающего действия рефлюксата на слизистую гортани. Ряд исследований показали достоверную связь между ГЭРБ и *globus hystericus*. По разным данным, частота выявления патологических рефлюксов у пациентов с *globus pharyngeus* колеблется от 73 до 92% [20].

Стоматологический синдром

У больных ГЭРБ выраженность морфофункциональных изменений в пищеводе и полости рта тесно взаимосвязана и зависит от степени ацидификации слизистой оболочки пищевода и ротовой жидкости и изменением физико-химических свойств слюны (минерального состава, вязкости).

К числу наиболее характерных поражений полости рта при ГЭРБ относятся:

- поражение мягких тканей (афты слизистой оболочки полости рта, изменения сосочков языка, стоматит);
- воспалительные заболевания тканей пародонта (гингивиты, пародонтиты);
- некариозные поражения твердых тканей зубов с преимущественным поражением резцов верхней челюсти (эрозии эмали зубов являются наиболее часто встречающейся патологией (77,3%));
- галитоз [21].

Анемический синдром

У многих больных с ГЭРБ по мере прогрессирования заболевания развивается гипохромная железодефицитная анемия, обусловленная эрозивными изменениями в пищеводе и хронической потерей небольшого количества крови.

У больных с ГЭРБ необходимо также принимать во внимание жалобы цереброастенического характера, нарушение формулы сна, эмоциональную лабильность, метеочувствительность. Выраженность этих расстройств коррелирует с выраженностью ГЭРБ.

Заключение

Освященные в лекции внепищеводные проявления ГЭРБ, включающие серьезные изменения в различных органах и тканях, обуславливают необходимость проведения своевременной и эффективной клинической и лабораторно-инструментальной диагностики. Лечащему врачу следует обращать особое внимание на внепищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса и атипичные симптомы, которые могут зачастую приносить пациенту больше беспокойства, чем классические симптомы рефлюксной болезни. Знания патогенетических механизмов развития ГЭРБ, связи гастроэзофагеального рефлюкса с внепищеводными осложнениями и проявлениями заболевания могут способствовать своевременной диагностике заболеваний гастроэзофагеальной зоны, повышению эффективности лечения и предупреждению развития грозных осложнений.

Литература

1. Лазебник, Л.Б. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)»: первые итоги / Л.Б. Лазебник и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2009. – № 6. – С. 4–12.
2. Vakil, N. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V van Zanten, P. Kahrilas, J. Dent, R. Jones. and the Global Consensus Group // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – V. 101. – P. 1900–1920.
3. Астафьев, А.В. Комплексное лечение гастроэзофагеального рефлюкса 3–4 степени у детей / А.В. Астафьев, И.Ю. Мельникова, В.Г. Баиров // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011 – Т. 3. – № 2. – С. 79–85.
4. Маев, И.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев // РЖГТК. – 2005. – № 5. – С. 56–67.
5. Stanley, B. Benjamin. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux / Benjamin Stanley B., Kern Deschner // Am J Gastroenterol. – 1989. – V. 84. – P. 1–5.
6. Wasowska-Krolikowska, K. Asthma and gastroesophageal reflux in children / K. Wasowska-Krolikowska, E. Toporowska-Kowalska, A. Krogulska // Med Sci Monit. – 2002. – № 8. – P. 64–71.
7. Бейтуганов, И.М. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма / И.М. Бейтуганов, А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 1998 – Т. 6. – № 17. – С. 1102–1107.
8. Goodall, R.J. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux / R.J. Goodall // Thorax. – 1981. – Vol. 36. – № 2. – P. 116–121.
9. Мурашов, Э.Г. Цитокиновый профиль бронхоальвеолярной жидкости у больных бронхиальной астмой / Э.Г. Мурашов, С.В. Столов, А.В. Тотолян // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012 – Т. 4. – № 1. – С. 67–73.
10. Allen, M.L. Gastroesophageal reflux and cough / M.L. Allen, MG Robinson // Am J Gastroenterol. – 1989. – № 6. – P. 789.
11. Звягинцева, Т.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 323. – С. 26–28.
12. Нагорная, О.А. Клинико-эндоскопическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных неспецифическими заболеваниями органов дыхания : дисс. ... канд. мед. наук / О.А. Нагорная. – СПб., 2003. – 120 с.
13. Васильев, Ю.В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца / Ю.В. Васильев // Лечащий Врач. – 2006. – № 1. – С. 50–55.
14. Flook, N. Approach to managing undiagnosed chest pain. Could gastroesophageal reflux disease be the cause? / N. Flook, P. Unge, L. Agreus // Canadian Family Physician. – 2007. – Vol. 53. – P. 261–266.
15. Старостин, Б.Д. Спорные вопросы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Б.Д. Старостин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 5. – С. 15–21.
16. Dekel, R. Evaluation of symptom index in identifying gastroesophageal reflux disease-related noncardiac chest pain/ R. Dekel, S.D. Martinez-Hawthorne, R.J. Guillen, R. Fass // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – P. 24–29.

17. *Fruergaard, P.* The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction / P. Fruergaard, J. Launbjerg, B. Hesse // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – № 7. – P. 1028–1034.

18. *Bremner, R.M.* Pharyngeal swallowing. The major factor in clearance of oesophageal reflux episodes / R.M. Bremner, S.F. Hoeft, M. Costantini // Ann Surg. – 1993. – Vol. 218. – P. 364–336.

19. *Wilson, J.A.* Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis / J.A. Wilson. // Ann. Otol.

Rhinol Laryngol. – 1989. – № 98. – Suppl. 6. – P. 405–410.

20. *Фадеевко, Г.Д.* Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеевко // Здоровье Украины – 2006. – № 9. – С. 17–21.

21. *Маев, И.В.* Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Г.М. Барер, Г.А. Бусарова, Е.В. Пустовойт // Клиническая медицина. – 2005. – № 11. – С. 33–38.

И.Г. Ильяшевич

Тел.: 8-921-947-98-19

e-mail: innahome1@yandex.ru

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ СУСТАВНОМ СИНДРОМЕ

А.С. Повзун¹, А.М. Ли́ла², В.И. Мазуров²

¹ НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

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

THE PRINCIPLES OF MANAGEMENT IN ACUTE JUNCTION SYNDROME

A.S. Povzun¹, A.M. Lila², V.I. Mazurov²

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russia

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

© А.С. Повзун, А.М. Ли́ла, В.И. Мазуров, 2013

В статье оцениваются основные группы лекарственных средств, используемых для лечения при остром суставном синдроме. Указаны принципы назначения, дозировки, основные побочные эффекты. Приведены классификации нестероидных противовоспалительных препаратов, анальгетиков, глюкокортикостероидов. Описаны принципы назначения групп лекарственных препаратов при остром суставном синдроме.

Ключевые слова: острый суставной синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, глюкокортикостероиды, принципы лечения

The article evaluates the main group of drugs used for the treatment of acute junction syndrome. The principles of management, dosage, major side-effects are specified. Classifications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, GCS are reviewed. The principles of prescription in different groups of drugs in acute junction syndrome are described.

Key words: acute junction syndrome, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgetics, glucocorticoids, management principles.

Термин «Острый суставной синдром» (ОСС) используется для обозначения гетерогенной группы заболеваний, общим для которых является вовлечение в патологический процесс суставного аппарата. Оказание помощи пациентам с ОСС может проводиться как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, но зачастую вследствие интенсивной выраженности болевого синдрома такие пациенты нуждаются в госпитализации.

Алгоритм терапии острого суставного синдрома (ОСС) предполагает два основных направления. Первое, исторически и хронологически в лечении каждого конкретного пациента, это, безусловно, проведение симптоматической терапии. Она направлена на купирование болевого синдрома и симптомов острого воспаления, что достигается применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Второе направление предполагает проведение терапии самого заболевания и состоит в применении «базисных» препаратов.

Широкое применение НПВП весьма оправдано – их эффективность не только давно доказана исследованиями, но и получила клиническое подтверждение [1]. Кроме того, благодаря

огромному количеству лекарственных форм, назначение, применение и дозирование этих препаратов возможно с учетом особенностей каждого конкретного больного: применяют инъекционные растворы, таблетки, таблетки пролонгированного действия, суппозитории, а для местного воздействия также используют мази, кремы, гели [2, 3]. Возможность выбора и смены препарата, дозы или формы препаратов этой группы облегчается еще и отсутствием у них кумулятивного эффекта. Классификация по формам выпуска и дозировкам основных НПВП изложена в таблице 1.

Для симптоматической терапии при ОСС чаще применяются инъекционные формы и таблетированные препараты [4]. Как правило, бывает достаточно назначения таблетированных НПВП 1–2 раза в сутки в зависимости от выраженности болевого синдрома и вида препарата. Эффективной и оправданной для использования в стационаре является также схема «ступенчатого» назначения НПВП. Эта схема предполагает парентеральное введение НПВП в течение нескольких суток для более быстрого купирования боли и воспаления, с последующим назначением таблетированных форм. Удобно при таком

Классификация НПВП

Непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска	Дозировка в сутки
<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>			
Ацеклофенак	Аэртал	Таблетки 100 мг	200 мг
Диклофенак	Диклофенак Дикловит Диклак	Таблетки 25, 50, 100 мг Суппозитории 50 мг Ампулы 3 мл (75 мг) Гель 1% 20, 30, 40, 50 100 г, 5% 50	100–150 мг 100–150 мг 75–150 мг 2–3 раза в сутки
	Вольтарен	Таблетки 25, 50 и 100 мг Суппозитории 25, 50 и 100 мг Ампулы 3 мл (75 мг) Гель 1% 100 г	100–150 мг 100–150 мг 75–150 мг 3–4 раза в сутки
<i>Производные индолуксусной кислоты</i>			
Индометацин	Индометацин	Таблетки 25, 75 мг Суппозитории 50, 100 мг Мазь 10% 40 г Гель 45 г	100–150 мг 50–100 мг 2–3 раза в сутки 2–3 раза в сутки
<i>Производные пирролизинкарбоксиловой кислоты</i>			
Кеторолак	Кеторолак Кеторол	Таблетки в оболочке 10 мг Ампулы 1 мл (30 мг)	10–40 мг 30–90 мг
<i>Производные пропионовой кислоты</i>			
Ибупрофен	Ибупрофен	Таблетки 200, 400 мг Суспензия 5 мл – 100 мг (100 г)	600–1200 мг
	Нурофен	Таблетки 200, 400 мг Гель 50 г	600–1200 мг 2–4 раза в сутки
Кетопрофен	Кетонал	Капсулы 50, 150 мг Таблетки 100, 150 мг Ампулы 2 мл (100 мг) Суппозитории 100 мг Гель 2,5% 50 г Крем 5% 30, 50 г	50–200 мг 100–200 мг 100–200 мг 100–200 мг 1–2 раза в сутки 2–3 раза в сутки
<i>Сульфонанилиды</i>			
Целекоксиб	Целебрекс	Капсулы 100, 200 мг	100–200 мг
Эторикоксиб	Аркоксиа	Таблетки 60, 90, 120 мг	60–120 мг
Нимесулид	Найз	Таблетки 50, 100 мг Гель 20 г	50–200 мг 2–3 раза в сутки
<i>Оксикамы</i>			
Лорноксикам	Ксефокам	Таблетки 4, 8 мг	8–16 мг
Мелоксикам	Мовалис	Таблетки 7,5; 15 мг Ампулы 1,5 мл (15 мг) Суппозитории 15 мг	7,5–15 мг 15 мг 15 мг

методе использовать внутримышечные инъекции в первые 3 дня, а затем – назначать таблетки для приема в последующие дни. «Ступенчатая» схема успешно используется для купирования ОСС в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, данный метод позволяет уменьшить выраженность и продолжительность суставного

синдрома по сравнению с применением только таблетированных препаратов.

Однако применение НПВП при всех положительных моментах имеет серьезную опасность – побочные эффекты действия препаратов этой группы возникают часто и могут приводить к крайне нежелательным последствиям (табл. 2).

Побочные эффекты НПВП

Побочные действия	Нежелательные явления
Со стороны пищеварительной системы	Тошнота, перфорация ЖКТ, гастродуоденальная язва, желудочно-кишечное кровотечение, колит, гастрит, эзофагит, стоматит, боли в животе, диспепсия, диарея, рвота, запор, метеоризм, отрыжка, изменения функции печени (повышение трансаминаз или билирубина)
Со стороны системы кроветворения	Изменение лейкоцитарной формулы, лейкопения, тромбоцитопения, анемия
Дерматологические реакции	Кожная сыпь, зуд, фотосенсибилизация, буллезный дерматит
Со стороны дыхательной системы	Бронхиальная астма (бронхоспазм) у пациентов с повышенной чувствительностью к НПВП
Со стороны ЦНС	Головная боль, головокружение, шум в ушах, сонливость, дезориентация, изменения настроения, нарушения сна
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Сердцебиение, отеки, повышение АД, чувство прилива крови к лицу, неспецифические изменения ЭКГ, застойная сердечная недостаточность
Со стороны мочевыделительной системы	Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, изменения показателей функции почек (повышение креатинина и/или мочевины в крови)
Со стороны органа зрения	Конъюнктивит, нарушения зрения, нечеткость зрения
Аллергические реакции	Ангioneвротический отек, реакции гиперчувствительности немедленного типа (в т.ч. анафилактические), токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонса, многоформная эритема, крапивница.

Прежде всего, речь идет о возникновении НПВП-индуцированных гастропатий как о наиболее часто встречающихся побочных эффектах [5, 6]. При частом и длительном применении НПВП, особенно в больших дозах, ингибируется активность группы циклооксигеназ, что приводит не только к целевому уменьшению выраженности воспалительной реакции за счет уменьшения выработки простагландинов – медиаторов воспаления, но и к блокированию выработки «защитных» простагландинов. Результатом этого процесса бывает возникновение эрозий и язв в ЖКТ – по типу эрозивного и язвенного эзофагита, гастрита, дуоденита, а также острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, часто осложняющихся кровотечениями. Частично проблему эту удастся решить уменьшением применения в клинике препаратов первого поколения, таких как ортофен, бруфен, диклофенак, неселективных в отношении ингибирования циклооксигеназ, и более широким применением НПВП второго поколения, таких как мовалис, нимесулид, целебрекс. НПВП второго поколения селективно ингибируют циклооксигеназу – 2, блокируя таким образом лишь выработку медиаторов воспаления и не влияя

на циклооксигеназу – 1, а, следовательно, не снижают гастропротекцию, перфузию почек и выработку тромбоцитов [7, 8].

Классификация НПВП по селективности представлена в таблице 3.

НПВП второго поколения не только более безопасны в применении, но и, по мнению ряда авторов, обладают более мощным противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Исследование Improve, например, при сравнении антиангинального действия мовалиса и диклофенака продемонстрировало, что 66, 8% больных с деформирующим остеоартрозом, получавших мовалис, отмечали улучшение самочувствия, тогда как в группе пациентов, получавших диклофенак, улучшение отметили лишь 42,4% больных.

Еще одним преимуществом препаратов второго поколения является их хорошая биодоступность. Например, концентрация мовалиса в синовиальной жидкости, то есть непосредственно в очаге воспаления при ОСС, уже через час после внутримышечного введения составляет 40–50% от концентрации в сыворотке крови. Стоит отметить также, что и период полужизни у этого препарата при пероральном и парен-

теральном введении идентичен и составляет 20–24 часа, что расширяет возможности применения его таблетированных форм для купирования ОСС.

В случае чрезвычайно выраженного болевого синдрома и недостаточной эффективности НПВП прибегают к использованию опиоидных и неопиоидных анальгетиков (табл. 4).

Одновременно с назначением НПВП больному с ОСС проводится комплексное обследование, результаты которого позволяют верифицировать конкретную нозологическую форму заболевания и, соответственно, дополнить симптоматическую терапию «базисным» лечением. Термин «базисная терапия» применяется преимущественно в отношении системных забо-

леваний соединительной ткани. Первичное назначение препаратов должно осуществляться в стационаре. Применяют различные лекарственные средства из группы цитостатиков (метотрексат, циклофосфан, азатиоприн и др.), а также другие препараты (арава, сульфасалазин, делагил), действие которых направлено на подавление патологического иммуновоспалительного процесса при РА, СКВ, псориатическом артрите, болезни Бехтерева, системных васкулитах [9–11].

Для получения значимого эффекта «базисных» препаратов их концентрация в организме должна достигнуть определенного уровня, что требует времени. Применение НПВП и анальгетиков в то время, пока основной препарат

Таблица 3

Классификация НПВП по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

Степень селективности	Название препарата
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Таблица 4

Классификация анальгетиков

Непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска	Дозировка сутки
Опиоидные анальгетики			
Трамадол	Трамадол	Ампулы 1, 2 мл (50, 100 мг) Таблетки 50 мг	50–300 мг
Трамадол + Парацетамол	Залдиар	Таблетка в оболочке	1–8 табл.
Неопиоидные анальгетики			
Флупиртин	Катадолон	Капсулы 100 мг	300–600 мг
Парацетамол	Эффералган	Таблетки шипучие 330 мг	330–990 мг
Препараты комбинированного состава			
Парацетамол + Кофеин + Кодеин	Солпадеин	Таблетка растворимая	1–2 таблетки 3–4 раза в сутки

накапливается в организме пациента, позволяет существенно снизить активность иммуновоспалительного процесса, а значит, и улучшить самочувствие больного, что повышает его приверженность к дальнейшему лечению. Проведение базисной терапии в обязательном порядке должно контролироваться врачом-ревматологом [12]. В процессе лечения контролируется уровень иммуновоспалительной активности и, при необходимости, проводится коррекция терапии. Целью терапии в настоящее время является достижение ремиссии при системных заболеваниях соединительной ткани [13, 14].

При полиостеоартрозе (ПОА) возможно проведение патогенетической терапии хондропротекторами (симптоматическими лекарственными препаратами медленного действия, SYSADOA). Однако при ОСС, причиной которого является ПОА, проведение патогенетической терапии также лучше осуществлять на фоне купированного болевого синдрома при помощи симптоматической терапии НПВП. Хондропротекторы, улучшающие метаболизм и структуру хрящевой ткани, обладают также симптом-модифицирующим и умеренным противовоспалительным действием, что позволяет при длительном их применении через 3–6 месяцев снизить дозу НПВП или вовсе отказаться от их использования в связи с уменьшением интенсивности болевых ощущений пациента. Существует препарат, не только стимулирующий синтез гиалуроновой кислоты, но и угнетающий активность гиалуронидазы – фермента, разрушающего один из основных компонентов соединительной ткани. Этот хондропротектор, алфлутоп, пригоден также и для внутрисуставного введения, что не только выделяет его из группы, но и делает препарат альтернативой внутрисуставным инъекциям глюкокортикостероидов. Максимально увеличить количество введенной

гиалуроновой кислоты можно сочетанием внутримышечного введения алфлутопа и доставкой препарата непосредственно в полость сустава при внутрисуставных инъекциях. Такой метод позволяет на 60–90% уменьшить использование НПВП, что свидетельствует об эффективности терапии.

Введение непосредственно гиалуроновой кислоты с целью протезирования синовиальной жидкости также позволяет уменьшить болевые ощущения пациентов с остеоартрозом, что позволяет снизить дозу и частоту приема НПВП и профилактирует развитие нежелательных побочных эффектов их применения.

Еще одна важная группа препаратов, используемая для терапии ОСС, – это глюкокортикостероиды (ГКС) (табл. 5).

Таблетированные ГКС применяют в качестве базисной терапии при некоторых системных аутоиммунных заболеваниях [15–17]. В этом случае прием препарата длительный, ежедневный и производится под строгим контролем врача-ревматолога по назначенной схеме. Кроме того, таблетированные ГКС используют в качестве «bridge»-терапии. Этот метод позволяет на непродолжительное время назначить прием таблетированных ГКС с целью купирования воспаления и профилактики его развития на период накопления в организме препаратов «базисной» терапии [18]. Следует отметить, что во всех случаях назначения пероральных ГКС уменьшение дозы или отказ от их применения производится постепенно (уменьшение дозы на $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ таблетки в неделю) строго под контролем врача-ревматолога.

Парентеральное введение ГКС возможно внутримышечно, внутрисуставно (дипроспан, кеналог) и внутривенно капельно (преднизолон, метипред) [19]. Применение дипроспана и кеналога дает мощный противовоспалительный

Таблица 5

Классификация глюкокортикостероидных препаратов

Непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска	Дозировка сутки
Метилпреднизолон	Метипред	Таблетки 4, 16 мг Лиофилизат 250 мг	4–48 мг 250–1000 мг
	Солу-Медрол	Лиофилизат 250, 500, 1000 мг	250–1000 мг
Преднизолон	Преднизолон	Таблетки 5 мг	5–60 мг
		Ампулы 1 мл (30 мг)	30–1000 мг
Триамцинолон	Полькортолон	Таблетки 4 мг	4–48 мг
Дексаметазон	Дексаметазон	Ампулы 1, 2 мл (4,8 мг)	4–40 мг

эффект, однако эффект этот непродолжителен, а из-за побочных действий введение препарата возможно не чаще 1–2 раз в год [20].

Внутривенное введение 60 – 120 мг преднизолона позволяет на короткое время купировать упорно текущее воспаление в суставах, не поддающееся лечению НПВП, но опасность развития побочных эффектов также диктует необходимость жестко ограничить данный вид терапии [21–23].

Возможно также применение высоких доз парентеральных ГКС для «пульс-терапии» при системных заболеваниях соединительной ткани. Принята схема трехкратного введения 1000 мг солу-медрола или метипреда, к которой иногда добавляют введение 1000 мг циклофосфана на третий день. Такая схема введения ГКС обеспечивает быстрый мощный противовоспалительный эффект, купирует синовит и болевой синдром, улучшает функцию сустава. «Пульс-терапия» в обязательном порядке сопровождается назначением «базисного» лечения и производится под наблюдением врача-ревматолога. Эффект сохраняется 1–2 недели, что позволяет достичь терапевтической концентрации препаратов «базисной» терапии в организме пациента.

При иммунокомплексных заболеваниях хороший терапевтический эффект достигается применением процедур плазмафереза [24]. Как правило, для обеспечения клинического эффекта достаточно цикла из 3–4 процедур, что подтверждается снижением показателей воспаления в анализах крови пациента. Синергический эффект наблюдается при сочетанном применении плазмафереза и пульс-терапии за счет уменьшения количества циркулирующих иммунных комплексов и последующего мощного противовоспалительного действия ГКС. В этом случае ГКС вводится непосредственно после проведения процедуры плазмафереза. Во время и после процедур пациент обязательно находится под динамическим врачебным наблюдением, контролю также подлежат лабораторные анализы.

Таким образом, сочетанное применение патогенетических и симптоматических средств у больных с ОСС позволяет достигать максимальный терапевтический эффект в кратчайшие сроки.

Литература

1. O'Connor, J.P. Celecoxib, NSAIDs and the skeleton / J.P. O'Connor, T. Lysz // *Drugs of Today*. – 2008. – Vol. 44, № 9. – P. 693–709.

2. Горячев, Д.В. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов лекарственных форм для наружного применения / Д.В. Горячев // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, № 24. – С. 1–5.

3. Кашеварова, Н.Г. Локальная терапия остеоартроза / Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева // *Научно-практическая ревматология*. – 2006. – № 2. – С. 22–30.

4. Кудашева, Ф.М. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование / Ф.М. Кудашева, В.Г. Барскова, В.А. Насонова // *Науч.-практ. ревм.* – 2008. – № 1. – С. 55–59.

5. Moore, R.A. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / R.A. Moore, S. Derry, G.T. Makinson [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 644–665.

6. Ramey, D.R. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis / D.R. Ramey, D.J. Watson, Ch. Yu [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21, № 5. – P. 715–722.

7. Насонов, Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты / Е.Л. Насонов // *Русский медицинский журнал*. – 1999. – Т. 7, № 8. – С. 125–129.

8. Fries, J.F. A toxicity index for comparison of side effects among different drugs / J.F. Fries, P.W. Spitz, C.A. Williams [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33, № 1. – P. 121–130.

9. Коротаева, Т.В. Стандарты терапии псориазического артрита / Т.В. Коротаева, Е.Л. Насонов // *Науч.-практ. ревм.* – 2009. – № 3. – С. 29–37.

10. Оттева, Э.Н. Тщательный контроль – путь к оптимизации лечения больных ревматоидным артритом / Э.Н. Оттева // *Науч.-практ. ревм.* – 2010. – № 2. – С. 58–65.

11. Dayer, J.-M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? / J.-M. Dayer, M. Cutolo // *Clin. Exp. Rheum.* – 2005. – Vol. 23, № 3. – P. 404–412.

12. Bykerk, V.P. What are the goals and principles of management in the early treatment of rheumatoid arthritis? / V.P. Bykerk,

E.C. Keystone // Best Pract. Res. Clin. Rheum. – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 147–161.

13. Чичасова, Н.В. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии / Н.В. Чичасова, С.А. Владимиров, Г.Р. Имамединова [и др.] // Науч.-практ. ревм. – 2010, № 2. – С. 30–36.

14. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 328–346.

15. Bijlsma, J.W.J. Developments in glucocorticoid therapy / J.W.J. Bijlsma, K.G. Saag, F. Buttgerit [et al.] // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 1–17.

16. Thiele, K. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany / K. Thiele, F. Buttgerit, D. Huscher [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 53, № 5. – P. 740–747.

17. Wassenberg, S. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years / S. Wassenberg, R. Rau, P. Steinfeld, H. Zeidler // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 11. – P. 3371–3380.

18. Svenson, B. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and

increases the remission / B. Svenson, A. Boonen, K. Albertsson [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 11. – P. 3360–3370.

19. Gossec, L. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? / L. Gossec, M. Dougados // Best Pract. Res. Clin. Rheum. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 131–144.

20. Valat, J.-P. Local corticosteroid injections for low back pain and sciatica / J.-P. Valat, S. Rozenberg // Joint Bone Spine. – 2008. – Vol. 75, № 4. – P. 403–407.

21. Муравьев, Ю.В. Динамика представлений о безопасности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите / Ю.В. Муравьев, Л.А. Муравьева // Науч.-практ. ревм. – 2011. – № 2. – С. 71–78.

22. Федорова, А.А. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с тяжелым и хроническим подагрическим артритом. Часть II – сравнение эффективности различных лекарственных форм / А.А. Федорова, В.Г. Барскова, И.А. Якунина [и др.] // Науч.-практ. ревм. – 2008. – № 5. – С. 72–75.

23. Janssens, H.J.E.M. Systemic corticosteroids for acute gout / H.J.E.M. Janssens, P.L.B.J. Lucasen, F.A. Van de Laar [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol. 16, № 2. – CD005521.

24. Соловьев, С.К. Место плазмафереза в лечении ревматических заболеваний / С.К. Соловьев, Е.А. Асеева // Науч.-практ. ревм. – 2007. – № 4. – С. 47–54.

А.С. Повзун

Тел.: 8-911-241-37-79

e-mail: povzun@rambler.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ГИПОФИЗЗАВИСИМОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ИЦЕНКО – КУШИНГА И ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

З.Р. Шафигуллина, С.Б. Шустов, Д.В. Протащук, Л.И. Великанова

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

A CASE OF COMBINATION OF CUSHING'S DISEASE AND GRAVES' DISEASE

Z.R. Shafigullina, S.B. Shustov, D.V. Protashchik, L.I. Velikanova

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

© Коллектив авторов, 2013

Представлен случай гипотизависимой формы синдрома Иценко – Кушинга в сочетании с диффузным токсическим зобом. Сочетание двух эндокринологических заболеваний затруднило раннюю диагностику синдрома Иценко – Кушинга, что привело к значительному росту аденомы гипотиза и развитию множественных осложнений.

Ключевые слова: синдром Иценко – Кушинга, диффузный токсический зоб, диагностика, лечение.

We report the case of a 50-year old woman with Cushing's disease as well as Graves' disease. The presence of two endocrine diseases made the early diagnosis of Cushing's disease difficult. The late diagnosis resulted in significant growth of pituitary adenoma and its associated complications.

Key words: Cushing's disease, Graves' disease, diagnostics, treatment.

Введение

Синдром Иценко – Кушинга – это эндогенный гиперкортицизм и особенно – гиперкортизолизм [1]. Синдром Иценко – Кушинга – спорадическое заболевание, этиология которого до настоящего времени неизвестна, хотя у единичных больных выявлен аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный типы наследования [2], у некоторых больных в анамнезе черепно-мозговые травмы, воспалительные заболевания с поражением гипоталамуса, тяжелые стрессорные ситуации [3, 4].

Частота заболевания 1:100 000 человек. Женщины болеют в 4–5 раз чаще мужчин. Синдром Иценко – Кушинга чаще выявляется в возрасте 20–45 лет, хотя описаны случаи заболевания в возрасте 2 месяцев и 70 лет.

В зависимости от источника патологического гиперкортицизма синдром Иценко – Кушинга включает гипоталамо-гипотизарный вариант с гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ). В 80–90% случаев – это АКТГ-продуцирующая аденома гипотиза. Данный синдром может быть вызван гиперпродукцией кортизола опухолью или гиперплазией коры надпочечников. Редко встречается эктопический синдром Иценко – Кушинга в

результате секреции АКТГ-подобных пептидов опухолью различной локализации [1, 5].

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса – Базедова) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой патологической гиперсекрецией тиреоидных гормонов, как правило, диффузно увеличенной щитовидной железой [6]. В основе патогенеза ДТЗ лежит выработка стимулирующих аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ), вероятно, в результате врожденного дефекта иммунной системы [4]. Заболевание развивается преимущественно в молодом или среднем возрасте.

Представляем случай сочетания диффузного токсического зоба и гипотизависимой формы синдрома Иценко – Кушинга, диагностированный в клинике им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2011 г.

Описание случая

Больная Н., 50 лет, госпитализирована в феврале 2012 г.а в клинику им. Э.Э. Эйхвальда с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость (невозможность поднять ногу на 1 ступень лестницы); головные боли давящего характера в лобной и затылочной областях 1–2 раза в неделю в ночное время; интенсивные

постоянные боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при изменении положения тела, движении. Также больная предъявляла жалобы на сухость во рту, жажду, неприятный привкус во рту, одышку при незначительной физической нагрузке, ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца, выпадение волос. Отмечалось повышение артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст., снижающееся на фоне гипотензивной терапии до 160/100 мм рт. ст., повышение гликемии до 12 ммоль/л. При объективном осмотре выявлено отложение подкожно-жировой клетчатки в верхних отделах туловища, в области лица и шеи, гиперемия лица, сосудистые пятна и гематомы на коже, «истончение» кожных покровов на верхних и нижних конечностях.

Из анамнеза известно, что появление вышеописанных жалоб стала отмечать с января 2011 г., когда на фоне полного благополучия резко увеличилась масса тела (на 10 кг) со значительным увеличением в объеме лица, появлением плотного бугорка на задней поверхности шеи, сосудистых пятен на спине и груди. В связи с этим обследована ревматологом, дерматологом. Заподозрена склеродерма Бушке. Проведена биопсия кожи – диагноз подтвержден (гистологическая картина дерматоза с преобладанием отека глубоких отделов дермы и минимальным периваскулярным инфильтратом, что было расценено как склеродерма взрослых Бушке). В апреле 2011 г. назначена терапия преднизолоном (в суточной дозе 40 мг с постепенным снижением до 2,5 мг), которую принимала полгода (до октября 2011 г.). Отменила самостоятельно в связи с отсутствием положительного эффекта.

В январе 2011 г. появились жалобы на общую слабость, учащенное сердцебиение, потливость, ощущение внутренней дрожи, тремор пальцев рук, выраженную слабость мышц нижних конечностей. В апреле 2011 года обратилась к эндокринологу. На основании клинических признаков, гормональных исследований: ТТГ 0,01 мкМЕ/мл (при норме 0,4–4), тироксин (Т₄) свободный 22,7 пмоль/л (при норме 12–21), трийодтиронин (Т₃) свободный 6,83 пмоль/л (при норме 2–5), ультразвукового исследования щитовидной железы (общий объем 18 мл, узлы обеих долей с максимальным размером в правой доле 31,4×15,7×23,1 мм) установлен диагноз: диффузно-узловой токсический зоб 1-й степени, тиреотоксикоз средней степени тяжести. Назначена терапия тиамазолом (с 20 мг по убывающей схеме до поддерживающей дозы

5 мг). В мае 2011 г. проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия узла правой доли щитовидной железы – гистологическое заключение: коллоидный узел. Кушингоидный фенотип был расценен как вторичный на фоне приема кортикостероидов. Также у больной выявлен сахарный диабет (расцененный как стероидный на фоне приема преднизолона), по поводу которого назначен метформин 850 мг по 1 таб. 2 раза в день.

В июле 2011 г. по результатам компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлена двусторонняя диффузная гиперплазия надпочечников. Гормоны крови на кортизол и АКТГ не исследовались.

В ноябре 2011 г. больная госпитализирована в эндокринологическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда. При объективном осмотре: телосложение по кушингоидному типу, «бугорок буйвола», «истонченность» кожных покровов на верхних и нижних конечностях, гиперемия лица с усилением сосудистого рисунка, петехии на поверхности спины, гематомы на поверхности бедер и голеней; диффузная алопеция. Стрий нет. Индекс массы тела 23,4 кг/м². АД 180/100 мм рт. ст., пульс 90 ударов в мин.

При гормональном исследовании – повышение уровней утреннего АКТГ до 180 пг/мл при норме до 46 пг/мл, вечернего уровня АКТГ до 23,7 пг/мл – при норме до 20 пг/мл, утреннего кортизола более 1380 нмоль/л – при норме 138–690 нмоль/л, вечернего кортизола до 1167 нмоль/л – при норме 70–345 нмоль/л. Ритм секреции гормонов сохранен. По результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кортикостероидов мочи отмечалось увеличение экскреции свободного кортизола до 2663,6 мкг/с – при норме 10–25, свободного кортизона до 427,2 мкг/с – при норме 20–75, индекс свободный кортизон/свободный кортизол в моче 0,2 при – норме 2–3. По результатам исследования электролитов крови – выраженная гипокалиемия (до 2,3 ммоль/л). Гликированный гемоглобин от 07.11.2011 – 7,8 %.

Проведена проба с приемом дексаметазона в дозе 1 мг на ночь: АКТГ до пробы – 180 пг/мл, после пробы – 240 пг/мл; кортизол до пробы – 1210 нмоль/л, после пробы – более 1380 нмоль/л (проба отрицательная). Двухдневная проба с приемом дексаметазона в дозе 8 мг в сутки: кортизол после пробы – 40,3 нмоль/л, свободный кортизол мочи (методом ВЭЖХ) – 1872 мкг/с, свободный кортизон мочи (методом

ВЭЖХ) 885 мкг/с, индекс свободный кортизон/свободный кортизол в моче 0,5.

Компьютерная томография гипофиза с контрастированием: Неоднородность структуры гипофиза за счет наличия жидкостного компонента округлой формы размерами 10×9 мм, над которым в виде полумесяца расположена ткань железы. Магнитно-резонансная томография гипофиза: Образование гипофиза, не накапливающее контраст, размерами 13×7 мм.

Таким образом, подтверждена гипофиззависимая форма синдрома Иценко – Кушинга, о чем свидетельствовали парадоксальная реакция АКТГ и кортизола плазмы крови в ответ на пробу с 1 мг дексаметазона, полное подавление кортизола крови и значительное снижение экскреции свободного кортизола с мочой на фоне большого дексаметазонового теста, наличие аденомы гипофиза и гиперплазии надпочечников по данным интраскопических исследований [7].

ЭКГ: Синусовый ритм. Местное нарушение внутрижелудочкового проведения. Признаки гипертрофии левого желудочка. Нарушение процессов реполяризации распространенного характера.

ЭхоКГ: Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Фиброз межжелудочковой перегородки. Фиброз аорты.

На рентгенограмме поясничного отдела позвоночника выявлен компрессионный перелом 1 степени в области L1, рентгенологические признаки диффузного остеопороза.

Таким образом, был поставлен клинический диагноз:

Основной: Синдром Иценко – Кушинга, гипофиззависимая форма, тяжелой степени. Аденома гипофиза. Двусторонняя гиперплазия надпочечников.

Осложнения: Сахарный диабет, стероидного генеза, компенсация. Артериальная гипертензия 3 степени, риск ССО 4. Системный остеопороз. Компрессионный перелом 1-й степени в области L1. Стероидная миокардиодистрофия.

Диагноз сопутствующий: Диффузный токсический зоб с узлами. Тиреотоксикоз устранен приемом мерказолила. Желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия от 1998 г. Хронический гастродуоденит. Фибринозный эзофагит (кандидоз пищевода). Хронический атрофический ринофарингит. Орофарингеальный кандидоз. Межпальцевая гемангиома левой стопы.

В предоперационном периоде с целью уменьшения явлений гиперкортизолизма и для лече-

ния кандидозного поражения слизистых проводилась терапия противогрибковым препаратом – кетоконазолом в дозе 400 мг/сут.

Подобрана антигипертензивная терапия (эналаприл 20 мг/сут., моксонидин 0,2 мг/сут., метопролол сукцинат 50 мг/сут.), АД удерживалось на уровне 140–150/90 мм рт. ст. Гипокалиемия устранена приемом спиронолактона в дозе 125 мг в сутки, панангина 150 мг в сутки.

С целью лечения остеопороза назначены препараты кальция в дозе 1000 мг/сут., холекальциферол 800 МЕ/сут., алендронат натрия 70 мг в неделю, кальцитонин в виде спрея 200 МЕ в день. Для купирования болевого синдрома рекомендован прием флупиртина по 100 мг 3 раза в день.

Уточнен тиреоидный статус – ТТГ 1,45 мкМЕ/мл (эутиреоз). Отменена поддерживающая тиреостатическая терапия. Через 2 недели появилось ощущение дрожи во всем теле, тремор рук, приступообразное учащение сердцебиения до 120 ударов в минуту. Назначен тиамазол 10 мг/сут.

Учитывая размеры и характер образования, протонная терапия не показана. В Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова выполнено эндоскопическое интракапсулярное удаление опухоли трансназосфеноидальным доступом. Гистология: Хромофобная аденома гипофиза с очаговыми постгеморрагическим гемосидерозом и склерозом.

Через месяц после выполненного оперативного лечения отмечает улучшение общего самочувствия; уменьшение слабости ног (от невозможности поднять на ступень до самостоятельной ходьбы по лестнице в медленном темпе до 4 этажа). Объективно: снижение массы тела на 10 кг (индекс массы тела 19 кг/м²) с уменьшением окружности живота, изменением формы лица (исчезновением «лунообразной» формы); уменьшение гиперемии лица; исчезновение петехий и гематом, побледнение сосудистых пятен; исчезновение диффузной алопеции, уменьшение андрогенного оволосения лица и тела; нормализация уровня артериального давления (110–115/70 мм рт. ст.) на фоне приема бисопролола 2,5 мг/сут и лизинаприла 5 мг/сут.

При гормональном исследовании уровни кортизола и АКТГ – в пределах нормы, суточный ритм секреции сохранен (кортизол утро – 273 нмоль/л, вечер – 60 нмоль/л; АКТГ утро – 45,5 пг/мл, вечер – 21,9 пг/мл). Калий кро-

ви 4,7 ммоль/л (на фоне приема панангина 100 мг/сут). Нормогликемия (4,6–5,5 ммоль/л натощак, 6,2–7,8 ммоль/л после еды) на монодиетотерапии. На фоне приема тиамазола 5 мг/сут. – эутиреоз (ТТГ – 2,14 мкМЕ/мл).

Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника: диффузный остеопороз; клиновидная деформация тел Th11, Th12, L1 и L2 характера, по-видимому, остеопоротической компрессии.

Заключение

Диагностическая сложность представленного клинического случая заключалась в сочетании двух эндокринных заболеваний, а также в необходимости дифференциальной диагностики между ятрогенным и эндогенным гиперкортизолизмом. Поздняя диагностика гипофиззависимой формы синдрома Иценко – Кушинга привела к тяжелым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, метаболическим нарушениям.

Литература

1. *Ворохобина, Н.В.* Болезнь и синдром Иценко – Кушинга / Н.В. Ворохобина, П.А. Сильницкий, Л.И. Великанова. – СПб., 2009. – 28 с.

2. *Kirk, L.F.* Cushing's disease: Clinical manifestations and diagnostic evaluation / L.F. Kirk, R.B. Hash // In Am. Fam. Physician. – 2000. – Vol. 62, № 5. – P. 1119–1127.

3. *Findling, J.W.* Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management / J.W. Findling, H. Raff // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 10. – P. 3746–3753.

4. *Кандрор, В.И.* Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В.И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.

5. *Андрусенко, А.Б.* Болезнь Иценко – Кушинга и синдром Иценко – Кушинга: клиническая значимость иммуногенетических и генетических исследований : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.Б. Андрусенко. – М. : ЭНЦ РАМН, 1993.

6. *Мельниченко, Г. И.* Диффузный токсический зоб / Г. И. Мельниченко // Рус. мед. журнал. – 2003. – № 2. – С. 79.

7. *Шустов, С.Б.* Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов, Г.Е. Труфанов. – СПб., 2010. – 296 с.

Тел.: 8-911-239-22-09

e-mail: perian87@mail.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник медицинской академии последипломного образования» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам учебной и учебно-методической, научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с обычным интервалом между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.

2. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на любом электронном носителе. Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10.

4. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилия автора, название статьи **(на русском и английском языках)**, наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, **телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.**

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не менее 200 и не более 250 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов).**

6. В статье и библиографическом списке не должны упоминаться неопубликованные работы. Библиографический список должен быть оформлен по ГОСТу 7.0.52008. Источники располагаются в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения и социального развития РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение Этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

7. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – Международной системе единиц (СИ). Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи и в резюме не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными на протяжении всей статьи.

8. Таблицы должны быть наглядными, иметь заголовки и пронумерованы. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Для всех показателей таблиц должны быть указаны единицы по СИ.

9. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

10. Статья должна сопровождаться:

- направлением руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензией ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати.

11. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

12. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

13. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

14. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

15. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.