ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2011, № 1

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ УРОЛОГИИ

Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор В.Б. Шуматов

Редакционная коллегия:

Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, А.И. Дубиков, Е.В. Елисеева, Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеец, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цывкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masahary (Япония), Zhao Baochang (КНР)

Научный редактор *О.Г. Полушин*

Ответственный редактор номера *В.В. Данилов*

«Тихоокеанский медицинский журнал», 2011, № X (4?)

Тихоокеанский медицинский журнал
Учредители:
Владивостокский государственный медицинский университет,
Департамент здравоохранения администрации Приморского края,
НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН,
Краевой клинический центр охраны материнства и детства
Свидетельство о регистрации Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.

Адрес редакции:
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4,
Владивостокский государственный медицинский университет
Тел./факс: (4232) 45-77-80

Редактор
О.Н. Мишина

Зав. редакцией Л.В. Бирилло
Технический редактор
А.В. Яунвалкс
Тел.: (4232) 45-56-49

Корректор О.М. Тучина

Издательство
«МЕДИЦИНА ДВ»
690950 г. Владивосток,
пр-т Острякова, 4; тел.: 45-56-49

Сдано в набор 00.00.20?? г.
Подписано в печать 00.00.20?? г.
Печать офсетная. Формат 60×90/8
Усл. печ. л. 12,5. Заказ № ???
Тираж 1000 экз.

Отпечатано ИД «Принт-Восток»
в типографии № 1 г. Харбин (Китай)

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах *http://elibrary.ru* и *http://www.vgmu.ru*
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайте http://www.vgmu.ru

Передовые статьи

Современная урология и реализация ее новых направлений в Отделенческой клинической больнице на ст. Владивосток 5

Обзоры

Малхасян В.А., Абрамян К.Н.
Эпидемиология, патогенез и факторы риска пролапса гениталий у женщин: обзор зарубежной литературы 9

Дьяков В.В., Малхасян В.А.
Современные методы хирургического лечения пролапса гениталий у женщин с использованием синтетических сетчатых протезов 14

Оригинальные исследования

Артамонов В.А., Рыбников С.В., Данилова Л.Н.
М-холинолитики в комплексном лечении смешанной мочевой инконтиненции у женщин: сравнительная характеристика 19

Гордеев В.В., Антонов А.Г., Евсеев А.Н., Курунова И.И., Крыжановская С.Ю., Маршев С.В.
Роль компьютерной морфометрии зон ядрышкового организатора рибосом в алгоритме ведения пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией 23

Школьников М.Е., Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Доброхотова Ю.Э., Кайфаджан М.М., Фандеева Л.В., Нуруллин Р.Ф., Жданова М.С.
Применение троспия хлорида в комплексной терапии женщин с сочетанием пролапса гениталий и синдрома гиперактивного мочевого пузыря 26

Попков В.М., Братчиков О.И., Блюмберг Б.И.
Клинико-диагностическое значение маркеров клеточного обновления и эндокринных клеток при заболеваниях предстательной железы 29

Вишневская А.Н., Стегний К.В., Раповка В.Г.
Лапароскопия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита 34

Данилов В.В., Васильченко А.В., Данилова Т.И., Данилов В.В., Беседин С.В.
Патогенетические основы одновременной коррекции эректильной дисфункции и расстройств мочеиспускания 36

Романченко Е.Ф., Тыртышникова А.В., Фрейман Ю.А., Дюйзен И.В., Елисеева Е.В.
Состояние нитроксидпродуцирующей функции почек при использовании различных групп гипотензивных препаратов у крыс с экспериментальной нефрогенной гипертензией 41

Слободенюк И.Ф., Полежаев А.А., Нехай К.Х., Шкуратов А.Г., Суднищиков В.В., Емельянов И.В., Бобырева М.Г.
Тактические вопросы лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральными свищами 45

Данилец М.Г., Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Трофимова Е.С., Учасова Е.Г., Лигачева А.А., Лопатина К.А., Сафонова Е.А., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р., Юсубов М.С., Агафонов В.И.
Иммунологические аспекты противоопухолевого действия водорастворимых полисахаридов корневищ аира болотного 48

Бузолева Л.С., Кузнецова Н.А.
Характеристика штаммов бактерий, выделенных от больных с инфекциями мочевыводящих путей 52

Кушнир С.М., Бекетова А.А., Антонова Л.К.
Факторы риска заболевания туберкулезом у детей дошкольного возраста с латентной туберкулезной инфекцией 55

Мельников В.Я., Жилкова Г.Д., Абдуллин Е.А.
Цитокиновый статус пациентов с впервые диагностированными увеитами 57

Ким Е.С., Сухотин С.К.
Рациональные основы профилактики послеоперационной тошноты и рвоты в оперативной ринологии 59

Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д.
Влияние биологически активной добавки к пище из икры морских ежей на биохимические показатели крови мышей при алиментарной гиперхолестеринемии 63

Рева Г.В., Рева И.В., Ямамото Т.
Структура стекловидного тела глаза человека 67

Ищенко В.Н., Киселев А.Ю., Матюшкин И.И., Чун Х.К.
Первичнорадикальные вмешательства при острой кишечной непроходимости 70

Наблюдения из практики

Степанов Р.С., Белов С.А., Гаврилов А.А.
К вопросу о ранней диагностике туберкулеза предстательной железы 74

Белов С.А., Гаврилов А.А., Степанов Р.С.
Сочетанные поражения мочеполовой системы туберкулезом и опухолью 86

Немец В.Д., Ильющенков С.Н., Копцева А.А., Заржевская Г.Н., Котов П.В.
Глоссопексия у ребенка с синдромом Пьера Робена 78

Организация здравоохранения

Феоктистова Ю.В., Елисеева Е.В., Поддубный Е.А., Воронин С.В., Гельцер Б.И.
Применение лекарственных средств у беременных в Приморском крае: ретроспективный анализ 80

Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Салова М.Н.
Конституциональный подход к оценке состояния здоровья детей 84

Марочко А.Ю., Боровская Т.Ф., Соболева Ю.В.
Клинические факторы прогноза при меланоме кожи 87

Дубисская Л.А., Мишина И.Е., Лобанова О.В., Баранов Ш.Б., Брагина Л.Б., Филинов А.Г.
Совершенствование системы наблюдения беременных с артериальной гипертонией на региональном уровне 91

Методика

Дроздов К.А., Полещук А.В., Клименко В.Е., Молдованов М.А.
Исследование динамики повреждений мозга крыс при черепно-мозговой травме методом магнитно-резонансной томографии 94

Булгаков А.А., Родионова О.М., Петрова И.Ю., Елисейкина М.Г., Родионов А.Ю., Апанасевич В.И.
Диагностическая и прогностическая информативность нового лектин-иммуноферментного метода диагностики рака шейки матки 97

Краткие сообщения

Вишневская А.Н., Стегний К.В., Раповка В.Г.
Способы лечения внутрибрюшного желчеистечения 99

Хроника

Конференция «Дальневосточная осень-2010» 100

14-я Дальневосточная выставка-ярмарка «Печатный двор» 100

УДК

СОВРЕМЕННАЯ УРОЛОГИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ ЕЕ НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ В ОТДЕЛЕНЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ БОЛЬНИЦЕ НА СТ. ВЛАДИВОСТОК

Урология сегодня является одной из самых динамичных и быстроразвивающихся областей медицины. Последнее десятилетие прошлого века ознаменовалось широким внедрением в клиническую практику малоинвазивных методик. Место тяжелых и продолжительных операций в урологии заняли небольшие по объему и практически бескровные вмешательства и малоинвазивные процедуры, при этом резко снизились такие показатели как длительность лечения, смертность, инвалидизация пациентов. Повысилась эффективность лечения и число оперативных пособий при общем снижении трудозатрат. Наряду с малоинвазивными и консервативными методиками лечения, существенно сокращающими длительность госпитализации, получили дальнейшее развитие и высокоинформативные способы диагностики.

Не будет преувеличением сказать, что в урологии произошла технологическся революция. Это нашло отражение и виде глубокого переоснащения урологической клиники, в том числе и в медицинских учреждениях ОАО РЖД. Железнодорожные больницы оказались оптимально пригодными для таких преобразований: небольшое количество коек, высокий уровень оснащения анестезиологической службы, наличие мощной параклинической базы и профессионализм сотрудников создали необходимые условия для инноваций. Подошло время подведения итогов десятилетней работы курса урологии Владивостокского государственного медицинского университета на клинической базе Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток, определения направлений дальнейшей деятельности и перспектив развития урологии в регионе.

На базе Владивостокского стационара был открыт Центр урологии и литотрипсии, готовятся высокопрофессиональные кадры, ведутся оригинальные исследования, разрабатываются и успешно внедряются принципиально новые, в том числе и авторские, методики лечения целого ряда урологических заболеваний. Так, именно в Отделенческой клинической больнице на ст. Владивосток родился уникальный метод оперативного лечения недержания мочи, по целому ряду показателей существенно превосходивший в то время зарубежные и отдаленные аналоги. Тот подход, который в настоящее время широко продвигается иностранными клиниками – пластика синтетическими материалами в комбинации с одновременной коррекцией недержания мочи – впервые был реализован именно в Отделенческой больнице на ст. Владивосток под названием «троакарный синтетический слинг» (второе официальное название – «операция Данилова–Вольных»). К началу 2010 г. было выполнено более 500 таких вмешательств, при этом отдаленные результаты позволяют утверждать, что данное вмешательство является одной из наиболее эффективных малоинвазивных и безопасных, среди всех известных в этой области операций. Если учесть, что проблема пролапса и недержания мочи сегодня более чем актуальна, особенно в связи с увеличением продолжительности жизни, перспективы у вышеуказанного метода лечения весьма высоки.

Следует отметить, что все методы лечения недержания мочи, применяемые сегодня, основываны на концепциях 50–80 годов XX века. Вместе с тем клинические наблюдения, проведенные во Владивостокском центре «Патология мочеиспускания» на базе Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток, показали, что их результаты далеко не всегда укладываются в рамки существующих теорий. И это в первую очередь относится к консервативной терапии, что и заставило искать другие объяснения динамики клинической картины расстройств мочеиспускания. Анализ имеющихся противоречий привел к созданию принципиально новой патогенетической концепции – нейрофизиологической модели развития тазовых нарушений, в основе которой лежит хроническая ишемия поясничного утолщения спинного мозга.

Получение доказательств этой концепции заняло три года, и в итоге было убедительно показано, что ни одна из известных теорий гиперактивного мочевого пузыря не может более считаться более-менее состоятельной. Получено логически обоснованное объяснение этиопатогенеза этого синдрома, на основании которого оказалось возможным построить принципиально новую лечебно-диагностическую технологию коррекции расстройств мочеиспускания. Произошел закономерный пересмотр основ консервативной урологии. Достаточно отметить, что такой известный класс препаратов, как м-холинолитики, в действительности имеет иной, чем считалось ранее механизм действия на детрузор мочевого пузыря. Да и патогенез гиперактивности не имеет никакого отношения к повышенной активности рецептороного аппарата пузыря, а следовательно и методы лечения радикально могут отличаются от общепринятых. То же самое касается и класса так называемых уроселективных α_1-адреноблокаторов. Если десять лет назад речь шла о некоторых «парадоксах» их применения, то теперь можно говорить о разработке новой парадигмы в назначении этого класса лекарственных средств. В нескольких работах, опубликованных нами в 2007–2010 гг. в ведущих медицинских журналах, была изложена принципиально новая точка зрения на этот непростой вопрос.

Удалось получить патенты на новые методы терапии, причем по двум из пяти патентных заявок, касающихся лечения недержания мочи, эксперты не нашли ни одной аналогичной работы в мире. Разработка

новой патогенетической концепции привела к целому ряду изобретений, которые легли в основу инновационных вариантов лечения.

Началось внедрение научных разработок и созданных на их основе приборов в клиническую практику. В России был освоен промышленный серийный выпуск аппаратов, инструментов и расходных материалов на основе авторских документов, принадлежащих сотрудникам Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток. Так, например, операция троакарного синтетического слинга в настоящее время показала очень неплохие результаты в целом ряде регионов России, став основной методикой лечения больных с недержанием мочи в клиниках, ее внедривших.

В первом десятилетии нового столетия урология стала столь технологически и методически насыщенной, что сегодня приходится изучать и осваивать принципиально новые подходы к лечению известной патологии. Появляются новые методы, пересматриваются и широко обсуждаются показания и противопоказания, рассматриваются схемы лечения на основе новых, а также широко известных групп лекарственных препаратов. Наиболее яркий пример здесь – аденома предстательной железы. Сегодня представления о развитии этого заболевания уже не соответствуют существовавшим всего 10–15 лет назад патогенетическим концепциям и в частности теории де Гюйона. Произошел отказ от стадийности процесса развития аденомы простаты с формированием принципиально иной системы оценки – количественной, с определением степени выраженности клинической картины на основе международной шкалы оценки простатических симптомов – IPSS (International Prostate Symptom Score).

Вполне естественно, что это направление получило развитие в Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток. Защита двух кандидатских диссертаций по проблеме доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) стали весьма значительными событиями в научном плане (С.А. Борщенко, 2002; С.В. Беседин, 2007). Первая работа позволила установить, что консервативная терапия ДГПЖ имеет право на жизнь как самостоятельный метод и в подавляющем большинстве случаев является серьезной альтернативой любой хирургической тактике. Диссертация С.А. Борщенко – одна из немногочисленных оригинальных работ по данной проблеме в России и самая первая по домашнему урофлоумониторингу и фармакоуродинамическим пробам при аденоме простаты в мире. Второе исследование стало продолжением первого, но в нем более углубленно и детально обосновывалась концепция прогнозирования эффективности консервативной терапии и предлагался оригинальный алгоритм отбора для различных видов лечения. Предлагаемый метод позволил подбирать оптимальный вариант консервативного или оперативного лечения не только при аденоме простаты, но и при хроническом простатите, стриктурах уретры и т.д.

Стоит особо отметить, что исследования уродинамики нижних мочевых путей, проводимые во Владивостоке, стали серьезным вкладом в решение проблемы консервативной терапии аденомы простаты. Был обозначен новый подход к разработке средств терапии расстройств мочеиспускания, в основу которого легла концепция патогенетической значимости нарушений органного кровообращения. Как стало известно, улучшение сократительной способности детрузора и исчезновение ирритативной симптоматики резко меняют оценку по IPSS, что положительно сказывается на самочувствии больного и качестве его жизни и практически меняет хирургическую тактику на консервативную.

Консервативное лечение ДГПЖ в свете последних достижений клинической фармакологии можно определить как совершенно новое направление в урологии. Это является подтверждением того, что современные представления о патогенезе расстройств мочеиспускания значительно отличаются от таковых, изложенных в учебниках урологии, изданных до 1995 г. Исследования патогенеза, проведенные в последние годы, вскрыли новые звенья, анализ которых предполагает разработку совершенно новых методов нехирургической коррекции расстройств мочеиспускания. Убедительно доказана роль нарушения функции детрузора у больных ДГПЖ, при этом не только уточнена регуляторная роль вегетативной нервной системы в формировании клинической картины, но и, что очень важно, – гипоксия и нарушения кровообращения в мочевом пузыре выделены отдельной строкой. Если ранее практически вся терапия строилась здесь на конценции морфологической обструкции, требовавшей хирургической коррекции и восстановления проходимости мочевых путей, то в настоящее время положение радикально изменилось.

В работах, начатых в Отделенческой клинической больнице на ст. Владивосток в начале нового столетия, убедительно показана роль сосудистого компонента в формировании ирритативного синдрома. Применение препаратов α_1-адреноблокаторов стало революционным в лечении расстройств микции у больных ДГПЖ. Современный этап фармакотерапии, а точнее, расстройств акта мочеиспускания при ДГПЖ, как раз явился логическим продолжением начатой когда-то работы, и в настоящее время оказался результатом широкого внедрения новых методов в клиническую практику. Важно отметить и особенности современного этапа в понимании патогенеза заболевания: не все проблемы при ДГПЖ можно решить только с помощью той или иной операции. Новое понимание сущности происходящих здесь процессов было связано с пересмотром природы обструкции. Ее перестали отождествлять исключительно с механическим фактором. Появилось мнение, что инфравезикальная обструкция имеет два компонента – механический и динамический. Динамический компонент уретральной (подпузырной) обструкции объясняли с позиций

особенностей симпатической иннервации мочевого пузыря. Следствием развития новой патогенетической концепции стало появление целого ряда направлений, результаты которых фактически опровергли первоначальные представления о заболевани.

Также была разработана уникальная методика диагностики при недержании мочи у женщин с хроническим циститом, дисфункциях мочеиспускания вследствие различных причин (как урологических, так и неврологических). Эти заболевания составляют около половины от всей урологической патологии. Обоснованы три варианта лечения недержания мочи у женщин, обеспечивающих высокую эффективность и отличные результаты в отдаленном периоде. В ходе исследования было доказано, что отбор на оперативное лечение оптимально проводить с помощью специального оборудования – уродинамической диагностической системы «УроВест», на которую также получено разрешение МЗ РФ. Диагностическая система объективно характеризуют функциональные нарушения в мочевой системе, позволяет выполнять специальные фармакологические пробы и лечить гиперактивный мочевой пузырь, который по частоте вошел в десятку самых распространенных заболеваний человечества, «обогнав» сахарный диабет. Это же оборудование позволяет определять показания к оперативному лечению аденомы простаты, а также диагностировать осложнения после радикальной простатэктомии по поводу рака органа.

Внедрение вышеперечисленных методов, как показал первый опыт клинического использования, оказывается не только эффективным, но и перспективным в плане диспансеризации больных на совершенно новой основе – компьютеризации и ведении базы данных, дополняемой в процессе обследования. Анализ урологической патологии и оценка лечения позволяют оптимизировать лечебный процесс с помощью входящего в состав вышеперечисленного оборудования специализированного программного обеспечения.

Весьма важным стало появление принципиально нового направления в урологии – аналитической уродинамики, как следующего шага к разработке систем искусственного интеллекта в медицине. Попытки в этой области предпринимались и ранее, причем совсем безуспешными их назвать нельзя. В частности, в 90-х годах XX века была разработана уродинамическая диагностическая система «Рельеф-01», имевшая в составе не только персональный компьютер, специальное программное обеспечение, но и интеллектуальный контроллер, который снимал с оператора массу проблем при проведении обследования. Вместе с этим появились оригинальные диагностические методики и соответственно алгоритмы для анализа данных, что несомненно было новым словом в уродинамике. Следующий шаг был направлен в сторону создания широкоприменимой и самое главное, неинвазивной системы диагностики функционального состояния нижних мочевых путей. В итоге «родился» домашний урофлоуметр, позволяющий анализировать уникальную информацию, ранее не доступную ни для одной из существующих уродинамических систем. Были получены два патента – на устройство и способ обработки данных, не имеющие аналогов в мировой практике. Само по себе это событие было бы не столь значимым, если бы не началось его внедрение в практику. С начала использования стало понятно, что решена одна из сложнейших задач уродинамики – анализ результатов новой неинвазивной методики позволил увидеть урологическую патологию «изнутри», оценить ее динамику во время лечения, сделать прогноз заболевания.

Новая методика была использована при обследовании женщин с недержанием мочи, мужчин с аденомой простаты, пациентов с эректильной дисфункцией, детей с нейрогенным мочевым пузырем. Отбор на оперативное лечение и оценка полученных после лечения результатов стали закономерным направлением в деятельности урологического подразделения Отделенческой больницы на ст. Владивосток. Были защищены три диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и одна докторская диссертация. В настоящее время готовятся к защите еще две кандидатских и две докторских работы, в которых вышеуказанная методика легла в основу доказательной базы.

Научная работа рассматривается как наиболее эффективный способ профессиональной подготовки врача, помогающий молодому специалисту сравнительно быстро освоить современные методики лечения. Это же формирует и взгляд специалиста на роль современной науки в практическом здравоохранении. На клинической базе в 2007–2010 гг. были подготовлены три специалиста, один из врачей защитил диссертацию на соискание ученой степени кандитата медицинских наук всего через год после окончания ординатуры.

Благодаря вниманию департамента здравоохранения ОАО РЖД, существенно увеличено финансирование лучебно-профилактических учреждений. Приобретается новая медицинская техника, проводятся стажировки медицинского персонала, внедряются новые диагностические и лечебные методики.

Железнолорожная больница стала одной из первых клиник Дальневосточного региона, в которой начали осваивать передовые методы лечения такой урологической патологии, как мочекаменная болезнь. В Приморском крае стали внедряться методы малоинвазивной терапии и в частности, аппаратные комплексы для контактной литотрипсии. С 1998 г. после приобретения аппаратуры фирмы WOLF (модель Litoclast) конкременты мочеточников перестали рассматриваться как показание к оперативному лечению. Внедрение методики проходило настолько эффективно, что открытые оперативные вмешательства в железнодорожной клинике просто перестали выполнять. Фрагментация камня в мочеточнике стала обычным и даже можно сказать рутинным делом. Так, до 2001 г. было выполнено 156 литотрипсий в различных отделах мочевой

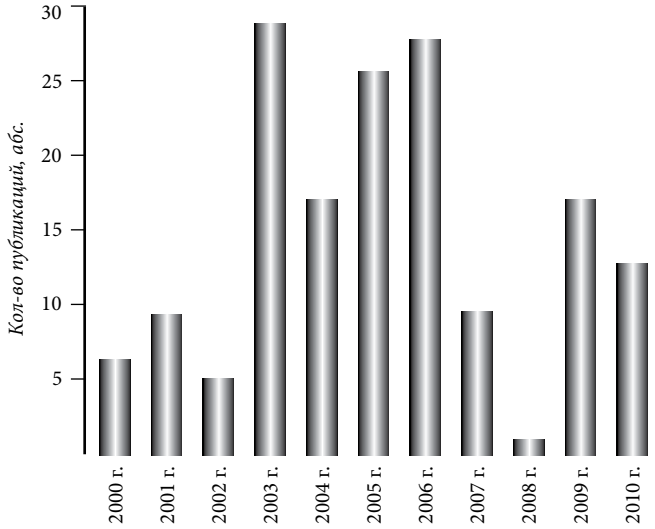

Рис. Динамика научных публикаций по урологии сотрудников железнодорожной больницы.

системы, хотя размеры конкрементов порой доходили до 2,5 см. Пальма первенства в этой области принадлежит урологу клиники С.В. Беседину и по сей день. Опыт контактной литотрипсии к настоящему времени исчисляется многими тысячами подобных эндоскопических вмешательств, при этом отсутствуют серьезные осложнения, характерные для открытых операций.

В 2008 г. после приобретения дистанционного литотриптора, наиболее совершенного в своем классе, врачи больницы получили долгожданный рабочий инструмент. В России таких аппаратов единицы, но урологическая клиника к моменту установки прибора имела более чем солидный опыт ведения больных с мочекаменной болезнью. Приобретение Dornier Compact Delta 2 с возможностями рентгеновского и ультразвукового наведения привело к существеному расширению диапазона вмешательств, и теперь абсолютно любой конкремент в мочевой системе доступен для разрушения (вероятность фрагментации более 95%). Дистанционную литотрипсию дополняет «старый добрый метод» контактного дробления, что расширяет объем оказания специализированной помощи и повышает безопасность лечения. Помимо этого в клинике разработан и внедрен метод консервативного лечения, направленный на изгнание осколков камней.

Нельзя не сказать несколько слов о кадровом составе центра урологии и литотрипсии. Заведует центром И.Ю. Вольных – канд. мед. наук, автор более 80 печатных работ, в том числе в таких ведущих журналах, как «Урология», «Клиническая фармакология», «Вестник СО РАН». Успешная защита кандидатской диссертации в 2005 г. стала своеобразной ступенькой в карьере молодого ученого, впервые в России предложившего уникальный лечебно-диагностический алгоритм отбора больных с недержанием мочи для оперативного лечения. На эту работу сегодня ссылаются практически все исследователи, занимающиеся проблемой оперативной коррекции недержания мочи в России. Другой врач отделения – С.В.Беседин, получивший звание «Лучший врач Приморья», стал кандидатом наук в 2007 г., предложил и обосновал новую концепцию лечения аденомы предстательной железы. Участие в исследованиях, проводимых по данной теме, отражено в серии работ, опубликованных в журнале «Урология».

В отделении хирургии – клинической базе курса урологии ВГМУ – с 2002 по 2005 г. разработаны новые методы диагностики и лечения расстройств мочеиспускания и недержания мочи, на которые получены патенты РФ, разрешения МЗСР РФ, подготовлены публикации, показывающие высокую эффективность их применения. Известно, что 92% урологических заболеваний сопровождается нарушениями акта мочеиспускания, и коррекция этих расстройств не только восстанавливает здоровье больного, но и улучшает качество его жизни. В этот период в частности, внедрен неинвазивный и абсолютно безопасный способ диагностики и количественной оценки акта мочеиспускания у пациентов с урологической патологией, основанный на использовании специального мониторингового устройства – домашнего урофлоуметра.

Достаточно взглянуть на динамику научных публикаций по урологии сотрудников ОТделенческой клинической больницы на ст. Владивосток в медицинских журналах. Внедрение в клиническую практику новых методов в 2000–2002 гг. обеспечило рост числа статей в 2003–2006 гг., и затем наступила очередь реализации новых идей, внедрение которых началось в 2007 г. (рис.).

Но пожалуй, наиболее знаменательным событием последних лет стал выход серии работ, в которых описан механизм развития такого заболевания, как гиперактивной мочевой пузырь. Сложнейшая и актуальная проблема не имела однозначного решения более 20 лет, и хотя задача сама по себе содержит компоненты со многими неизвестными, наметился вариант объяснения всех основных парадоксов данной патологии. Исследования, проводенные в Центре урологии и литотрипсии, стали широко известны в России и за рубежом, а их результаты неоднократно служили материалом для докладов на конгрессах самого высокого уровня.

В заключение можно отметить, что развитие урологии в железнодорожной клинике является прекрасными образцом взаимодействия науки и практического здравоохранения, результатом внедрения разработок, выполненных на курсе урологии Владивостокского государственого медицинского университета. Итоги этой работы обеспечили развитие урологического направления, открытие специализированного отделения и успешного лечения пациентову с заболеваниями мочеполовой системы на уровне лучших клиник страны.

В.В. Данилов *– д-р мед. наук, заведующий курсом урологии Владивостокского государственного медицинского университета,*
П.Д. Нидзельский *– главный врач Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток ОАО РЖД*

УДК

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН: ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Малхасян[1], *К.Н. Абрамян*[2]

[1] Московский государственный медико-стоматологический университет (127437 г. Москва, ул. Делегатская, 20/1),
[2] Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (101000 г. Москва, ул. Покровка, 22а)

Ключевые слова: пролапс, цистоцеле, ректоцеле, тазовое дно.

Обзор литературы, посвященный пролапсу гениталий у женщин. Средняя частота этого заболевания среди женщин 50–80 лет варьирует в пределах 30–40 %. Риск оперативного лечения пролапса достигает своего максимума в возрасте 60–70 лет. К основным и наиболее хорошо изученным факторам риска развития пролапса гениталий можно отнести возраст, избыточный вес, количество родов естественным путем, осложненные роды, гистерэктомию, дисплазии соединительной ткани.

Пролапс гениталий является актуальной проблемой современной урогинекологии. Данное заболевание в значительной степени снижает качество жизни пациенток, а в отдельных случаях приводит к полной социальной дизадаптации последних. До недавнего времени лечением здесь занимались преимущественно гинекологи. Комбинированные формы патологии – сочетание опущения внутренних половых органов с различными формами недержания мочи (инконтиненции) – требует междисциплинарного подхода, как в диагностическом алгоритме, так и в выборе лечебной тактики и восстанавливающих процедур. В этой связи в последнее время отмечается возрастающий интерес со стороны урологов к этой категории женщин. Освещение отдельных аспектов данной патологии на основе опыта зарубежных коллег в условиях языкового барьера приобретает особую актуальность. В данном обзоре мы представляем современные данные об эпидемиологии, патогенезе и факторах риска пролапса гениталий.

Эпидемиология

Согласно данным, опубликованным Американской ассоциацией урологов, в хирургическом лечении пролапса гениталий и/или стрессового недержания мочи нуждается каждая девятая женщина, а у каждой четвертой женщины старше 60 лет встречаются различные формы пролапса внутренних половых органов [11]. 36 000 000 женщин в США и в Европе страдают пролапсом, из них около 7 000 000 нуждаются в хирургическом лечении [18, 23]. В отчете по демографическим показателям и перспективам за 2006 г. секция урогинекологии Университета Торонто называет выпадение тазовых органов «скрытой эпидемией».

Точная распространенность пролапса гениталий остается не установленной, однако, согласно данным, имеющимся в литературе, 41 % женщин 50–79 лет страдают данной патологией, 34 % из них имеют цистоцеле, 19 % – ректоцеле, а 14 % – выпадение матки [10]. По данным V.L. Handa et al. [9], среди 412 женщин, включенных в исследование Women's Health Initiative, среднегодовая заболеваемость выпадением передней стенки влагалища (цистоцеле) составила 9,3 случая, задней стенки влагалища (ректоцеле) – 5,7 случая, а выпадением матки – 1,5 случая на 100 человек в год. У женщин с 1-й степенью пролапса на момент начала исследования, прогрессия наблюдалась в 10,7 случая с выпадением передней стенки, в 14,8 случая – с выпадением задней стенки и в 2 случаях – с выпадением матки (на 100 человек в год). Таким образом, авторы продемонстрировали, что пролапс гениталий является динамическим состоянием, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения факторов его развития.

Согласно данным, полученным от S.E. Swift et al., распространенность пролапса гениталий варьирует в пределах 30–93 % [10, 26, 28]. В большом исследовании, включившем 16616 женщин с сохранной маткой распространенность ее пролапса равнялась 14,2 %, цистоцеле – 34,3 %, ректоцеле – 18,6 % [10]. А среди 10727 женщин, перенесших гистерэктомию, распространенность цистоцеле и ректоцеле была на уровне 32,9 и 18,3 % соответственно. Согласно сообщениям I. Nygaard et al. [22], среди 270 женщин с сохранной маткой у 25,6 % наблюдалось опущение матки до уровня гименального кольца или ниже. Ежегодно в США выполняется более 200 000 оперативных пособий по устранению пролапса гениталий. Максимальное количество операций приходится на возраст от 60 до 69 лет (42,1 на 10 000 женщин). Тем не менее, около 58 % операций выполняются женщинам младше 60 лет, из которых 13 % требуется повторное вмешательство в течение последующих 5 лет [4, 23].

Факторы риска

Традиционно, развитие пролапса гениталий связывали с тяжелым физическим трудом и поднятием тяжестей, при которых происходит резкое повышение внутрибрюшного давления, «выталкивающего» матку наружу. Современные исследования указывают на то, что низкий уровень образования женщин, предрасполагающий к физическому труду, в действительности представляет собой один из факторов риска развития пролапса [22]. Некоторые авторы напрямую

Малхасян Виген Андреевич – аспирант кафедры урологии лечебного факультета МГМСУ; тел.: 8 (495) 611-31-29

связывают риск развития пролапса тазовых органов с занятиями спортом, причем не только сопровождающимися поднятием тяжестей. Так, высокая частота пролапса гениталий описана у женщин репродуктивного возраста, служивших в десантной дивизии американской армии и имевших в анамнезе большое количество прыжков с парашютом [5].

Еще одним из факторов риска, провоцирующим выпадение или опущение тазовых органов, можно считать хронические заболевания кишечника и легких. Хронические запоры, провоцирующие частое и интенсивное натуживание, и упорный кашель приводят к многократному резкому повышению внутрибрюшного давления и как следствие перерастяжение мышечно-фасциальных структур поддерживающих нормальное положение внутренних половых органов в полости таза.

Подавляющее большинство специалистов к одним из главных факторов развития пролапса относят беременность и роды. По данным норвежских ученых, опубликовавших результаты исследований 2001 женщины, риск пролапса значительно повышался у рожавших, и степень его напрямую связана с количеством родов. Так, у однократно рожавших женщин он составлял 2,8 %, после двух родов – 4,1 %, а в случаях трех и более родов возрастал до 5,3 % [25]. Шведскими учеными было проведено рандомизированное исследование 5489 женщин. На основании анкеты, содержащей 72 вопроса, были отобраны 454 женщины, у которых подтверждено наличие пролапса гениталий различной степени. Сравнение анкетных данных показало, что риск развития пролапса у женщин, имеющих 4 и более детей в 3,3 раза выше, чем у однократно рожавших, а степень его также коррелирует с количеством родов. Каждые последующие роды увеличивают риск прогрессии пролапса на 10–20 % [29]. Данные исследования, проведенного California health maintenance organization, в котором приняли участие 3 050 женщин, показали, что риск развития пролапса гениталий у родивших одного и более ребенка был значительно выше, чем у женщин подвергавшихся только кесареву сечению. Доля пациенток с высоким риском пролапса, у которых его развитие было предупреждено рутинным кесаревым сечением, составила 46 % [15]. В исследовании Women's Health Initiative V.L. Handa et al. [9] продемонстрировали, что распространенность цистоцеле с каждой беременностью повышается на 31 %. Похожие данные были получены и в отношении риска развития выпадения матки и ректоцеле. Результаты исследования Oxford Family Planning Association study [17] свидетельствуют о том, что вероятность развития пролапса гениталий повышается в 8 раз после 2 родов и в 12 раз после 4 и более родов. Таким образом, учитывая вышеперечисленные данные, увеличение количество родов естественным путем являются значимым фактором риска опущения внутренних половых органов. По всей видимости, это связано с травмой и ишемией мышечных, фасциальных и нервных структур малого таза, обусловленной прохождением плода через родовые пути.

Несмотря на строгую корреляцию акушерских факторов и риска развития пролапса гениталий, у большинства рожавших женщин он развивается спустя длительное время после родов [2]. Многие ученые считают, что в формировании этой патологии решающую роль играет не столько количество родов, сколько их особенности. Риск развития заболевания, по их мнению, увеличивается при осложненном течении беременности и родов, в том числе при хирургических пособиях в родах, при стремительных родах, разрывах промежности, родах крупным плодом [8]. Корреляция риска развития пролапса с весом плода была продемонстрирована S.E. Swift et al., которые показали увеличение распространенности выраженного пролапса гениталий на 24 % при увеличении на 1 кг веса плода, рожденного естественным путем [28]. В литературе существуют данные, согласно которым кесарево сечение снижает риск развития пролапса гениталий, в то время как применение акушерских щипцов, напротив, является фактором повышенного риска [15, 19].

Еще одним фактором, предрасполагающим к выпадению тазовых органов, является гистерэктомия. Однако, данные, имеющиеся в современной литературе по этому вопросу, противоречивы. Гистерэктомия может повышать риск пролапса гениталий, однако развитие клинически значимого патологического процесса, как правило, происходит спустя много лет после ее выполнения [16, 19, 23, 28]. В исследовании Oxford Family Planning Study показатель частоты хирургической коррекции пролапса в группе женщин, перенесших гистерэктомию, равнялся 29 на 1000 в год против 16 на 1000 в год в группе женщин с сохранной маткой [16]. В ретроспективном когортном исследовании 149554 женщин в возрасте 20 и более лет средняя продолжительность периода между гистерэктомией и операцией по поводу пролапса составила 19,3 года [4, 23]. В противоположность этим данным, в ходе исследования Women's Health Initiative было показано, что распространенность пролапса в группе с сохранной маткой значительно превышала аналогичный показатель среди женщин, перенесших гистерэктомию [10].

К сожалению, в современной литературе имеется немного данных о результатах исследований корреляции распространенности пролапса гениталий и расовой принадлежности. В исследовании Women's Health Initiative, было показано, что темнокожие женщины имеют меньший риск выявления пролапса гениталий, чем белые. S.E. Swift et al. [28], обследовав 447 женщин, показали, что риск пролапса гениталий у белых женщин значительно выше.

Другим фактором, предопределяющим формирование пролапса тазовых органов, несомненно, нужно

считать дефект соединительной ткани, из которой состоят связки, поддерживающие эти органы. В пользу данного мнения свидетельствует тот факт, что пролапсом гениталий страдают и нерожавшие женщины, и женщины, имевшие одни неосложненные роды. Некоторые авторы считают несостоятельность тазового дна, разновидностью грыжи, указывая на то, что вероятность пролапса выше у больных, имеющих грыжи другой локализации [21]. В литературе имеются многочисленные сообщения о наследственных формах пролапса гениталий, а также, о том, что заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана, и некоторые заболевания нервной системы ассоциированы с пролапсом гениталий, развивающимся преимущественно в молодом возрасте. Согласно исследованию, проведенному K.M. Rinne et al., в Финляндии частота семейной формы пролапса составляет 30 % [24]. F. Chiaffarino et al. выявили более высокий риск развития опущения органов малого таза у женщин, которые имели анамнестические указания на наличие пролапса у матери или у сестры [3]. Процент женщин, страдающих опущением и выпадением влагалища и матки, увеличивается с возрастом и часто встречается в период климактерических нарушений и после них [1, 9].

Возраст является хорошо изученным фактором риска. В частности в исследовании, проведенном в США среди 1004 женщин в возрасте 18–83 лет проходивших ежегодное гинекологическое обследование, было показано, что распространенность пролапса гениталий увеличивалась примерно на 40 % с каждой последующей декадой жизни [42]. Согласно A.L. Olsen et al. [23], исследовавших корреляцию пролапса с возрастом, число женщин прооперированных по этому поводу (на 1000 в год) составило 1,24 в группе от 50 до 59 лет, 2,28 – в группе от 60 до 69 лет и 3,43 – в группе от 70 до 79 лет. В исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что среди женщин 20–29 лет распространенность пролапса гениталий равна 6,6 % , а среди женщин 50–59 лет – 55,6 % [26]. В последнее время все чаще встречаются статьи о роли гормональных нарушений в возникновении пролапса гениталий [1, 9]. P.A. Moalli et al., обследовав женщин, подвергшихся хирургическому лечению по поводу пролапса гениталий или недержания мочи, отметили более низкий риск развития пролапса у больных, получавших заместительную гормональную терапию [19]. В противоположность этим данным в исследовании Women's Health Initiative (270 женщин) не было отмечено статистически значимой разницы среди лиц, принимавших гормоны (на протяжении 6 лет) и лиц, принимавших плацебо [10].

Анатомия тазового дна

Тазовое дно – собирательное понятие, включающее в себя все анатомические структуры, образующие дно брюшной полости. В тазовом дне условно выделяют 4 основных слоя. Первый слой представлен брюшиной, покрывающей стенки таза и частично тазовые органы. Второй слой составляет тазовая фасция – фиброзно-мышечная ткань, простирающаяся от боковых стенок таза и окружающая тазовые органы, которая фиксирует тазовые органы и стабилизирует их положение. В составе тазовой фасции выделяют фасциальные структуры таза – кардинальные (маточно-крестцовые) связки, лобково-шеечную фасцию (фасция Гальбана) и прямокишечно-влагалищную фасцию (фасция Деновиллье). Особенность тазовой фасции состоит в том, что в ее структуре, помимо коллагена и эластина, присутствует большое количество длинных волнистых гладкомышечных клеток, обеспечивающих сократительную способность тазового дна [21]. Повреждение данных соединительнотканных структур может происходить в результате родов, гистерэктомии, хронического повышения внутрибрюшного давления или в процессе естественного старения [7]. Кроме того, известно, что женщины с нарушениями метаболизма коллагена страдают от пролапса гениталий чаще других [20]. Также известно, что женщины с повышенной подвижностью суставов и страдающие заболеваниями соединительной ткани (синдром Марфана) имеют более высокий риск пролапса, чем женщины с нормальной подвижностью. Существуют работы, доказывающие что нарушение гомеостаза эластина на генетическом уровне может стать причиной нарушения функций тазового дна [14]. J.A. Karam et al. [12] путем выполнения иммуногистохимического анализа сравнили экспрессию эластина и ширину эластиновых волокон в биоптате передней стенки влагалища у 33 человек, в постменопаузе подвергшихся оперативной коррекции цистоцеле 3–4-й степени, и 10 пациенток контрольной группы, которым была выполнена радикальная цистэктомия. Авторы пришли к заключению, что экспрессия эластина у пациенток в группе пролапса была значительно ниже – 10,6 против 14,4 %. Ширина эластиновых волокон в группе пролапса была в среднем 0,9 мкм, что значительно ниже, чем в контрольной группе (1,8 мкм).

Поддерживающий аппарат влагалища можно представить в виде трех уровней (табл.). Подобная структура позволяет поддерживать анатомическую ось влагалища, форму которой некоторые авторы сравнивают с бананом (banana shaped vagina) и обеспечивает ее Н-образную форму на поперечном разрезе.

Фасциально-мышечные слои тазового дна формируют три уровня вагинальной поддержки [2]. На 1-м уровне верхняя треть влагалища и матка, поддерживаются волокнами маточно-копчиковой и кардинальной связок, которые позволяют фиксировать верхнюю часть влагалища выше тазовой диафрагмы. Волокна этих связок сливаются на уровне верхней трети влагалищной трубки, образуя соединительнотканное перицервикальное кольцо. Средняя треть влагалища

Таблица

Поддерживающий аппарат влагалища

I уровень	Верхняя треть влагалища и матка	Фиксируется волокнами маточно-копчиковой и кардинальными связками. Волокна этих связок сливаются на уровне верхней трети влагалища, образуя соединительнотканное перицервикальное кольцо	Повреждение на этом уровне приводит к выпадению свода влагалища
II уровень	Средняя треть влагалища	Фиксируется средней частью висцеральной фасции таза	Повреждение на этом уровне приводит к формированию уретроцеле, цистоцеле и ректоцеле
	Передняя стенка влагалища	Удерживается в месте латерального прикрепления пубоцервикальной фасции над внутренней запирательной мышцей у сухожильной дуги фасции таза (arcus tendineus fascia pelvis)	
	Задняя стенка влагалища	Удерживается с боков волокнами ректовагинальной фасции вышележащей подвздошно-копчиковой мышцы (m. ileococcygeus)	
III уровень	Нижняя треть влагалища	Стенки влагалища соединяются с внутритазовой фасцией и пубоуретральными связками над медиальными краями лобково-копчиковой мышцы (m. pubococcygeus)	Повреждение на этом уровне приводит к формированию уретроцеле

фиксируется средней частью висцеральной фасции таза (2-й уровень). Передняя стенка влагалища на этом уровне удерживается в месте латерального прикрепления пубоцервикальной фасции над внутренней запирательной мышцей у сухожильной дуги фасции таза (arcus tendineus fascia pelvis). Задняя стенка влагалища удерживается с боков волокнами ректовагинальной фасции и фасции вышележащей подвздошно-копчиковой мышцы (m. ileococcygeus). В нижней трети влагалища (3-й уровень) его стенки соединяются с внутритазовой фасцией и пубоуретральными связками над медиальными краями лобково-копчиковой мышцы (m. pubococcygeus). Нижняя часть пубоцервикальной фасции соединяется с ректовагинальной фасцией, формируя урогенитальную диафрагму и переходя в тело промежности (сухожильный центр по старой номенклатуре).

Анатомические дефекты пубо-висцеральных и позвздошно-копчиковых зонах обнаруживаются при магнитно-резонансной томографии у 20% рожавших, и не обнаруживаются у нерожавших женщин, что дает основание полагать, что механизмом развития пролапса у рожавших является родовая травма мышцы поднимающей задний проход. Кроме того, Weidner et al., исследовав тонус мышцы, поднимающей задний проход, у 58 впервые рожавших женщин, которым выполнялась миография мышц во время III триместра беременности и через 6 недель, а затем через 6 месяцев после родов, показали, что нейромускулярная дисфункция развивалась в 24% случаев через 6 недель после родов и в 29% случаев спустя 6 месяцев [30]. Сухожильный центр промежности – это место конвергенции и слияния мышц и фасций. К нему фиксируется влагалищные части лонно-копчиковых мышц, поверхностные промежностные мышцы, сфинктер заднего прохода. Кроме того, оно содержит гладкомышечные элементы, эластические волокна и нервные окончания. Во время родов сухожильный центр становится более рыхлым, а затем возвращается в обычное состояние [13]. Непосредственно над ним располагаются влагалище и матка. Приобретенная слабость тела промежности приводит к его растяжению, что может являться предрасполагающим фактором к развитию таких состояний как ректоцеле и опущение матки [6].

Американская урологическая ассоциация предлагает классифицировать пролапсы тазовых органов в зависимости от причины – характера дефекта тазового дна и заинтересованного органа. Причиной развития цистоуретроцеле могут быть 4 анатомических дефекта:

1) паравагинальный дефект (латеральный);
2) поперечный дефект;
3) срединный дефект (центральный);
4) дистальный дефект (уретероцеле).

Паравагинальный дефект образуется в случаях, когда пубоцервикальная фасция разделяется в месте ее латерального прикрепления выше внутренних запирательных мышц на уровне сухожильной дуги тазовой фасции, что приводит к развитию цистоуретроцеле, и эти дефекты обычно предрасполагают к развитию симптомов стрессовой инконтиненции.

Поперечный дефект – это разделение пубоцервикальной фасции от ее прикрепления к перицервикальному кольцу в области верхней трети влагалища (1-й уровень). В этом случае дно мочевого пузыря может пролабировать через переднюю стенку влагалища. При изолированном повреждении развивается проксимальное цистоцеле без гипермобильности уретры. Подобная ситуация обычно не осложняется недержанием мочи, так как уретра остается хорошо поддерживаемой.

Срединный дефект представляет собой повреждение центральной части пубоцервикальной фасции, на которой расположен мочевой пузырь. Такое состояние может развиваться при стрессовой инконтиненции, а также потому, что гамак пубоцервикальной фасции разрушен в области, расположенной ниже

шейки мочевого пузыря. Изолированные срединные дефекты наблюдаются редко. Обычно такое повреждение сочетается с паравагинальным или латеральными дефектами.

Дистальный дефект проявляется нарушением фиксации уретры к урогенитальной диафрагме под симфизом.

Заключение

Пролапс гениталий является распространенным заболеванием, средняя частота которого среди женщин в возрасте 50–80 лет варьирует в пределах 30–40 %. Риск подвергнуться оперативному лечению пролапса достигает своего максимума в возрасте 60–70 лет. К основным и наиболее хорошо изученным факторам риска развития пролапса гениталий можно отнести возраст, избыточный вес, количество родов естественным путем, осложненные роды, гистерэктомию, дисплазии соединительной ткани (синдром гипермобильности), имеющие преимущественно наследственную этиологию.

Литература

1. *Bradley C.S., Zimmerman M.B., Qi Y., Nygaard I.E. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109, No. 4. P. 848–854.*
2. *Bump R.C., Mattiasson A., Bo K. et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction // Am. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 175. P. 10–17.*
3. *Chiaffarino F., Chatenoud L., Dindelli M. et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999. Vol. 82. P. 63–67.*
4. *Clark A.L., Gregory T., Smith V.J., Edwards R. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. P. 1261–1267.*
5. *Davis G.L., Goodman M. Stress urinary incontinence in nulliparous female soldiers in Airborne Infantry training // J. Pelvic Surgery. 1996. Vol. 2. P. 68–71.*
6. *De Lancey J.O., Hurd W.W. Size of urogenital hiatus in the levator ani muscules in normal women and women with pelvic organ prolapse // Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 91. P. 364–368.*
7. *De Lancey J.O. The hidden epidemic of pelvic fl oor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. P. 1488–1495.*
8. *Fritel X., Ringa V., Varnoux N. et al. Mode of delivery and fecal incontinence at midlife: a study of 2,640 women in the Gazel cohort // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110, No. 1. P. 31–38.*
9. *Handa V.L., Garrett E., Hendrix S. et al. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 190. P. 27.*
10. *Hendrix S.L., Clark A., Nygaard I. et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. P. 1160–1166.*
11. *Iversi E., Harvey M.A., Cardozo L. et al. Urogenital prolapse and atrophy tmenopause: a prevalence study // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2001. Vol. 12. P. 107–110.*
12. *Karam J.A., Vazquez D.V., Lin V.K., Zimmern P.E. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse // BJU Int. 2007. Vol. 100, No. 2. P. 346–350.*
13. *Kinn A.C. Tension-free vaginal tape evaluated using patient self-reports and urodynamic testing – a two-year follow-up // Scand. J. Urol. Nephrol. 2001. Vol. 35, No. 6. P. 484–490.*
14. *Liu X., Zhao Y., Pawlyk B. et al. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders // Am. J. Pathol. 2006. Vol. 168. P. 519–528.*
15. *Lukacz E.S., Lawrence J.M., Contreras R. et al. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. P. 1253–1260.*
16. *Mant J., Painter R., Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford family planning association study // BJOG. 1997. Vol. 104. P. 579–585.*
17. *Mant J., Painter R., Vessey M. Epidemiology sexual dysfunction: definitions and classifications // J. Urol. 2000. Vol. 183. P. 888–893.*
18. *Mentor (Nasdaq: MNTR) // Presentation at Merrill Lynch Global Medical Device Conference. 2006.*
19. *Moalli P.A., Jones I.S., Meyn L.A., Zyczynski H.M. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair // Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 101. P. 869–874.*
20. *Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, Gordy SC, Meyn LA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. Obstet Gynecol 2005; 106: 953–63.*
21. *Norton P.A. Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments // Clin. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 36. P. 926–936.*
22. *Nygaard I., Bradley C., Brandt D. Women's Health Initiative. Pelvic organ prolapse in older women: prevalence and risk factors // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 104. P. 489–497.*
23. *Olsen A.L., Smith V.J., Bergstrom J.O. et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence // Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 89. P. 501–506.*
24. *Rinne K.M., Kirkinen P.P. What predisposes young women to genital prolapse? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999. Vol. 84. P. 23–25.*
25. *Rortveit G., Brown J.S., Thom D.H. et al. Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109, No. 6. P. 1396–1403.*
26. *Samuelsson E.C., Victor F.T., Tibblin G. et al. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 180. P. 299–305.*
27. *Swift S., Woodman P., O'Boyle A. et al. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. P. 795–806.*
28. *Swift S.E., Pound T., Dias J.K. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2001. Vol. 12. P. 187–192.*
29. *Tegerstedt G., Miedel A., Maehle-Schmidt M. et al. Obstetric risk factors for symptomatic prolapse: a population-based approach // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 194, No. 1. P. 75–81.*
30. *Weidner A.C., Jamison M.G., Branham V. et al. Neuropathic injury to the levator ani occurs in 1 in 4 primiparous women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. P. 1851–1856.*

Поступила в редакцию 12.10.2010.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Малхасян, К.Н. Абрамян

Московский государственный медико-стоматологический университет (127437 г. Москва, ул. Делегатская, 20/1)

Обзор литературы, посвященный пролапсу гениталий у женщин. Средняя частота этого заболевания среди женщин 50–80 лет варьирует в пределах 30–40 %. Риск оперативного лечения пролапса достигает своего максимума в возрасте 60–70 лет. К основным и наиболее хорошо изученным факторам риска развития пролапса гениталий можно отнести возраст, избыточный вес, количество родов естественным путем, осложненные роды, гистерэктомию, дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: пролапс, цистоцеле, ректоцеле, тазовое дно.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 1, p. 00–00.

УДК

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕТЧАТЫХ ПРОТЕЗОВ

В.В. Дьяков, В.А. Малхасян

Московский государственный медико-стоматологический университет (127437 г. Москва, ул. Делегатская, 20/1)

Ключевые слова: пролапс гениталий, сетчатые протезы.

Обзор зарубежной литературы, посвященный сравнительному анализу способов лечения пролапса гениталий у женщин. Приводятся результаты рандомизированных многоцентровых исследований эффективности применения имплантатов систем Perigee, Apogee, Avaulta, Pinnacle and Uphold, Elevate и Prolift. Анализируются частота и структура ранних и поздних послеоперационных осложнений. Делается вывод, что традиционные методы хирургической коррекции пролапса гениталий и методы с использованием синтетических протезов и имплантов, изготовленных из биоматериалов, демонстрируют сопоставимую эффективность.

Синтетические сетчатые протезы в лечении пролапса гениталий применяются относительно недавно, однако вопрос о целесообразности их использования сумел расколоть врачебное сообщество на сторонников и противников метода. В споре, касающемся целесообразности применения синтетических сетчатых протезов для пластики тазового дна, приводятся убедительные аргументы как «за» так и «против». Основным аргументом сторонников синтетических протезов, являются более низкие показатели рецидива пролапса после их установки по сравнению с традиционными методами пластики местными тканями. Противники метода считают, что применения синтетических протезов ассоциировано с более высокой частотой таких осложнений как эрозия имплантата, рецидив пролапса и инфравезикальная обструкция. Кроме того, они не признают метод коррекции пролапса с использованием синтетических протезов более эффективным, ссылаясь на отсутствие больших рандомизированных клинических исследований, описывающих отдаленные результаты. Спор усложняется, так как сегодня эволюция синтетических имплантатов идет с такой скоростью, что на момент появлении на рынке новой модификации, в литературе все еще отсутствуют данные доказательного клинического анализа результатов применения предыдущего имплантата. Таким образом, освещение последних зарубежных исследований результатов хирургического лечения пролапса гениталий с использованием синтетических имплантов представляется весьма интересным для практикующего врача.

Появление синтетических протезов

В настоящее время предложено множество вариантов оперативного лечения больных с пролапсом гениталий, которые условно можно разделить по виду используемого доступа: влагалищный, абдоминальный, смешанный и лапароскопический. Перечислить все методики здесь не представляется возможным: их насчитывается более 200. Однако отдаленные результаты широко применяемых пластик с использованием местных тканей сегодня не удовлетворяют ни хирургов, ни пациенток. Так, после передней кольпорафии, частота рецидива достигает 24–31 %, после задней кольпорафии – 25–35 %. После влагалищной гистерэктомии по поводу пролапса, рецидив (выпадения купола влагалища) наблюдается с частотой до 43 %.

Причина столь неутешительных результатов не столько в технике самой операции, сколько в исходной несостоятельности соединительной ткани, регистрируемой в той или иной степени у половины больных с генитальным пролапсом. Низкая эффективность хирургических вмешательств и высокая частота рецидивов пролапса способствовали развитию методик с применением сетчатых протезов, создающих надежный каркас для органов малого таза. Феномен дисплазии соединительной ткани послужил фактором обоснования использования синтетического материала для замещения фасциальных структур тазового дна. Синтетические материалы в хирургии применяются с 1950 г. Использование данных материалов для лечения паховых и вентральных грыж позволило снизить количество их рецидивов на 50 %. Однако, даже в случае использования синтетических материалов, хирургическое лечение пролапса тазовых органов по сей день ассоциировано с высокой частотой рецидивов и повторных операций [24]. Синтетические материалы используемые в хирургии классифицируются по химическому составу, микроструктуре (моно- и полифиламентные) и по размеру пор.

Классификация синтетических сеток (по Амиду, 1997)

Тип 1. С макропорами (размер более 75 мкм)
- GYNEMESH
- MARLEX
- PROLENE

Тип 2. С микропорами (размер менее 10 мкм)
- GORE TEX

Тип 3. Мультифиламентная с макропорами или микропорами
- MERSUTURES
- MYCROMESH
- PARIETEX
- SURGIPRO
- TEFLON

Тип 4 . Субмикронный размер пор (менее 1 мкм)

Дьяков Владимир Валентинович – канд. мед. наук, доцент кафедры урологии лечебного факультета МГМСУ; тел.: 8 (495) 611-31-29

Краткая история применения синтетических сетчатых протезов

Одной из первых работ в этой области стала статья T.M. Julian, которая была опубликована в 1996 г. [17]. Пытаясь снизить частоту послеоперационного рецидива пролапса гениталий после традиционной передней кольпорафии (которая составляет 20–40 % [21]), T.M. Julian разделил 24 пациенток с рецидивом цистоцеле на группу пластики с использованием сетчатого протеза и на группу с повторной кольпорафией. Спустя 2 года рецидива цистоцеле в 1-й группе зарегистрировано не было, а во 2-й его частота составила 33 %. В 2001 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований по сравнению традиционной кольпорафии и имплантации синтетического протеза Polyglactin 910 (Ethicon), которые показали более высокую эффективность сетчатого имплантата [28, 30]. Позднее в 2001 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) одобрила применения первой системы имплантации синтетической петли (mesh kit) в США (Posterior IVS Tunneller, Tyco Healthcare LP, Norwalk, CT). Несмотря на многообещающие результаты полученные при использовании IVS Tunneller [10], последняя в настоящее время используется редко в связи с относительно высокой частотой рецидивов и осложнений [4, 19]. Тем не менее, система IVS Tunneller сохраняет свое историческое значение, поскольку она стала предикатной моделью, что ускорило разработку и внедрение в практику более совершенных систем в рамках протокола FDA № 510(k) [25]. В 2002 г. American Medical Systems (Minnetonka, MN) вывела на рынок Monarc Sling System – первую синтетическую петлю, устанавливаемую трансобтураторным доступом. Последняя в свою очередь стала предикатной моделью для систем Perigee и Apogee Vault Suspension, тем самым ускорив эволюцию сетчатых протезов. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что риск анатомического рецидива у женщин, перенесших пластику цистоцеле традиционным методом, спустя 1 год после вмешательства значительно выше, чем после пластики синтетическим протезом [2, 12, 15, 16, 20, 26, 28]. В мета-анализе были получены аналогичные результаты [11].

В современной литературе имеется два рандомизированных клинических исследования, анализирующих частоту клинического рецидива с использованием специальных вопросников [11, 30]. Результаты этих исследований не подтвердили предположение о том, что риск рецидива пролапса гениталий выше в группе пациенток, которым была выполнена пластика цистоцеле традиционным методом. Согласно F. Natale et al. [22], сравнивавших эффективность пластики цистоцеле с использованием синтетического сетчатого протеза Gynemesh PS (Ethicon Inc.) и пластики с использованием Pelvicol (CR Bard) свиным дермальным лоскутом, частота рецидива в обеих группах была приблизительно одинаковой. M. Carey et al. [6] в рандомизированном клиническом исследовании провели сравнительный анализ эффективности передней кольпорафии (70 женщин) и пластики тазового дна синтетическим полипропиленовым сетчатым протезом Gynemesh PS, Ethicon (69 женщин). Спустя 12 месяцев после операции авторы отметили клиническое излечение в 81 % случаев в группе с сетчатым протезом и в 65,6 % случаев – в группе кольпорафии. Частота эрозий слизистой оболочки с протрузией протеза составила при пластике синтетическим устройством 5,6 %. De novo диспареуния была отмечена у 5 из 30 (16,7 %) сексуально активных женщин, оперированных с применением сетчатого протеза, и у 5 из 33 (15,2 %) в группе кольпорафии.

Группа S.H. Cochrane провела анализ 22 рандомизированных клинических исследований, посвященных результатам хирургического лечения выпадения тазовых органов у женщин [14]. Общее количество пациенток вошедших в мета-анализ составило 2368. Авторы доказали, что абдоминальная сакрокольпопексия была ассоциирована с более высокими показателями клинического излечения и меньшей частотой диспареунии, чем влагалищная сакроспинальная кольпопексия. Тем не менее, последняя занимала меньше операционного времени, требовала гораздо меньших затрат и была ассоциирована с более ранней реабилитацией пациенток. При пластике цистоцеле традиционные хирургические методы были менее эффективны, выше была частота рецидива по сравнению с коррекцией цистоцеле полигалактиновым синтетическим имплантатом или свиным дермальным лоскутом. Доля женщин с возникшим de novo недержанием мочи при напряжении составила 10 %, от общего числа пациенток, отмечавших возникновение симптомов со стороны нижних мочевых путей после операции. Авторы также отметили, что симультанное выполнение таких операций как имплантация свободной влагалищной петли, пликация эндопельвикальной фасции или кольпосуспензия Берча при абдоминальной сакрокольпопексии позволили снизить частоту возникновения недержания мочи de novo при напряжении.

Осложнения

Диспареуния возникает вследствие эрозии и протрузии протеза, его сморщивания и развития массивного фиброза тканей. Данное осложнение в первую очередь связано с характеристиками самого лоскута или протеза, а также с особенностями хирургической техники имплантации. Согласно данным M. Meschia et al. [20], частота возникновения диспареунии у пациенток, перенесших пластику тазового дна при помощи биологического лоскута, и у пациенток, подвергшихся хирургической коррекции пролапса традиционным методом, была одинаковой. В других исследованиях было показано, что частота диспареунии при имплантации рассасывающихся и нерассасывающихся протезов существенно не различается [15, 28]. В исследовании описанном M. Meschia проблемы

сексуального характера чаще отмечали женщины, которым имплантировался синтетический протез Gynemesh, что в свою очередь может быть связано со способностью синтетических протезов снижать эластичность тканей влагалища. J.K. Lowman et al. показали, что частота диспареунии после операции Prolift составляет приблизительно 17 % [18].

Симптомы со стороны нижних мочевых путей. Как было показано в работе R. Hiltunen et al. [15], частота возникновения стрессового недержания мочи de novo при коррекции цистоцеле нерассасывающимся сетчатым протезом и традиционным методом, приблизительно одинакова и составляет 9,3 %. Несмотря на публикации, свидетельствующие о том, что хирургическая коррекция пролапса может провоцировать манифестацию скрытого стрессового недержания мочи, в литературе имеются данные о том, что она способна устранять стрессовое недержание мочи у пациенток с пролапсом тазовых органов и недержанием мочи. Например, в норвежском исследовании E. Borstad et al. [5] 87 пациенткам с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи вместе с хирургической коррекцией пролапса была выполнена субуретральная пластика свободной синтетической петлей. Еще 94 женщины после коррекции пролапса были осмотрены через 3 месяца, и 53 из них, имевшим стрессовое недержание мочи, была выполнена пластика синтетической петлей. Спустя 1 год после последнего оперативного вмешательства доля пациенток с клиническим излечением стрессового недержания мочи составила 95 и 89 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Таким образом, у 1/3 женщин избавление от стрессового недержания мочи удалось достичь только при помощи хирургической коррекции пролапса.

При сравнении частоты возникновения гиперактивности детрузора, которая спустя 1 год после операции составила 17,4 %, P. Meschia et al. не обнаружили статистически достоверной разницы данного показателя между группой пациенток, которым выполнялась имплантация биологического лоскута (Pelvicol), и группой пациенток, которым с целью коррекции пролапса применялась традиционная оперативная методика [13]. Согласно сообщениям F. Natale et al., лучшие показатели мочеиспускания были отмечены после использования лоскута Pelvicol, а не полипропиленового сетчатого протеза, что по всей вероятности связано с большей эластичностью первого [22].

I. Diez-Itza et al. [9] у 217 пациенток, подвергшихся хирургической коррекции пролапса трансвлагалищным доступом, которые не отмечали симптомов гиперактивного мочевого пузыря, обнаружили их после операции у 43 человек (19,8 %). Средняя продолжительность периода манифестации гиперактивного мочевого пузыря составила 3 месяца. Ургентное недержание мочи отметили 28 женщин (12,9 %). Авторы заключили, что средняя частота возникновения симптомов гиперактивного мочевого пузыря после хирургической коррекции пролапса составляет 20 %. M.J. Aungst et al. [3], проведя ретроспективный анализ 335 случаев (71 % – тотальный Prolift, 20 % – передний Prolift и 8 % – задний Prolift), отметили, что частота эрозий составила 3,8 %, а частота рецидивов – 5,2 %. Возникновение стрессового недержанием мочи de novo было отмечено у 24,3 % пациенток.

Другие осложнения. Одним из самых распространенных осложнений имплантации сетчатого протеза является эрозия тканей. Эрозии слизистой оболочки моче-половых органов, инфицирование имплантата, его отторжение и формирование абсцессов, являются формами патологической реакции тканей организма на контакт с синтетическим материалом. Частота эрозий слизистой оболочки может достигать 11,9 %, и в большинстве случаев эти осложнения протекает скрытно. К симптомам эрозии относят выделения из влагалища, боль в области влагалища и диспареунию. В зависимости от протяженности и клинического течения лечение эрозий может включать как консервативные (применение эстрогеновых гелей), так и хирургическик методы. В систематических литературных обзорах было показано, что сакрокольпопексия является эффективным и безопасным методом лечения пролапса гениталий. Согласно данным D. De Ridder [8], доля клинически излеченных пациенток спустя 2 года после сакрокольпопексии с использованием сетчатого протеза равнялась 76 %. Частота рецидива составила 4 %. Частота возникновения эрозий колебалась в пределах 1–9 % в зависимости от вида протеза.

Современные системы имплантации сетчатых протезов

В настоящее время на рынке существует 7 систем имплантации сетчатого протеза для пластики тазового дна, одобренных FDA в рамках протокола 510.

Системы Perigee и Apogee. Система Perigee (American Medical Systems, Minnetonka, MN) разработана для коррекции опущения передней стенки влагалища. Доступ осуществляется посредством четырех троакаров, вводимых трансобтураторно. Система Apogee (American Medical Systems, Minnetonka, MN) используется для коррекции опущения задней стенки влагалища и апикального пролапса. Доступ здесь осуществляется посредством двух троакаров, вводимых в зоне ишиоректальной ямки. Обе системы адаптированы к установке, как полипропиленового сетчатого протеза, так и свиного дермального лоскута.

J.N. Nguyen и R.J. Burchette [23] показали, что излечение после кольпорафии достигалось в 55 %, а после использования системы Perigee – в 89 % случаев. Кроме того, эти авторы отметили более высокие показатели субъективной удовлетворенности результатами операции Perigee. Не было зарегистрировано ни одного случая персистирующей паховой или ягодичной боли, а частота диспареунии была приблизительно одинаковой в обеих группах. Частота эрозий слизистой оболочки при установке сетчатого протеза составила 5 %.

A. Gauruder-Burmester et al. [13] опубликовали результаты 12-месячного наблюдения за 48 женщинами,

перенесших операцию с Apogee, и за 72 женщинами после операции с Perigee: через год после вмешательства 93 % пациенток были объективно излечены, эрозии слизистой оболочки зарегистрированы в 3 % наблюдений. M. Abdel-Fattah et al. [1] в течение 8 месяцев наблюдали 70 пациенток, перенесших операции с Perigee (32), с Apogee (30) и сочетанное вмешательство (Perigee+Apogee – 8). Авторы отметили возникновение пролапса de novo (другой анатомической локализации) в 25 % случаев в группе Perigee и у 10 % случаев – в группе Apogee (после сочетанного вмешательства этого осложнения не зарегистрировано). Эрозия имплантата была отмечена у 6,3, 10,0 и 12,5 % пациенток в указанных группах соответственно. Из числа интраоперационных осложнений был отмечен 1 случай повреждения прямой кишки и 1 случай кровопотери более 400 мл при сочетанной операции.

Система Avaulta. Система имплантации полипропиленового сетчатого протеза Avaulta (C.R. Bard, Covington, GA) также предполагает установку протеза при помощи специальных троакаров, вводимых трансобтураторным доступом для коррекции цистоцеле или вводимых через седалищно-прямокишечную ямку для коррекции ректоцеле. Система оснащена двумя дополнительными дистальными рукавами, предназначенными для билатеральной фиксации протеза к стыку бульбокавернозной и поперечной мышц промежности. К сожалению, в современной литературе отсутствуют данные о больших клинических исследований с хорошим дизайном, описывающих результаты применения данной системы.

Система Pinnacle Pelvic Floor Repair Kit/Uphold Vaginal Support. Система Pinnacle and Uphold (Boston Scientific Corp., Natick, MA) предполагает использование специального инструмента Capio Suture Capturing Device (Boston Scientific Corp., Natick, MA) для прикрепления сетчатого протеза, имплантируемого в передней части тазового дна к сакроспинальным связкам, что позволяет избежать необходимости проведения троакаров. Система Pinnacle используется у пациенток перенесших гистерэктомию и представляет собой трапециевидный сетчатый протез, снабженный четырьмя рукавами, который в процессе имплантации располагается таким образом, что окутывает верхушку влагалища. Система Uphold представляет собой протез с двумя рукавами длинной по 4 см, и предназначена для коррекции комбинированных передних и апикальных дефектов, что позволяет избежать гистерэктомии. К сожалению, в современной литературе также отсутствуют данные исследований с хорошим дизайном, описывающих результаты применения описанной системы.

Система Elevate. Система Elevate (American Medical Systems, Minnetonka, MN) разработана для коррекции сочетанных задних и апикальных дефектов через небольшой разрез задней стенки влагалища. Система предполагает использование специальных троакаров с якорным механизмом для фиксации полипропиленового, сетчатого протеза либо свиного кожного лоскута к сакроспинальным связкам. Данные исследований с хорошим дизайном, описывающих результаты применения системы Elevate, в современной литературе отсутствуют.

Система Prolift. В России наиболее часто для хирургического лечения используется система Prolift (J&J, USA), которая была разработана во Франции в 2000 г. За последнее время наблюдается тенденции к росту числа операций по данной технологии. Так, в 2006 г. было выполнено около 100, в 2007 г. – 450 и в 2008 году – около 1000 операций. Таким образом, следует ожидать значительного увеличения числа больных, которым будет выполнено данное вмешательство.

Сетчатый протез системы Prolift состоит из трех частей: передней, поддерживающей переднюю стенку влагалища, средней, поддерживающую апикальную часть влагалища, и задней, располагающейся на передней поверхности прямой кишки. Суть методики заключается в имплантации синтетической неадсорбируемой мягкой сетки с помощью специальных инструментов.

C. Reusenauer et al. [27] опубликовали очень интересное анатомическое исследование, описывающее взаимоотношения инсталлированного сетчатого протеза с анатомическими образованиями малого таза. Подобные исследования имеют большую клиническую ценность, так как ножки протеза во время операции проводятся при помощи специальных троакаров, проводников и канюль без контроля зрения. В передней части тазового дна протез располагался по всему дну мочевого пузыря, покрывая переднюю стенку влагалища, а рукава протеза проходили через запирательную мембрану на 3,2–3,5 см медиальнее запирательного сосудисто-нервного пучка и на 2,0–2,2 см медиальнее седалищной ости. В среднем и заднем отделах малого таза протез располагался между задней стенкой влагалища и прямой кишкой. Рукава задней части протеза проходили через крестцово-остистые связки на 0,5–1 см медиальнее пудендного сосудисто-нервного пучка и на 0,5–1 см медиальнее прямой кишки, что позволяло устранить ректоцеле и энтероцеле. Авторами было также показано, что при правильной технике выполнения операции риск повреждения нейро-васкулярных пучков является минимальным.

Во время ежегодного конгресса Международного общества по химиотерапии (ISC) в 2006 г. A. Valentim-Lourenco et al. [29] представили результаты сравнительного анализа эффективности кольпорафии, установки коллагенового протеза Pelvicol и операции Prolift у 160 женщин, страдавших пролапсом тазовых органов. Средняя продолжительность послеоперационного наблюдения составила 1 год. Полное выздоровление после передней и/или задней кольпорафии наступило в 14,5 %, после пластики коллагеновым протезом – в 43,4 % и после операции Prolift – в 40 % случаев. Рецидив пролапса был отмечен у 63,6 % пациенток после кольпорафии, у 41,5 % пациенток – после установки протеза Pelvicol и 44 % пациенток – после

вмешательства по схеме Prolift. Возникновение пролапса de novo было отмечено в 25,5, 15,1 и 16 % в указанных группах соответственно; 8 женщинам после кольпорафии, 7 женщинам после установки коллагенового протеза и 3 женщинам после операции Prolift потребовалось повторное хирургическое вмешательство. После установки протеза Pelvicol и системы Prolift не было отмечено ни одного случая возникновения эрозий слизистой оболочки. Авторы отметили более высокую эффективность операции Prolift.

Наиболее полная информация о результатах этого вмешательства приведена в докладе M. Cosson et al. [7], представленном на конгрессе Международного общества по химиотерапии в 2005 г. Доклад содержал данные многоцентрового ретроспективного исследования 678 пациенток, оперированных с 2002 по 2007 г. во Франции. Все операции выполнялись в соответствии со стандартизованным протоколом и с четким соблюдением оригинальной методики. Для пластики цистоцеле использовалась методика переднего пролифта, ректоцеле – заднего. Средний возраст пациенток составил 63,8 года, 24,3 % из них ранее перенесли гистерэктомию, 16,7 % – хирургическую коррекцию пролапса гениталий и 11,1 % – оперативное лечение недержания мочи. В 50,3 % наблюдений была выполнена симультанная гистерэктомия. Интраоперационные осложнения (кровотечение, повреждение мочевого пузыря и прямой кишки) наблюдались крайне редко – 1,3 % случаев. Ранние послеоперационные осложнения также встречались нечасто – в 2,5 % наблюдений, и только 1,3 % больных потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Большую часть этих осложнений составили гематомы (1,8 %) и абсцессы малого таза (0,3 %). Серьезные осложнения, такие как флегмона промежности, пузырно-влагалищные и прямокишечно-влагалищные свищи, встречались крайне редко – в 0,15 % случаев. Частота рецидива пролапса гениталий составила в среднем 5,3 %. У 94,7 % пациенток зарегистрировано полное излечение. Впервые возникшее стрессовое недержание мочи отмечено примерно у 5,4 % больных. Частота возникновения инфильтратов таза и эрозий стенки влагалища, по разным наблюдениям, колебалось в пределах от 0 до 13,3 % (в среднем – 6,7 %). Результаты этого мультицентрового исследования показали, что пластика тазового дна с применением наборов Prolift, представляет собой щадящую операцию с низкой частотой интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений.

Обсуждение

В отчете FDA от 20.10.2008 г. к самым частым осложнениям протезирования тазового дна сетчатыми имплантатами относятся эрозии слизистой оболочки влагалища и инфицирование протеза, боль, дизурия и рецидив пролапса и/или недержания мочи. Также в отчете сообщается о случаях перфорации кишечника, мочевого пузыря, и повреждения крупных сосудов во время проведения троакаров. В широких сериях исследований, анализирующих интраоперационные осложнения, сообщается о двух случаях повреждения крупных сосудов среди 289 пациенток (0,7 %), перенесших пластику системами Prolift, Apogee или Perigee.

Около 30 % пациенток, страдающих пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи, могут быть излечены от последнего при помощи хирургической коррекции пролапса. Частота возникновения диспареунии после хирургического лечения пролапса генаталий колеблется от 10 до 17 % (имплантация нерассасывающихся синтетических сетчатых протезов сопряжена с более высоким риском возникновения диспареунии). Частота возникновения стрессового недержания мочи de novo после хирургической коррекции пролапса варьирует в пределах 5–24 %. Симультанное выполнение таких операций, как имплантация свободной влагалищной петли, пликация эндопельвикальной фасции или кольпосуспензия Берча, позволяет снизить частоту возникновения недержания мочи de novo при напряжении.

Таким образом, согласно данным современной литературы, традиционные методы хирургической коррекции пролапса гениталий и методы с использованием синтетических протезов и имплантов, изготовленных из биоматериалов, демонстрируют сопоставимую эффективность.

Литература

1. *Abdel-Fattah M. Ramsay I. West of Scotland Study Group. Retrospective multicentre study of the new minimally invasive mesh repair devices for pelvic organ prolapse // BJOG. 2008. Vol. 115, No. 1. P. 22–30.*
2. *Al-Nazer M.A. IWGI. Comparative study between anterior colporrhaphy versus vaginal wall repair with mesh for management of anterior vaginal wall prolapse // Int. Urogynecol. J. 2007. Vol. 18, Suppl. 1. P. S49–S50.*
3. *Aungst M.J., Friedman E.B., Von Pechmann W.S. et al. De novo stress incontinence and pelvic muscle symptoms after transvaginal mesh repair // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 201, No. 1. P. 73–77.*
4. *Baessler K., Hewson A.D., Tunn R. et al. Severe mesh complications following intravaginal slingplasty // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 106, No. 4. P. 713–716.*
5. *Borstad E., Abdelnoor M., Staff A.C., Kulseng-Hanssen S. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2010. Vol. 21, No. 2. P. 179–186.*
6. *Carey M., Higgs P., Goh J. et al. Vaginal repair with mesh versus colporrhaphy for prolapse: a randomised controlled trial // BJOG. 2009. Vol. 116, No. 10. P. 1380–1386.*
7. *Cosson M., Caquant F., Collinet P. et al. Prolift mesh (Gynecare) for pelvic organ prolapse surgical treatment using the TVM group: a retrospective study of 687 patients. Communication in the ICS meeting Montreal 31 August 2005.*
8. *De Ridder D. Should we use meshes in the management of vaginal prolapse? // Curr. Opin. Urol. 2008. Vol. 18. P. 377–382.*
9. *Diez-Itza I., Aizpitarte I., Becerro A., Sarasqueta C. Incidence of overactive bladder after vaginal hysterectomy and associated repairs for pelvic organ prolapse // Gynecol. Obstet. Invest. 2009. Vol. 68, No. 1. P. 65–70.*
10. *Farnsworth B.N. Posterior intravaginal slingplasty (infracoccygeal sacropexy) for severe posthysterectomy vaginal vault prolapse – a preliminary report on efficacy and safety // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2002. Vol. 13, No. 1. P. 4–8.*
11. *Foon R., Toozs-Hobson P., Latthe P.M. Adjuvant materials in anterior vaginal wall prolapse surgery: a systematic review of ef-*

fectiveness and complications // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2008. Vol. 19. P. 1697–1706.
12. *Gandhi S., Goldberg R.P., Kwon C. et al. A prospective randomized trial using solvent dehydrated fascia lata for the prevention of recurrent anterior vaginal wall prolapse // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. P. 1649–1654.*
13. *Gauruder-Burmester A., Koutouzidou P., Rohne J. et al. Follow-up after polypropylene mesh repair of anterior and posterior compartments in patients with recurrent prolapse // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2007. Vol. 18, No. 9. P. 1059–1064.*
14. *Glazener C.M.A., Adams E.J. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. C. Maher, K. Baessler, S.H. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2009 (Status in this issue: Unchanged) // BJOG. 2009. Vol. 116, No. 10. P. 1380–1386.*
15. *Hiltunen R., Nieminen K., Takala T. et al. Low-weight polypropylene mesh for anterior vaginal wall prolapse: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110. P. 455–462.*
16. *Hviid U.H. A randomised controlled study of biomesh (Pelvicol) for vaginal anterior wall prolapse // Int. Urogynecol. J. 2005. Vol. 16. P. S58.*
17. *Julian T.M. The efficacy of Marlex mesh in the repair of sever, recurrent vaginal prolapse of the anterior midvaginal wall // Am. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 175, No. 6. P. 1472–1475.*
18. *Lowman J.K., Jones L.A., Woodman P.J., Hale D.S. Does the Prolift system cause dyspareunia? // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 199, No. 6. P. 707.*
19. *Luck A.M., Steele A.C., Leong F.C., McLennan M.T. Short-term efficacy and complications of posterior intravaginal slingplasty // Int. J. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2008. Vol. 19, No. 6. P. 795–799.*
20. *Meschia M., Pifarotti P., Bernasconi F. et al. Porcine skin collagen implants to prevent anterior vaginal wall prolapse recurrence: a multicenter, randomized study // J. Urol. 2007. Vol. 177. P. 192–195.*
21. *Morley G.W., DeLancey J.O. Sacrospinous ligament fixation for eversion of the vagina // Am. J. Obstet. Gynecol. 1988. Vol. 158, No. 4. P. 872–881.*
22. *Natale F., La P.C., Padoa A. et al. A prospective, randomized, controlled study comparing Gynemesh, a synthetic mesh, and Pelvicol, a biologic graft, in the surgical treatment of recurrent cystocele // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2009. Vol. 20. P. 75–81.*
23. *Nguyen J.N., Burchette R.J. Outcome after anterior vaginal prolapse repair: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111, No. 4. P. 891–898.*
24. *Novara G., Galfano A., Mancini M. et al. Critical assessment of pelvic floor surgical reconstruction outcome // EAU-EBU Update Series. 2006. Vol. 4. P. 202–213.*
25. *Nygaard I. What does "FDA-approved" mean for medical devices? // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111, No. 1. P. 4–6.*
26. *Paraiso M.F., Barber M.D., Muir T.W., Walters M.D. Rectocele repair: a randomized trial of three surgical techniques including graft augmentation // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. P. 1762–1771.*
27. *Reisenauer C., Kirschniak A., Drews U., Wallwiener D. Anatomical conditions for pelvic floor reconstruction with polypropylene implant and its applicatior for the treatment of vaginal prolapse // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2007. Vol. 131, No. 2. P. 214–225.*
28. *Sand P.K., Koduri S., Lobel R.W. et al. Prospective randomized trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 184, No. 7. P. 1357–1362.*
29. *Valentim-Lourenco A., Henriques A., Ribeirinho A.L. et al. Outcome (POP-Q) of pelvic organ prolapse with Prolift1 prosthesis vs collagen prosthesis (Pelvicol1) vs classical anterior and/or posterior colporaphy: prospective study // ICS meeting, Christchurch. 2006. Abstract 442.*
30. *Weber A.M., Walters M.D., Piedmonte M.R., Ballard L.A. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 185, No. 6. P. 1299–1304.*

Поступила в редакцию 12.10.2010.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕТЧАТЫХ ПРОТЕЗОВ

В.А. Малхасян, В.В. Дьяков

Московский государственный медико-стоматологический университет (127437 г. Москва, ул. Делегатская, 20/1)

Ключевые слова: пролапс гениталий, сетчатые протезы.

Обзор зарубежной литературы, посвященный сравнительному анализу способов лечения пролапса гениталий у женщин. Приводятся результаты рандомизированных многоцентровых исследований эффективности применения имплантатов систем Perigee, Apogee, Avaulta, Pinnacle and Uphold, Elevate и Prolift. Анализируются частота и структура ранних и поздних послеоперационных осложнений. Делается вывод, что традиционные методы хирургической коррекции пролапса гениталий и методы с использованием синтетических протезов и имплантов, изготовленных из биоматериалов, демонстрируют сопоставимую эффективность.

УДК

М-ХОЛИНОЛИТИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СМЕШАННОЙ МОЧЕВОЙ ИНКОНТИНЕНЦИИ У ЖЕНЩИН: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В.А. Артамонов, С.В. Рыбников, Л.Н. Данилова

Отделенческая больница на станции Кемерово ОАО РЖД (650055 г. Кемерово, ул. Сибиряков-гвардейцев, 9)

Ключевые слова: недержание мочи, троспиум хлорид, оксибутинин гидрохлорид.

Пациенткам со смешанной формой недержания мочи после выполнения лапароскопической позадилонной уретропексии по Берч проводилась фармакотерапия м-холинолитиками. При этом 15 женщин получали троспиума хлорид (суточная доза 30–45 мг) и 15 женщин – оксибутинина гидрохлорид (суточная доза 10–15 мг) при сроке наблюдения до 36 месяцев. Сравнительный анализ полученных результатов показал большую безопасность троспиума хлорида при его одинаковой эффективности с оксибутинином гидрохлоридом.

Артамонов Виктор Анатольевич – канд. мед. наук, врач-уролог Отделенческой больницы ОАО РЖД; тел: 8 (3842) 28-53-29, e-mail: mak524@narod.ru

Эпидемиологические данные, представленные International Continence Society, показывают, что недержание мочи при напряжении (НМПН) широко распространено в США и странах Европы, где от 34 до 38% женщин страдают этим заболеванием [9]. По этим же данным, в Европе и США частота встречаемости идиопатического гиперактивного мочевого пузыря (ИГМП) составляет около 17%. Отечественные исследователи полагают, что императивным мочеиспусканием страдает 16–19% взрослого населения России, частота НМПН у женщин среднего возраста

составляет 23,6%, и за каждые 10 лет жизни она увеличивается на 3,9% [5, 12]. В популяции ИГМП встречается у женщин, чем у мужчин. Особую актуальность в последние годы приобрело сочетание НМПН у женщин с ИГМП, частота регистрации которого колеблется от 30 до 69,9% [2, 11]. Клиницистам чаще приходиться встречаться со смешанными формами мочевой инконтиненции у женщин, когда жалобы на непроизвольную потерю мочи при напряжении сочетаются с синдромом императивного мочеиспускания (СИМ) [3].

Лечение НМПН основывается на индивидуальном подборе методов хирургической коррекции с учетом обширности поражения тазовой диафрагмы, степени тазового пролапса, степени тяжести и типа недержания мочи, наличия интеркуррентных заболеваний. Медикаментозное лечение является ведущим методом в терапии ИГМП и имеет задачи снижения сократительной активности детрузора и увеличения функциональной емкости мочевого пузыря, при этом препаратами первой линии служат м-холинолитики [10]. Смешанные формы женской мочевой инконтиненции нуждаются в комплексном лечении, направленном на устранение и стрессового и ургентного компонентов недержания мочи, иными словами проводимая хирургическая коррекция НМПН должна сочетаться с консервативной медикаментозной терапией ИГМП [7].

Сегодня одним из методов выбора лечения НМПН является лапароскопическая позадилобковая уретропексия по Берчу и ее модификации, имеющие сопоставимые с операциями синтетического слинга отдаленные результаты [13]. В отношении эффективности и безопасности м-холинолитиков при лечении ИГМП существуют разные мнения [4]. По химической структуре антихолинергические препараты делятся на вторичные, третичные (оксибутинина гидрохлорид, толтеродина тартрат) и четвертичные (троспиума хлорид) амины. Считается, что четвертичные амины по сравнению с вторичными и третичными в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, имеют меньшую вероятность развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Однако данная точка зрения не всегда находит подтверждение в клинической практике, так как развитие побочных эффектов определяется и другими особенностями м-холинолитиков: органоспецифичность, фармакокинетика, тип блокируемых рецепторов [6].

Настоящее исследование посвящено анализу сравнительных эффективности и безопасности м-холинолитиков (оксибутинина гидрохлорида и троспиума хлорида) в комплексном лечении смешанной мочевой инконтиненции у женщин.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 30 женщин со смешанной формой мочевой инконтиненции. В зависимости от характера проводимого лечения пациентки случайным образом были разбиты на 2 клинические группы: основную и контрольную. Основную группу составили 15 женщин, которым после выполнения лапароскопической позадилонной уретропексии по Берч проводилась консервативная медикаментозная терапия с использованием троспиума хлорида в суточной дозе 30–45 мг. Контрольную группу составили 15 пациенток, которым после выполнения лапароскопической позадилонной уретропексии по Берч проводилась консервативная медикаментозная терапия с использованием оксибутинина гидрохлорида в суточной дозе 10–15 мг. Во всех случаях получено письменное согласие на обследование, оперативное лечение и фармакотерапию.

Для уточнения вида, типа и степени тяжести мочевой инконтиненции проводился опрос с детализацией характера жалоб на потерю мочи и выяснением анамнеза заболевания. Все пациентки вели дневник регистрации ритма спонтанных мочеиспусканий, заполняли опросник Г.А. Савицкого и таблицу оценки мочеиспускания у женщин [1]. Далее проводили оценку неврологического, гинекологического и урологического статусов, определяли степень тазового пролапса согласно международной классификации, предложенной комитетом International Continence Society. Для фиксации факта потери мочи применяли кашлевую, пробу Вальсальва, 60-минутный шаговый тест и тест Marshal–Boney. С целью оценки состояния уретровезикального сегмента, аппаратов активного и трансмиссионного удержания мочи, резервуарно-эвакуаторной способности мочевого пузыря выполнялись ультразвуковые и уродинамические (урофлуометрия, цистометрия) исследования. Данный диагностический комплекс позволил включить в исследование пациенток с мочевой стрессовой инконтиненцией I и II типа по классификации J.C. Blaivas–E.D. McGuire, средней и тяжелой степени тяжести по Г.А. Савицкому, с 0–I степенью пролапса тазовых органов, сочетающимся с СИМ средней степени выраженности (табл. 1).

По окончании раннего послеоперационного периода и выписки на амбулаторное лечение (обычно спустя 2–4 недели после уретропексии) пациенткам назначался м-холинолитик в вышеуказанных дозировках. Контрольное обследование проводилось спустя 3 месяца от начала консервативной медикаментозной терапии и далее выполнялось ежеквартально. Сроки наблюдения составили до 36 месяцев. Результаты работы подвергались статистической обработке по группам с определением статистической достоверности различий с использованием критерия согласия (χ^2).

Результаты исследования. Все пациентки после хирургического вмешательства и перед началом фармакотерапии мочу при стрессе удерживали, однако суммарный балл, определенный по таблице оценки мочеиспускания, составил в основной группе 21,3±5,7 и в контрольной – 23,1±5,6, что незначительно превысило исходные показатели ($p>0,05$). Нарастание ирритативной симптоматики в данной ситуации напрямую

Таблица 1

Исходные характеристики больных

Показатель	Группа[2]	
	основная	контрольная
Возраст, лет	53,9±6,9	54,3±6,1
Продолжительность инконтиненции, лет	5,5±2,6	5,7±2,9
Тяжесть стрессовой инконтиненции, баллов[1]	6,4±1,6	6,5±1,4
Выраженность СИМ, баллов (от 0 до 44)	17,8±5,1	18,2±4,9
Физиологическая емкость мочевого пузыря, мл	107,8±20,3	111,3±19,8
Кол-во суточных мочеиспусканий, абс	11,7±1,3	11,9±1,5
Кол-во ночных мочеиспусканий, абс.	2,5±0,4	2,6±0,5

[1] По Г.А. Савицкому, диапазон – от 0 до 9 баллов.
[2] Статистически достоверная разница по всем показателям между группами отсутствует (p>0,05).

Таблица 2

Функциональные характеристики мочевого пузыря в процессе лечения м-холинолитиками

Показатель	Группа					
	основная			контрольная		
	исходно (n=15)	3 мес. (n=12)	36 мес. (n=9)	исходно (n=15)	3 мес. (n=9)	36 мес. (n=7)
Выраженность СИМ, баллов (от 0 до 44)	17,8±5,1	11,3±2,9	9,2±1,9[1]	18,2±4,9	10,7±3,2	9,4±2,3[1]
Физиологическая емкость мочевого пузыря, мл	107,8±20,3	156,1±22,3[1]	164,1±25,3[1]	111,3±19,8	153,5±26,3	172,2±27,1[1]
Кол-во суточных мочеиспусканий, абс.	11,7±1,3	9,1±1,2[1]	8,8±1,4[1]	11,9±1,5	8,9±1,7	8,4±1,8[1]
Кол-во ночных мочеиспусканий, абс	2,5±0,4	1,5±0,3[1]	1,3±0,6[1]	2,6±0,5	1,4±0,8	1,5±0,5[1]

[1] Разница по сравнению с исходными показателями статистически значима.

связано с хирургическим вмешательством. Физиологическая емкость мочевого пузыря была в основной группе 86,1±17,5 мл, в контрольной – 82,8±16,7 мл и превысила возрастной дефицит резервуарной функции мочевого пузыря (при норме для женщин 41–70 лет – 185,1±16,8 мл [1]) более чем на 50%. Количество суточных мочеиспусканий составляло в основной группе 13,4±1,6 и в контрольной группе 14,2±1,9. Ночная поллакиурия в основной группе составила 3,9±0,6 эпизодов, в контрольной – 4,3±0,65 эпизодов. Оценка данных показателей свидетельствует о выраженных нарушениях мочеиспускания императивного характера, усугубленных хирургической коррекцией стрессового компонента мочевой инконтиненции и отсутствии статистически значимых различий между группами.

В первые 2–4 недели фармакотерапии в основной группе троспиум хлорид был отменен в 1 случае, остальные 14 пациенток остались в исследовании. Причиной отмены препарата было нарушение моторной функции кишечника. В контрольной группе оксибутинин гидрохлорид был отменен у 4 женщин, в исследовании остались 11 пациенток. Причинами отказа от приема препарата стали: снижение моторной функции желудка и кишечника, запоры, сухость во рту, приступы тахикардии и сердцебиения, слабость, головокружение и бессонница.

Через 3 месяца фармакотерапии в основной группе отсутствие эффекта отмечено у 2 пациенток, и они были вынуждены отказаться от исследования. У 12 женщин зарегистрирован положительный эффект. При этом физиологическая емкость мочевого пузыря составила 84,3% от его возрастной резервуарной функции. Количество суточных и ночных мочеиспусканий значимо уменьшилось по сравнению с исходными показателями. Терапевтический эффект достигался на 2–3-й неделях лечения и сохранялся в течение всего времени приема препарата. В последующие сроки был осуществлен переход на курсовое лечение. Длительность курса варьировала от 2 до 3 месяцев. Перерывы между курсами определялись индивидуально в зависимости от стойкости терапевтического эффекта достигнутого на предыдущем этапе и составляли 1–3 месяца. К 36-му месяцу в исследовании осталось 9 пациенток. Все они удерживали мочу при стрессе и имели легкую симптоматику ИГМП (табл. 2).

В контрольной группе отсутствие эффекта к концу 3-го месяца фармакотерапии зарегистрировано в 2 случаях, у 9 пациенток отмечен положительный эффект, и они оста0ись в исследовании. Физиологическая емкость мочевого пузыря составила 82,7% от его возрастной резервуарной функции. Количество суточных и ночных мочеиспусканий несколько снизилось. К исходу 36-го месяца в исследовании осталось 7 человек. У них отсутствовал стрессовый компонент мочевой инконтиненции и имелась легкая симптоматика императивного мочеиспускания – ИГМП (табл. 2). Статистически значимых различий

в отношении остававшихся в исследовании пациенток между группами на протяжении всего времени исследования не было.

Обсуждение полученных данных. На сегодняшний день преобладающим видом недержания мочи у женщин является смешанная форма, сочетающая стрессовый и императивный компоненты мочевой инконтиненции. В каждом конкретном случае выбор программы лечения должен быть сугубо индивидуальным и определяться степенью тяжести каждого компонента как в отдельности так и в целом. Хирургическая коррекция НМПН ликвидирует стрессовый компонент мочевой инконтиненции. Однако она не только не устраняет ее императивный компонент, но, в определенной мере, является причиной нарастания симптоматики ИГМП. Снижение емкости мочевого пузыря и невозможность осуществить нормальное мочеиспускание серьезно беспокоит пациенток.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов [8], у женщин с ИГМП первичную фармакотерапию необходимо начинать с антимускариновых препаратов. Проведение консервативной медикаментозной терапии м-холинолитиками в послеоперационном периоде в большинстве случаев позволяет облегчить течение синдрома императивного мочеиспускания и, безусловно, должно применяться в качестве одного из основных компонентов лечения смешанной формы мочевой инкотиненции. Однако у части больных результаты консервативного лечения оказываются более чем скромными, а иногда пациентки вынуждены отказаться от лечения вследствие развития существенных побочных эффектов. В связи с этим, исследования направленные на поиск оптимального в отношении эффективности и безопасности м-холинолитика приобретают особую значимость.

Можно предположить, что, являясь четвертичным амином, троспиум хлорид при одинаковой эффективности обладает значительно меньшей выраженностью побочных действий в сравнении с другими м-холинолитиками. Наше клиническое исследование доказывает, что проведение в послеоперационном периоде у женщин со смешанной формой мочевой инкотиненции консервативной медикаментозной монотерапии м-холинолитиком оправдано и целесообразно. Она должна быть длительной с возможным переходом на курсовое лечение. При выборе антимускаринового препарата следует учитывать отсутствие статистически значимых различий между троспиумом хлоридом и оксибутинином гидрохлоридом в отношении способности снижать симптоматику ИГМП и более значимыми побочными эффектами оксибутинина гидрохлорида, что послужило причиной отказа от лечения более чем в 25% случаев.

Таким образом, при смешанных формах мочевой инконтиненции у женщин показано комплексное лечение, включающее хирургическую коррекцию стрессового компонента недержания мочи и консервативную медикаментозную терапию м-холинолитиками, направленную на облегчение клинического течения СИМ. Троспиума хлорид («Спазмекс») при одинаковой эффективности более безопасен чем оксибутина гидрохлорид («Дриптан») и может быть рекомендован как препарат выбора в комплексном лечении смешанной мочевой инконтиненции у женщин.

Литература

1. *Вишневский Е.Л., Данилов В.В. Комбинированная фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря у женщин // Врачебное сословие. 2005. № 6. С. 9–15.*
2. *Вольных И.Ю. Обоснование дифференциальной тактики хирургического и консервативного лечения женщин с недержанием мочи: автореф. дис. … канд. мед. наук. Владивосток, 2005. 22 с.*
3. *Данилов В.В., Вольных И.Ю., Абдуллаева С.К. и др. Комбинированное лечение расстройств мочеиспускания у женщин м-холинолитиком в сочетании с α_1-адреноблокатором // Урология. 2004. № 3. С. 49–52.*
4. *Лопаткин Н.А., Толстова С.С. Императивное недержание мочи // Материалы пленума правления Российского общества урологов. М., 2001. С. 5–18.*
5. *Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. Детрузитол в лечении больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью // Русский медицинский журнал. 2005. № 13 (14). С. 965–968.*
6. *Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. и др. Медикаментозное лечение больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью // Русский медицинский журнал. 2005. № 13 (9) С. 619–622.*
7. *Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. Харьков: Факт, 2000. 230 с.*
8. *Петров С.Б., Лоран О.Б., Куренков А.А. Оценка и лечение недержания мочи. Адаптированные рекомендации Европейской ассоциации урологов: методические рекомендации. М., 2004. 27 с.*
9. *Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Современные методы лечения недержания мочи и пролапса гениталий у женщин // Материалы XI Съезда урологов России. М., 2007. С. 298–329.*
10. *Пушкова Э.С., Гомберг В.Г., Надь Ю.Т. Недержание мочи у пожилых женщин: методическое пособие для врачей. СПб.: Алес, 2003. 28 с.*
11. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Недержание мочи в связи с напряжением у женщин. СПб.: Элби, 2000. 136 с.*
12. *Сивков А.В., Ромих В.В., Егоров А.А. Применение альфа-адреноблокаторов при расстройствах мочеиспускания у женщин // Урология. 2002. № 5, прил. С. 52–63.*
13. *Танаго Э. Недержание мочи // Урология по Дональду Смиту / пер. с англ. М.: Практика, 2005. С. 525–542.*

Поступила в редакцию 14.07.2010.

М-ХОЛИНОЛИТИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СМЕШАННОЙ МОЧЕВОЙ ИНКОНТИНЕНЦИИ У ЖЕНЩИН. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.

В.А. Артамонов, С.В. Рыбников, Л.Н. Данилова
Отделенческая больница на станции Кемерово ОАО РЖД (650055 г. Кемерово, ул. Сибиряков-гвардейцев, 9)

Пациенткам со смешанной формой недержания мочи после выполнения лапароскопической позадилонной уретропексии по Берч проводилась фармакотерапия м-холинолитиками. При этом 15 женщин получали троспиума хлорид (суточная доза 30–45 мг) и 15 женщин – оксибутинина гидрохлорид (суточная доза 10–15 мг) при сроке наблюдения до 36 месяцев. Сравнительный анализ полученных результатов показал большую безопасность троспиума хлорида при его одинаковой эффективности с оксибутинином гидрохлоридом.

Ключевые слова: недержание мочи, троспиум хлорид, оксибутинин гидрохлорид.

Pacufic Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК 616.65-006.46-018-07.001.8:004

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ ЗОН ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА РИБОСОМ В АЛГОРИТМЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

В.В. Гордеев[1], *А.Г. Антонов*[2], *А.Н. Евсеев*[2], *И.И. Курунова*[1], *С.Ю. Крыжановская*[2], *С.В. Маршев*[1]

[1] Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО РЖД (690029 г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49),
[2] Дальневосточный государственный медицинский университет (680000 г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

Ключевые слова: предстательная железа, интраэпителиальная неоплазия, рак, диагностика.

Ведется поиск факторов повышенного риска рака предстательной железы (ПЖ) у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени, считающейся наиболее вероятным его предшественником. Выполнена компьютерная морфометрия зон ядрышкового организатора рибосом (ЗЯОР) в 36 биоптатах предстательной железы с очагами ПИН высокой степени. У пациентов, имевших 1-й и 2-й гистотипы эпителия, рак при повторной биопсии ПЖ не выявлен ни в одном случае. У больных, имевших 3-й и более высокие гистотипы, рак ПЖ диагностирован в 7 случаях из 21 (33 %). Таким образом, при диагностике ПИН высокой степени целесообразно выполнять компьютерную морфометрию ЗЯОР, которая является эффективным методом прогнозирования развития рака ПЖ.

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени в настоящее время считается наиболее вероятным предшественником рака предстательной железы (ПЖ) [6]. Пациенты, у которых диагностирована ПИН высокой степени, при повторной биопсии ПЖ имеют высокий риск (от 2,3 до 73% [7]) выявления рака ПЖ. Высокая вероятность выявления рака в данной ситуации сохраняется, даже если первичная биопсия была выполнена по расширенной методике [2, 9].

Ведется поиск факторов риска, позволяющих прогнозировать вероятность выявления рака ПЖ при повторной биопсии у пациентов с ПИН высокой степени. К ним относятся число биоптатов с ПИН высокой степени, доля ткани биоптата, пораженного неоплазией, сочетание ПИН высокой степени с атипической мелкоацинарной пролиферацией [2, 5, 12]. В некоторых работах показано значение скорости роста концентрации простатического специфического антигена (ПСА), как фактора риска выявления рака ПЖ у больных с ПИН [10], но это положение оспаривается результатами других исследований [8].

С учетом данных, полученных в последнее десятилетие, в случае, если ПИН высокой степени диагностирована при биопсии ПЖ, выполненной по расширенной схеме, рекомендуется наблюдение с периодическим исследование уровня ПСА и повторной биопсией. Оптимальное время ее выполнения неизвестно, рекомендуется ежегодная биопсия ПЖ, даже если уровень ПСА остается стабильным [7].

Особый интерес с точки зрения исследования пренеопластических процессов, в том числе ПИН, представляет гистохимическая реакция выявления активности зон ядрышкового организатора рибосом (ЗЯОР или AgNORs) [3]. Азотнокислое серебро окрашиваются те ядрышковые организаторы, которые в фазе G2 активно функционируют, участвуя в синтезе 18S и 28S классов РНК. Площадь ядрышек и содержание аргирофильных белков в целом отражают функциональную активность ядрышковых организаторов. Выявлена закономерность возрастания значений морфометрических параметров ядер при дисплазии и злокачественной трансформации, что отражает увеличение пролиферативной активности клеток на определенном этапе их малигнизацию [4]. В работе W.A. Sakr et al. методом компьютерной морфометрии ЗЯОР было показано, что в эпителии предстательной железы без дисплазии площадь ядрышек составляет 1,836 мкм^2, при ПИН – 3,129 мкм^2, а при инвазивной карциноме – 4,737 мкм^3 [11]. В.И. Цыганковым и др. на основе того же метода были выделены шесть гистотипов эпителия ПЖ, соотносимые с конкретными клинико-морфологическими формами ее патологии [1, 3].

Таким образом, в настоящее время остается нерешенным ряд вопросов связанных с тактикой ведение пациентов после выявления у них ПИН высокой степени. Обсуждаются показания к повторным полифокальным биопсиям ПЖ и сроки их выполнения, ведется поиск новых методов прогнозирования развития рака ПЖ у пациентов с ПИН высокой степени.

Целью настоящей работы послужил анализ возможностей компьютерной морфометрии ЗЯОР для прогнозирования выявления рака при повторных биопсиях ПЖ у больных с ПИН высокой степени.

Материал и методы. Обследовано 36 пациентов с ПИН высокой степени, диагностированной при первичных полифокальных биопсиях ПЖ и исследовании операционного материала после вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии ПЖ. В срок от 3 до 85 месяцев (медиана – 12 месяцев, интерквартильный размах 6–22 месяцев) были выполнены повторные полифокальные биопсии ПЖ. Гистологические препараты для выявления активности ЗЯОР окрашивали 50% раствором азотнокислого серебра. Морфометрическому анализу подвергались идентифицированные патоморфологом наиболее репрезентативные участки препарата. Анализ изображений по программе «Мекос» заключался в сегментации (выделении) ядер и ядрышек и их измерении с последующей статистической обработкой полученных

Гордеев Василий Владимирович – врач-уролог ДКБ на ст. Хабаровск-1 ОАО РЖД; e-mail: gordeevs80@mail.ru

Таблица 1

Морфометрические параметры ЗЯОР эпителиоцитов в очагах ПИН высокой степени

Параметр	Диапазон	M±m	СКО	Cv
Суммарная площадь ЗЯОР, мкм^2	0,91–3,68	2,27±0,16	0,79	34,8
Дисперсия площади ЗЯОР	0,15–2,22	0,85±0,13	0,63	74,1
Площадь ядра, мкм^2	14,69–32,35	22,98±1,00	5,03	21,9
Дисперсия/суммарная площадь ЗЯОР	0,14–0,66	0,33±0,03	0,16	48,5
ЗЯОР/площадь ядра	0,059–0,139	0,100±0,003	0,02	23,0

Примечание. M – среднее арифметическое; m – ошибка среднего арифметоческого; СКО – среднее квадратическое отклонение; Cv – коэффициент вариации.

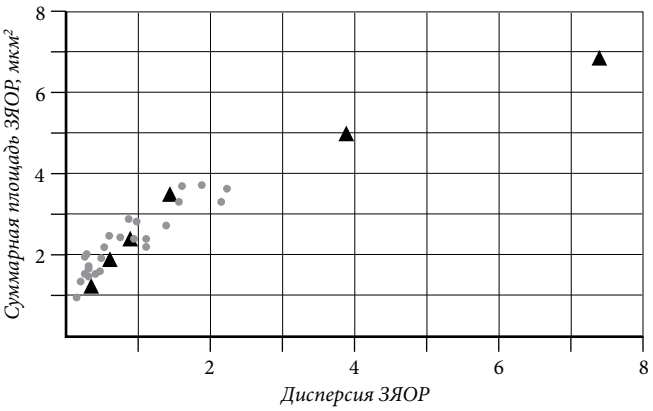

Рис. 1. Распределение средних суммарных площадей ЗЯОР в зависимости от их дисперсий в очагах ПИН высокой степени:
▲ *–гистотипы эпителия;* ● *– результаты морфометрии.*

Таблица 2

Операционные характеристики диагностического теста для 3-го и 4-го гистотипов эпителия ПЖ

Операционная характеристика, %	Гистотип эпителия	
	3-й	4-й
Диагностическая чувствительность	100,0	71,4
Диагностическая специфичность	51,7	82,7
Диагностическая эффективность	75,9	77,1
Диагностическая точность	61,1	80,6
Прогностическая ценность положительного результата	33,3	50,0
Прогностическая ценность отрицательного результата	100,0	92,3

данных. Измерялась площадь ядра, суммарная площадь ЗЯОР, подсчитывалось количество ядрышек, вычислялись дисперсия площади ЗЯОР, отношение дисперсии к площади ЗЯОР и ЗЯОР-ядерное отношение. На основании результатов измерений устанавливалась принадлежность эпителия ПЖ к одному из шести гистотипов [1, 3].

Результаты исследования. Основные морфометрические и статистические параметры указывали на наличие значительной неоднородности очагов ПИН высокой степени по значениям суммарной площади ЗЯОР, их дисперсии и отношению дисперсии к суммарной площади (табл. 1). На рис. 1 представлено распределение очагов ПИН высокой степени по считающимся наиболее информативными значениям суммарной площади ЗЯОР и их дисперсии. Значения гистотипов эпителия ПЖ, установленные на основании полученных морфометрических данных, колебались от 1-го до 5-го.

При повторных биопсиях рак ПЖ был диагностирован в 19% случаев (у 7 человек). У пациентов, имевших 1-й и 2-й гистотипы эпителия он не был выявлен ни в одном случае, все диагнозы рака пришлись на 21 наблюдение с гистотипом эпителия 3 и выше (табл. 2).

Обсуждение полученных данных. Результаты исследования свидетельствуют о неоднородности по активности ЗЯОР очагов ПИН высокой степени, диагностируемых при световой микроскопии,. Это может расцениваться, как результат субъективности описательных методов патоморфологической диагностики, что говорит о необходимости применения количественной патоморфологии, для уточнения степени дисплазии. Исследование активности ЗЯОР позволяет провести стратификацию ПИН высокой степени по риску выявления рака ПЖ при повторной биопсии. Так, пациенты с 1-м и 2-м гистотипами эпителия относятся к группе низкого риска развития рака ПЖ. Больные с 3-м гистотипом имеют умеренный риск, а пациенты с 4-м гистотипом и выше относятся к группе высокого риска развития рака ПЖ. Данный принцип стратификации положен в основу разработанного нами алгоритма клинического ведения пациентов с ПИН высокой степени (рационализаторское предложение № 2645 от 16.10.2009 г.) В алгоритм были включены и клинико-лабораторные факторы риска: исходный уровень ПСА, исходная плотность ПСА, число ПИН высокой степени-позитивных биоптатов, плотность ПСА, рассчитанная перед повторной биопсией, объем ПЖ, измеренный перед повторной биопсией (рис. 2).

Таким образом, в случае диагностики при световой микроскопии ПИН высокой степени, целесообразно выполнять компьютерную морфометрию ЗЯОР (с определением гистотипа эпителия ПЖ), которая является эффективным методом прогнозирования развития рака ПЖ и позволяет выделить пациентов особой группы риска.

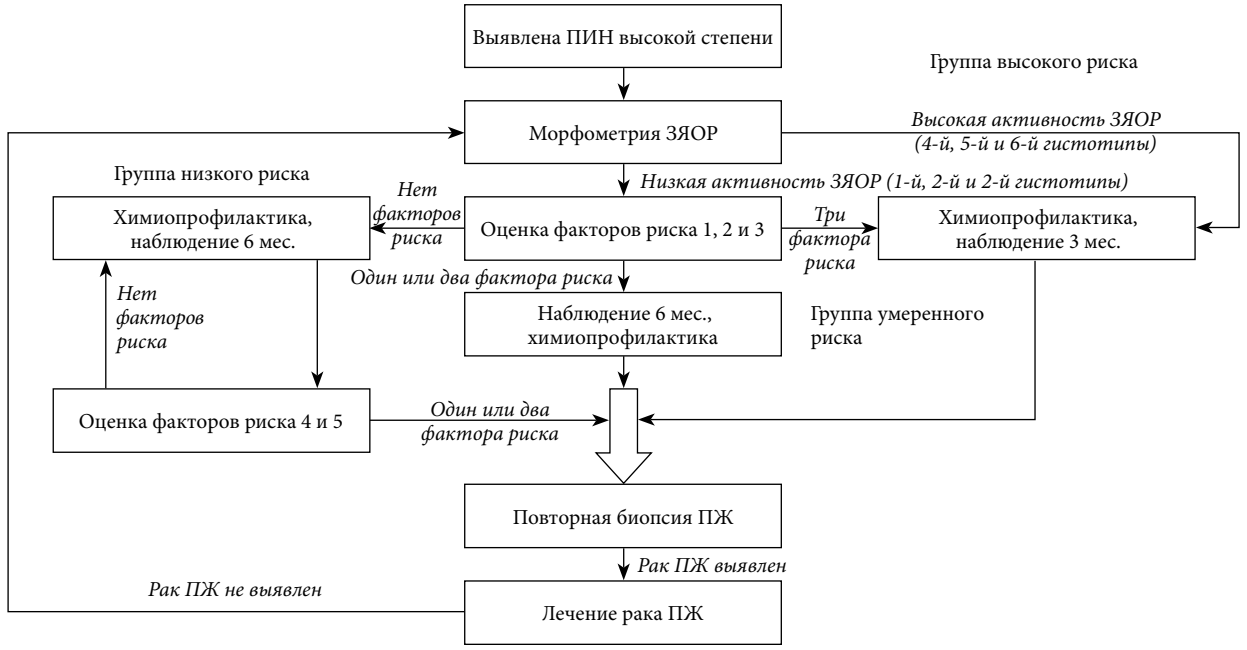

Рис. 2. Алгоритм клинического ведения пациентов с ПИН высокой степени.

Факторы риска: 1) исходный уровень сывороточного ПСА более 16 нг/мл; 2) исходная плотность ПСА более 0,14 нг/мл×см³; 3) число ПИН высокой степени-позитивных биоптатов 2 и более; 4) плотность ПСА перед повторной биопсии более 0,1 нг/мл×см³; 5) объем предстательной железы перед повторной биопсией менее 33 см³. После получения результатов повторной биопсии ПЖ, определенные перед ее выполнением уровень сывороточного ПСА, плотность ПСА, а так же количество ПИН высокой степени-позитивных биоптатов, расцениваются как факторы риска 1, 2 и 3 соответственно.

Литература

1. *Антонов А.Г. Диагностика рака простаты у больных с симптомами нарушения мочеиспускания: автореф. дис. … канд. мед. наук. Хабаровск, 2002. 22 с.*
2. *Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Коско Д. и др. Факторы прогноза выявления рака предстательной железы при повторной биопсии простаты у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени // Мат. I конгресса Российского общества онкоурологов. М., 2006. С. 30.*
3. *Цыганков В.И, Мельникова Н.П., Петричко М.И., и др. Выделение гистотипов эпителия предстательной железы на основе компьютерной морфометрии ядрышковых организаторов // Дальневосточный мед. журнал. 2001. № 3. С. 14–17.*
4. *Цыганков В.И., Иевлева Н.Ф., Чижова Г.В. Морфометрические параметры ядерно-ядрышкового аппарата при дисплазии и эндоцервикальном раке шейки матки (цитологические аспекты) // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. № 4. С. 82–84.*
5. *Akhavan A., Keith J.D., Bastacky S.I., et al. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is sig-nificantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. // BJU Int. 2007. Vol. 99, No. 4. P. 765–769.*
6. *Bostwick D.G., Liu L., Brawer M.K., Qian J. High-grade Prostatic intraepithe-lial neoplasia // Rev Urol. 2004. Vol. 6, No. 4. P. 171–179.*
7. *Brawer M.K. Prostatic intraepithelial neoplasia: An overview // Rev Urol. 2005. Vol. 9, No. 3. P. 11–18.*
8. *Kronz J.D., Allan C.H., Shaikh A.A., Epstein J.I. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy // Am. J. Surg. Pathol. 2001. Vol. 25, No. 8. P. 1079–1085.*
9. *Lefkowitz G.K., Taneja S.S., Brown J., et al. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels // J. Urol. 2002. Vol. 168, No. 4. P. 1415–1418.*
10. *Loeb S., Roehl K.A., Yu X. et al. Use of prostate-specific antigen velocity to follow up patients with isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy // Urology. 2007. Vol. 69, No. 1. P. 108–112.*
11. *Sakr W.A., Sarkar F.H., Sreepathi P. et al. Measurement of cellular prolifera-tion in human prostate by AgNOR, PCNA, and SPF // Prostate. 1993. Vol. 22, No. 2. P. 147–154.*
12. *Schlesinger C., Bostwick D.G., Iczkowski K.A. High-grade prostatic intraepi-thelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice // Am. J. Surg. Pathol. 2005. Vol. 29, No. 9. P. 1201–1207.*

Поступила в редакцию 14.07.2010.

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ ЗОН ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА РИБОСОМ В АЛГОРИТМЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

В.В. Гордеев, А.Г. Антонов, А.Н. Евсеев, И.И. Курунова, С.Ю. Крыжановская, С.В. Маршев

Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО РЖД (690029 г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49), Дальневосточный государственный медицинский университет (680000 г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

Ведется поиск факторов повышенного риска рака предстательной железы (ПЖ) у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени, считающейся наиболее вероятным его предшественником. Выполнена компьютерная морфометрия зон ядрышкового организатора рибосом (ЗЯОР) в 36 биоптатах предстательной железы с очагами ПИН высокой степени. У пациентов, имевших 1-й и 2-й гистотипы эпителия, рак при повторной биопсии ПЖ не выявлен ни в одном случае. У больных, имевших 3-й и более высокие гистотипы, рак ПЖ диагностирован в 7 случаях из 21 (33 %). Таким образом, при диагностике ПИН высокой степени целесообразно выполнять компьютерную морфометрию ЗЯОР, которая является эффективным методом прогнозирования развития рака ПЖ.

Ключевые слова: предстательная железа, интраэпителиальная неоплазия, рак, диагностика.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК

ПРИМЕНЕНИЕ ТРОСПИЯ ХЛОРИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН С СОЧЕТАНИЕМ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ И СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М.Е. Школьников, Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов, Ю.Э. Доброхотова, М.М. Кайфаджан, Л.В. Фандеева, Р.Ф. Нуруллин, М.С. Жданова

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова (117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1)

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, уродинамическое наблюдение, медикаментозная терапия, м-холинолитики.

На материале 28 наблюдений (женщины 55–82 лет) исследовали эффективность троспия хлорида в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря после оперативной коррекции пролапса гениталий. По результатам уродинамического наблюдения препарат оказался более эффективен в наблюдениях с детрузорной гиперактивностью. При гиперактивном мочевом пузыре без детрузорной гиперактивности эффект троспия хлорида был не столь выражен. Отмечены низкие частота и выраженность побочных эффектов препарата. Таким образом, применение троспия хлорида является допустимым с точки зрения безопасности методом лечения больных с симптомами гиперактивного мочевого пузыря, сохранившимися после хирургической коррекции пролапса гениталий.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это клинический синдром, который, по определению International Continence Society (ICS), объединяет симптомы ургентности с наличием или без ургентного недержания мочи, обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием (число мочеиспусканий более 8 раз в сутки) и ноктурией (не менее 2 ночных пробуждений для мочеиспускания). Под ургентностью понимают внезапный сильный позыв на мочеиспускание, который трудно сдержать [4].

Клинически синдром ГМП включает в себя различные состояния, такие как ургентное недержание мочи, смешанный тип недержания мочи (сочетание ургентного и стрессового недержания), дневное и ночное учащенное/ургентное мочеиспускание, сочетание учащенного/ургентного мочеиспускания со стрессовым недержанием мочи. По данным эпидемиологических исследований, в Европе и США частота ГМП у женщин составляет около 16,9%. Распространенность ГМП увеличивается с возрастом – с 4,8% (до 25 лет) до 30,9% (после 65 лет) [6, 9]. Полагают, что императивным мочеиспусканием страдает 16–19% взрослого населения России [2]. В общей популяции ГМП чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Эта закономерность сохраняется до 60 лет. В возрасте старше 60 лет у женщин отмечается снижение частоты ГМП, а у мужчин определяется тенденция к постоянному росту заболеваемости [1].

Пролапс гениталий также является распространенным заболеванием и встречается у 28–38,9% женщин [3]. Отчасти его можно считать возрастным изменением. К причинам генитального пролапса относят дисплазию или повреждение соединительной ткани и неврологические расстройства, приводящие к нарушению функции мышц тазового дна.

Изменения нервно-мышечных структур тазового дна и недостаточность соединительной ткани поддерживающего аппарата половых органов могут привести к расстройствам функции наружного сфинктера уретры, шейки мочевого пузыря и механической обструкции мочеиспускательного канала. Кроме этого повреждения нервной системы могут приводить нарушению афферентной и эфферентной иннервации нижних мочевых путей, что отражается на функции детрузора и сфинктера уретры. Спектр симптомов нарушения мочеиспускания у женщин с генитальным пролапсом весьма разнообразен. Симптомы со стороны нижних мочевых путей могут наблюдаться как в фазу накопления мочи в мочевом пузыре, так и в фазу опорожнения последнего, поэтому такие больные могут отмечать как учащенное и ургентное, так и затрудненное мочеиспускание. Кроме этого у таких пациентов нередко можно наблюдать различные виды недержания мочи. Симптомы нарушения мочеиспускания могут быть как следствием генитального пролапса, так и просто сочетаться с изменениями топографии половых органов, не имея с ними причинно-следственной взаимосвязи. На сегодняшний день нет четких данных, указывающих на связь между пролапсом гениталий и развитием симптомов ГМП.

Лечение больных пролапсом гениталий в основном оперативное. В результате хирургической коррекции пролапса в 25–40% случаев также уменьшается и выраженность ирритативных симптомов [9]. Однако у большинства больных симптомы ГМП сохраняются, что требует дополнительного лечения. Методом выбора при лечении больных с симптомами ГМП является медикаментозная терапия антихолинергическими препаратами. Эффективность последней составляет около 80% и зависит от условий возникновения ГМП. В представленной работе мы оценили эффективность троспия хлорида у женщин с синдромом ГМП, симптомы которого сохранились после хирургической коррекции генитального пролапса.

Материал и методы. В исследование включено 28 женщин с симптомами ГМП, перенесших оперативную коррекцию пролапса гениталий. Возраст больных колебался от 55 до 82 лет (в среднем, 68±12 лет). Большинство пациенток (94%) находились в возрасте старше 60 лет, 88% – в периоде постменопаузы.

Школьников Максим Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры урологии лечебного факультета РГМУ; e-mail: shkolnikov@mail.ru

Оперативная коррекция пролапса заключалась во влагалищной гистерэктомии и передней кольпоррафии. В 11 случаях для коррекции ректоцеле была выполнена кольпоперинеолеваторопластика. Для коррекции стрессового недержания мочи 10 больным установлена свободная влагалищная петля TVT.

Пациенток обследовали по стандартной схеме: заполнение дневника мочеиспусканий в течение 72 часов, рутинные лабораторные тесты, ультразвуковое исследование с определением количества остаточной мочи, урофлоуметрия, цистометрия, неврологический осмотр. Больных с обструктивным мочеиспусканием и неврологическими расстройствами в исследование не включали. Оценку результатов лечения проводили через 3 месяца на основании дневника мочеиспускания. Для лечения симптомов ГМП использовали троспия хлорид в дозе 45 мг в сутки (15 мг 3 раза в день).

Результаты исследования. По результатам уродинамического наблюдения пациенток разделили на две группы:

1-я группа – больные с детрузорной гиперактивностью (17 человек);

2-я группа – больные с так называемым ГМП без детрузорной гиперактивности (11 человек).

Данные, полученные из дневников мочеиспускания, в обеих группах были сходными. В 1-й группе средняя частота мочеиспускания в сутки составила 11,2±0,8 (от 8 до 14); среднее количество императивных позывов – 3,1±0,4 (от 2 до 4); 5 женщин отмечали эпизоды ургентного недержания мочи в среднем 1,3 раза в сутки (от 1 до 3); средний объем мочеиспускания составил 125±45 мл (от 80 до 160 мл). Во 2-й группе средняя частота мочеиспускания в сутки составила 10,8±1,2 (от 8 до 13); среднее количество императивных позывов – 3,0±0,8 (от 2 до 5); 3 женщины отмечали эпизоды ургентного недержания мочи в среднем 1,1 раза в сутки (от 1 до 3); средний объем мочеиспускания составил 120±30 мл (от 70 до 140 мл).

Через 3 месяца приема троспия хлорида в 1-й группе у 14 больных отмечено значимое улучшение всех параметров мочеиспускания. Частота мочеиспускания снизилась до 7,7±0,6 (от 5 до 9); среднее количество императивных позывов уменьшилось до 2,3±0,4 (от 0 до 3); две женщины полностью избавились от ургентного недержания мочи, у трех такие эпизоды сохранялись с частотой 2–3 раза в неделю. Средний объем мочеиспускания увеличился до 160±35 мл (от 100 до 210 мл). Статистически достоверными оказались изменения частоты и среднего объема мочеиспускания.

В 2-й группе положительные результаты лечения получены у 9 человек. Частота мочеиспускания снизилась до 8,0±0,6 (от 5 до 10); среднее количество императивных позывов уменьшилось до 2,8±0,3 (от 0 до 3); одна женщина полностью избавилась от ургентного недержания мочи, у двух такие эпизоды сохранялись с частотой 2–3 раза в неделю. Средний объем мочеиспускания увеличился до 140±22 мл (от 100 до 230 мл). Однако все описанные изменения во 2-й группе статистически значимо не отличались от показателей, полученных до начала терапии (рис. 1).

При приеме троспия хлорида у 1 пациентки возникли головные боли, которые она связывала с приемом препарата, у 2 больных появились запоры, 4 женщины жаловались на сухость во рту. У 2 больных, имевших в анамнезе хронический гастрит, появилась изжога. Степень выраженности побочных эффектов была незначительной и не потребовала отмены препарата. Ни в одном случае не было зарегистрировано появления остаточной мочи.

Обсуждение полученных данных. До сегодняшнего дня нет четких доказательств связи между пролапсом гениталий и развитием ГМП. Данные литературы свидетельствуют о том, что наличие ирритативных симптомов в предоперационном периоде у больных с пролапсом гениталий является отрицательным прогностическим признаком, и в послеоперационном периоде они сохраняются, что требует дополнительного лечения [9]. Теории развития детрузорной гиперактивности у больных с генитальным пролапсом за счет нарушения иннервации нижних мочевых путей или затека мочи в зияющую шейку мочевого пузыря и активацию рефлекторного сокращения детрузора, в настоящее время не получили подтверждения. В связи с этим можно предположить, что в большинстве случаев патогенетическая связь между пролапсом гениталий и ГМП отсутствует, и поэтому, после оперативной коррекции наблюдают сохранение симптомов этого синдрома.

До настоящего времени первой линией лечения больных ГМП остаются антихолинергические препараты, которые одинаково эффективны как при нейрогенной, так и при идиопатической детрузорной гиперактивности. Эти препарату используют как в монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными средствами. Прием медикаментов, как правило, сочетают с поведенческой терапией, биологической обратной связью или нейромодуляцией. Механизм действия антихолинергических препаратов заключается в блокаде постсинаптических мускариновых холинорецепторов детрузора.

Среди антихолинергических препаратов наиболее широко применяют оксибутинин, толтеродин и троспия хлорид. В отличие от остальных препаратов, которые относятся к третичным аминам, троспия хлорид является четвертичным амином. Основным химическим отличием четвертичных аминов является наличие у них положительного заряда, и как следствие этого – гидрофильных свойств. Эти характеристики определяют худшее всасывание троспия хлорида из желудочно-кишечного тракта и его слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер, что объясняет низкую частоту побочных эффектов со стороны центральной нервной системы [8]. Троспия хлорид имеет одинаковое сродство ко всем подтипам м-холинорецепторов. Эффективность и безопасность

троспия хлорида отмечена в более чем 20 исследованиях в Европе, в которых приняли участие в общей сложности более 10 000 пациентов [7].

В нашем исследовании суммарная эффективность троспия хлорида достигла 82%. В группе с детрузорной гиперактивностью частота мочеиспускания снизилась на 31%, число императивных позывов уменьшилось на 26%, а средний объем мочеиспускания увеличился на 28%. В группе больных без детрузорной гиперактивности частота мочеиспускания снизилась на 24%, число императивных позывов уменьшилось на 8%, а средний объем мочеиспускания увеличился на 19%. При этом не было отмечено увеличения объема остаточной мочи. У больных с детрузорной гиперактивностью улучшение ряда показателей было статистически значимым. В группе без детрузорной гиперактивности статистически достоверных различий не обнаружено, что вероятнее всего связано с небольшим числом наблюдений.

Полученные данные подтвердили эффективность троспия хлорида у исследованной категории пациентов и позволяют рекомендовать этот препарат на втором этапе лечения больных с сочетанием пролапса гениталий и симптомов ГМП, которые сохраняются после хирургической коррекции пролапса. Более выраженная редукция симптомов ГМП у больных с детрузорной гиперактивностью, по сравнению с больными без таковой, можно объяснить тем, что в 1-й группе большую роль в патогенезе симптомов играют мускариновые рецепторы, которые и являются мишенью для троспия хлорида. У больных без детрузорной гиперактивности, по-видимому, наряду с мускариновыми рецепторами в возникновении симптомов также играют роль и другие сигнальные системы, включающие пуринергические и ваниллоидные рецепторы, на которые троспия хлорид не оказывает эффекта.

Учитывая механизм действия антихолинергических препаратов, сразу после прекращения лечения или через определенный период времени после их отмены возможно отягощение симптомов ГМП. В данной ситуации можно рекомендовать курсовой или постоянный прием троспия хлорида. Больным, которые не получили желаемого эффекта от применения препарата, следует рекомендовать консультации невролога и нейрохирурга для выявления возможных нейрогенных причин ГМП и соответствующей терапии. В качестве следующего этапа лечения больным можно рекомендовать такие методы как тибиальная нейромодуляция или инъекции ботулотоксина.

Заключение

Таким образом, применение троспия хлорида является допустимым с точки зрения безопасности методом лечения больных с симптомами ГМП, сохранившимися после хирургической коррекции пролапса гениталий. Препарат показал хорошую эффективность, он значительно улучшал качество жизни больных, уменьшая частоту мочеиспускания, число ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи. Троспия хлорид в описанной клинической ситуации является наиболее оптимальным препаратом, так как он единственный из антимускариновых агентов оказывает местное влияние на уротелий. Учитывая преобладание женщин пожилого возраста в исследованной популяции больных, троспия хлорид, вызывающий минимальное число побочных эффектов, связанных с влиянием на центральную нервную систему, является наиболее предпочтительным препаратом среди остальных антихолинергических средств.

Литература

1. *Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003. 160 с.*
2. *Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 160 с.*
3. *Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий // Урология. 2001. № 2. С. 25–30.*
4. *Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society // Neurourol. Urodyn. 2002. Vol. 21. P. 167–178.*
5. *Fulford S.C., Flynn R., Barrington J. et al. An assessment of the surgical outcome and urodynamic effects of the pubovaginal sling for stress incontinence and the associated urge syndrome // J. Urol. 1999. Vol. 162, No. 1. P. 135–137.*
6. *Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study // BJU Int. 2001. Vol. 87. P. 760–766.*
7. *Singh-Franco D., Machado C., Tuteja S., Zapantis A. Trospium Chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence // Clinical Therapeutics. 2005. Vol. 27, No. 5. P. 511–530.*
8. *Staskin D.R., Harnett M.D. Effect of Trospium Chloride on Somnolence and Sleepiness in Patients with Overactive Bladder // Current Urology Reports. 2004. Vol. 5. P. 423–426.*
9. *Stewart W.F., Corey R., Herzog A.R. et al. Prevalence of overactive bladder in women: results from the NOBLE program // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2001. Vol. 12. P. 66.*

Поступила в редакцию 14.07.2010.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРОСПИЯ ХЛОРИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН С СОЧЕТАНИЕМ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ И СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М.Е. Школьников, Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов, Ю.Э. Доброхотова, М.М. Кайфаджан, Л.В. Фандеева, Р.Ф. Нуруллин, М.С. Жданова

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова (117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1)

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, уродинамическое наблюдение, медикаментозная терапия, м-холинолитики.

На материале 28 наблюдений (женщины 55–82 лет) исследовали эффективность троспия хлорида в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря после оперативной коррекции пролапса гениталий. По результатам уродинамического наблюдения препарат оказался более эффективен в наблюдениях с детрузорной гиперактивностью. При гиперактивном мочевом пузыре без детрузорной гиперактивности эффект троспия хлорида был не столь выражен. Отмечены низкие частота и выраженность побочных эффектов препарата. Таким образом, применение троспия хлорида является допустимым с точки зрения безопасности методом лечения больных с симптомами гиперактивного мочевого пузыря, сохранившимися после хирургической коррекции пролапса гениталий.

УДК616.65:616.447-018.72/.73-092.18

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ И ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.М. Попков[1], *О.И. Братчиков*[2], *Б.И. Блюмберг*[1]

[1] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, (410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112),
[2] Курский государственный медицинский университет (305401 г. Курск, ул. К. Маркса, 3)

Ключевые слова: предстательная железа, доброкачественная гиперплазия, рак, иммуногистохимия.

На основании клинико-морфологического исследования 144 случаев установлено, что развитие рака предстательной железы сопровождается повышением площади экспрессии маркера Ki-67, белков bcl-2 и p53, снижением в предстательной железе количества клеток, продуцирующих мелатонин, и повышением площади экспрессии клеток, продуцирующих эндотелин-1. Доброкачественная гиперплазия и высокодифференцированный рак предстательной железы ассоциированы с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов, для рака предстательной железы средней и низкой дифференцировки характерно снижение численности этих рецепторов. Дисбаланс эндокринных клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1 в простате, может служить андрогеннезависимым фактором регуляции опухолевой прогрессии. Иммуногистохимическое исследование показателей Ki-67, bcl-2 и p53 в комплексе с анализом клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1, может быть использовано в ранней диагностике рака предстательной железы.

Болезни предстательной железы – хронический простатит, доброкачественная гиперплазия и рак – представляют собой не только медицинскую, но и социальную проблему. В нашей стране сравнительно низка эффективность ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Практически у 70% пациентов опухоль впервые диагностируется на 3–4-й стадии [2]. Совершенно очевидно, что заболеваемость РПЖ намного выше данных статистических отчетов, в основном за счет не выявленного локализованного рака [5]. Поздняя диагностика аденокарциномы простаты неминуемо приводит к сохраняющейся на протяжении длительного времени высокой смертности: в 1995 г. летальность от РПЖ в течение года после установки диагноза составляла 31,0%, в 2004 г. – 21,2%, что свидетельствует о сохранении низкой частоты верификации РПЖ на начальных (курабельных) стадиях [8].

Сочетание доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ встречается у 10–20% пациентов, что затрудняет диагностике раннего рака [2]. Сходная клиническая картина различных заболеваний предстательной железы также затрудняет диагностику злокачественного процесса. Указанные обстоятельства определяют необходимость разработки и внедрения новых критериев ранней диагностики РПЖ.

В то же время достаточная эффективность малотравматичных методов лечения на ранних стадиях заболевания оправдывает растущий интерес к проблеме скрининга РПЖ [1]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что применение программ скрининга, включающих в себя пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование простаты и определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) привело к уменьшению диагностических ошибок, снижению показателей смертности от заболеваний предстательной железы [3, 7]. Необходимо отметить, что ПСА является органспецифичным, а не болезнь-специфичным белком и повышение его уровня регистрируется при ДГПЖ, хроническом простатите, ишемии и инфаркте простаты, а также после массажа, инвазивных исследований и оперативных вмешательств на органе [3, 4].

Предложен ряд биомаркеров РПЖ, среди которых выделяют неспецифические показатели, свойственные большинству злокачественных опухолей (повышенная экспрессия Е-кадгеринов, металлопротеиназ, маркеров p53 и p63, повышенная активность теломеразы, экспрессия гена DD3/PCA3 в моче) [9, 10]. Используются и специфические маркеры, свойственные ткани органа, но не имеющие доказанного прогностического значения (повышение активности дипептидилпептидазы IV в ткани простаты и др.), а также специфические опухолевые маркеры, участвующие в онкогенезе при РПЖ (повышение экспрессии тимозина β-15) [1, 9, 10]. Возможно, применение в клинической практике перечисленных выше новых биологических маркеров улучшит эффективность диагностики РПЖ, но в настоящее время эти показатели не нашли широкого применения в рутинном диагностическом процессе.

Патоморфогенез гиперпластических процессов в предстательной железе изучен недостаточно. Очевидно, большое значение в этом процессе принадлежит нарушениям пролиферации и апоптоза. Онкогенная трансформация клетки часто сопровождается мутацией в гене p53 и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза [15]. Существует множество других факторов, регулирующих апоптоз. К ним относят семейство белков bcl-2, включающее более двух десятков протеинов (bcl-2, mcl-1, BAX и др.) [9]. Их значимость для прогноза находится на этапе изучения и накопления фактического клинического материала.

В последние годы появились новые данные о роли эндокринных механизмов в генезе заболеваний предстательной железы. Показана корреляция ряда маркеров эндокринной дифференцировки в сыворотке крови с опухолевым ростом и наличием отдаленных метастазов при РПЖ [6].

Попков Владимир Михайлович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой урологии СГМУ; тел.: 8 (8452) 27-33-70, e-mail: meduniv@sgmu.ru

Целью работы явилось повышение качества диагностики РПЖ на основании анализа экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза эпителиальных клеток и нейроэндокринных клеток предстательной железы.

Материал и методы. Обследованы 30 пациентов с ДГПЖ, 34 – с выявленной при биопсии простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени и 80 пациентов с РПЖ. Большинство обследованных (54,4%) были в возрасте от 60 до 70 лет. Доля лиц моложе 60 лет составила 28,1%, старше 70 лет – 17,5%.

Критериями включения в исследование служили наличие клинически, инструментально и лабораторно подтвержденных диагнозов ДГПЖ или РПЖ; информированное согласие пациента. Критерии исключения: тяжелая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, опухоли другой локализации, отказ больного.

Проводились анализ жалоб, определение общего уровня ПСА сыворотки крови, пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование простаты и семенных пузырьков с определением объема остаточной мочи, выполнялись магнитно-резонансная томография таза и отдельных органов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Морфологическая верификация заболеваний простаты проведена при помощи полифокальной биопсии под контролем ильтразвука. Показаниями к биопсии были уровень ПСА сыворотки крови выше 4 нг/мл, подозрение на рак при пальцевом ректальном или ультразвуковом исследовании. Биопсия простаты выполнялась из 10–16 точек (в среднем из 12 точек) и прицельно из участков, подозрительных на рак.

Группу сравнения составили 30 больных ДГПЖ с нормальным уровнем общего ПСА сыворотки крови, отрицательными данными пальцевого ректального и ультразвукового исследования простаты, которым в связи с неудовлетворительным мочеиспусканием была выполнена трансуретральная резекция железы, а при гистологическом анализе резецированных фрагментов выявлены ПИН низкой степени и/или фиброзно-железисто-мышечная гиперплазия.

Контролем для морфологического исследования послужили простаты от 12 погибших в дорожно-транспортных происшествиях мужчин 43–60 лет, которые не имели заболеваний мочеполовых органов.

Морфологические и иммуногистохимические исследования биоптатов предстательной железы проводили в отделе патоморфологии НИИ акушерства и гинекологии им Д.А. Отта РАМН (г. Санкт-Петербург,) при консультировании зав. отделом, заслуженным деятелем науки РФ, д-ром мед. наук, профессором И.М. Кветным. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином и эозином. При ДГПЖ морфологически определяли ее форму (железистая, фиброзно-мышечная или смешанная) и наличие ПИН различной степени. При РПЖ анализировали степень дифференцировки по шкале Глисона.

Иммуногистохимический метод использовали для оценки пролиферативной активности клеток предстательной железы по экспрессии белка Ki-67 (1:100, Dako); для определения экспрессии антиапоптозного фактора bcl-2 (1:50, Dako), для анализа показателя апоптоза – белка p53 (1:50, Dako), для идентификации рецепторов андрогенов (1:50, Dako) и эндокринных клеток предстательной железы, иммунопозитивных к мелатонину (1:100, CIDtech Res. Comp), эндотелину-1 (1:200, Sigma). Морфометрическое исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» («ВидеоТест», Россия). Определяли относительную площадь и плотность экспрессии указанных выше маркеров.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета программ Statistica с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна–Уитни. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Результаты исследования. На основании клинико-инструментальных и лабораторных данных локализованный РПЖ диагностирован у 63 (78,8%), экстракапсулярное распространение опухоли – у 17 (21,2%) пациентов. В 16 случаях (20%) клинических признаков РПЖ выявлено не было, болезнь диагностирована только при морфологическом исследовании (T1b – 3,7%, T1c – 16,3%). У 15 больных (18,8%) имело место опухолевое поражение одной доли предстательной железы (T2a – 6,3%, T2b – 12,5%), у 32 (40%) – поражение обеих долей без распространения опухоли за пределы капсулы органа, в 17 случаях (21,2%) наблюдалось экстракапсулярное распространение опухоли (T3a–T3b).

Частота встречаемости клинических симптомов в группах пациентов с ДГПЖ и РПЖ была практически одинаковой. Они проявлялись обструктивным мочеиспусканием (92,2 и 88,8% случаев соответственно). Нередко болезнь манифестировала острой задержкой мочи и дизурией (поллакиурия, странгурия, недержание) – 79,7 и 72,5% случаев соответственно. В группе лиц с РПЖ при пальцевом ректальном исследовании предстательной железы патологические признаки отсутствовали у 31 пациента (38,8%).

По данным ультразвукового исследования, объем предстательной железы был в пределах 30–95 см3, опухолевые очаги визуализировали у 60 человек (75%), у 20 пациентов (25%) опухолевое поражение при сонографии выявлено не было. Представленные данные подтверждают актуальность дальнейшей разработки маркеров ранней диагностики РПЖ.

По результатам морфологического исследования во всех случаях РПЖ верифицирована аденокарцинома. При дифференцировке опухоли по шкале Глисона распределение пациентов было следующим: высокодифференцированные опухоли (2–4 балла) – 13 (16,2%), опухоли средней степени дифференцировки (5–6 баллов) – 52 (65%), низкодифференцированные

Таблица 1

Показатели обновления эпителиальных клеток у пациентов с ДГПЖ и РПЖ

Группа		Маркер								
		Ki-67			p53			bcl-2		
		площадь экспрессии, %	частота выявления		площадь экспрессии, %	частота выявления		площадь экспрессии, %	частота выявления	
			абс.	%		абс.	%		абс.	%
Контроль (n=12)		1,32±0,23	2	16,7	0	0	0,0	2,93±0,22	2	6,7
ДГПЖ (n=30)		4,57±0,38[1]	7	23,3	0	0	0,0	7,45±0,29[1]	8	26,7
ДГПЖ и ПИН высокой степени (n=34)		6,74±0,45[1, 2]	10	29,4	0	0	0,0	13,72±0,69[1, 2]	11	32,3
РПЖ	Индекс Глиссона 2–4 балла (n=13)	19,52±0,88[1, 3]	11	84,6[1, 3]	15,85±1,14	7	53,8	29,60±1,85[1, 3]	7	53,8[1, 3]
	Индекс Глиссона 5–6 баллов (n=52)	26,38±0,72[1, 3, 4]	49	94,2[1, 3]	24,90±1,22[4]	31	59,6	33,74±1,73[1, 3]	29	55,8[1, 3]
	Индекс Глиссона 7–10 баллов (n=15)	39,23±1,12[1, 3, 5]	15	100,0[1, 3]	33,59±1,45[5]	11	73,3[4]	30,37±1,26[1, 3]	10	66,7[1, 3]

[1] Разница с контролем статистически значима.
[2] Разница с группой «ДГПЖ» статистически значима.
[3] Разница с группами «ДГПЖ» и «ДГПЖ и ПИН» статистически значима.
[4] Разница с группой «высокодифференцированный РПЖ» (индекс 2–4 балла) статистически значима.
[5] Разница с группой «умереннодифференцированный РПЖ» (индекс 5–6 баллов) статистически значима.

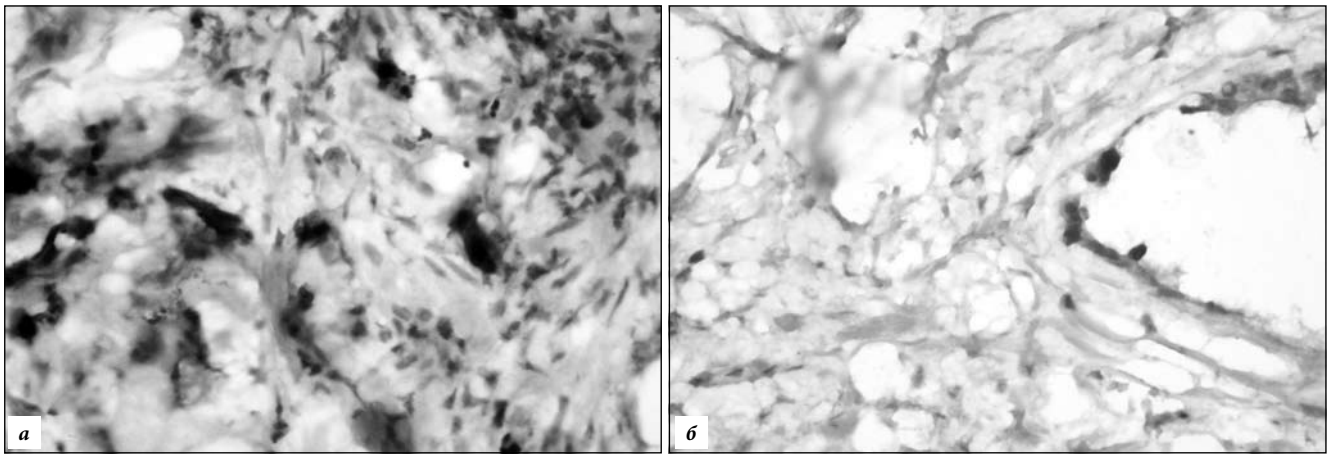

Рис. Маркер пролиферации эпителиоцитов Ki-67 в биоптатах простаты:
а – повышенная экспрессия в низкодифференцированном РПЖ; б – незначительная экспрессия в ДГПЖ; иммуногистохимия, ×40.

опухоли (7–10 баллов) – 15 (18,8%). Средняя доля позитивных биоптатов составила 48,8±3,2% (с колебаниями от 6,2 до 100%).

При анализе пролиферативной активности эпителиальных клеток простаты у пациентов с ДГПЖ и ДГПЖ с ПИН высокой степени отмечено повышение относительной площади экспрессии и частоты встречаемости маркера Ki-67 и белка bcl-2 (табл. 1). Наиболее значительные изменения пролиферативной активности эпителиальных клеток наблюдали у пациентов с РПЖ, когда диагностировано повышение относительной площади экспрессии маркера Ki-67, белка bcl-2 и гена p53 (рис.).

В ходе исследования установлено, что экспрессия Ki-67 при РПЖ коррелировала с увеличением индекса Глисона и распространенностью опухолевого процесса ($r=0,622$ при $p<0,05$). Пролиферативная активность по совокупности анализируемых показателей нарастала при экстракапсулярном распространении опухоли. Наиболее высокие значения здесь выявлены в низкодифференцированных аденокарциномах.

Антиген Ki-67 экспрессируется во всех фазах митотического цикла (G_1, S, G_2 и M) кроме фазы покоя (G_0), что позволяет использовать его в качестве оптимального маркера пролиферации [1]. Белок bcl-2 – наиболее изученный ингибитор апоптоза, находящийся на цитоплазматической стороне наружной митохондриальной мембраны, на эндоплазматическом ретикулуме и ядерной мембране эпителиоцитов. Онкопротеин bcl-2 подавляет апоптоз через блокаду кальциевых каналов клеточных мембран [12]. Корреляционных связей между выраженностью экспрессии bcl-2, степени дифференцировки и распространенности опухоли, по нашим данным, не установлено.

p53 является ядерным белком, который регулирует клеточный цикл, апоптоз, контролируя целостность генома. В норме ген p53 «дикого типа» может положительно регулировать ген BAX и ингибировать экспрессию онкопротеина bcl-2, тонко корректируя отношения стимуляторов и ингибиторов апоптоза. Мутация гена p53, наблюдающаяся при многих типах злокачественных опухолей, приводит к нарушению правильного баланса между активаторами и супрессорами апоптоза в сторону последних, что в основном диагностируется по гиперэкспрессии bcl-2 [15]. По нашим данным, экспрессия мутантного белка p53 нарастала по мере

Таблица 2

Экспрессия рецепторов андрогенов, клеток, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1, у пациентов с ДГПЖ и РПЖ

Группа		Площадь экспрессии, %		
		Рецепторы андрогенов	Мелатонин-позитивные клетки	Эндотелин-1-позитивные клетки
Контроль (n=12)		68,35±1,73	2,35±0,21	1,46±0,33
ДГПЖ (n=30)		82,15+2,70[1]	6,42±0,44[1]	2,58±0,32[1]
ДГПЖ и ПИН высокой степени (n=34)		76,54±2,18[1]	7,12±0,57[1]	3,94±0,45[1, 2]
РПЖ	Индекс Глиссона 2–4 балла (n=13)	75,30±1,35[1]	1,57±0,18[1, 3]	5,39±0,40[1, 3]
	Индекс Глиссона 5–6 баллов (n=52)	42,90±2,32[1, 3, 4]	1,24±0,15[1, 3]	5,68±0,52[1, 3]
	Индекс Глиссона 7–10 баллов (n=15)	45,29±2,44[1, 3, 4]	0,75±0,11[1, 3, 5]	6,88±0,33[1, 3, 4]

[1] Разница с контролем статистически значима.
[2] Разница с группой «ДГПЖ» статистически значима.
[3] Разница с группами «ДГПЖ» и «ДГПЖ и ПИН» статистически значима.
[4] Разница с группой «высокодифференцированный РПЖ» (индекс 2–4 балла) статистически значима.
[5] Разница с группой «умереннодифференцированный РПЖ» (индекс 5–6 баллов) статистически значима.

снижения степени дифференцировки опухоли и коррелировала со стадией РПЖ (r=0,612).

Увеличение площади экспрессии p53 обнаружено только при РПЖ. На основании этих данных можно заключить, что отсутствие экспрессии этого белка в биоптате или резецированной опухоли предстательной железы может указывать на доброкачественный характер поражения органа.

Эпителиальные клетки предстательной железы экспрессируют рецепторы андрогенов и считаются андрогензависимыми элементами. Андрогены регулируют нормальное развитие, рост и функцию предстательной железы. Признана также ключевая роль андрогенов и в процессе регуляции опухолевого роста органа [14].

Согласно результатам иммуногистохимического исследования, ДГПЖ как с ПИН, так и без таковой характеризовалась достоверным повышением экспрессии рецепторов андрогенов. При РПЖ их экспрессия зависела от степени дифференцировки опухоли: высокая при высокодифференцированном РПЖ и сниженная при умеренной и низкой дифференцировке опухоли (табл. 2).

Механизмы пролиферации клеток РПЖ, минующие андрогеновый сигнальный каскад, включают в себя усиление экспрессии белков-регуляторов апоптоза, ингибирование генов-супрессоров клеточного цикла под действием гормонов и медиаторов, продуцируемых эндокринными клетками простаты. В ходе наших исследований установлено, что ДГПЖ и ДГПЖ с ПИН характеризовались статистически значимым повышением числа клеток, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1. РПЖ ассоциирован с увеличением численности клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 на фоне снижения площади экспрессии мелатонин-иммунопозитивных эндокринных клеток. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированном РПЖ.

При РПЖ также отмечена статистически значимая обратная связь между количественной плотностью клеток, иммунопозитивных к мелатонину, и распространенностью опухолевого процесса по Т-категории (r=–0,696), а также наличием метастазов в лимфатических узлах (r=–0,608). Мелатонин является классическим регулятором биоритмов, обладает антипролиферативной и антиоксидантной активностью и, благодаря этим свойствам, ингибирует рост и деление клеток многих опухолей, то есть является эндогенным цитостатиком [6]. Можно предположить, что на фоне снижения количественной плотности клеток простаты, продуцирующих мелатонин, формируются условия, способствующие росту опухоли и ее метастазированию.

Эндотелин-1 рассматривают в настоящее время как мощный апоптоз-супрессирующий фактор, который может также выступать как паракринный фактор роста для эпителиальных клеток и стимулировать ангиогенез в опухолях [13]. Опубликованы данные о том, что при прогрессировании и метастазировании колоректального рака, рака молочной железы и рака легкого наблюдается повышение содержания данного гормона в опухолевой ткани и в периферической крови [11, 13]. В нашем исследовании выявлена прямая зависимость между экспрессией клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, размерами опухоли (r=0,672) и гиперэкспрессией маркера пролиферации Ki-67 (r=0,638).

Обсуждение полученных данных. Проведенные исследования показали, что в формировании ДГПЖ с ПИН высокой степени и РПЖ имеет значение повышение активности пролиферативных процессов и антиапоптозных влияний, что во многом согласуется с результатами, полученными другими авторами [10].

Экспрессия маркеров Ki-67 и p53 коррелирует со степенью дифференцировки и распространенностью РПЖ. Повышение экспрессии p53 имеет высокую специфичность в диагностике РПЖ, обнаруживаясь только при злокачественном поражении простаты в отличие от ДГПЖ, но чувствительность этого теста составляет 53,8–73,3%. Это определяет необходимость проведение комплексного анализа маркеров пролиферативной активности Ki-67 и факторов апоптоза bcl-2 и p53 в сопоставлении с другими маркерами опухолевой прогрессии.

Установлено, что развитие РПЖ сопровождается снижением числа клеток, продуцирующих мелатонин,

и повышением числа клеток, продуцирующих эндотелин-1. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированном РПЖ, усугубляются при экстракапсулярном росте и метастазировании опухоли. Таким образом, в качестве дополнительных маркеров онкогенеза в предстательной железе, наряду с показателями пролиферативной активности, можно рекомендовать исследование количественной плотности эндокринных клеток простаты, иммунопозитивных к мелатонину и эндотелину-1.

Полученные нами данные позволили сформулировать новую гипотезу регуляции опухолевой прогрессии при РПЖ. Известно, что РПЖ на ранних стадиях заболевания является андрогензависимым, однако впоследствии возможен переход к андроген-нечувствительной форме заболевания [14]. Механизмы андрогеннечувствительности опухолей изучены недостаточно. Иммуногистохимические исследования показали, что гиперэкспрессия рецепторов андрогенов в предстательной железе характерна как для ДГПЖ, так и для высокодифференцированного РПЖ В то же время, РПЖ средней и низкой дифференцировки сопровождается снижением численности рецепторов андрогенов. Предположительно андрогеннезависимым механизмом регуляции опухолевой прогрессии может выступать дисбаланс эндокринных факторов в простате с гиперэкспрессией эндотелина-1 и снижением антипролиферативного влияния мелатонина.

Выводы

1. Развитие рака предстательной железы сопровождается снижением площади экспрессии клеток предстательной железы, продуцирующих мелатонин, повышением площади экспрессии клеток, продуцирующих эндотелин-1. Указанные изменения достоверно более значимы при низкодифференцированной аденокарциноме, усугубляются при экстракапсулярном росте и метастазировании опухоли.

2. Доброкачественная гиперплазия и высокодифференцированный рак предстательной железы ассоциированы с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов, а для рака предстательной железы средней и низкой дифференцировки характерно снижение численности этих рецепторов. Дисбаланс эндокринных клеток в простате с гиперэкспрессией эндотелина-1 и снижением экспрессии мелатонина может служить андрогеннезависимым фактором регуляции опухолевой прогрессии.

3. Иммуногистохимическое исследование показателей Ki-67, bcl-2 и p53 в комплексе с анализом площади экспрессии клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1, может быть использовано в ранней диагностике рака предстательной железы.

Литература

1. *Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров // Онкоурология. 2006. № 2. С. 45–53.*
2. *Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Л.А., Давыдова Е.Н. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса // Урология. 2009. № 5. С. 50–54.*
3. *Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Степенский А.Б. Уровни ПСА и его молекулярных форм в сыворотке крови и моче в дифференциальной диагностике и мониторинге больных раком предстательной железы // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999. С. 54–56.*
4. *Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.: Вердана, 2003. 368 с.*
5. *Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Бормотин А.В. Скрининг рака предстательной железы // Урология. 2003. № 1. С. 10–15.*
6. *Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в онкогеронтологии предстательной железы и мочевого пузыря / В.Х. Хейфец, А.В. Трофимов, А.Т. Супиев и др. СПб.: Система, 2004. 92 с.*
7. *Топузов М.Е. Роль плотности простат-специфического антигена транзиторной зоны в ранней диагностике рака предстательной железы // Вопр. онкол. 2007. № 53 (3). С. 295–297.*
8. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. С. 1–184.*
9. *Moul J.W., Merseburger A.S., Srivastava S. Molecular markers in prostate cancer: the role in preoperative staging // Clin. Prostate Cancer. 2002. No. 1. P. 42–50.*
10. *Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L. Molecular markers of prostate cancer outcome // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41, No. 6. P. 858–887.*
11. *Simpson R.A., Dickinson T., Porter K.E. et al. Raised levels of plasma big endothelin 1 in patients with colorectal cancer // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87, No. 10. P. 1409–1413.*
12. *Reed J.C. Proapoptotic multidomain Bcl-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities // Cell Death Differ. 2006. Vol. 13. P. 1378–1386.*
13. *Takahashi K., Totsune K., Kitamuro T. et al. Three vasoactive peptides, endothelin-1, adrenomedullin and urotensin-II, in human tumour cell lines of different origin: expression and effects on proliferation // Clin. Sci. (Lond). 2002. Vol.103, suppl. 48. P. 35S–38S.*
14. *Traish A.M., Morgentaler A. Epidermal growth factor receptor expression escapes androgen regulation in prostate cancer: a potential molecular switch for tumour growth // Br. J. Cancer. 2009. Vol. 0, No. 101. P. 1949–1056.*
15. *Vousden K.H., Lane D.P. p53 in health and disease // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2007. Vol. 8, No. 4. P. 275–283.*

Поступила в редакцию 14.07.2010.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ И ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.М. Попков, О.И. Братчиков, Б.И. Блюмберг
Саратовский государственный медицинский университет, (410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112), Курский государственный медицинский университет (305401 г. Курск, ул. К. Маркса, 3)

На основании клинико-морфологического исследования 144 случаев установлено, что развитие рака предстательной железы сопровождается повышением площади экспрессии маркера Ki-67, белков bcl-2 и p53, снижением в предстательной железе количества клеток, продуцирующих мелатонин, и повышением площади экспрессии клеток, продуцирующих эндотелин-1. Доброкачественная гиперплазия и высокодифференцированный рак предстательной железы ассоциированы с гиперэкспрессией рецепторов андрогенов, для рака предстательной железы средней и низкой дифференцировки характерно снижение численности этих рецепторов. Дисбаланс эндокринных клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1 в простате, может служить андрогеннезависимым фактором регуляции опухолевой прогрессии. Иммуногистохимическое исследование показателей Ki-67, bcl-2 и p53 в комплексе с анализом клеток, продуцирующих мелатонин и эндотелин-1, может быть использовано в ранней диагностике рака предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, доброкачественная гиперплазия, рак, иммуногистохимия.

УДК

ЛАПАРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИТОНИТА

А.Н. Вишневская[1], *К.В. Стегний*[2, 3], *В.Г. Раповка*[2]

[1] Приморская краевая клиническая больница №1 (690950 г.Владивосток, ул.Алеутская, 57),
[2] Владивостокский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
[3] Отделенческая больница на станции Владивосток ОАО РЖД (690063 г. Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25)

Ключевые слова: послеоперационные перитонит, лапароскопия, релапаротомия.

Проанализированы результаты лечения 29 пациентов с перитонитом, возникшим после операций на органах брюшной полости. В 12 случаях применялся лапароскопический метод, в 17 – традиционная релапаротомия. Лапароскопия явилась окончательным методом лечения 9 пациентов, в 3 случаях в ходе лапароскопии были установлены показания к лапаротомии. Летальность после лапароскопических вмешательств составила 8,3%, после релапаротомий – 41,3%. Таким образом, при сравнительном анализе результатов лечения больных с послеоперационным перитонитом установлено, что лапароскопическая санация брюшной полости имеет существенные преимущества перед традиционной релапаротомией.

По данным литературы, наибольшее число повторных оперативных вмешательств проводится по поводу развившегося или продолжающегося послеоперационного перитонита [2, 10]. Его доля в общей структуре осложнений после операций на органах брюшной полости, которые сопровождаются летальным исходом, составляет от 50 до 86% [3–6, 9, 11–13, 15]. Такие высокие цифры летальности при перитоните обусловлены в основном его поздней диагностикой [3, 8, 14].

Диагностика послеоперационного перитонита является весьма непростой задачей. Отсутствие или слабая выраженность симптоматики объясняется тем, что перитонит развивается у больных, находящихся в тяжелом состоянии, при котором симптоматика этого осложнения наслаивается на явления операционной травмы. Кроме того на клинику перитонита оказывает влияние послеоперационная интенсивная терапия, включающая антибактериальное лечение, переливание жидкостей, анальгезию. Имеется достаточное количество исследований, посвященных инструментальным методам диагностики перитонита. Тем не менее и рентгенологический метод, и ультразвуковая диагностика, и компьютерная томография позволяют не сколько диагностировать перитонит, столько выявить причины его возникновения. В настоящее время наиболее эффективным методом диагностики послеоперационного перитонита является лапароскопия [1, 8]. По надежности и информативности видеоревизия при меньшей травматичности сравнима со стандартной релапаротомией. Кроме того, в настоящее время даже в тех случаях, когда диагноз до операции не вызывает сомнений, лапароскопическое исследование проводят для решения вопроса о возможности лапароскопической ликвидации источника перитонита, адекватной санации и контроля за состоянием брюшной полости в динамике [2].

Вишневская Анна Николаевна – врач-хирург 1-го хирургического отделения ПКПБ № 1; тел.: 8 (4232) 45-75-72; e-mail: a.n.vishnevskaya@gmail.com

Цель работы: сравнительный анализ результатов лечения больных с послеоперационным перитонитом на основе применения эндохирургических и традиционных технологий.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 29 пациентов 15–75 лет (18 мужчин и 11 женщин), оперированных на органах брюшной полости с возникшим в послеоперационном периоде перитонитом. В зависимости от способа повторного вмешательства больные были разделены на две группы:
1-я группа (основная, 12 человек), где использовались миниинвазивные технологии;
2-я группа (контрольная, 17 человек), где выполнялась релапаротомия.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. Чаще всего перитонит осложнял аппендектомии, а также операции на желудке и желчных путях (табл. 1). Среди его причин лидировали несостоятельность анастомозов и продолжающийся перитонит (табл. 2). Отграниченный перитонит зарегистрирован в 7 случаях, распространенный – в 22.

Важное значение в лечении послеоперационного перитонита играет своевременная диагностика и срок повторного вмешательства. Использование диагностической лапароскопии уже в первые 5 дней после первичных вмешательств позволило подтвердить наличие развившегося перитонита у 7 больных

Таблица 1

Структура первичных операций, выполненных у больных с послеоперационным перитонитом

Вмешательство	Кол-во больных			
	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Аппендэктомия	1	8,3	3	17,6
Операция на желудке	2	16,7	6	35,3
Операция на желчных путях	4	33,4	1	5,9
Грыжесечение	1	8,3	–	–
Операция на кишечнике	1	8,3	3	17,6
Операция на поджелудочной железе	1	8,3	2	11,8
Прочие	2	16,7	2	11,8
Всего:	12	100,0	17	100,0

Таблица 2

Причины послеоперационного перитонита и способы его лечения

Причина перитонита	Способ лечения		Всего	
	лапароскопия	лапаротомия	абс.	%
Несостоятельность анастомоза	3	8	11	38,0
Повреждение кишечной стенки	0	1	1	3,4
Продолжающийся перитонит	6	7	13	44,8
Вскрытие абсцесса в брюшную полость	1	0	1	3,4
Ферментативный перитонит	2	0	2	7,0
Мезентериальный тромбоз	0	1	1	3,4
Всего:	12	17	29	100,0

Таблица 3

Сроки проведения повторных вмешательств после первичных операций

Срок после первой операции	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
1-й день	1	8,3	–	–
2-й день	1	8,3	2	11,8
3-й день	1	8,3	1	5,9
4-й день	1	8,3	1	5,9
5-й день	3	25,1	2	11,8
6–10-й дни	3	25,1	5	29,3
11–15-й дни	1	8,3	4	23,5
16–20-й дни	1	8,3	–	–
Свыше 20 дней	–	–	2	11,8
Всего:	12	100,0	17	100,0

(58,5%) основной группы и у 6 человек (35,3%) группы контроля (табл. 3). Это обстоятельство, несомненно, влияло как на характер течения процесса, так и на исход заболевания.

Лапароскопическое вмешательство позволило диагностировать послеоперационный перитонит у всех больных основной группы, таким образом, информативность диагностической лапароскопии составила 100%. Провести санацию брюшной полости лапароскопически удалось в 9 случаях. Еще у 3 случаях потребовалась конверсия и релапаротомия: несостоятельность швов гастродуоденоанастомоза после резекции желудка по Бильрот I, несостоятельности швов культи 12-перстной кишки после резекции желудка по Бильрот II, несостоятельности швов толстотолстокишечного анастомоза после резекции сигмовидной кишки.

С целью изучения эффективности применения диагностической и лечебной лапароскопии при развитии послеоперационных внутрибрюшных осложнений мы провели сравнительный анализ основной и контрольной групп по нескольким критериям. Оценивалось наличие болевого синдрома, сроки восстановления двигательной активности, послеоперационная летальность, сроки пребывания пациента в стационаре

При лапароскопической санации к концу 1-х суток болевой синдром отмечался у 11 больных (91,7%) , на 4-е сутки он сохранялся только у 4 пациентов (33,3%) и на 5–6-е сутки купировался у 10 человек (83,3%). У больных, оперированных традиционным способом, болевой синдром сохранялся более длительно: в 1-е сутки после операции он наблюдался во всех случаях, на 4-е сутки боли отмечались у 9 больных (52,9%) и у 2 (11,7%) они сохранялись и на 8-е сутки после релапаротомии.

Несомненно, что уменьшение болевого синдрома способствует активному поведению пациентов. В сновной группе уже в 1-е сутки двигательная активность появилась у 3 человек (25%), на 2-е – у 6 (50%), а у остальных – на 4–5-е сутки после операции. У больных же контрольной группы двигательная активность в 1-е сутки отмечалась лишь у 1 (5,9%) , на 2-е – у 3 (17,6%) и восстановилась у всех пациентов только на 7–8-е сутки после релапаротомии.

В результате более гладкого течения послеоперационного периода после лапароскопической санации было отмечено статистически достоверное уменьшение срока послеоперационного пребывания в стационаре – 19,2 койко-дня (в контрольной группе 30,2 койко-дня). Летальность при послеоперационном перитоните составила в основной и контрольной группах 8,3 и 41,2% соответственно, что сопоставимо с результатами опубликованных исследований по изучаемой проблеме [7].

Таким образом, при сравнительном анализе результатов лечения больных с послеоперационным перитонитом установлено, что лапароскопическая санация брюшной полости имеет существенные преимущества перед традиционной релапаротомией. К ним относятся, во-первых, малотравматичность метода: лапароскопическая санация позволяет провести оперативное лечение без широкого разреза брюшной стенки и без значительного травмирования внутренних органов. Это обеспечивает гладкое течение послеоперационного периода, раннее купирование болевого синдрома и раннее восстановление двигательной активности. Во-вторых, применение лапароскопического способа лечения приводит к снижению осложнений после повторных вмешательств, частоты летальных исходов и, кроме того, сокращает сроки пребывания в стационаре. Необходимо отметить, что применение лапароскопии в диагностике и лечении послеоперационного перитонита не исключает традиционного хирургического вмешательства, которое должно выполняться при неэффективности или невозможности лапароскопического лечения.

Литература

1. *Ашрафов Р.А., Давыдов М.И. Послеоперационный перитонит: диагностика и хирургическое лечение // Вестник хирургии. 2000. № 159 (5). С. 114–118.*
2. *Беребицкий С.С., Николашин В.А. Диагностическая ценность телелапароскопии внутрибрюшных осложнений после традиционных операций // Эндоскоп. хирургия. 2001. № 1. С. 28–30.*
3. *Брюсов П.Г., Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит – актуальная проблема абдоминальной хирургии // Военно-медицинский журнал. 1998. № 9. С. 25–29.*
4. *Булгаков Г.А.. Вишневский В.А. Тактика при перитонитах и внутрибрюшных абсцессах после плановых операций // X съезд хирургов Белоруссии: тез. докл. Минск, 1991. С. 23–24.*
5. *Головкова И.Г. Роль лапароскопии в диагностике и лечении послеопе-рационного перитонита в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2006. 25 с.*
6. *Гуревич, А.Р, Юрченко А.Л. Послеоперационный перитонит как причина релапаротомии // X съезд хирургов Белоруссии: тезисы докладов. Минск, 1991. С. 32–33.*
7. *Дуданов И.П., Соболев В.Е., Андреев Ю.В. Значение лапароскопии в решении проблемы послеоперационного перитонита // Эндоскоп. хирургия. 2006. № 2. С. 40.*
8. *Ефименко Н.А., Степанов А.А., Чурсин В.В. и др. Послеоперационная диагностическая и оперативная лапароскопия // Материалы IX Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. Эндоскоп. хирургия. 2006. № 2. С. 46.*
9. *Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнений в хирургии органов брюшной полости. Симферополь: КГМУ, 2000. 688 с.*
10. *Кригер А.Г., Шуркалин Б.К., Глушков П.С. и др. Диагностика и лечение послеоперационных внутрибрюшных осложнений // Хирургия. 2003. № 8. С. 19–23.*
11. *Назыров Ф.Г. Драмы и трагедии хирургии. М.: Гэотар-Медиа, 2005. 288 с.*
12. *Рычагов Г.П., Нехаев А.Н., Керезь П.И. и др. Релапаротомия в лечении послеоперационного распространенного перитонита // Хирургия. 1997. № 1. С. 45–48.*
13. *Стручков Ю.В., Горбачева И.В. Оценка тяжести послеоперационного перитонита // Хирургия. 2007. № 7. С. 12–15.*
14. *Халилов А.Д., Гадиев С.Д., Сафаров А.О. Ультразвуковое исследование в диагностике послеоперационного перитонита // Хирургия. 2001. № 1. С. 28–29.*
15. *Шалимов А.А., Шапошников В.И., Пинчук В.И. Острый перитонит. Киев: Наукова думка, 1981. 284 с.*

Поступила в редакцию 14.07.2010.

ЛАПАРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИТОНИТА

А.Н. Вишневская, К.В. Стегний, В.Г. Раповка

Приморская краевая клиническая больница №1 (690950 г. Владивосток, ул. Алеутская, 57), Владивостокский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), Отделенческая больница на станции Владивосток ОАО РЖД (690063 г.Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25)

Проанализированы результаты лечения 29 пациентов с перитонитом, возникшим после операций на органах брюшной полости. В 12 случаях применялся лапароскопический метод, в 17 – традиционная релапаротомия. Лапароскопия явилась окончательным методом лечения 9 пациентов, в 3 случах в ходе лапароскопии были установлены показания к лапаротомии. Летальность после лапароскопических вмешательств составила 8,3%, после релапаротомий – 41,3%. Таким образом, при сравнительном анализе результатов лечения больных с послеоперационным перитонитом установлено, что лапароскопическая санация брюшной полости имеет существенные преимущества перед традиционной релапаротомией.

Ключевые слова: послеоперационные перитонит, лапароскопия, релапаротомия.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

В.В. Данилов[1], *А.В. Васильченко*[1], *Т.И. Данилова*[1], *В.В. Данилов*[1], *С.В. Беседин*[2]

[1] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

[2] Отделенческая больница на станции Владивосток ОАО РЖД (690063 г. Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25)

Ключевые слова: эректильная дисфункция, расстройства мочеиспускания, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, домашняя урофлоуметрия.

Наблюдали 28 мужчин в возрасте от 31 года до 67 лет, имевших эректильную дисфункцию и расстройства мочеиспускания. Исследовался гормональный фон, проводилась домашняя урофлоуметрия с оценка симптомов по шкалам IPSS, МИЭФ-5, QOL. Назначались ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил цитрат) на 6 недель в виде монотерапии (по 25 мг ежедневно вечером), затем проводилось длительное лечение α_1-адреноблокаторами. Отмечено не только восстановление эректильной функции, но и существенная редукция расстройств мочеиспускания во всех наблюдениях. Получены данные, указывающие на возможность применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для устранения эректильной дисфункции и одновременной коррекции дисфункции мочеиспускания.

Эректильная дисфункция (ЭД), как и расстройства мочеиспускания (РМ), явление более характерное для лиц пожилого возраста. Рост вероятности появления этих состояний и их связь с возрастом отмечен в целом ряде исследований [5, 10, 11]. Как показывает клиническая практика, обе дисфункции развиваются самостоятельно, однако их причины часто совпадают: хронический стресс, нарушения метаболизма, циркуляторная гипоксия. Вместе с этим дисфункция нижних мочевых путей и ЭД существенно снижают качество жизни, оказывая взаимоотягощающее влияние [3, 4].

Проявление в последние годы интереса исследователей к этим проблемам не случайно, и согласно имеющимся данных, ЭД в большинстве случаев есть предиктор заболеваний или их проявление (сахарный диабет, атеросклероз, нарушение обменных процессов самого различного генеза, нарушения периферического кровообращения и т.д.). С некоторым

Данилов Вадим Валериевич – д-р. мед. наук, доцент, зав. курсом урологии ВГМУ; e-mail: vadim_danilov@list.ru

допущением можно говорить и том, что РМ также являются предиктором этих заболеваний или состояний, хотя патогенез ЭД и РМ различаются.

После того, как в 1998 г. было заявлено о появлении «Виагры» как первого представителя принципиально нового класса лекарственных препаратов группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ИФДЭ) 5-го типа, начались беспрецендентные исследования, направленные на изучение механизма эрекции. За десятилетие появилось свыше 1300 работ, в которых была продемонстрирована высокая эффективность нового препарата и, что самое важное, принципиально новый подход к консервативной терапии.

Целью нашего исследования стал анализ клинических и уродинамических эффектов у пациентов с ЭД при длительной терапии ИФДЭ 5-го типа.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилась группа пациентов – 28 мужчин в возрасте от 31 года до 67 лет (среднее значение – 46 лет), – обратившихся за помощью в клинический Центр «Патология мочеиспускания» в связи с ЭД и имевших РМ разной степени выраженности. Предварительное обследование включало анализ гормонального фона (с обязательным определением уровня тестостерона) и домашнюю 3-суточную урофлоуметрию. Оценка симптомов проводилась по таблицам IPSS и МИЭФ-5, качество жизни оценивали по шкале качества жизни QOL (Quality Of Life). До начала лечения при необходимости гормональный фон пациентов коррегировали назначением заместительной гормонотерапии.

ИФДЭ 5-го типа (силденафил цитрат) назначали на 6 недель в монотерапии, затем пациентов переводили на длительное лечение α1-адреноблокаторами. При дальнейшем введении α1-адреноблокаторов (до 6 месяцев) силденафил цитрат рекомендовали принимать периодически по мере необходимости, но не реже 1 раза в неделю. Дозировка ИФДЭ 5-го типа («Виагра») составила 25 мг ежедневно в одно и то же время (вечером).

Результаты исследования. На фоне терапии было отмечено статистически значимое снижение средней оценки по таблице международной шкалы оценки простатических симптомов (IPSS) с 14,7 до 5,6 балла. Следует отметить, что средняя степень выраженности РМ (8–18 баллов) зарегистрирована у 7 пациентов, еще у 6 больных отмечены выраженные РМ (более 18 баллов).

Обструктивная симптоматика (в среднем 8,4 балла) на нашем материале сочеталась с ирритативной (в среднем 6,2 балла). Оценка проводилась по таблице IPSS с учетом результатов домашней урофлоуметрии, что позволило более объективно подойти к определению тяжести РМ. Часть ячеек таблицы заполнялась на основе объективных данных (ночная поллакиурия, промежутки между мочеиспусканиями, прерывистая струя мочи).

Во время проведения анализа мы столкнулись с интересным явлением, подтверждающим, хотя и косвенно, ограничения шкалы IPSS при оценке обструктивного мочеиспускания. Так, пациенты отмечали наличие слабой струи мочи, но формально при домашней урофлоуметрии значения оценки располагались в средних центильных областях. В то же время абсолютные объемы выпущенной мочи были значимо снижены по сравнению с возрастной нормой. С нашей точки зрения, этот парадокс объясняется тем, что у пациентов с эректильной дисфункцией имелось уменьшение значений среднеэффективных объемов мочи, а поскольку ее поток жестко связан с объемами, то в абсолютном выражении действительно происходило падение объемных скоростей. Вместе с этим пациенты отмечали, что иногда, несколько раз в сутки поток был вполне нормальным. Формально на шкале отмечалось значение «слабая струя мочи почти всегда», что косвенно указывало на инфравезикальную обструкцию, а в действительности мы имели дело с уменьшением функциональной емкости мочевого пузыря. Особенно данный факт значим для лиц 60 лет и старше, когда вышеуказанную симптоматику, также как и нарушение эрекции, приписывают аденоме простаты. В ходе детального обследования таких пациентов нами установлено, что инфравезикальная обструкция у них отсутствовала, и лечение, направленное на уменьшение размеров простаты, в данной ситуации не показано.

Положительная динамика была зарегистрирована по всем категориям симптомов, что подтвердило наши предположения относительно отсутствия анатомической инфравезикальной обструкции мочевых путей. Клинический результат, а именно динамика «обструктивной симптоматики», оказался более значимым, однако также уменьшилась выраженность и ноктурии, что немаловажно в плане улучшения качества жизни. Примечательно, что изменилось соотношение «обструктивных» и «ирритативных» симптомов вследствие того, что выраженность «обструктивной симптоматики» уменьшилась с 8,4 до 2,3 балла, т.е. на 73%.

При повторном урофлоуметрическом мониторинге отмечена положительная динамика значений потока мочи, и в частности восстановление зависимостей «объем–поток», перемещение большинства урофлоуграмм в более высокую область Ливерпульской номограммы. Заполнение таблицы IPSS также проводилось частично на основе результатов уродинамического мониторинга. Исходя из предложенной концепции сосудистой терапии РМ и ЭД, вполне закономерна динамика обеих дисфункций.

Для подтверждения этого проводились регистрации симптоматики согласно рекомендаций по заполнению опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции – 5 вопросов). Этот опросник позволяет количественно оценить динамику эректильной функции, следовательно представляет собой измерительный инструмент. Здесь следует оговориться, что оценивать эректильную функцию крайне сложно ввиду целого ряда объективных трудностей. Как ни странно, но пока не существует никаких достоверных количественных оценок «аппаратного

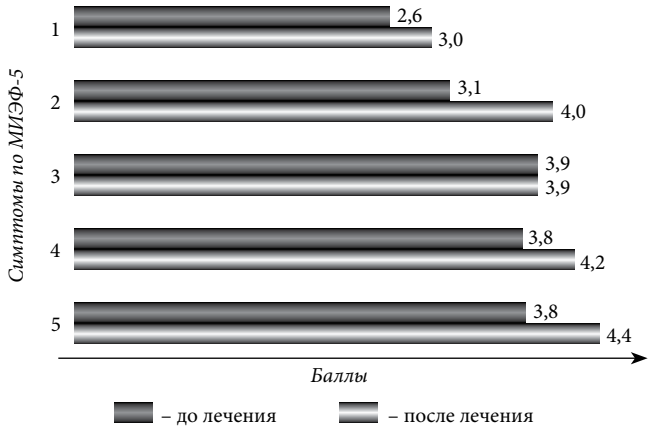

Рис. Динамика симптомов ЭД на фоне терапии.

измерения», а все имеющиеся (допплерография, риджискан-тест и др.) отражают лишь отдельные стороны процесса, и то далеко не всегда объективно ввиду методических и метрологических погрешностей. Именно поэтому мы использовали самую простую и на сегодняшний день наиболее надежную систему количественной оценки – МИЭФ-5.

Изменения коснулись и симптомов ЭД. Особенно следует отметить, что способность к проведению полового акта, равно как и удовлетворенность коитусом отмечена выраженной положительной динамикой (рис.). Только один пациент не зафиксировал здесь положительных сдвигов.

Повторная регистрация симптомов проводилась также с учетом показателя качества жизни. В целом динамика шкалы QOL характеризовалась снижением показателя с 4,5 до 3,7 балла. Здесь следует отметить, что ЭД оказывает существенное влияние на качество жизни, но устранение симптомов РМ существенно для этого показателя, поскольку возвращает комфорт жизни. Кроме того, все пациенты выразили желание продолжать лечение, и частности в связи с тем, что опасались возвращения ЭД. В каждом третьем случае эректильная функция по МИЭФ-5 оценивалась после лечения на уровне 22 баллов и более, что означало практически ее восстановление.

Этот момент требует пояснений. Заполнение таблиц оценки симптоматики проводилось после курса терапии, когда были отменены все препараты, оказывающие влияние на мочеполовую систему. Исключение фармакологического фактора позволяет говорить именно об устранении ЭД, а не о временном улучшении эректильной функции на фоне приема препаратов класса ИФДЭ-5 или α_1-адреноблокаторов. Важно то, что у больных происходит и восстановление мочеиспускания и улучшение эрекции на фоне сосудистой терапии в сочетании с ИФДЭ-5, и отмена препаратов не приводит к потере полученного эффекта. Повторные заполнения анкеты МИЭФ-5 подтвердили сохранение эрекции через несколько месяцев и при этом без использования ингибиторов фосфодиэстераз.

Примечательно, что контроль мочеиспускания проводился многократно с помощью дневников, и в течение года нами не обмечено ни одного случая рецидива дисфункции нижних мочевых путей. Вместе с тем у каждого третьего пациента была зарегистрирована некоторая нестабильность эректильной функции, которая, по нашему мнению, была связана с проблемами семейной жизни и прямым образом не касалась вопросов лечения.

Динамика качества жизни, как показатель сугубо субъективный, отразил отношение пациентов к имеющимся у них проблемам мочеиспускания и эрекции. Но сказать, с чем именно связано улучшение показателя, оказывается затруднительным, поскольку на фоне проводимой терапии меняются сразу несколько компонентов. Здесь и улучшение самочувствия, появление желания активизировать половую жизнь, улучшение сатисфакции, улучшение самой эректильной функции, а также уменьшения ночной и дневной поллакиурии, исчезновение императивных позывов и появление комфортности мочеиспускания.

Домашний флоуметрический мониторинг подтвердил положительную динамику и, в частности, в плане минимальных объемов: рост в среднем от 48 до 77 мл. Среднеэффективные объемы изменились мало, произошло перераспределение выпущенных объемов мочи в область 100–200 мл, но вместе с этим максимальные объемы выросли с 458 до 542 мл.

Изменение структуры мочеиспускания наблюдалось уже через 4 недели лечения, а еще через 4 недели эти изменения стали статистически значимыми. Сравнение структуры мочеиспускания до и после терапии указывает как на изменение встречаемости различных объемов, так и на динамику вероятности попадания величин максимальных потоков в поля Ливерпульской номограммы. При этом особо следует отметить, что 1–2-кратная урофлоуметрия в принципе не способна объективизировать изменения микционного цикла. Данный факт отмечен в исследованиях, проведенных ранее в Краевом клиническом центре «Патология мочеиспускания» [1]. Наличие уникальной методики и аппаратуры позволяет не только зарегистрировать эти изменения, но сравнивать показатели мочеиспускания в динамике. Именно поэтому данный способ оценки был применен нами для объективизации изменений нижних мочевых путей при назначении ИФДЭ-5.

Обсуждение полученных данных. Важным является рассмотрение общих сторон патогенеза симпатозависимых поражений (сосудистый компонент), приводящих к нарушениям уродинамики нижних мочевых путей и ЭД. Повышение тонуса симпатической ветви нервной системы приводит к спазму сосудов, а при длительной и системной симпатикотонии закономерно возникает нарушение регионарного кровообращения. Мочевой пузырь в данном случае является органом-мишенью, поскольку расстройства пузырного кровообращения, как следует из исследований проф. Е.Л. Вишневского, клинически проявляются именно уменьшением функциональной емкости, появлением ноктурии и закономерным снижением микционных

показателей. Спазм сосудов мочевого пузыря и формирующаяся на этом фоне циркуляторная гипоксия детрузора приводит к нарушению биоэнергетики гладких мышц и перегрузке гладкомышечных клеток кальцием. Именно этот момент приводит к нарушению расслабления детрузора, что клинически проявляется симптоматикой РМ.

Но этот процесс является, по меньшей мере, регионарным и точно такие же изменения следует ожидать и в других сосудах органов малого таза. Развитие эректильной дисфункции происходит медленно, что вполне объяснимо с описанных позиций. Длительно существующий спазм сосудов формирует условия для развития ЭД, а это само по себе приводит к нарушению выработки оксида азота. На этом звене патогенеза начинается следующий акт драматической пьесы, а кульминацией становится прогрессирование нарушений кровообращения в мужской половой системе в целом. Если принимать во внимание, что нарушения уродинамики и эрекции имеют, по сути, близкие патогенетические механизмы, если даже не утверждать, что это единый механизм, то восстановление регионарного кровообращения должно отразиться как на течении дисфункции мочевого пузыря, так и на ЭД.

Использование α-блокаторов у мужчин с ЭД имеет патогенетическую основу, как указывалось выше. В мировой литературе можно найти указания на проводимые в этом направлении исследования [5, 10, 11], в которых отмечено положительное влияние данных препаратов на сексуальную функцию и половое влечение у пациентов с аденомой простаты, причем независимо от возраста. Это говорит также и о том, что эректильная функция является своего рода индикатором, показателем здоровья мужчины. Исследования Е.Л. Вишневского и др. [1] весьма убедительно показывают, что, если симптомы со стороны нижних мочевых путей неспецифичны и могут появляться при совершенно различных заболеваниях (аденома простаты, простатит, нарушения иннервации), то правомерен вопрос об общих механизмах их формирования. Анализ мочеиспускания будет неполным, если судить только по показателю среднеэффективного объема. Состояние резервуарной функции мочевого пузыря очень точно характеризуется так называемой структурой мочеиспускания. С учетом того, что нами использована методика домашней урофлоуметрии с вычислением микционной структуры, сами по себе значения выпущенного объема мочи оказывается менее значимыми без соответствующих значений скорости опорожнения мочевого пузыря.

Безусловно, что назначение ИФДЭ-5 для коррекции мочеиспускания может оказаться экономически неэффективным, но при длительном назначении в целях коррекции ЭД вполне применимым и обоснованным, имеющим положительное влияние на мочевую систему. Данное направление в настоящий момент остается малоизученным, поскольку наиболее известный из ИФДЭ-5 – силденафила цитрат – несмотря на сравнительно большой опыт применения, как средство улучшения микционных показателей не оценивался. Однако учитывая общие патогенетические звенья рассматриваемых дисфункций, закономерно предположить комплексное влияние подобной терапии как на ЭД (вплоть до ее полного устранения), так и на расстройства мочеиспускания.

Нами обнаружен следующий эффект: назначение силденафила цитрата («Виагры») меняло структуру мочеиспускания. Отмечено увеличение частоты регистрации относительных скоростей в областях выше 90 центилей (по Ливерпульской номограмме для мужчин) и уменьшение встречаемости значений потоков в областях ниже 50 центили. Здесь следует сделать пояснения, относительно самого алгоритма оценки. Мочеиспускание меняется в сторону более высоких значений потоков, соотнесенных к полученным объемам. Поскольку никаких данных о влиянии «Виагры» на сфинктер или шейку мочевого пузыря в литературе нами не обнаружено, равно как не было ничего подобного выявлено при проведении широкомасштабных исследований, посвященных этому препарату, остается сделать предположение о втором механизме действия. Клинически он проявляется улучшением мочеиспускания в фазу опорожнения, связанным непосредственно с детрузором, с его сократительной способностью. Именно поэтому данный эффект нами расценен как следствие прямого воздействия силделафила цитрата на детрузор. Изменение структуры скоростей совершенно объективно показывает, что происходит повышение показателей максимального потока мочи и перемещение этих величин в более высокие поля номограммы.

После обработки результатов флоуметрического мониторингового неинвазивного обследования стало совершенно ясно, что нами получены уродинамические доказательства влияния ИФДЭ-5 на мочеиспускания. Очень важно и то, что при опросе больные отметили, что мочиться действительно стало легче.

Весьма примечательно, что после проведения длительной терапии ИФДЭ-5 был отмечен непропорциональный рост потоков мочи и ее объемов. У всех пациентов после лечения парные значения «поток–объем» стали располагаться в среднем на 10 центилей выше. Важен не просто рост потоков, а именно непропорциональный рост, т.е. при условно тех же объемах мочеиспускания более высокие значения объемной скорости. Данный эффект положительно отражается на клинической симптоматике, хотя монотерапия, разумеется, не может быть столь эффективной, как комбинированное лечение. Тем не менее, рассматривая данный эффект даже вне патогенетической модели, появляются основания для вывода, что при длительном назначении силделафила цитрата начинает проявляться его «тканевой» эффект. Разумеется, это не входило в план нашего исследования, но может оказаться вполне естественным, если учитывать историю создания данного лекарства.

В ходе исследования установлено, что на фоне приема силденафила цитрата одновременно происходило восстановление мочеиспускания и устранение симптомов ЭД. Длительность назначения и дозировка этого препарата, даже в режиме монотерапии, оказали влияние на показатели мочеиспускания, что подтверждено метрологически обеспеченным способом. Это существенно для разработки вариантов лечения ЭД и РМ с помощью ИФДЭ-5. Трое пациентов выразили желание продолжать терапию в режиме периодического приема в дальнейшем.

Наше исследование показывает, что комбинированное лечение с применением ИФДЭ-5 имеет перспективу для коррекции ЭД и РМ. Длительное применение силденафила цитрата, как средства вегетотропного и одновременно «тканевого», обеспечивает двойной эффект в плане указанных дисфункций, при этом коррекция оказывается весьма стабильной. Не является открытием и то, что нейроурологическая основа обеих дисфункций просматривается достаточно четко – управляющие сегменты спинного мозга на уровне S_2–S_4 отвечают как за эрекцию, так и за вегетативный контроль над структурами тазового дна, следовательно частично – и за микционный цикл. Поэтому неудивительно, что у больных с эректильной дисфункцией возникают уродинамические нарушения. Немаловажно и то, что в последние годы все чаще появляются сообщения о том, что силденафила цитрат обладает и сосудистым механизмом действия, что может принципиально изменить представление о возможностях комбинированной терапии и ЭД, и РМ. Однако единый метод лечения пациентов, страдающих от обеих дисфункций, пока находится в стадии разработки.

Сексуальные дисфункции у пациентов с расстройствами мочеиспускания, как показывает анализ литературы последних лет, является актуальными для современной андрологии [2, 6–9]. Вместе с этим, следует отметить отсутствие оптимальной количественной системы оценки симптоматики сексуальных дисфункций, поскольку системы, имеющиеся в распоряжении (МИЭФ-5), весьма несовершенны.

Заключение

Длительное назначение силденафила цитрата («Виагра») у больных с эректильной дисфункцией приводит к частичной, а в ряде случаев – к полному восстановлению эректильной функции. Параллельно с этим улучшается мочеиспускание: отмечается рост среднеэффективных объемов мочи и изменяется структутра объемного и скоростного профилей. Это указывает на возможность применения препаратов класса ИФДЭ-5 не только для устранения ЭД, но и расстройств мочеиспускания у пациентов, имеющих нарушения эрекции. Данное направление является принципиально новым и требует дальнейшего изучения с позиции нейроурологии.

Литература

1. *Урофлоуметрия / Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. М.: Печатный город, 2004. 220 с.*
2. *Behr-Roussel D., Gorny D., Mevel K. et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of ta-chyphylaxis // European Urology. 2005. Vol. 47, No. 1. P. 87–91.*
3. *Eardley I. Optimisation of PDE5 inhibitor therapy in men with erectile dysfunc-tion: converting "non-responders" into "responders" // European urology. 2006. Vol. 50, No. 1. P. 31–33.*
4. *El-Sakka A.I. Lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunc-tion: is there a vascular association? // European Urology. 2005. Vol. 48, No. 2. P. 319–325.*
5. *Hoesl C.E., Woll E.M., Burkart M., Altwein J.E. Erectile dysfunction is preva-lent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome // European Urology. 2005. Vol. 47, No. 4. P. 511–517.*
6. *Kaplan S.A., Gonzalez R., Ogiste J., Te A.E. Combination of an α1-blocker, al-fuzosin and a PDE5 inhibitor, sildenafil citrate, is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction // European Urol-ogy Supplements. 2006. Vol. 5, No. 2. P. 197–197.*
7. *Mirone V., Costa P., Damber J.–E. et al. An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries // European Urology. 2005. Vol. 47, No. 6. P. 846–854.*
8. *Montorsi F., Briganti A., Saloni A. et al. Can Phosphodiesterase type 5 inhibitor cure erectile dysfunction? // European urology. – 2006. – Vol. 49, No. 6. P. 979–986.*
9. *Ng C.F., Wong Y.F., Wong H.M. et al. A prospective randomised crossover trial on the effect of vardenafil 10mg on blood pressure in patients with erectile dys-function who receive concomitant doxazosin gits for the treatment of benign prostatic hyperplasia // European Urology Supplements. 2008. Vol. 7, No. 2. P. 160.*
10. *Umul M., Altay B., Bademkiran F. et al. Evaluating the relationship between lower urinary tract symptoms associated with bening proststic hyperplasia and erectile dysfunction: role of autonomic hyperactivity // European Urology Sup-plements. 2008. Vol. 7, No. 3. P. 160.*
11. *Zlotta A.R., Teillac P., Raynaud J.P., Schulman C.C. Evaluation of male sexual function in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), tamsulosin or finasteride // European Urology. 2005. Vol. 48, No. 2. P. 269–276.*

Поступила в редакцию 02.08.2010.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

В.В. Данилов, А.В. Васильченко, Т.И. Данилова, В.В. Данилов, С.В. Беседин

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), Отделенческая больница на станции Владивосток ОАО РЖД (690063 г. Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25)

Наблюдали 28 мужчин в возрасте от 31 года до 67 лет, имевших эректильную дисфункцию и расстройства мочеиспускания. Исследовался гормональный фон, проводилась домашняя урофлоуметрия с оценка симптомов по шкалам IPSS, МИЭФ-5, QOL. Назначались ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил цитрат) на 6 недель в виде монотерапии (по 25 мг ежедневно вечером), затем проводилось длительное лечение α1-адреноблокаторами. Отмечено не только восстановление эректильной функции, но и существенная редукция расстройств мочеиспускания во всех наблюдениях. Получены данные, указывающие на возможность применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для устранения эректильной дисфункции и одновременной коррекции дисфункции мочеиспускания.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, расстройства мочеиспускания, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, домашняя урофлоуметрия.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК

СОСТОЯНИЕ НИТРОКСИДПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.Ф. Романченко, А.В. Тыртышникова, Ю.А. Фрейман, И.В. Дюйзен, Е.В. Елисеева

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: нефрогенная гипертензия, почки, нитроксидсинтаза, гипотензивные препараты.

В эксперименте на 77 крысах изучено значение нитроксидергического механизма в реализации фармакологических эффектов гипотензивных препаратов (фуросемида, клонидина, дибазола) в условиях нефрогенной артериальной гипертензии. Гипертензию моделировали путем введения 0,1 мл 10% раствора формалина в передний полюс правой и левой почек. Проведено гистохимическое исследование активности NADPH-диафоразы в различных отделах нефрона почки. Установлена динамика активности фермента на фоне коррекции экспериментальной нефрогенной гипертензии. Показано, что артериальная гипертензия сопровождается реакцией со стороны нитроксидергической системы почки, а использование гипотензивных препаратов сопровождается динамическим и дифференцированным изменением активности синтеза оксида азота во всех почечных структурах.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных нефрологических синдромов, который может возникнуть на любом этапе почечного заболевания [1]. По современным представлениям, связь между заболеваниями почек и АГ можно представить в виде порочного круга, в котором почки являются одновременно и причиной АГ, и ее органом-мишенью [6]. Большое значение в патогенезе АГ отводится гемодинамическим нарушениям, сопровождающимся ишемией почечной ткани с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержкой натрия и воды [7]. Одновременно возникает атрофия интерстициальной ткани почек, где вырабатываются депрессорные вещества: простагландины, кинины и оксид азота. Вазомоторные, нейромодуляторные и гуморальные эффекты нитроксида, продуцируемого различными отделами нефрона и интерстициальными элементами, определяют значение данного соединения в почках как важного компонента, согласующего функциональную активность почки с уровнем ее кровенаполнения. Доказано значение оксида азота в регуляции почечного кровотока, экскреторной функции почек, водно-солевом обмене, тубулогломерулярном балансе [3].

При эссенциальной или при вторичной патологии почек наблюдается резкое снижение синтеза всех вазодепрессорных молекул [8]. Это приводит к развитию АГ и ремоделированию сердечно-сосудистой системы. Повышение синтеза оксида азота создает необходимый противовес различным прессорным веществам, таким как эндотелин-1, атриальный натрийуретический фактор, ангиотензин-2, вазопрессин и альдостерон, уровень которых при АГ повышается [10, 14].

При исследовании почечных механизмов повышения артериального давления (АД) часто используются различные варианты экспериментальной ренопривной АГ, формируемой путем удаления 5/6 почечной паренхимы, окклюзии почечного кровотока или за счет химического разрушения большого объема почечной ткани. Во всех известных моделях нарушения функционирования паренхимы почек и активности ренальной гемоциркуляции сопровождаются активацией прессорной и снижением депрессорной гормональной активности почечного эндокринного аппарата [13].

Воздействие на нитроксидерническую функцию почек рассматривается как важная терапевтическая мишень комплексной терапии АГ. Однако до настоящего времени сведения об нитроксидмодулирующих свойствах большинства гипотензивных препаратов остаются весьма фрагментарными. Мы изучали влияние некоторых гипотензивных препаратов (фуросемида, клонидина, дибазола) на нитроксидергическую активность почек при экспериментальной нефрогенной гипертензии.

Материал и методы. Исследование выполнено на 77 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г, разделенных на пять групп. Всем животным формировалась модель экспериментальной нефрогенной гипертензии путем введения 0,1 мл 10% раствора формалина в передний полюс правой и левой почек [9]. Преимуществом модели являются простота выполнения и то, что она вызывает постепенное повышение АД, приводящее к структурным и функциональным изменениям органов-мишеней вследствие активации прессорной и инактивации депрессорной гормональной активности. Измерение АД проводили ежедневно в утренние часы с помощью устройства для неинвазивного мониторинга Medlab-U/4c 501.

В 1-ю группу были включены 18 животных с моделью АГ, не получавшие лекарственной терапии. Во 2–4-ю группы вошли по 18 крыс, которым, начиная с 28 дня после операции, ежедневно вводили антигипертензивные препараты:

2-я группа – внутрибрюшинно петлевой диуретик (фуросемид) из расчета 1 мг/кг;

3-я группа – внутримышечно препарат центрального действия (клонидин) из расчета 0,01 мг/кг;

Романченко Елена Филипповна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ППС ВГМУ; e-mail: e_f_romanch2005@mail.ru

4-я группа – внутримышечно спазмолитик (дибазол) из расчета 0,1 мг/кг.

Систолическое АД у крыс 1-й группы до операции составляло 120,0±3,7 мм рт. ст., через 2 недели – 156,0±2,7 мм рт. ст., через 4 недели – 181,0±5,2 мм рт. ст. АД сохранялось на высоком уровне до 6-й недели эксперимента. При использовании гипотензивных препаратов через 4 недели терапии показатели АД в среднем снижались до 128,0±3,4 мм рт. ст.

Животных 2–4-й экспериментальных групп выводили из эксперимента на 7, 14, 28 и 42-е сутки после начала фармакологической коррекции АД, эвтаназию животных 1-й группы проводили на 7, 14, 28 и 42-е сутки после операции. В качестве контроля использовались 5 ложнооперированных крыс, которым в почки вводили физиологический раствор (5-я группа).

Изучение распределения и активности нитроксидсинтазы (NOS) проводилось на серийных срезах почек с помощью метода Hope и Vincent (1989) на NADPH-диафоразу. Материал в течение 4 часов фиксировали в охлажденном, приготовленном на 0,1М фосфатном буфере (pH 7,4), 4% растворе параформальдегида, затем сутки промывали при той же температуре в 30% забуферном растворе сахарозы. Из замороженных в криостате образцов изготавливали срезы, которые помещали в следующую среду: 50Мм трис-буфер (pH 8,0), 1 мМ NADPH (Sigma, США), 0,5 мМ нитросинего тетразолия (Sigma, США) и 0,2% тритоне X-100 (ISN, США). Инкубацию проводили в течение 30 мин при температуре 37°С, после чего срезы ополаскивали в дистиллированной воде, обезвоживали и заключали в бальзам. Количественную оценку плотности преципитата проводили с использованием видео-компьютерной системы, смонтированной на микроденситометре Janaval (Германия). Цифровую обработку изображения проводили с помощью программ Adobe Photoshop и Microsoft Excel 97. Активность фермента выражали в условных единицах оптической плотности (ЕОП). Обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики в пакете прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc.

Результаты исследования. Нефроциты канальцевого аппарата почек, эпителий мозговых трубочек и элементы клубочков почек маркировались на NADPH-диафоразу. У здоровых животных (5-я группа) эпителий проксимальных канальцев окрашивался дифомазаном в темный сине-фиолетовый цвет за счет крупных гранул оптической плотностью 29,3±2,3 единицы. Эпителий дистальных канальцев и низкий кубический эпителий собирательных трубочек имели активность фермента 46,7±2,2 ЕОП. Сосудистый клубочек почечного тельца демонстрировал наиболее низкую активность и при гистохимической реакции приобретал сиреневый цвет с единичными глыбками голубого цвета (32,2±2,9 ЕОП).

На 2-й неделе экспериментальной гипертензии в эпителиоцитах проксимальных канальцев наблюдалось повышение активности NADPH-диафоразы в 1,3 раза по сравнению с крысами контрольной группы (29,27±2,3 ЕОП). К концу 6-й недели мы наблюдали последовательный спад показателей активности фермента в 1,8 раза – до 16,4±5,4 ЕОП, что было значимо ниже контрольных показателей.

В эпителии дистальных канальцев на 2-й неделе нефрогенной АГ отмечалось снижение активности NADPH-диафоразы в 1,2 раза (56,5±4,1 ЕОП). В дальнейшем, к исходу 4-й недели, активность фермента постепенно возрастала, а к концу 6-й недели наблюдался последовательный статистически значимый спад – в 1,2 раза ниже контроля (45,9±2,9 ЕОП). В собирательных трубочках в течение 4 недель эксперимента активность NADPH-диафоразы увеличилась по сравнению с контрольными показателями в 1,2 раза, а к исходу 6-й недели снизилась.

В сосудистом клубочке почечного тельца в течение 4 недель эксперимента показатели активности фермента достигли своего максимального значения и составили 57,2±4,5 ЕОП, что почти вдвое выше контрольных показателей. В последующем происходило постепенное снижение энзиматической активности.

Использование гипотензивных препаратов изменяло динамику активности NADPH-диафоразы во всех структурах почки.

Введение фуросемида сопровождалось динамическим и селективным изменением активности NADPH-диафоразы. В эпителии проксимальных канальцев на протяжении 2 недель эксперимента активность фермента в среднем составила 28,7±2,5 ЕОП, а к концу 4-й недели наблюдалось ее увеличение до 44,3±2,2 ЕОП. На 6-й неделе введения препарата активность фермента приблизилась к контрольным показателям (рис. 1, а). В эпителиоцитах дистальных канальцев на протяжении 4 недель фармакологической коррекции АГ происходило постепенное увеличение активности энзима до контрольных значений, и только лишь к исходу 6-й недели наблюдалось ее снижение. Аналогичная динамика активности энзима наблюдалась в клубочке. В мозговом веществе собирательных трубочек отмечалась тенденция к увеличению уровня NADPH-диафоразы на протяжении всего эксперимента. К концу 6-й недели показатели активности энзима приблизились к контрольным значениям.

У животных, получавших клонидин, в эпителии проксимальных канальцев в течение 4 недель отмечалось последовательное увеличение плотности преципитата, и лишь к концу 6-й недели активность фермента незначительно снижалась. В эпителии дистальных канальцев отмечались аналогичные изменения (рис. 1, б). В собирательных трубочках в течение 4 недель фармакологической коррекции АГ происходило повышение активности фермента до 56,0±3,8 ЕОП, а к концу 6-й недели отмечался ее спад (рис. 1, в). В почечном клубочке мы установили высокую активность фермента на протяжении 4 недель применения клонидина (56,0±3,8 ЕОП), в то время как по окончании 6-й недели активность энзима значимо снизилась (до 43,5±4,1 ЕОП).

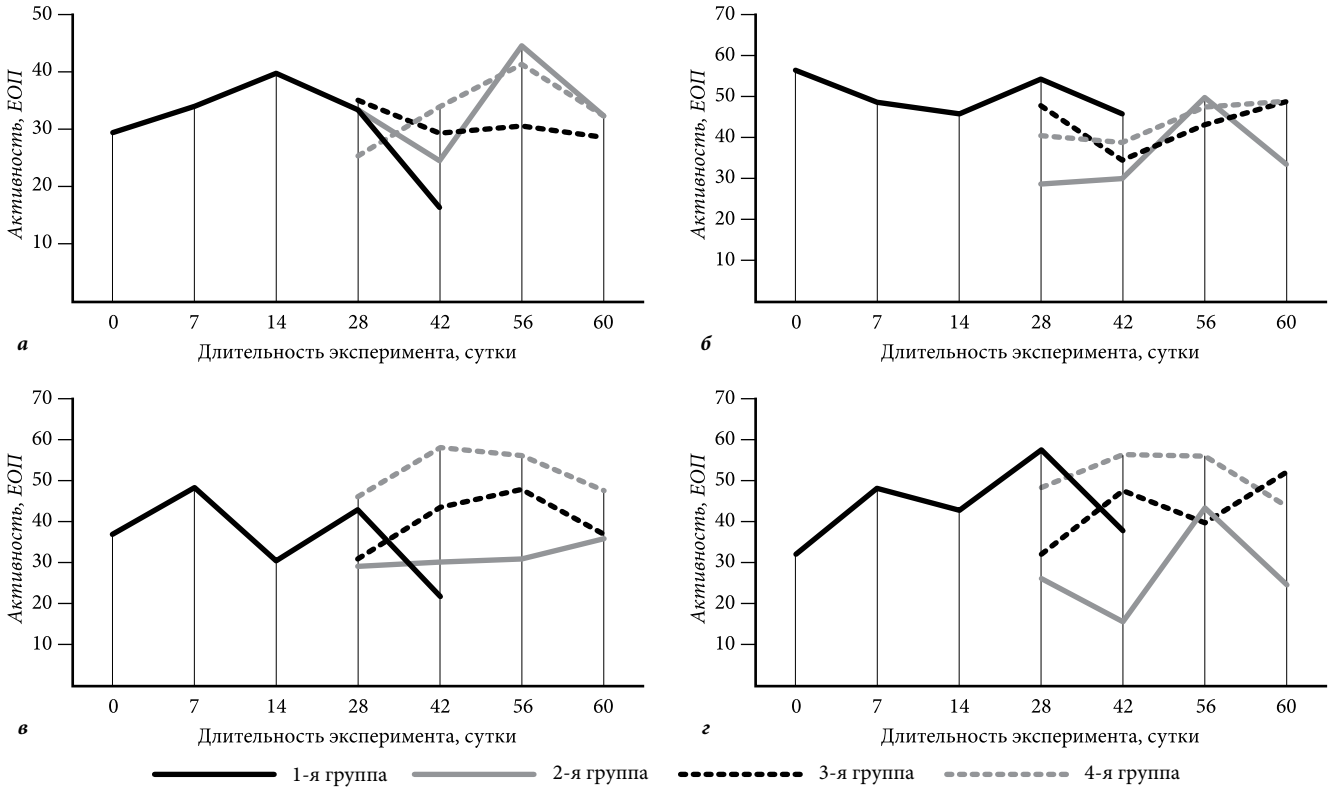

Рис. 1. Динамика активности NADPH-диафоразы в почках в норме, при экспериментальной гипертензии и коррекции гипотензивными препаратами:

а – проксимальных канальцах; б – в дистальных канальцах; в – в собирательных трубочках; г – в клубочках.

При введении дибазола в эпителиоцитах проксимальных канальцев в течение всего эксперимента показатели активности фермента оставались в пределах контрольных значений. В эпителиоцитах дистальных канальцев происходило последовательное увеличение показателей активности NADPH-диафоразы, достигавшей контрольных значений на протяжении 6 недель коррекции. В почечном клубочке в течение 6 недель наблюдался рост показателей активности энзима в 1,5 раза по сравнению с контрольными значениями (рис. 1, г). В собирательных трубочках в течение 4 недель приема дибазола показатели активности NADPH-диафоразы нарастали до 47,9±4,3 ЕОП, и к 6-й неделе эксперимента достигали контрольных значений.

Таким образом, эксперимент наглядно продемонстрировал, что система синтеза оксида азота в различных функциональных отделах почки динамично изменялась при развитии АГ и дифференцированно реагировала на использование различных антигипертензивных препаратов.

Обсуждение полученных данных. Доказано, что оксид азота играет важную роль в функционировании почек – регуляции водно-солевого обмена и почечной гемодинамики, синтезе вазоактивных веществ. Нарушение синтеза оксида азота в различных отделах почки неизменно приводит к существенным изменениям водно-солевого обмена и уровня системного АД [7]. Проксимальные извитые канальцы, как показали данные настоящего исследования, обладают максимальным уровнем активности NADPH-диафоразы (NOS). В этом отделе синтезируется большая часть почечного L-аргинина – субстрата NOS. Ее высокая активность обусловлена функциональными особенностями данного участка канальцевой системы нефрона и напрямую связана с регуляцией таких процессов, как секреция креатинфосфата, активная и облигатная реабсорбция электролитов, воды, некоторых органических веществ, и их транспортом в интерстиций [15]. В эпителии дистальных канальцев, обладающем средним уровнем активности NOS, с участием оксида азота происходит активная и факультативная (альдостеронзависимая) реабсорбция электролитов и пассивная реабсорбция воды, регулируемая антидиуретическим горомоном [2, 5]. Оксид азота, продуцируемый NOS собирательных трубочек, участвует в регуляции натрийуреза и выведении воды. Можно предположить, что увеличение активности NADPH-диафоразы (а, следовательно, и повышенное образование оксида азота в эпителии проксимальных канальцев и собирательных трубочек, которое мы наблюдали у экспериментальных животных в первые 2–4 недели после операции) может носить компенсаторный характер за счет стимуляции натрийуреза и диуреза с целью уменьшения объема циркулирующей крови и снижения АД. Наблюдаемая при развитии АГ активация фермента в клубочках направлена на улучшение реологических свойств крови, поддержание активной вазодилятации и нормальной интракортикальной и медуллярной гемодинамики, а, следовательно, и адекватной ультрафильтрации в условиях АГ. В эндотелии капилляров клубочка, его капсуле

и мезангиальных клетках уровень NADPH-диафораза отражает каталитическую активность различных изоферментов семейства нитроксидсинтаз. Наличие NADPH-диафоразы в эндотелиальных клетках и капсуле клубочка свидетельствует об экспрессии эндотелиальной, а в мезангиальных клетках – индуцибельной изоформы фермента. Известно, что клеточные элементы мезангиума экспрессируют индуцибельную NOS [7]. Поэтому нельзя исключать, что второй пик активности фермента, наблюдавшийся нами в почечных клубочках животных с АГ на 4-й неделе эксперимента, определяется экспрессией индуцибельной NOS.

В эпителии собирательных трубочек на фоне роста АД зарегистрировано уменьшение активности NOS, что свидетельствует о том, что уже на ранних стадиях заболевания создаются предпосылки для нарушения образования оксида азота в объемах, необходимых для адекватного поддержания натрийуреза и выведения воды. Возможно данный процесс напрямую связан с ранним развитием атрофии мозгового слоя. По мере прогрессирования склеротического процесса нитроксидпродуцирующая функция почек значительно страдает. Здесь, наряду с уменьшением образования оксида азота, снижается синтез и других депрессорных веществ – кининов и простагландинов [12].

Начиная с 6-й недели эксперимента, когда у животных устанавливались стабильно высокие показатели АД (181,0±5,2 мм рт. ст.), во всех отделах нефрона мы наблюдали постепенное истощение продукции оксида азота, что связано, по-видимому, с развитием дистрофии в канальцах и склероза в капиллярах клубочков. В развитии последних важную роль играет и сам оксид азота, продуцируемый индуцибельной NOS, активность которой резко повышается при стабилизации АГ и остается на высоком уровне.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии нитроксидмодулирующего компонента в спектре фармакологических эффектов фуросемида, клонидина и дибазола. При их введении изменение активности синтеза оксида азота в почках имеет динамическое течение и неодинаковую направленность в различных сегментах нефрона. Стабильное усиление нитроксидпродуцирующей функции зафиксировано при введении клонидина, который реализует свои эффекты через активацию NADPH-диафоразы в почечных тельцах и собирательных трубочках на всем протяжении эксперимента и в проксимальных канальцах через 4 недели регулярного применения. Вероятно, в основе данного эффекта лежит способность препарата влиять не только на вазомоторные центры продолговатого мозга, но и регулировать активность локальных имидазолиновых рецепторов почечной паренхимы [11]. Повышение уровня нитроксидергической активности в этом случае может способствовать поддержанию активной вазодилятации и приводить к постепенному снижению продукции ренина. Увеличение активности NADPH-диафоразы в почечных клубочках и собирательных трубочках наблюдалось и при использовании дибазола, однако данные эффекты отличались от эффектов клонидина меньшей выраженностью и длительностью. Незначительное повышение активности NOS в проксимальных отделах нефрона, наблюдаемое на 1-й неделе введения дибазола, может вносить определенный вклад в усиление натрийуреза и увеличение диуреза – эффекты, характерные для данного препарата [4]. Наименьшим влиянием на нитроксидпродуцирующую функцию почек обладал фуросемид – лишь на 4-й неделе его применения было зарегистрировано значительное и кратковременное увеличение активности NOS в проксимальных извитых канальцах и почечных клубочках.

Таким образом, развитие экспериментальной АГ сопровождается реакцией со стороны нитроксидергической системы почки, а использование гипотензивных препаратов ведет к динамическим и дифференцированным изменением активности синтеза оксида азота во всех почечных структурах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям РФ (госконтракт № 02.740.11.0450).

Литература

1. *Алмазов В. А., Шварц Е. И., Шляхто Е. В. Артериальная гипертензия // Клиническая фармакология и терапия. 2000. Т. 6, № 1. С. 7–15.*
2. *Вандер А. Физиология почек. СПб.: Питер, 2000. 288 с.*
3. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. нитроксидсинтаза в норме и при патологии различного генеза // Вест. РАМН. 2000. Т.4. С. 30–34.*
4. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония // РМЖ. 2001. № 9. С. 208.*
5. *Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 374 с.*
6. *Кутырина И.М.. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертонии // Нефрология. 2000. Т. 4, № 1. С.112–115.*
7. *Марков Х.М. Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27, № 4. С. 30–43.*
8. *Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. архив. 2005. № 1. С. 82–88.*
9. *Тищенко О.В., Елисеева Е.В., Мотавкин П.А. Значение оксида азота в развитии гипертрофии сердца в условиях экспериментальной почечной гипертензии // Цитология. 2002. Т. 44, № 3. С. 263–269.*
10. *Bosse H., Bachmann S. Immunohistochemically detected protein nitration indicates sites of renal nitric oxide release in Goldblat hypertension // Hypertension. 1997. Vol. 30, No. 4. P. 948–952.*
11. *Esler M. The sympathetic system and hypertension // American Jornal of Hypertension. 2000. Vol. 13, No. 6. P. 99–106.*
12. *Huang A., Palmer L., Hot D. The role of nitric oxide in obstructive nephropathy // J. Urol. 2000. Vol. 163, No. 4. P. 1276–1281.*
13. *Kaplan N.M. Renal parenchymal hypertension // Clinical Hypertension. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. P. 229–318.*
14. *Matsuoka Y., Hughes C. A., Bennet V. Definition of the calmodulin binding domain and sites of phosphorylation by protein kinases A and B // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 25157–25166.*
15. *Maschio G., Oldrizzi L., Marcantoni C. Hypertension and progression of renal disease // J. Nephrol. 2000. Vol. 13. P. 225–227.*

Поступила в редакцию 20.09.2010.

СОСТОЯНИЕ НИТРОКСИДПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.Ф. Романченко, А.В. Тыртышникова, Ю.А. Фрейман, И.В. Дюйзен, Е.В. Елисеева
Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

В эксперименте на 77 крысах изучено значение нитроксидергического механизма в реализации фармакологических эффектов гипотензивных препаратов (фуросемида, клонидина, дибазола) в условиях нефрогенной артериальной гипертензии. Гипертензию моделировали путем введения 0,1 мл 10% раствора формалина в передний полюс правой и левой почек. Проведено гистохимическое исследование активности NADPH-диафоразы в различных отделах нефрона почки. Установлена динамика активности фермента на фоне коррекции экспериментальной нефрогенной гипертензии. Показано, что артериальная гипертензия сопровождается реакцией со стороны нитроксидергической системы почки, а использование гипотензивных препаратов сопровождается динамическим и дифференцированным изменением активности синтеза оксида азота во всех почечных структурах.

Ключевые слова: нефрогенная гипертензия, почки, нитроксидсинтаза, гипотензивные препараты.
Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК

ТАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ БРОНХОПЛЕВРАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ

И.Ф. Слободенюк[1, 2], *А.А. Полежаев*[1], *К.Х. Нехай*[1, 2], *А.Г. Шкуратов*[1, 2], *В.В. Суднищиков*[3], *И.В. Емельянов*[3], *М.Г. Бобырева*[3]

[1] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
[2] Краевая клиническая больница № 2 (690105 г. Владивосток, ул. Русская, 55),
[3] Краевой противотуберкулезный диспансер (690041 г. Владивосток, ул. 15-я, 2)

Ключевые слова: эмпиема, плевра, бронхиальный свищ, лечение.

Проанализированы результаты лечения 51 пациента с бронхоплевральными свищами, осложнившими течение острой (18) и хронической (33) эмпиемы плевры. Консервативное лечение (клапанная бронхоблокация с промыванием и дренированием плевральной полости) оказалось эффективным в 29 случаях. Прооперировано 22 пациента: выполнены плеврэктомия с резекцией легкого (6), плеврэктомия с декортикацией и ушиванием свища (4), плевропульмонэктомия (4), торакостомия (1), трансплевральная окклюзия свища главного бронха аутокожей и синтетической сеткой (2) и лоскутом большого сальника на питающей ножке (3), торакопластика (2). Летальность составила 5,9% (3 случая). Выздоровели и выписаны с улучшением 44 больных.

Проблема лечения эмпиемы плевры по-прежнему сохраняет актуальность и практическую значимость [4, 5, 7, 9, 10]. Особенно тяжелую группу здесь составляют больные с бронхиальными свищами [6]. Актуальность проблемы обусловлена не только высокой частотой осложнения эмпием бронхиальными свищами (от 5 до 38%), но и значительной летальностью (от 5 до 25%) пациентов с данной патологией [1, 2, 4, 8].

Причинами развития эмпиемы плевры являются острые инфекционные деструкции легких, оперативные вмешательства на органах грудной клетки, травма груди и ее осложнения, внелегочные гнойные заболевания [2, 4]. Возникновению эмпиемы плевры способствует изменение этиологической структуры возбудителя с возрастанием частоты высоковирулентных и антибиотико-резистентных штаммов, неблагоприятные экологические и социальные условия, сопутствующая патология, хронический алкоголизм, а так же несовершенство традиционных методов диагностики и лечения [1, 2, 4, 7].

Лечение эмпиемы плевры, осложненной бронхиальными свищами, сложный и длительный процесс, включающий хирургическое пособие и комплекс консервативной терапии [1–3, 6, 7]. Цель настоящей работы – уточнить эффективность различных подходов к лечению эмпиемы плевры и предложить применение наиболее рациональных на наш взгляд методов в соответствии с характером патологии.

Материал и методы. На базе хирургического отделения Краевой клинической больницы № 2 (Владивосток) с 2006 по 2008 г. на стационарном лечении находился 181 пациент в возрасте от 18 до 75 лет с эмпиемой плевры. В 51 случае (47 мужчин и 4 женщины) были диагностированы бронхоплевральные свищи, осложнившие течение острого процесса у 18 и хронического – у 33 больных (табл. 1).

Таблица 1

Этиологические факторы эмпиемы плевры

Вид эмпиемы	Как осложнение заболеваний легких			Послеоперационные		Посттравматические
	Парапневмонические	Метапневмонические	После прорыва абсцесса	После пульмонэктомии	После лоб- и билобэктомии	
Острая	7	4	2	1	1	2
Хроническая	24	3	1	6	–	–
Всего:	31	7	3	7	1	2

Слободенюк Ирина Фаязовна – аспирант кафедры общей хирургии с курсами общего ухода за больными и морской медицины ВГМУ; e-mail: neris_06@mail.ru

Таблица 2

Характер и результаты оперативных вмешательств при эмпиеме плевры, осложненной бронхоплевральными свищами

Вмешательство	Кол-во наблюдений		
	всего	умерших	с неудовлетворительным результатом
Плеврэктомия и резекция	6	–	–
Плеврэктомия с декортикацией	4	–	1
Плевропульмонэктомия	4	1	1
Торакостомия	1	–	1
Торакопластика	2	1	–
Трансплевральная окклюзия свища[1]	2	–	1
Трансстернальная оментобронхопластика	3	–	–

[1] Из минидоступа с применением аутокожи и синтетической сетки.

Все пациенты получали антибактериальную и дезинтоксикационную терапию по общепринятым методикам. Дренирование плевральной полости проводилось под ультразвуковым контролем по данным полипозиционной рентгеноскопии с целью эффективной эвакуации экссудата с последующим проточным или фракционным промыванием полости растворами гипохлорита натрия или озонированного хлорида натрия. В нашей клинике, начиная с 2008 г., для создания в плевральной полости вакуума, необходимого для расправления легкого и адекватной санации под местной анестезией через фибробронхоскоп выполняется клапанная блокада свищенесущего бронха путем установки обратного бронхиального клапана Medlung. Бронхоблокация была выполнена в 7 случаях при острой и в 11 – при хронической эмпиеме плевры.

Выбор метода оперативного лечения зависел от фазы заболевания, характера и размера бронхиального свища. Оперировано 22 пациента, выполнялись плеврэктомия и декортикация легкого, плеврэктомия с резекцией легкого, плевропульмонэктомия, торакостомия, а также операции на культе бронха (табл. 2).

Эффективность лечения оценивали по динамике клинической картины, характеру рентгенологических изменений, данным бронхоскопии, наличию послеоперационных осложнений, уровню летальности.

Результаты исследования. За 2006–2008 гг., по данным хирургического отделения Краевой клинической больницы № 2, частота осложнений эмпиемы плевры бронхоплевральными свищами составила 28,2% Консервативные методы лечения, включавшие мероприятия общего и местного характера, позволили добиться положительного эффекта в 29 случаях. Из них в 22 наступило полное излечение: закрытие полости эмпиемы и ликвидация бронхиального свища, у 7 пациентов сохранялась небольших размеров сухая остаточная полость без видимых признаков бронхоплеврального свища.

После оперативного лечения хорошие результаты, под которыми понимали достижение полного клинического эффекта (закрытие полости и ликвидация бронхиального свища), зарегистрированы в 10 случаях. Удовлетворительные результаты (уменьшение размеров бронхиального свища и полости эмпиемы) достигнуты у 6 больных. В 4 случаях сохранялась остаточная полость с бронхиальным свищом (неудовлетворительные результаты).

Умерли 3 больных (летальность – 5,9%). Один пациент погиб до операции (в течение первой недели пребывания в стационаре) вследствие запущенности заболевания, выраженной деструкции легочной ткани и тяжелой интоксикации с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. В послеоперационном периоде один больной умер от инфаркта миокарда на 1-е сутки после пульмонэктомии, второй – на 14-е сутки от легочно-сердечной недостаточности после торакопластики по поводу хронической тотальной эмпиемы, осложнившей пульмонэктомию при раке легкого. В целом выздоровели и были выписаны с улучшением 44 человека (86%).

Обсуждение полученных данных. На нашем материале бронхоплевральные свищи осложняли почти каждый третий случай (28,2%) эмпиемы плевры. Заболевание преимущественно протекало как хронический процесс, возникший в исходе деструктивной пневмонии (80%). Второе место в этиологической структуре данной патологии занимали оперативные вмешательства на легких (15,7%). По данным разных авторов, после пневмонэктомии эмпиема плевры возникает в 5–12%, а после резекции легкого – в 0,5–3% случаев [3, 4, 8].

Лечение эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральными свищами, представляет сложную проблему [1, 3, 6]. На собственном материале оно начиналось с консервативных методов, хотя, по данным ряда авторов, консервативная тактика здесь является малоэффективной и имеет ограниченное применение [4, 5]. Метод временной окклюзии свищевого бронха клапаном Medlung наряду с комплексным общим лечением позволил нам добиться хороших и удовлетворительных результатов у всех пациентов с острой и у 9 пациентов с хронической эмпиемой плевры.

У 22 больных хронической эмпиемой плевры, осложненной бронхоплевральными свищами, выполнены разного рода оперативные вмешательства после предварительной санации плевральной полости. В наших наблюдениях чаще применялись резекционно-восстановительные операции типа плеврологб- и билобэктомии. Успех указанных вмешательств во многом зависит от тщательности общей подготовки больных с коррекцией нарушений белкового обмена, от эффективной санации плевральной полости в предоперационном периоде и антисептических мероприятий во время операции. Использование методов

внутривенной и полостной озонотерапии позволяет в более ранние сроки максимально эффективно санировать воспалительный очаг, устранить симптомы интоксикации.

Оптимальным вариантом хирургического лечения хронической эмпиемы являются восстановительная операция [9]. Подобное вмешательство в виде плеврэктомии и декортикации легкого в сочетании с ушиванием свищей выполнено нами в 4 случаях. Преимущества декортикации состоят в том, что одновременно с ликвидацией воспалительного очага легкое высвобождается из шварт, расправляется и восстанавливает свои функции. Эта операция оказалась эффективной у 3 больных. У 1 пациента попытка подобного вмешательства закончилась рецидивом эмпиемы и бронхиального свища.

При выраженных деструктивных изменениях в легком и отсутствии сомнений в нежизнеспособности последнего выполнялись плевропульмонэктомии. Данный тип вмешательств весьма травматичен и сопряжен с высоким риском развития осложнений, которые возникли у 2 из 4 наших больных. У 1 пациента они закончились летально. У 1 больного с хронической эмпиемой плевры после пульмонэктомии, осложнившейся флегмоной грудной стенки, была выполнена торакостомия. В результате сформировался бронхоплевроторакальный свищ.

Торакопластика для лечения хронической эмпиемы остаточной полости после пневмонэктомии проведена двум больным. Один из них умер. В настоящее время показания к таким операциям ограничиваются теми случаями, когда имеются эмпиема и бронхиальный свищ, однако короткая или полностью отсутствующая культя главного бронха не позволяют выполнить пластическую операцию любым известным способом, а также когда имеются эпителизированные стенки остаточной плевральной полости, препятствующие формированию фиброторакса.

Лечение хронической эмпиемы плевры с бронхиальным свищом после пневмонэктомии всегда является наиболее сложной проблемой [1, 6]. Существуют две основные группы методов хирургического лечения свищей главных бронхов: 1) пластические операции на культе главного бронха, проводимые через инфицированную остаточную плевральную полость; 2) операции на культе главного бронха через неинфицированные ткани средостения из трансстернального или контралатерального доступа. У 2 больных с ранней несостоятельностью швов бронха была выполнена повторная операция – трансплевральная окклюзия свища главного бронха аутокожей и синтетической сеткой из минидоступа с видеоподдержкой. После вмешательства проводилось аспирационно-промывное лечение эмпиемы плевры и комплексная бронхологическая санация. Послеоперационный период протекал без осложнений. Клинических данных за рецидив свища не было. Однако, при контрольной бронхофиброскопии перед выпиской из клиники на 20-е сутки после повторной операции в одном случае было выявлено небольшое расхождение стенок культи бронха (до 0,2 см).

У 3 человек повторные операции с использованием оментобронхопластики были проведены в поздний срок – более 3 месяцев с момента возникновения бронхиального свища. Им была выполнена трансстернальная трансперикардиальная окклюзия правого главного бронха с оментобронхопластикой. У 1 больного свищ рецидивировал, но в течение месяца закрылся грануляционной тканью со стороны большого сальника. Еще у 2 больных послеоперационный период протекал без осложнений.

В целом результаты оперативного лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральными свищами, оказались удовлетворительными: выздоровление или улучшение наступило в этой группе у 72,7% пациентов. В группе с бронхоплевральными свищами и эмпиемой плевры после пульмонэктомии и хирургического лечения выписаны в удовлетворительном состоянии 75% больных.

Выводы

1. Выбор тактики лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральными свищами, зависит от различных факторов, но определяющими следует считать фазу эмпиемы, характер и размеры бронхиального свища. Комплексное консервативное лечение может быть эффективным в случае острой эмпиемы с периферическими бронхиальными свищами.

2. Клапанная бронхоблокация является эффективным малоинвазивным методом лечения бронхиальных свищей и сопутствующей эмпиемы плевры, который может быть применен вне зависимости от тяжести состояния пациента и сроков развития осложнения. Метод позволяет ликвидировать бронхоплевральный свищ, что создает благоприятные условия для успешного лечения эмпиемы плевры, полного расправления легкого и позволяет обойтись без повторного оперативного вмешательства.

3. Показания к операции возникают при неэффективности комплексного консервативного лечения в течение 3 недель в случае острой эмпиемы плевры, а также при наличии послеоперационной эмпиемы плевры после пневмонэктомии со свищом главного бронха размером более 0,4 см.

4. Ведущее место в лечении хронической постпневмонической эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральными свищами, занимают резекционно-восстановительные операции типа плевролоб-, билобэктомии. При единичных периферических бронхиальных свищах оптимальным вариантом вмешательства является восстановительная операция типа плеврэктомии и декортикации в сочетании с ушиванием свищей.

5. При выраженных деструктивных изменения в легком, множественных свищах и наличии вторичных изменений в виде фиброза операцией выбора

должно быть удаление оставшихся отделов легкого по типу пневмонэктомии.

6. Повышению эффективности повторных операций при свищах культи главного бронха способствует укрепление швов бронха лоскутом большого сальника на питающей ножке (оментобронхопластика). Использование сальника не дает абсолютной гарантии от повторной несостоятельности швов, однако, в случае рецидива свища после оментобронхопластики создаются лучшие условия для его заживления за счет быстрого роста грануляций на сальнике в срок от 3 до 4 недель.

Литература

1. *Бисенков Л.Н., Биходжин Р.Ш. Профилактика и лечение первичной несостоятельности культи бронха после пневмонэктомии // Хирургия. 2007. № 1. С. 59–62.*
2. *Бисенков Л.И., Попов В.И., Шалаев С.А. Хирургия острых инфекционных деструкций легких. СПб.: ДЕАН, 2003. 400 с.*
3. *Григорьев Е.Г., Капорский В.И., Аюшинова Н.И. и др. Внутрипросветная оментобронхопластика и миоплевроторакопластика после пневмонэктомии по поводу распространенной гангрены легкого // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2006. № 3. С. 65–68.*
4. *Кабанов А.Н., Ситко Л.А. Эмпиема плевры. Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1985. 203 с.*
5. *Плеханов А.Н., Цыбиков Е.Н., Амгалан Л. Современные методы лечения острой эмпиемы плевры // Хирургия. 2008. № 3. С. 70–73.*
6. *Полежаев А.А., Малышев А.Ф., Кулик В.В. и др. Хирургическое лечение бронхиальных свищей после пневмонэктомии // Хирургия. 1999. № 11. С. 38–39.*
7. *Порханов В.А., Бодая В.Н., Кононенко В.Б. и др. Видеоторакоскопия в лечении эмпиемы плевры // Хирургия. 1999. № 11. С. 40–43.*
8. *Успенский Л.В., Павлов Ю.В., Аблицов Ю.А. и др. Повторные открытые санации плевральной полости у больных с острой тотальной послеоперационной эмпиемой плевры // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1997. № 3. С. 42-44.*
9. *Carey J.A., Hamilton J.R.L., Spencer D.A. et al. Empyema thoracis: a role for open thoracotomy and decortication // Archives of Disease in Childhood. 1998. Vol. 79. P. 510–513.*
10. *Colice G.L., Curtis A., Deslauriers J. et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline // Chest. 2000. Vol. 118. P. 1158–1171.*

Поступила в редакцию 01.03.2010.

ТАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ БРОНХОПЛЕВРАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ

И.Ф. Слободенюк, А.А. Полежаев, К.Х. Нехай, А.Г. Шкуратов, В.В. Суднищиков, И.В. Емельянов, М.Г. Бобырева

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), 2 Краевая клиническая больница № 2 (690105 г. Владивосток, ул. Русская, 55), 3 Краевой противотуберкулезный диспансер (690041 г. Владивосток, ул. 15-я, 2)

Проанализированы результаты лечения 51 пациента с бронхоплевральными свищами, осложнившими течение острой (18) и хронической (33) эмпиемы плевры. Консервативное лечение (клапанная бронхоблокация с промыванием и дренированием плевральной полости) оказалось эффективным в 29 случаях. Прооперировано 22 пациента: выполнены плеврэктомия с резекцией легкого (6), плеврэктомия с декортикацией и ушиванием свища (4), плевропульмонэктомия (4), торакостомия (1), трансплевральная окклюзия свища главного бронха аутокожей и синтетической сеткой (2) и лоскутом большого сальника на питающей ножке (3), торакопластика (2). Летальность составила 5,9% (3 случая). Выздоровели и выписаны с улучшением 44 больных.

Ключевые слова: эмпиема, плевра, бронхиальный свищ, лечение.
Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КОРНЕВИЩ АИРА БОЛОТНОГО

М.Г. Данилец[1], Ю.П. Бельский[1], Н.В. Бельская[1], Е.С. Трофимова[1], Е.Г. Учасова[1], А.А. Лигачева[1], К.А. Лопатина[1], Е.А. Сафонова[1], А.М. Гурьев[2], М.В. Белоусов[2], Р.Р. Ахмеджанов[2], М.С. Юсубов[2], В.И. Агафонов[1]

[1] НИИ фармакологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (634028 г. Томск, пр-т Ленина, 3),
[2] Сибирский государственный медицинский университет (634050 г. Томск, Московский тракт, 2)

Ключевые слова: полисахариды, интерлейкины, Т-хелперный ответ, индуцированное воспаление.

Изучено действие водорастворимых полисахаридов, выделенных из корневищ аира болотного (ВРПС-А), на функциональное состояние лимфоцитов мышей с перевиваемой карциномой легких Льюис при изолированном введении и в сочетании с циклофосфаном в тесте нейтрализации опухолевых клеток Винна. Оценено влияние ВРПС-А на интенсивность локальной воспалительной реакции, а также на активность макрофагов интактных животных *in vitro*. После курсового введения ВРПС-А клетки лимфоузлов тормозили рост и метастазирование опухоли. ВРПС-А вызывали значительное усиление воспаления, индуцированного Т-хелперами 1-го типа, и подавляли воспаление, индуцированное Т-хелперами 2-го типа. При действии ВРПС-А *in vitro* на макрофаги наблюдалось 5-кратное увеличение продукции интерлейкина-12, при этом выработка интерлейкина-10 не изменялась. Авторы заключают, что ВРПС-А замедляют рост опухоли и метастазирование за счет активации макрофагов фенотипа М1 и переключения воспаления в сторону иммунного Т-хелперного 1-го типа ответа.

Частота онкологических заболеваний неуклонно увеличивается: за последние 30 лет XX века их ежегодный статистически значимый прирост в странах Европы даже у детей в возрасте 1–14 лет составил 1%, а у подростков 15–19 лет – 1,5% [14]. В связи с этим становится актуальным усовершенствование имеющихся и разработка новых способов лечения онкологической болезни. Поскольку химиотерапия остается одним из основных методов воздействия на опухоль, то поиск средств, обладающих способностью не только усиливать эффект цитостатиков, но и существенно

Бельская Наталия Витальевна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии НИИ фармакологии СО РАМН; e-mail: natalybelska@yandex.ru

снижать их токсичность, является актуальной задачей. Известно, что полисахариды растительного происхождения проявляют широкую гамму фармакологических эффектов, в число которых входят регуляция функций иммунной и эндокринной систем, сорбция токсинов, нормализация липидного обмена и противоопухолевая активность [8]. Ранее было показано, что курсовое введение водорастворимых полисахаридов корневища аира болотного (ВРПС-А) приводило к угнетению роста первичного опухолевого узла и угнетало процесс диссеминации опухоли, повышало эффективность циклофосфана у мышей с карциномой легких Льюис (КЛЛ) [4].

Известно, что опухолевый рост сопровождается подавлением Т-хелперного ответа 1-го типа и развитием Т-хелперного ответа 2-го типа, для которого характерна гиперпродукция Т-лимфоцитами трансформирующего фактора роста-β и интерлейкина-(ИЛ)-10 [13]. В свою очередь, макрофаги под действием цитокинов Т-хелперов также поляризуются в клетки фенотипа М1 или М2, приобретая воспалительные или противовоспалительные свойства и способность поддерживать Т-хелперные реакции 1-го и 2-го типов соответственно [10, 11]. Показано, что отличительной чертой клеток М1 является высокая продукция оксида азота и ИЛ-12, в то время как для клеток с фенотипом М2 свойственна повышенная экспрессия аргиназы и выработка ИЛ-10 [9, 10]. При бластомогенезе макрофаги приобретают фенотип М2: не проявляют противоопухолевой активности, не вырабатывают токсических медиаторов, усиливают ангиогенез, способствуют опухолевой прогрессии и метастазированию [9]. Преобладание статуса М2 у макрофагов при злокачественных новообразованиях коррелирует с супрессией противоопухолевых Т- и NK-клеток и является неблагоприятным прогностическим признаком [6, 7].

Исходя из изложенного выше, целью данной работы стала оценка изменений функционального состояния лимфоцитов и макрофагов под влиянием ВРПС-А у интактных животных и мышей с перевиваемой опухолью после лечения цитостатиком.

Материал и методы. Эксперименты проведены на мышах линий C57Bl/6 и BALb/c (возраст 8–10 недель), полученных из питомника НИИ фармакологии СО РАМН. Животные соответствовали 1-й категории качества согласно сертификату, содержались в неполной барьерной системе, имели постоянный доступ к стерилизованному гранулированному корму и кипяченой питьевой воде, подкисленной соляной кислотой до pH 4–4,5. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». До начала исследования мыши выдерживались в течение недели в условиях вивария. Животные умерщвлялись методом декапитации под эфирным наркозом.

ВРПС-А были выделены фракционным методом из фармакопейного сырья на кафедре химии СибГМУ [5]. Для изучения механизма их действия на опухоль проведена оценка активности клеток лимфоузлов в тесте нейтрализации опухолевых клеток Винна [15] после лечения мышей с КЛЛ ВРПС-А при изолированном введении и в сочетании с циклофосфаном. В качестве доноров лимфоидных клеток использовали мышей-самок линии C57Bl/6 с КЛЛ, у которых по окончании курса лечения ВРПС-А (50 мг/кг 10-кратно внутрибрюшинно) и введения циклофосфана (125 мг/кг однократно внутрибрюшинно) выделяли подмышечные лимфоузлы, гомогенизировали их и смешивали с клетками карциномы в соотношении 10:1000 000. Полученную суспензию трансплантировали реципиентам – самкам линии C57Bl/6. Активность клеток по их способности тормозить рост и метастазирование опухоли оценивали на 26-е сутки после трансплантации.

Действие ВРПС-А оценивали в адаптивной Т-хелперной 1-го или 2-го типа зависимой локальной воспалительной реакции [1]. Для этого интактным мышам линии BALb/c в подушечки задних лап («контрольные») вводили смесь сингенных спленоцитов (по 5×10^7), полученных от иммунизированных БЦЖ или овальбумином животных, в смеси с соответствующим антигеном (по 20 мкг вакцины БЦЖ или овальбумина), а в «опытные лапы» кроме этого вводили также ВРПС-А (по 20 мкг). В предварительных экспериментах мы установили, что данная доза ВРПС-А не вызывала отека при введении интактным мышам. Воспалительный ответ оценивали через 24 часа по массе лап. Индекс реакции в процентах рассчитывали по формуле:

$$ИР=100\times(О–К)/К,$$

где *О* и *К* – масса соответственно «опытной» и «контрольной» лап. Спленоциты для индукции Т-хелперзависимого отека получали на 7-е сутки после третьей иммунизации БЦЖ: по 100 мкг вакцины (предприятие по производству бакпрепаратов НИИЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи РАМН) в 0,1 мл адъюванта Фрейнда (Difco) или овальбумина (по 100 мкг с 5 мг гидроокиси алюминия, Sigma).

Макрофаги получали из перитонеальной жидкости в асептических условиях, для чего мышей линии BALb/c забивали, брюшную полость промывали ледяным изотоническим раствором хлорида натрия. Полученные клетки трижды отмывали, ресуспендировали в культуральной среде RPMI 1640 (Sigma) и помещали в пластиковые чашки Петри (Costar). После культивирования клеточной суспензии в течение 2 часов в атмосфере с 5% CO_2 и абсолютной влажности собирали только прилипшие к пластику клетки и оценивали их жизнеспособность. Полученные таким образом макрофаги в концентрации $2,5\times10^6$/мл помещали в 96-луночные планшеты (Costar), добавляли липополисахарид *Escherichia coli* (серотип O111:B4, Sigma) и культивировали в указанных выше условиях 2 суток. Затем собирали супернатанты и определяли в них содержание ИЛ-12 и ИЛ-10 твердофазным иммуноферментным анализом с помощью тест-систем (R&D Systems) согласно прилагаемым протоколам.

Таблица 1

Функциональная активность клеток лимфоузлов мышей линии C57Bl/6 с КЛЛ после введения циклофосфана (ЦФ) и ВРПС-А

Группа (кол-во животных)	Масса опухоли, г	Кол-во метастазов на мышь, абс.	Площадь метастазов на мышь, мм^2
1. Контроль (9)	5,55±0,22	32,8±5,2	121,3±41,0
2. Опухоль + клетки л/у интактных мышей (10)	5,70±0,15	28,1±3,1[1]	105,4±23,5
3. Опухоль + клетки л/у нелеченых мышей с КЛЛ (9)	5,70±0,36	46,8±8,2	177,5±46,0
4. Опухоль + клетки л/у мышей с КЛЛ, леченных ЦФ (9)	6,47±0,30[1]	35,3±2,6	171,2±17,6
5. Опухоль + клетки л/у мышей с КЛЛ, леченных ВРПС-А (10)	4,50±0,51[1]	28,7±4,7[1]	113,9±26,0
6. Опухоль + клетки л/у мышей с КЛЛ, леченных ЦФ и ВРПС-А (10)	4,03±0,40[1, 2]	27,3±2,6[1]	52,6±12,6[1, 2]

[1] Разница с 3-й группой статистически значима. [2] Разница с 4-й группой статистически значима.

Статистическую обработку проводили с применением t-критерия Стьюдента, непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни и точного теста Фишера.

Результаты исследования. При трансплантации КЛЛ совместно с клетками лимфоузлов мышей, получавших ВРПС-А, отмечалось снижение массы опухолевого узла в 1,3 раза относительно показателя у животных, которым перевивали опухоль с клетками лимфоузлов нелеченых мышей. Клетки лимфоузлов мышей, леченных ВРПС-А, тормозили диссеминацию опухоли, что выражалось в снижении числа метастазов в легких в 1,6 раза по сравнению с этим показателем в группе животных, которым опухоль перевивали совместно с клетками лимфоузлов нелеченых мышей. Под влиянием цитостатика наблюдалось снижение функциональной активности тестируемых клеток: масса опухолевого узла животных, которым были введены клетки лимфоузлов мышей с КЛЛ, подвергшихся воздействию цитостатика, была достоверно больше (на 17%), чем в группе, которой трансплантировали смесь лимфоидных и опухолевых клеток нелеченых мышей (табл. 1).

При комбинированной терапии циклофосфаном и ВРПС-А наблюдалась стимуляция активности клеток лимфатических узлов: после их перевивки совместно с опухолью достоверно снижалась ее масса (в 1,6 раза относительно животных, которым трансплантировали совместно с КЛЛ лимфоидные клетки леченных циклофосфаном мышей). Также уменьшалась площадь метастатического поражения – в 3,3 раза по сравнению с соответствующим контролем. После введения цитостатика клетки лимфоузлов не оказывали влияния на количество метастатических узлов, тогда как лимфоидные клетки мышей после курсового использования ВРПС-А на фоне циклофосфана обладали способностью ингибировать образование метастазов перевитой совместно с ними опухоли (табл. 1).

Исследование влияния ВРПС-А на эффекторную фазу Т-хелперных 1-го и 2-го типа зависимых реакций показало следующее. Введение в подушечку лап интактных мышей спленоцитов иммунизированных животных с соответствующим антигеном приводило к развитию воспалительного отека. В случае реакции, индуцитованной Т-хелперами 1-го типа в присутствии ВРПС-А, наблюдалось двукратное увеличение массы лапы. Напротив, в случае воспаления,

Таблица 2

Влияние ВРПС-А на Т-хелперную (Th) 1-го и 2-го типов индуцированную реакцию у мышей линии BALb/c

Группа	Кол-во наблюдений, %	
	Th1-индуцированная реакция	Th2-индуцированная реакция
Контроль (физ. раствор)	58,00±10,00	16,56±4,05
Опыт (ВРПС-А)	101,67±9,78	1,78±2,20

Примечание: различие между контролем и опытом по каждому типу реакции статистически значима.

Таблица 3

Влияние ВРПС-А на липополисахаридиндуцированную продукцию ИЛ-12 и ИЛ-10 перитонеальными макрофагами

Группа	Концентрация цитокина	
	ИЛ-12, пг/мл	ИЛ-10, мкг/мл
Контроль	4,4±5,1	2,28±0,06
Опыт (ВРПС-А)	23,3±2,7	2,57±0,03

Примечание: различие между контролем и опытом по каждому цитокину статистически значима.

индуцированного Т-хелперами 2-го типа (введением спленоцитов, иммунизированных овальбумином, вместе с овальбумином), ВРПС-А подавляли реакцию почти полностью (табл. 2).

При изучении действия ВРПС-А на продукцию маркерных монокинов М1 и М2 перитонеальными макрофагами интактных мышей обнаружено 5-кратное увеличение вырабатываемого липополисахарид-стимулированными макрофагами ИЛ-12. Продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не изменялась (табл. 3).

Обсуждение полученных данных. Известно, что состояние иммунной системы при опухолевом росте определяется поляризацией Т-хелперов во 2-й тип. Такие лимфоциты поддерживают благоприятные для бластомы условия. Это подтвердили и данные теста Винна: при совместном введении клеток лимфоузлов опухоленосителей с клетками карциномы происходило увеличение количества и площади метастазов. Курсовое применение ВРПС-А вызывало изменение функциональной активности лимфоцитов как изолированно, так и на фоне лечения цитостатиком: клетки лимфоузлов способствовали торможению роста и метастазирования КЛЛ. Таким образом, ВРПС-А изменяли функциональное состояние лимфоцитов в сторону приобретения ими противоопухолевых свойств.

Лимфоциты иммунизированных мышей при введении их вместе с антигеном вызывали развитие воспаления. В присутствии ВРПС-А эти лимфоциты, развивали более выраженную реакцию, чем при введении вместо полисахаридов изотонического раствора NaCl. Напротив, реакция, которую развили лимфоциты мышей, иммунизированных овальбумином, практически полностью подавлялась в присутствии ВРПС-А. Это свидетельствует о том, что ВРПС-А противоположным образом влияют на разные типы иммунологических реакций, способствуя Т-хелперным реакциям 1-го и подавляя Т-хелперные реакции 2-го типа. Это согласуется с данными, полученными ранее на модели Т-хелперного 1-го типа иммунного ответа, индуцированного эритроцитами барана [3]: курсовое введение ВРПС-А приводило к усилению гиперергической реакции замедленного типа и увеличению числа антителообразующих клеток. Кроме того, показано, что курсовое введение ВРПС-А приводило к снижению содержания иммуноглобулинов Е и G1 в сыворотке иммунизированных овальбумином животных [2].

Известно, что преобладание макрофагальных клеток в статусе М2 способствует поддержанию Т-хелперного 2-го типа иммунного ответа, росту опухолевого очага и диссеминации трансформированных клеток [9]. Показано, что полисахариды способны поляризовать макрофаги в М1 фенотип (с выраженными противоопухолевыми свойствами) и поддерживать 1-й тип Т-хелперного иммунного ответа, а также повышать продукцию ИЛ-12 и снижать – ИЛ-10 [12]. При исследовании влияния ВРПС-А *in vitro* на секрецию этих ключевых монокинов было установлено, что липополисахарид-стимулированная продукция ИЛ-10 не изменялась, а продукция ИЛ-12 возрастала. Это согласуется с данными, полученными ранее при изучении влияния ВРПС-А на активность нитроксидсинтазы и аргиназы перитонеальных макрофагов: полисахариды сдвигали баланс нитроксидсинтазы/аргиназы в сторону первой [3]. Следовательно, ВРПС-А способствуют преимущественной активации макрофагов – переход в статус М1.

Полученные результаты позволяют утверждать, что ВРПС-А замедляют рост первичного опухолевого узла и метастазирования за счет активации клеток фенотипа М1 и переключения Т-хелперных реакций в сторону эффективного противоопухолевого иммунного Т-хелперного ответа 1-го типа.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и администрации Томской обл. (грант РФФИ-офи, конкурс 2006 г., № 06-04-96968).

Литература

1. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Агафонов В.И. и др. Способ получения поляризованных лимфоцитов для моделирования Th2-индуцированного отека // Патент № 2318525 РФ. Опубл. 10.03.2008.*
2. *Данилец М.Г., Бельская Н.В., Бельский Ю.П. и др. Влияние растительных водорастворимых полисахаридов на продукцию иммуноглобулинов классов Е и G1 лимфоцитами мышей, сенсибилизированных овальбумином // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 2008. Т. 146, № 11. С. 520–522.*
3. *Данилец М.Г., Гурьев А.М., Бельская Н.В. и др. Макрофаги как фармакологическая мишень для регуляции баланса Th1/Th2 // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2008. Прил. № 2. С. 63–68.*
4. *Лопатина К.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Водорастворимые полисахариды растений Сибири совместно с циклофосфаном в комплексной терапии перевиваемой опухоли Льюис у мышей // Растит. ресурсы. 2008. № 2. С. 108–116.*
5. *Методы исследования углеводов / пер. с англ. В.А. Несмеянова, под. ред. проф. Р. Харлина. М.: Мир, 1975. 274 с.*
6. *Budhu A., Forgues M., Ye Q.H. et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the livermicroenvironment // Cancer Cell. 2006. Vol. 10. P. 99–111.*
7. *Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F. et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome // Science. 2006. Vol. 313. P. 1960–1964.*
8. *Iguchi C., Nio Y., Takeda H. et al. Plant polysaccharide PSK: cytostatic effects on growth and invasion; modulating effect on the expression of HLA and adhesion molecules on human gastric and colonic tumor cell surface // Anticancer research. 2001. Vol. 21. P. 1007–1013.*
9. *Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas // Blood. 2006. Vol. 108, No. 2. P. 408–409.*
10. *Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M. et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm // J. Immunol. 2000. Vol. 164. P. 6166–6173.*
11. *Mosser D.M. The many faces of macrophage activation // J. Leukocyte Biology. 2003. Vol. 73. P. 209–212.*
12. *Schepetkin I.A., Quinn M.T. Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential // Int. Immunopharmacol. 2006. Vol. 6. P. 317–733.*
13. *Shurin M.R., Lu L., Kalinski P. et al. Th1/Th2 balance in cancer, transplantation and pregnancy // Springer Semin. Immunopathol. 1999. Vol. 21. P. 339–344.*
14. *Steliarova-Foucher E., Stiller C., Kaatsch P. et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 2097–2105.*
15. *Winn H.J. Mechanisms in homotransplantation. 2. Quantitative assay of the immunologic activity of lymphoid cells stimulated by tumor homografts // J. Immunol. 1961. Vol. 86, No. 2. P. 228–241.*

Поступила в редакцию 10.04.2009

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КОРНЕВИЩ АИРА БОЛОТНОГО

М.Г. Данилец, Ю.П. Бельский, Н.В. Бельская, Е.С. Трофимова, Е.Г. Учасова, А.А. Лигачева, К.А. Лопатина, Е.А.Сафонова, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов, Р.Р. Ахмеджанов, М.С. Юсубов, В.И. Агафонов
НИИ фармакологии СО РАМН (634028 г. Томск, пр-т Ленина, 3), Сибирский государственный медицинский университет (634050 г. Томск, Московский тракт, 2)

Изучено действие водорастворимых полисахаридов, выделенных из корневищ аира болотного (ВРПС-А), на функциональное состояние лимфоцитов мышей с перевиваемой карциномой легких Льюис при изолированном введении и в сочетании с циклофосфаном в тесте нейтрализации опухолевых клеток Винна. Оценено влияние ВРПС-А на интенсивность локальной воспалительной реакции, а также на активность макрофагов интактных животных in vitro. После курсового введения ВРПС-А клетки лимфоузлов тормозили рост и метастазирование опухоли. ВРПС-А вызывали значительное усиление воспаление, индуцированное Т-хелперами 1-го типа, и подавляли воспаление, индуцированное Т-хелперами 2-го типа. При действии ВРПС-А in vitro на макрофаги наблюдалось 5-кратное увеличение продукции интерлейкина-12, при этом выработка интерлейкина-10 не изменялась. Авторы заключают, что ВРПС-А замедляют рост первичного опухолевого узла и метастазирование за счет активации макрофагов фенотипа М1 и переключения воспаления в сторону иммунного Т-хелперного 1-го типа ответа.

Ключевые слова: полисахариды, интерлейкины, Т-хелперный ответ, индуцированное воспаление.

УДК

ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Л.С. Бузолева[1, 2], *Н.А. Кузнецова*[1]

[1] НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1),
[2] Дальневосточный государственный университет (690950 г. Владивосток, Суханова, 8)

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, Escherichia coli, антибиотикочувствительность, плазмиды.

Изучено 96 штаммов микроорганизмов, выделенных от 104 амбулаторных больных с проявлениями патологии при инфекции мочевыводящих путей (ИМП): цистит, пиелонефрит и бессимптомная бактериурия. Установлено, что видовая структура возбудителей, вызвавших ИМП, в подавляющем большинстве представлена *Escherichia coli*. При этом штаммы, выделенные от больных с хронической формой ИМП, характеризовались низкой чувствительностью к антибиотикам и наличием плазмид с высокой молекулярной массой, а выделенные от больных с острой инфекцией – высокой чувствительностью к антибиотикам и наличием плазмид с низкой молекулярной массой.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к одними из наиболее распространенных в амбулаторной практике урологов, акушеров-гинекологов, терапевтов. Распространенность ИМП в России составляет около 1000 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом в амбулаторной практике чаще встречаются хронические формы ИМП [1].

Этиология внебольничных ИМП неосложненных форм (цистит, пиелонефрит) достаточно хорошо изучена за последние десятилетия. Главной особенностью этих инфекций является достаточно прогнозируемый спектр возбудителей, на 85–95 % представленный бактериями рода *Enterobacteriaceae*, в основном *Escherichia coli* (70–95 % случаев) [9, 12]. Реже (15–20 % случаев) встречаются *Staphylococcus saprophiticus*, *Klebsiella pneumoniae*. Иногда ИМП могут вызываться другими энтеробактериями – протеями, серрациями, энтерококками, синегнойной палочкой [13]. При этом чаще всего устанавливается вид возбудителя, редко исследуются его биологические свойства (антибиотикочувствительность, плазмидный спектр и.т.д.), что может оказать влияние на характер течения заболевания – острый или хронический. Данные по устойчивости уропатогенов к антибиотикам важны, в первую очередь, для адекватного эмпирического выбора терапии, известна также их региональная приуроченность [5, 10].

Целью настоящей работы послужил анализ биологических особенностей штаммов возбудителей, выделенных от пациентов с острыми и хроническими ИМП, обращатившихся в поликлиники Владивостока.

Материал и методы. Для исследования были взяты пробы мочи от 104 амбулаторных больных с диагнозами цистит, пиелонефрит и бессимптомная бактериурия. Посев мочи проводили после центрифугирования в конических пробирках при 3000 об./мин в течение 5 мин, осадок (0,1 мл) высевали на чашки Петри со средой Эндо и помещали в термостат при 37 °С на сутки [1]. Для идентификации штаммов использовали общепринятые тесты [2] и API-тесты фирмы BioMerieux (Франция), предназначенные для ускоренной идентификации энтеробактерий до вида по биохимическим признакам. Определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществляли с использованием стандартной среды АГВ, общепринятой для постановки теста чувствительности к антимикробным препаратам, и стандартные диски антибиотиков, полученные из Института антибиотиков (Санкт-Петербург) [3]. Интерпретация полученных результатов выполнялась согласно таблицам чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, входящим в набор для определения чувствительности бактерий к антимикробным препаратам с помощью дисков.

Изучение плазмидного спектра 20 штаммов *E .coli* (10 штаммов – от больных с диагнозом «острый пиелонефрит» и 10 штаммов от больных с диагнозом «хронический пиелонефрит») проводили по методу Kado–Liu [11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Оценку достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования. В ходе работ было выделено 96 штаммов микроорганизмов, которые были определены до вида. При анализе видовой структуры возбудителей частота встречаемости энтеробактерий в бактериальных изолятах превалировала. В подавляющем большинстве выделенные были штаммы представлены *E. coli* (табл. 1). Анализ видового разнообразия штаммов, изолированных от больных с хронической или острой формой ИМП, не позволил выделить доминирующие виды при той или иной форме процесса (табл. 2).

Полученные штаммы были исследованы на антибиотикочувствительность. В группу препаратов для данного эксперимента вошли антибиотики цикла тетрациклина (доксициклин), цефалоспорина (цефазолин), а также аминогликозидного (гентамицин, азитромицин) и фторхинолонового рядов (пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и ломефлоксацин) в соответствии с данными литературы [4].

Бузолева Любовь Степановна – д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией экологии патогенных бактерий НИИЭМ СО РАМН; тел.: 8 (4232) 45-23-27

Таблица 1

Соотношение микроорганизмов, выделенных от больных ИМП

Вид	Кол-во выделенных штаммов	
	абс.	%
Escherichia cloaceae	1	1,04
Escherichia coli	68	70,80
Enterobacter eiguefaciens	1	1,04
Hafnia spp.	4	4,20
Klebsiella aeruginosa	5	5,20
Proteus mirabilis	4	4,20
Pseudomonas spp.	1	1,04
Serratia spp.	1	1,04
Staphylococcus spp.	10	10,40
Streptococcus spp.	1	1,04
Всего:	96	100,00

Таблица 2

Соотношение видов при разных формах течения инфекции

Вид	Кол-во выделенных штаммов, абс.	
	Хронические ИМП	Острые ИМП
Enterobacter cloceae	0	1
E. coli	35	33
Klebsiella	2	3
Proteus mirabilis	1	3
Staphylococcus aureus	1	6
Staphylococcus spp.	2	1
Enterobacter eiguefaciens	1	0
Hafnia	2	2
Pseudomonas	1	0
Streptococcus	1	0
Serratia	1	0

Самым эффективным препаратом, к которому микроорганизмы, в том числе и *E. coli*, проявляли высокую чувствительность и просто чувствительность, оказался препарат цефалоспоринового ряда – цефазолин, который подавлял рост возбудителей почти в 85,5 % случаев, а также препарат аминогликозидного цикла – гентамицин (84,5 % случаев). Большая часть исследованных штаммов оказалась нечувствительна к доксициклину (79 %). Следует отметить, что у больных с хронической формой пиелонефрита лишь в 2 % случаев обнаружена высокая чувствительность к антибиотикам, в то время как при остром заболевании – в 33 % (табл. 3) .

У штаммов с низкой чувствительностью к большинству использованных для исследования антибиотиков были обнаружены плазмиды с высокой молекулярной массой – от 46 до 90 МДа, в отличие от штаммов с высокой чувствительностью. А у штаммов с высокой чувствительностью к антибиотикам наблюдали плазмиды с более низкой молекулярной массой – от 1,1 до 22 МДа (табл. 3).

Обсуждение полученных данных. Изучение биологических свойств возбудителя в перспективе дает возможность избежать проблемы в лечении вызываемых ими ИМП. Анализ результатов показал, что среди микроорганизмов, выделяющихся как при острых, так и при хронических уретритах, доминирующим видом является E. coli, что совпадает с данными литературы [5, 10]. При этом вид возбудителя не влияет на развитие хронической или острой формы инфекции.

Подавляющее большинство выделенных штаммов *E. coli* были чувствительны к цефазолину и гентамицину – антибиотикам с широким спектром действия на различные виды как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, что согласуется с результатами других исследоний [5, 8].

Известны работы о региональной приуроченности штаммов, что, возможно, связано и со свойствами возбудителя [5, 7]. Так, при изучении антибиотикочувствительности E. coli, мы установили, что этот микроорганизм практически в равной мере устойчив к гентамицину и ципрофлоксацину (6 и 5 % соответственно). В то же время доля штаммов *E. coli*, устойчивых к гентамицину, выделенных от больных ИМП в европейской части России (Москва, Санкт-Петербург, Смоленск, Нижний Новгород), больше, чем устойчивых к ципрофлоксацину (13 и 1 % соответственно) [5].

Если характеризовать антибиотикочувствительность штаммов, выделенных от больных с острой и хронической формой заболевания, то можно отметить, что в случае хронической инфекции штаммы оказались нечувствительными к большинству антибиотиков, а при острой форме характеризовались высокой чувствительностью.

Генетические механизмы, регулирующие жизнедеятельность возбудителя ИМП, как паразитического организма, базируются на явлении закрепления приспособленности к факторам среды за счет таких структур как плазмиды. Плазмиды играют существенную роль в адаптации и устойчивости микроорганизмов к определенным факторам, в том числе антибиотикам [6]. По результатам исследования можно отметить, что от больных с острым проявлением ИМП выделены штаммы с высокой чувствительностью к антибиотикам и присутствием плазмид с низкой молекулярной массой (от 1,1 до 22 МДа). У пациентов с хронической формой заболевания выделенные штаммы характеризовались низкой чувствительностью к антибиотикам и наличием плазмид с высокой молекулярной массой (от 46 до 90 МДа).

Известно, что наличие плазмид у бактерий обеспечивает возможность адаптироваться к различным факторам среды. В частности на кольцевой ДНК находятся гены, которые детерминируют такие признаки как устойчивость к антибиотикам, к тяжелым металлам и другим поллютантам, способность продуцировать экзотоксины или бактериоцины [6]. Обращает

Таблица 3

Антибиотикочувствительность и спектр плазмид у штаммов возбудителей, выделенных от больных с острой и хронической формой пиелонефрита

№ штамма	Диагноз	Антибиотик								Плазмиды, МДа
		1	2	3	4	5	6	7	8	
1144	ХП	нч	нч	нч	нч	нч	нч	нч	нч	22:77
1167	ХП	ч	ч	нч	ч	нч	ч	ч	ч	52
588	ХП	нч	ч	нч	нч	нч	нч	нч	нч	77
1337	ХП	нч	нч	нч	нч	нч	ч	нч	нч	77
152	ХП	ч	ч	ч	ч	ч	ч	нч	ч	29:77
522	ХП	нч	нч	ч	нч	ч	ч	нч	ч	46:77
1128	ХП	нч	нч	нч	ч	ч	нч	нч	нч	90
1396	ХП	в	нч	ч	нч	ч	в	нч	ч	19:52
1386	ХП	ч	ч	ч	нч	ч	ч	нч	ч	77
1381	ХП	ч	нч	ч	нч	ч	нч	нч	нч	71
1032	ОП	нч	ч	ч	ч	ч	ч	ч	нч	52
1207	ОП	ч	нч	ч	в	ч	в	ч	ч	6
1178	ОП	в	нч	ч	ч	ч	ч	нч	ч	41
253	ОП	ч	в	в	в	ч	в	ч	нч	без пл.
138	ОП	ч	в	в	в	нч	ч	ч	ч	21
273	ОП	ч	в	в	в	ч	в	ч	нч	8
1373	ОП	ч	в	в	ч	ч	в	нч	ч	без пл.
165	ОП	ч	в	ч	в	ч	в	ч	ч	без пл.
1050	ОП	в	в	в	в	в	в	в	в	1,1
656	ОП	ч	нч	в	в	в	в	ч	в	22

Примечание. ХП – хронический пиелонефрит, ОП – острый пиелонефрит, в – высокая чувствительность, ч – чувствительность, нч – нечувствительность. Антибиотики: 1 – цефазолин, 2 – азитромицин, 3 – гентамицин, 4 – пефлоксацин, 5 – офлоксацин, 6 – ципрофлоксацин, 7 – доксициклин, 8 – ломефлоксацин.

на себя внимание довольно высокая устойчивость (50 % случаев) у *E. coli*, выделенной от хронических больных ИМП, к цефалоспоринам III поколения, что может быть связано с продукцией плазмидных β-лактамаз [5].

Таким образом, наибольший процент высеваемости у больных ИМП составили штаммы *E. coli*. При этом штаммы, выделенные от больных с хронической формой патологии, характеризовались низкой чувствительностью к антибиотикам и наличием плазмид с высокой молекулярной массой, а от больных с острой инфекцией – высокой чувствительностью к антибиотикам и наличием плазмид с низкой молекулярной массой.

Литература

1. *Богомолов Ю.К. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. М.: Дизайн Пресс. 2000. 276 с.*
2. *Определитель бактерий Берджи [в 2 т.]. Т. 1 / под ред. Дж. Холта, Н. Крига, П. Снита и др. / пер. с англ. М.: Мир, 1997. 432 с.*
3. *Поляк М.С. Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам «Метод дисков». СПб.: НИЦ фармакотерапии, 1997. 21 с.*
4. *Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей: пособие для врачей / под ред. Л.С. Страчунского и Н.А. Коровиной. М., 2002. 22 с.*
5. *Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России // Клиническая фармакология. 2000. № 2. С. 6–9.*
6. *Теновер Ф. Глобальная проблема антимикробной резистентности // Рус. мед. журн. 1996. № 4. С. 217–219.*
7. *Шубин Ф.Н. Региональное распределение штаммов Yersinia psevdotuberculosis на Дальнем Востоке // Микробиология. 2004. № 3. С. 5–7.*
8. *Яковлев В.П. Цефалоспорины // Пульмонология. 1993. Прил. С. 7–11.*
9. *Bacheller C.D., Bernstein J.M. Urinary tract infections // Med. Clin. North. Am. 1997. Vol. 81. P. 719–729.*
10. *Caroll K.C., Hale D.C., Von Boerum D.H. Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic // Am. J. Clin. Pathol. 1994. Vol. 101. P. 100–103.*
11. *Kado C.I. Liu S.T. Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids // J. Bacteriol. 1981. Vol. 145. P. 1365–1373.*
12. *Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North. Am. 1997. Vol. 1. P. 551–581.*
13. *Puigvert A. Urinary infection // Urol. Int. 1986. Vol. 41. P. 109–111.*

Поступила в редакцию 19.11.2010

ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Л.С. Бузолева, Н.А. Кузнецова

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1), Дальневосточный государственный университет (690950 г. Владивосток, Суханова, 8)

Изучено 96 штаммов микроорганизмов, выделенных от 104 амбулаторных больных с проявлениями патологии при инфекции мочевыводящих путей (ИМП): цистит, пиелонефрит и бессимптомная бактериурия. Установлено, что видовая структура возбудителей, вызвавших ИМП, в подавляющем большинстве представлена Escherichia coli. При этом штаммы, выделенные от больных с хронической формой ИМП, характеризовались низкой чувствительностью к антибиотикам и наличием плазмид с высокой молекулярной массой, а выделенные от больных с острой инфекцией – высокой чувствительностью к антибиотикам и наличием плазмид с низкой молекулярной массой.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, Escherichia coli, антибиотикочувствительность, плазмиды.

УДК

ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С.М. Кушнир, А.А. Бекетова, Л.К. Антонова

Тверская государственная медицинская академия (170100 г. Тверь, ул. Советская, 4)

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, факторы риска, туберкулез, профилактика.

Обследованы 38 детей, инфицированных микобактериями туберкулеза с латентной туберкулезной инфекцией, 26 детей, больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, и 32 здоровых ребенка (контроль) в возрасте 4–7 лет. Методами анкетирования и выкопировки данных из медицинской документации были выявлены достоверно значимые эпидемиологические и социально-средовые факторы риска заболевания туберкулезом. Обоснована необходимость наблюдения за детьми с латентной туберкулезной инфекцией на базе отделения медико-социальной помощи детской поликлиники.

В сложившихся неблагоприятных эпидемиологических условиях в Российской Федерации в последние годы неуклонно растет число впервые инфицированных микобактериями туберкулеза детей. Пик первичного инфицирования здесь приходится на возраст от 3 до 6 лет и совпадает с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом в данной возрастной группе, превышающим общий показатель по стране [1]. Также известно, что туберкулезная инфекция при первичном инфицировании у большинства детей протекает скрытно, в виде «латентного микробизма» [5, 6]. Под латентной туберкулезной инфекцией в настоящее время понимают состояние, характеризующееся наличием положительных кожных реакций на туберкулин при отсутствии клинических и рентгенологических признаков активного туберкулезного процесса [1]. В то же время угроза развития заболевания у ребенка с латентной туберкулезной инфекцией становится реальной при наличии факторов риска, в частности, эпидемиологических и социально-средовых [2, 3, 4].

Цель работы – выявить особенности эпидемиологического и социально-средового анамнеза у детей дошкольного возраста с латентной туберкулезной инфекцией и на их основе определить подходы к оптимизации профилактики туберкулеза.

Материал и методы. Обследовано 96 детей 4–7 лет:
1-я группа (основная) – 38 детей с латентной туберкулезной инфекцией, проходивших курс химиопрофилактики (превентивной химиотерапии) в детском противотуберкулезном санатории;
2-я группа (сравнения) – 26 детей, больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, на этапе стационарного лечения;
3-я группа (контрольная) – 32 здоровых ребенка с естественным течением поствакцинального процесса.

По возрастно-половому составу группы не имели статистически значимых различий. Все дети были привиты вакциной БЦЖ в роддоме и посещали организованные коллективы. В работе использовались анкетирование детей и родителей, а также выкопировка из историй развития ребенка (форма 112/у), историй болезни детского противотуберкулезного санатория (форма № 90, курортная), историй болезни стационарного больного (форма Ф-003).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий χ^2 и точный критерий Фишера) методов.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. В 1-й и 2-й группах детей эпидемиологически значимым оказался контакт с больным туберкулезом, который был зарегистрирован в 36,8 и 46,2 % случаев соответственно. В большинстве наблюдений – у 92,8 % контактировавших с больным туберкулезом детей в 1-й группе и у всех контактных детей во 2-й группе – выявлялась бациллярность очага. В основной группе в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, регистрировались постоянные контакты с бактериовыделителем (71,4 и 33,3 % соответственно, $p<0,05$). В то же время у детей с латентной туберкулезной инфекцией в 6 раз реже, чем во 2-й группе, выявлялись очаги с наибольшим риском заражения – очаги смерти (7,1 и 41,7 % соответственно, $p<0,05$).

Было установлено, что у всех детей основной группы и у 75 % детей группы сравнения контакты с больным туберкулезом носили внутрисемейный характер. Как оказалось, в 1-й группе для 42,9 % детей источником инфекции была мать, для каждого 3-го ребенка (35,7 %) – отец, и для каждого 5-го (21,4 %) – пожилые родственники. В группе сравнения в 50 % случаев бактериовыделителем являлся отец, а в 25 % наблюдений – пожилые родственники. У 14,3 % детей основной группы и у 25 % детей группы сравнения в качестве источника инфекции выступали посторонние лица и некровные родственники. Следует отметить, что двойные контакты с больными туберкулезом были отмечены у каждого 5-го ребенка основной группы (21,4 %), тогда как у детей группы сравнения они не регистрировались.

У детей 1-й группы длительность контакта с источником инфекции свыше 1 года отмечалась в 14,3 %, а свыше 2 лет – в 21,4 % случаев. В то же время у 64,3 % детей с установленным контактом с больным туберкулезом в основной группе и во всех случаях в группе

Кушнир Семен Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета последипломного образования, повышения квалификации и переподготовки специалистов ТГМА; e-mail: s_kushnir@mail.ru

Таблица

Социально-средовые факторы риска заболевания туберкулезом у детей

Сведения по социально-средовому анамнезу	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Воспитывались в социальном учреждении	17	44,7[1, 2]	5	19,2[1]	0	0
Воспитывались в неполной семье	9	23,7	5	19,2	3	9,4
Из многодетной семьи	7	18,4[1]	5	19,2[1]	0	0
Из асоциальной семьи	21	55,3[1, 2]	5	19,2[1]	0	0
Родители лишены родительских прав	11	28,9[1]	7	26,9[1]	0	0
Родители не работали	26	68,41	12	46,2[1]	0	0
Родители не работали и были источниками инфекции	6	15,8[1]	0	0	0	0
Родители ранее отбывали наказание в ИТУ	1	2,6	4	15,4	0	0
Родители злоупотребляли алкоголем	20	52,6[1]	10	38,5[1]	0	0
Пассивное курение	10	26,3[2]	14	53,8[1]	8	25,0
Низкая материальная обеспеченность	15	39,5[1]	10	38,5[1]	0	0
Неудовлетворительные жилищно-бытовые условия	15	39,5[1]	10	38,5[1]	0	0

[1] Разница с 3-й группой (контроль) статистически значима.
[2] Разница со 2-й группой (сравнения) статистически значима

сравнения отсутствовали сведения о сроках выявления заболевания у взрослых, в связи с чем длительность контакта ребенка с потенциальным источником инфекции установить было невозможно. Также у каждого 5-го контактного ребенка основной группы на момент обследования родственники продолжали получать лечение по поводу туберкулеза (у 14,3 % детей – лечились нерегулярно). Важно отметить, что у детей с латентной туберкулезной инфекцией случаев клинически излеченного туберкулеза легких у родственников не отмечалось, тогда как у каждого 3-го ребенка, больного туберкулезом внутригрудных лимфоузлов, в сопроводительных документах имелась информация о завершенном курсе терапии туберкулеза у взрослых.

Анализ социально-средового анамнеза показал, что в основной группе каждый 2-й ребенок воспитывался в социальном учреждении, у каждого 5-го семья была многодетной, более чем у половины детей – асоциальной, и у каждого 4-го ребенка родители были лишены родительских прав (табл.). У 68,4 % детей 1-й группы родители не работали, а у 15,8 % – неработающие взрослые являлись бактериовыделителями. Более чем у половины детей этой группы родители злоупотребляли алкоголем, а пассивное курение отмечалось в каждом 4-м случае. Таким образом, на каждого ребенка с латентной туберкулезной инфекцией приходилось 5,7 фактора риска развития туберкулеза.

Что касается группы сравнения, то здесь каждый 5-й ребенок был из неполной, многодетной или асоциальной семьи, или воспитывался в социальном учреждении, почти у каждого 4-го родители были лишены родительских прав, у каждого 2-го – не работали, у каждого 6-го – ранее отбывали наказание в исправительно-трудовых учреждениях, у каждого 3-го – злоупотребляли алкоголем и у каждого 2-го ребенка в семье отмечалось курение.

Такие факторы, как многодетная семья и лишение родительских прав, низкая трудовая занятость родителей и злоупотребление алкоголем, низкая материальная обеспеченность и неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, регистрировались с одинаковой частотой у представителей 1-й и 2-й групп.

Таким образом, у детей дошкольного возраста с латентной туберкулезной инфекцией в значительной степени был отягощен эпидемиологический и социально-средовой анамнез. В этой связи представляется немаловажной проблема информативности и полноты имеющихся анамнестических данных, собранных в лечебно-профилактическом учреждении. Как оказалось, сопроводительные документы не содержали полной информации, касающейся таких важных вопросов, как массивность бактериовыделения и лекарственная устойчивость микобактерий у взрослого – источника туберкулезной инфекции, часто отсутствовали данные о проведении специфической терапии и изоляция больного, а также о наличии рецидивов. Как правило, не оценивались эффективность курса лечения и длительность контакта ребенка с больным туберкулезом. Кроме того, нуждались в детализации такие вопросы как производственная занятость родителей, наличие вредных привычек в семье, материальная обеспеченность, возможные неблагоприятные жизненные, в том числе жилищно-бытовые, условия, отношение в семье к ребенку, экологическая обстановка в районе проживания и др.

Подобная дефектура, с нашей точки зрения, не дает врачу достаточной информации о степени риска заболевания туберкулезом и лишает его возможности индивидуального подхода к ведению детей с латентной туберкулезной инфекцией. Отсутствие указанных

сведений мешает определению объема, длительности и места проведения превентивной химиотерапии, затрудняет прогноз здоровья и жизни ребенка, а также минимизирует объективное представление о нем.

Следует полагать, что при отсутствии специфической клиники у детей с латентной туберкулезной инфекцией, скрупулезно собранный анамнез, с учетом эпидемиологических и, в обязательном сочетании с ними, социальных факторов, мог бы, во-первых, способствовать своевременной диагностике первичного инфицирования, а во-вторых, сделать диспансерное наблюдение за такими детьми более полным и целенаправленным.

Выводы

1. Необходимо создание реестра детей с латентной туберкулезной инфекцией, основанного на информативных анамнестических данных и определении факторов риска заболевания туберкулезом.

2. На основании этого реестра следует провести территориальное картирование распространенности инфицирования микобактериями туберкулеза детского населения.

3. Основным центром наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией целесообразно определить не противотуберкулезный диспансер, осуществляющий наблюдение и превентивное лечение, а отделение медико-социальной помощи детской поликлиники, где имеется возможность принятия на межведомственном уровне организационно-методологических, оздоровительных и профилактических решений, касающихся охраны здоровья столь сложного контингента детей.

Литература

1. *Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Медведев С.Ю. и др. Лечение детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. № 6. С. 54–62.*
2. *Амосова Е.А., Бородулина Е.А. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом детей в крупном промышленном городе // Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. М.: Идея, 2007. С. 210–211.*
3. *Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 1. С. 10–13.*
4. *Касимцева О.В. Оценка эпидемической опасности очага туберкулезной инфекции, где проживают дети и подростки // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 10. С. 32–35.*
5. *Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 6. С. 29–32.*
6. *Туберкулез у детей и подростков / под ред. В.А. Аксеновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 272 с.*

Поступила в редакцию 23.04.2010

ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.

С.М. Кушнир, А.А. Бекетова, Л.К. Антонова

Тверская государственная медицинская академия (170100 г. Тверь, ул. Советская, 4)

Обследованы 38 детей, инфицированных микобактериями туберкулеза с латентной туберкулезной инфекцией, 26 детей, больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, и 32 здоровых ребенка (контроль) в возрасте 4–7 лет. Методами анкетирования и выкопировки данных из медицинской документации были выявлены достоверно значимые эпидемиологические и социально-средовые факторы риска заболевания туберкулезом. Обоснована необходимость наблюдения за детьми с латентной туберкулезной инфекцией на базе отделения медико-социальной помощи детской поликлиники.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, факторы риска, туберкулез, профилактика.

УДК

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ УВЕИТАМИ

В.Я. Мельников[1], *Г.Д. Жилкова*[1], *Е.А. Абдуллин*[2]

[1] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
[2] Приморская краевая клиническая больница № 2 (690000 г. Владивосток, ул. Русская, 55а)

Ключевые слова: увеит, внутриглазное воспаление, цитокины.

Изучена продукции про- и противовоспалительных цитокинов у 53 пациентов с впервые диагностированными увеитами. В сыворотке крови больных были повышены концентрация интерлейкинов 1α, 6, 10 и фактора некроза опухоли-α. Для острых увеитов с благоприятным исходом было характерно исходное повышение уровней интерлейкина 1α и фактора некроза опухоли-α (в 2,9 и 2,3 раза выше нормы). У больных с хронизацией процесса при первичном поступлении в стационар преобладали показатели интерлейкинов 6 и 10 (в 2,8 и 2,9 раза выше нормы, соответственно).

Воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза (увеиты) в последние годы привлекают все большее внимание в силу высокой распространенности и социальной значимости. Поражая преимущественно лиц трудоспособного возраста, они имеют тенденцию к хронизации, приводят к ранней инвалидизации, значительно снижают качество жизни [2, 5]. Отсутствие четких представлений о механизмах воспаления внутренних структур глаза и причинах хронизации патологического процесса препятствуют своевременной патогенетической терапии, позволяющей в ранние сроки прервать прогрессирование заболевания, а тем более, привести к регрессу патологических изменений.

В настоящее время в патогенезе внутриглазного воспаления большое значение придается нарушению

Жилкова Галина Дмитриевна – аспирант кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии ВГМУ; e-mail: gasyana@mail.ru

Таблица 1

Цитокиновый профиль пациентов с увеитами в дебюте заболевания

Группа	Концентрация цитокина (M±m), пг/мл			
	ИЛ-1α	ИЛ-6	ИЛ-10	ФНОα
Контроль	1,65±0,03	2,47±0,03	0,21±0,02	2,17±0,07
Больные	3,96±0,26	5,92±0,31	0,45±0,03	4,21±0,27

Примечание. Разница между группами по каждому из показателей статистически значима.

Таблица 2

Цитокиновый профиль пациентов с с различным исходом заболевания

Подгруппа	Концентрация цитокина (M±m), пг/мл			
	ИЛ-1α	ИЛ-6	ИЛ-10	ФНОα
1-я	4,81±0,46	4,98±0,37	0,31±0,03	5,01±0,43
2-я	2,99±0,16	6,98±0,51	0,60±0,04	3,33±0,31

Примечание. Разница с контролем (табл. 1) в обеих подгруппах и между подгруппами по каждому из показателей статистически значима.

регуляции иммунных механизмов, которая осуществляется большим числом гуморальных медиаторов. Среди них особое место занимают цитокины – низкомолекулярные белки, обеспечивающие процесс межклеточных взаимодействий. По мнению ряда авторов, концентрация цитокинов может служить одним из критериев иммунообусловленности воспаления [3, 5].

Повышение уровня цитокинов при заболеваниях глаз отмечено во многих исследованиях [1, 4]. Содержание провоспалительных цитокинов повышается в несколько раз у пациентов с глаукомой, катарактой, травматическими повреждениями глаз и др. В эксперименте была показана возможность индукции увеита провоспалительными цитокинами при внутриглазном введении [1].

Целью нашей работы послужил анализ профиля ряда цитокинов и влияния их концентрации в плазме крови на степень выраженности воспалительного процесса при увеитах.

Материал и методы. Проведено иммунологическое исследование крови 53 пациентов (24 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 26 до 81 года с впервые выставленным диагнозом «увеит», находившихся на обследовании и лечении в Приморской краевой клинической больнице № 2. Контролем послужили данные, полученные от сопоставимой по поло-возрастным характеристикам группы практически здоровых лиц (26 человек). Взятие крови осуществлялось натощак из локтевой вены.

Количественное определение цитокинов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов BioSource International для фактора некроза опухоли-α (ФНОα) и интерлейкинов (ИЛ) 1α, 6 и 10.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов параметрического анализа с применением t-критерия Стьюдента. Для определения взаимосвязи признаков проводили корреляционный анализ по Пирсону с подсчётом коэффициента линейной и множественной корреляции.

Результаты исследования. При поступлении в стационар у всех больных увеитами имелось статистически значимое изменение уровня цитокинов. Так, уровень ИЛ-1α – одного из главных медиаторов, ответственных за формирование местной воспалительной реакции и острофазового ответа, – превышал контрольные величины в 2,4 раза. Уровень ИЛ-6, являющегося наиболее активным цитокином, регулирующим иммунный ответ и воспалительную реакцию, был в 2,4 раза выше нормы. Показатели ФНОα, концентрация которого возрастает при инфицировании и поступлении в организм бактериальных эндотоксинов, оказались в 1,9 раза выше контрольных величин. Концентрация ИЛ-10, ответственного за ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов, в 2 раза превышала норму (табл. 1).

Ретроспективно группа лиц с впервые возникшими увеитами была разделелена на две подгруппы:
1-я – 28 человек с благоприятным исходом заболевания;
2-я – 25 человек с последующей хронизацией процесса.

В подгруппах уже в начале заболевания выявлены различия в концентрациях интерлейкинов, участвующих в инициализации и развитии воспалительного процесса. Так, уровень ИЛ-1α во 2-й подгрупее был на 80% выше контрольных величин, но в 1,6 раза ниже, чем в группе больных с благоприятным течением заболевания. Уровень другого провоспалительного цитокина – ИЛ-6 – в 1-й подгруппе в 2 раза превышал норму, но был на 40% ниже, чем в случаях с хронизацией увеита. Концентрация ФНОα повышалась в обеих подгруппах, однако у лиц с острыми увеитами без перехода в хронический процесс ее величина имела более высокие показатели, как по отношению к группе контроля, так и к группе пациентов с хронизацией процесса (на 50%). Концентрация же ИЛ-10 при переходе воспалительного процесса в хроническую форму повышалась в 2,8 раза по сравнению с контролем и в 2 раза по сравнению с 1-й подгруппой. При этом уровень ИЛ-10 в случаях доброкачественного течения увеита был на 47% выше нормы (табл. 2).

При анализе взаимодействия изучаемых параметров в 1-й подгруппе выявлены прямая сильная корреляция уровней ИЛ-1α и ИЛ-6 (r=+0,804) и обратная сильная корреляция уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 (r=–0,772). Отрицательная зависимость средней силы обнаружена между ИЛ-1α и ИЛ-10 и слабая прямая зависимость – между ИЛ-1α и ФНОα (r=+0,346). В подгруппе с хронизацией процесса выявлена только одна корреляционная взаимосвязь – между концентрациями ИЛ-1α и ИЛ-10 (r=–0,707).

Обсуждение полученных данных. Таким образом, анализ цитокинового статуса больных увеитами

показал, что иммунный механизм играет значительную роль в патогенезе данного заболевания. При этом изменения концентрации цитокинов могут выступать в качестве пусковых механизмов внутриглазного воспалительного процесса.

В группе больных с острыми увеитами, имевшими благоприятный исход, регуляция иммунного ответа происходит за счет сбалансированной продукции и взаимодействия медиаторов острой фазы воспаления, активизирующих локальные клеточные реакции. Между ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНОα наблюдаются механизмы положительной и отрицательной обратной связи, что подтверждается анализом корреляционных взаимодействий. В группе больных со склонностью к хронизации процесса дефект сети цитокинов характеризуется их гиперпродукцией с переходом воспаления в патологический процесс с дисбалансом про- и противовоспалительных влияний.

Литература

1. *Дроздова Е.А., Теплова С.Н. Роль цитокинов в иммунопатогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 1. С. 18–21.*
2. *Ермакова Н.А. Общие представления о патогенезе увеитов // Клиническая офтальмология. Библиотека РМЖ. 2003. Т. 4, № 4. С. 141–143.*
3. *Шаимов В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 2. С. 13–15.*
4. *Шевчук Н.Е. Роль цитокинов и иммуно-эндокринные взаимодействия при воспалительных и дистрофических процессах в оболочках глаза: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Уфа, 2009. 41 с.*
5. *Kenneth G.-J. Ooi, Galatowicz G., Calder V.L., Lightman S.L. Cytokines and Chemokines in Uveitis – Is there a Correlation with Clinical Phenotype? // Clinical Medicine & Research. 2006. Vol. 4, No. 4. P. 294–309.*

Поступила в редакцию 12.01.2010

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ УВЕИТАМИ

В.Я. Мельников, Г.Д. Жилкова, Е.А. Абдуллин

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), Приморская краевая клиническая больница № 2 (690000 г. Владивосток, ул. Русская, 55а)

Изучена продукции про- и противовоспалительных цитокинов у 53 пациентов с впервые диагностированными увеитами. В сыворотке крови больных были повышены концентрация интерлейкинов 1α, 6, 10 и фактора некроза опухоли-α. Для острых увеитов с благоприятным исходом было характерно исходное повышение уровней интерлейкина 1α и фактора некроза опухоли-α (в 2,9 и 2,3 раза выше нормы). У больных с хронизацией процесса при первичном поступлении в стационар преобладали показатели интерлейкинов 6 и 10 (в 2,8 и 2,9 раза выше нормы, соответственно).

Ключевые слова: увеит, внутриглазное воспаление, цитокины.

УДК

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ В ОПЕРАТИВНОЙ РИНОЛОГИИ

Е.С. Ким, С.К. Сухотин

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680009 г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9)

Ключевые слова: послеоперационная тошнота и рвота, оперативная ринология.

Обследовано 99 пациентов (68 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 16 до 67 лет, которым выполнялись плановые стандартные операции по поводу заболеваний носа и околоносовых пазух в условиях общей комбинированной анестезии с применением закиси азота и фентанила. Риск анестезии по шкале ASA I–III. С помощью непараметрических методов анализа оценивалась связь между характером экспериментального вмешательства, частотой синдрома послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) и степенью субъективного ощущения данного осложнения пациентами. Прогноз риска развития ПОТР рассчитывался по шкале Tramer. Установлено, что сочетание внутривенного введения 4 мг дексаметазона и 1,25 мг дроперидола до вводной анестезии при указанных операциях способствует снижению частоты ПОТР по сравнению с контрольной группой на 11,6–59%, в том числе тошноты на 14,5–57,7% и рвоты на 9,6–55,1%. Наряду с этим данный метод профилактики синдрома ПОТР сопровождается достоверно лучшей субъективной оценкой указанного осложнения.

В последнее время все большее внимание уделяется качеству анестезиологического обеспечения, в связи с чем акценты современной анестезии смещаются в сторону профилактики осложнений, влияющих на комфортность и удовлетворенность пациента [3].

Ким Евгений Сергеевич – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПКСЗ; e-mail: evgen.kim2010@yandex.ru

В первую очередь речь идет о профилактике синдрома послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), являющимся одним из наиболее частых анестезиологических осложнений [6]. На сегодня не существует универсального препарата, блокирующего все звенья патогенеза этого синдрома [5]. Поэтому многие исследования посвящены сравнению эффективности известных антиэметиков и их комбинаций, а также поиску новых средств, обладающих антиэметической активностью. Сложность проблемы заключается еще и в том, что большинство препаратов, применяемых для профилактики синдрома ПОТР, не являются специфичными и могут приводить к серьезным побочным эффектам [5]. Значительный успех здесь связан с появлением блокаторов 5-HT_3-рецепторов [5]. Однако, указанные антиэметики не всегда эффективны для предотвращения тошноты и рвоты в связи с существованием различных путей возникновения рвотного рефлекса [13]. Принимая во внимание высокую стоимость антагонистов 5-HT_3-рецепторов, важным представляется поиск и широкое внедрение в лечебных учреждениях препаратов (или их комбинаций) для профилактики

Таблица

Общая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, годы[1]	31 (24–40)	30 (22–28)	30,5 (24–42)
Рост, см[1]	176 (163–181)	176 (169–180)	174 (169–180)
Вес, кг[1]	70 (60–80)	75 (65–83)	73,7 (60–83)
Пол (мужчины/женщины)[2]	24/12	23/8	21/11
Курящие/некурящие[2]	18/18	17/14	18/14
Прогноз риска ПОТР по шкале Tramer[1]	40 (30–50)	40 (40–50)	40 (40–50)
Риск анестезии по ASA (I/II/III)[2]	18/13/5	16/11/4	19/10/3
Продолжительность операции, мин[1]	49,5 (45–62)	52 (43–58)	50 (44–59)
Продолжительность анестезии, мин[1]	58 (52–72)	58 (53–71)	60 (51–74)

[1] Данные представлены как медиана и интерквартильный размах.
[2] Данные представлены в виде абсолютных значений.

синдрома ПОТР, отвечающих требованию «клиническая эффективность – экономическая доступность» [8].

Известно, что частота ПОТР во многом зависит от вида операции [6]. Проблемным в отношении этого синдрома разделом медицины признана оперативная оториноларингология [1]. Одним из наиболее динамично развивающихся направлением оториноларингологии является ринология, оформление которой в отдельную специальность в России произошло в начале 90-х годов прошлого века, что связано с растущими масштабами распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух (ОНП), занимающими сегодня 1-е место среди оториноларингологической патологии [2]. Ряд отечественных исследований посвящен вопросам оптимизации анестезиологического обеспечения в ринологии [7]. Однако вопросы профилактики ПОТР в здесь до конца не решены. Несмотря на актуальность проблемы, в литературе немного сведений о целесообразности использования для предупреждения тошноты и рвоты при стандартных (классических) операциях в полости носа и околоносовых пазух, широко распространенных в России, таких препаратов как дексаметазон, дроперидол и пропофол [9].

Целью данного исследования была сравнительная оценка эффективности профилактики синдрома ПОТР путем использования комбинаций перечисленных препаратов при выполнении стандартных ринохирургических вмешательств.

Материал и методы. Работа основана на результатах рандомизированного контролируемого слепого исследования 99 пациентов (68 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 16 до 67 лет, подвергнутых плановым стандартным операциям по поводу заболеваний носа и околоносовых пазух в отделении оториноларингологии Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.И. Сергеева (г. Хабаровск) с 2007 по 2008 г. Критерии исключения: дети, беременность, ПОТР и синдром «укачивания» в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, ожирение с весоростовым показателем более 30, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, заболевания эндокринной системы, психические заболевания, эпилепсия. Критериями включения в исследование являлись соответствие физического статуса пациентов классу I–III по шкале Американской ассоциации анестезиологов и полнота стандартного предоперационного обследования. Прогноз риска тошноты и рвоты рассчитывался по шкале Tramer. При этом каждый известный накануне общеклинический фактор риска оценивался в 10%, анестезиологический – в 15%. Характер операции как фактор риска во внимание не принимался. Факторы, возникшие интраоперационно либо после операции, не суммировались к уже имеющемуся. Сумма известных накануне факторов до 30% прогнозировалась как низкая степень риска ПОТР, 30–60% – умеренная, более 60% – высокая.

Пациенты были разделены на 3 группы: контрольную (1-я) группу (36 человек) и две экспериментальные (2-я и 3-я) из 31 и 32 человек соответственно. Распределение осуществлялось с помощью выбрасывания цифры на игральном кубике. В 1-й группе профилактика ПОТР не проводилась. Во 2-й группе для предотвращения тошноты и рвоты использовался дексаметазон (KRKA, Словения) в дозе 8 мг внутривенно перед вводной анестезией и пропофол, применявшийся только для индукции, в дозе 1,5–2,5 мг/кг. В 3-й группе использовалась внутривенная комбинация перед вводной анестезией из 4 мг дексаметазона и 1,25 мг дроперидола (ФГУП «Московский эндокринный завод»). Группы были однородны по полу, возрасту, весу, росту, количеству курящих, степени анестезиологического риска, прогнозу риска развития ПОТР, продолжительности операции и анестезии (табл.).

Все операции выполнялись в условиях общей комбинированной анестезии, миорелаксации и искусственной вентиляции легких. Схема анестезии во всех случаях была однотипной: премедикация – феназепам (per os), атропин, фентанил или промедол. Индукция проводилась фентанилом и тиопенталом (за исключением 2-й группы, где вводная анестезия осуществлялась пропофолом). Интубация трахеи выполнялась в условиях миоплегии дитиллином или тракриумом. Поддержание анестезии осуществлялось закисно-кислородной смесью в соотношении 2:1 и фентанилом внутривенно болюсно. Для послеоперационного

обезболивания использовался кетонал внутримышечно. В течение анестезии в режиме on-line проводились мониторинг артериального давления (неинвазивным методом), пульса, объема вдоха/выдоха, концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, частоты дыхания, герметичности дыхательного контура (по кривым давление/объем), капнометрия. В профильное отделение больных переводили по достижении состояния, оцениваемого по шкале Aldrete в 9–10 баллов. Для регистрации синдрома ПОТР пациентам накануне вмешательства выдавался лист наблюдений, в котором в течение 24 часов после окончания операции отмечалось время появления и продолжительность каждого эпизода тошноты и рвоты. Различия между рвотой и позывом на рвоту не проводилось. Степень выраженности тошноты оценивалась пациентами с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью непараметрических методов. Межгрупповые различия категориальных данных в двух и более независимых группах оценивались по критерию χ^2. Сравнение нескольких групп по количественному признаку проводилось с помощью дисперсионного анализа по Крускалу–Уоллису. При множественных сравнениях применялся критерий Данна. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах. Рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. Наивысшая частота ПОТР наблюдалась в контрольной группе, где профилактика данного осложнения не проводилась – ДИ от 0,250 до 0,578, что, вероятно, объясняется как техническими особенностями выполненных операций, так и методикой анестезии, основанной на применении закиси азота и опиоидов (рис. 1). При этом важно отметить, что результаты многих исследований влияния препаратов, применяемых для анестезиологического обеспечения, на частоту ПОТР противоречивы, а синдром ПОТР полиэтиологичен и преимущественно обусловлен иными факторами, а не медикаментозным спектром анестезии [5, 10, 13]. В то же время, учитывая крайнюю нежелательность послеоперационной рвоты в оперативной ринологии, даже величина нижней границы доверительного интервала распространенности ПОТР в 1-й группе представляется довольно значительной.

Использование 8 мг дексаметазона и пропофола не сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты как синдрома ПОТР (p=0,59, ДИ от –0,116 до +0,353) и отдельных его проявлений (тошнота – p=0,35, ДИ от –0,114 до +0,384; рвота – p=0,56, ДИ от –0,050 до +0,250), так и улучшением субъективной оценки данного осложнения по ВАШ (рис.2).

Нами не найдено отечественных рандомизированных исследований, посвященных целенаправленному изучению профилактики синдрома ПОТР в оперативной ринологии с помощью комбинированного использования дексаметазона и пропофола (2-я группа). Тем не менее, результаты нашей работы входят в противоречие с преобладающим мнением о высокой антиэметогенной активности тех препаратов (как в отдельности, так и в комбинации) [4, 14]. Мы полагаем, что отсутствие достоверных различий в частоте ПОТР между контрольной и 2-й группами объясняется использованием пропофола только для вводной анестезии. Возможно, что недоказанная в нашем случае высокая антиэметическая профилактическая эффективность комбинации дексаметазона и пропофола, обусловлена именно особенностями механизмов развития тошноты и рвоты после ринохирургических вмешательств. Известно, например, что противорвотный эффект пропофола весьма непродолжителен в тех случаях, когда основной причиной синдрома ПОТР является сама операция [12]. Неожиданным для нас оказалось то, что не было выявлено значимой разницы в оценке по ВАШ между пациентами указанных групп. По-видимому, это связано с преобладанием в данных группах среди пациентов с ПОТР некурящих: 53,3 и 80% соответственно.

Вместе с тем, несмотря на отсутствие достоверных различий между 1-й и 2-й группами в частоте синдрома ПОТР, преждевременно, на наш взгляд, было бы говорить о неэффективности дексаметазона и пропофола в качестве антиэметиков. Если обратить внимание на верхние границы ДИ, вычисленные при сравнении частоты возникновения тошноты и рвоты в 1-й и 2-й группах, то можно заметить, что во всех случаях они отличались от нуля на величину от 25 до 38,4%. Поэтому, не исключено, что метод профилактики ПОТР, примененный во 2-й группе все же эффективен, учитывая литературные данные о высоком аметогенном потенциале дексаметазона и пропофола [4, 14].

Существенное снижение частоты ПОТР и достоверно лучшая оценка послеоперационной тошноты, в т.ч. по ВАШ, зарегистрированы в 3-й группе: p<0,05, ДИ от 0,116 до 0,590; тошнота – p=<0,05, ДИ от 0,145 до 0,577; рвота – p<0,05, ДИ от 0,096 до 0,551 (рис. 1, 2), что подтверждает данные о выраженном антиэметическом эффекте дроперидола и дексаметазона в низких дозах [11, 14]. При статистической интерпретации данных о частоте синдрома ПОТР и отдельных его проявлений в 3-й группе были получены широкие ДИ. Тем не менее, их нижние границы ДИ позволяют говорить о клинической значимости результатов исследования антиэметической эффективности комбинации дроперидола и дексаметазона применительно к стандартным ринохирургическим вмешательствам при наличии минимум 3–4 факторов риска ПОТР, рассчитанного по шкале Tramer. Ни у одного из пациентов 3-й группы не наблюдалось чрезмерной седации, экстрапирамидных нарушений, акатизии, гемодинамических осложнений, что согласуется с литературными сведениями о безопасности использования дроперидола в небольших дозах [15].

Таким образом, сочетание внутривенного введения 4 мг дексаметазона и 1,25 мг дроперидола до вводной

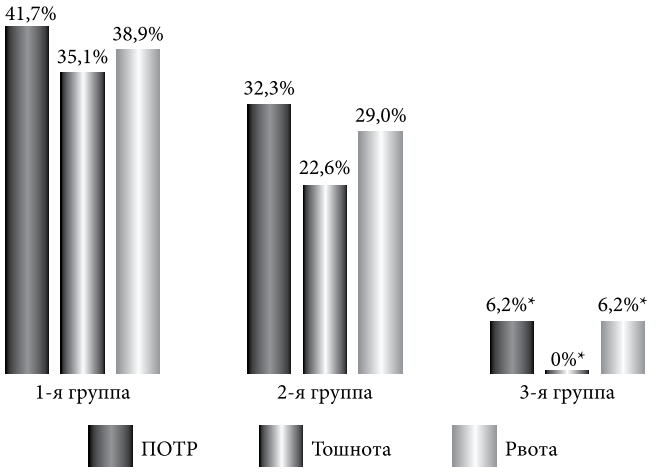

Рис. 1. Частота синдрома ПОТР и его структура (в % от численности группы, * – разница с контролем статистически значима).

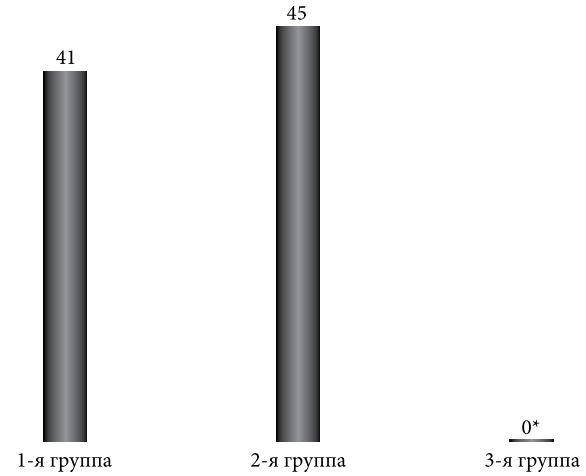

Рис. 2. Субъективная оценка послеоперационной тошноты (кол-во баллов по ВАШ, медиана, * – разница с контролем по критерию Данна статистически значима).

анестезии при плановых стандартных ринохирургических вмешательствах, выполненных в условиях общей комбинированной анестезии с применением закиси азота и фентанила, способствует снижению частоты ПОТР по сравнению с контрольной группой на 11,6–59%, в том числе тошноты на 14,5–57,7% и рвоты на 9,6–55,1%. Наряду с этим данный метод профилактики ПОТР сопровождается достоверно лучшей субъективной оценкой указанного осложнения.

Литература

1. *Бунятян А.А., Мизиков В.М., Павлова З.Ш. Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты (анализ результатов мультицентрового исследования) // Анестезиология и реаниматология. 2004. № 5. С.22–27.*
2. *Волков А.Г., Жданов В.Г., Золотова Т.В. и др. Организация оказания помощи больным ринологического профиля в ростовской ЛОР-клинике // Российская ринология. 2009. № 2. С. 27.*
3. *Галлингер Э.Ю., Лихванцев В.В., Мизиков В.М. Анестезия в малоинвазивной (лапароскопической) хирургии с позиций менеджмента качества // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 5. С. 68–70.*
4. *Гаряев Р.В., Нечушкин М.И., Салтанов А.И. Анестезия на основе дипривана как профилактика послеоперационной тошноты и рвоты // Вестник интенсивной терапии. 2003. № 5, прил. С. 65–66.*
5. *Заболотских И.Б. Послеоперационная тошнота и рвота: механизмы, факторы риска, прогноз и профилактика. М.: Практическая медицина, 2009. 96 с.*
6. *Лекманов А.У., Ткаченко Б.А., Суворов С.Г. Эффективность применения ондансетрона при оперативном лечении детей с послеожоговыми рубцовыми деформациями и с послеоперационной тошнотой и рвотой // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 1. С. 21–23.*
7. *Любошевский П.А., Тимошенко А.Л., Забусов А.В. Модификация методики общей анестезии при микроэндоскопических эндоназальных операциях // Российская ринология. 2003. № 1. С. 38–41.*
8. *Павлова З.Ш., Галлингер Э.Ю., Мизиков В.М. и др. Фармакоэкономическая оценка профилактика синдрома послеоперационной тошноты и рвоты в пластической (эстетической и реконструктивной) хирургии // Анестезиология и реаниматология. 2004. № 5. С.52–55.*
9. *Пискунов Г.З. Причины роста распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух // Российская ринология. 2009. № 2. С. 7–9.*
10. *Рациональная фармакоанестезиология: серия руководств для практикующих врачей. Т. 14. / под общ. ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. М.: Литтерра, 2006. 800 с.*
11. *Салтанов А.И., Давыдов М.И., Кадырова Э.Г. и др. Раннее постнаркозное восстановление. М.: Витар-М, 2000. 127 с.*
12. *Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия / пер. с англ. СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2002. 176 с.*
13. *Стамов В.И., Долбнева Е.Л. Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты с помощью высокоселективных антагонистов 5-HT_3 серотониновых рецепторов в различных областях хирургии // Анестезиология и реаниматология. 2002. № 5. С. 58–63.*
14. *Subramaniam B., Madan R., Sadhasivam S. et al. Dexamethasone is a costeffective alternative to ondansetron in preventing PONV after paediatric strabismus repair // Br. J. Anaesth. 2001. Vol. 86, No. 1. P 84–89.*
15. *White P.F., Song D., Abrao J. et al. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study // Anesthesiology. 2005. Vol. 102, No. 6. P. 1101–1105.*

Поступила в редакцию 20.10.2010

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ В ОПЕРАТИВНОЙ РИНОЛОГИИ

Е.С.Ким, С.К. Сухотин

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680009 г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9)

Обследовано 99 пациентов (68 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 16 до 67 лет, которым выполнялись плановые стандартные операции по поводу заболеваний носа и околоносовых пазух в условиях общей комбинированной анестезии с применением закиси азота и фентанила. Риск анестезии по шкале ASA I–III. С помощью непараметрических методов анализа оценивалась связь между характером экспериментального вмешательства, частотой синдрома послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) и степенью субъективного ощущения данного осложнения пациентами. Прогноз риска развития ПОТР рассчитывался по шкале Tramer. Установлено, что сочетание внутривенного введения 4 мг дексаметазона и 1,25 мг дроперидола до вводной анестезии при указанных операциях способствует снижению частоты ПОТР по сравнению с контрольной группой на 11,6–59%, в том числе тошноты на 14,5–57,7% и рвоты на 9,6–55,1%. Наряду с этим данный метод профилактики синдрома ПОТР сопровождается достоверно лучшей субъективной оценкой указанного осложнения.

Ключевые слова: послеоперационная тошнота и рвота, оперативная ринология.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК 616.13-004.6-085.37:615.322:582.272

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ ИЗ ИКРЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

С.П. Крыжановский[1], *Т.А. Кузнецова*[2], *Т.С. Запорожец*[2], *И.Д. Макаренкова*[2]

[1] Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 54),
[2] НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, обмен липидов и углеводов, биологически активные вещества.

На модели алиментарной гиперхолестеринемии у мышей изучено влияние биологически активной добавки к пище «Маристим», натурального продукта из икры морских ежей, на показатели липидного и углеводного обмена и на активность аминотрансфераз. Установлена способность препарата в условиях атерогенной нагрузки снижать уровень общего холестерина, увеличивать относительное содержание липопротеидов высокой плотности, обеспечивать снижение коэффициента атерогенности и уровня глюкозы в крови. Полученные результаты открывают перспективы применения этой биологически активной добавки для профилактики заболеваний, сопровождающихся нарушениями липидного и углеводного обмена.

Нарушения липидного и углеводного обмена лежат в основе патогенеза многих заболеваний и патологических процессов, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни, гипертония, диабет, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, холестаз, злоупотребление алкоголем и других [5, 13]. К настоящему времени получены доказательства патогенетической связи изменений обмена липидов и углеводов и системным воспалением, являющимся одним из важнейших и неотъемлемых компонентов вышеперечисленных патологий [10, 12, 13]. В этой связи эффективность профилактических и лечебных мероприятий здесь во многом связана с коррекцией дислипидемий, нормализацией углеводного обмена и функциональной активности печени в целом.

В норме в печени синтезируется и метаболизируется большая часть липопротеидов, в том числе – очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Их липидный состав образуют триглицериды, фосфолипиды, эфиры холестерина (ХС) и свободный ХС. Биосинтез и распад липидов в организме контролируется печенью с помощью механизма обратной связи: избыточное поступление в орган липидов тормозит их синтез, а недостаточное – усиливает. В норме около половины ЛПОНП в гепатоцитах превращаются в ЛПНП, которые, являясь основной транспортной формой ХС, регулируют его обмен. Считается, что именно ЛПНП и в меньшей степени ЛПОНП являются основными атерогенными фракциями ЛП [1, 4].

При нарушении жирового обмена печень является одним из главных органов-мишеней. Ей принадлежит ключевая роль в нарушении липидного обмена, так как изменения липидного спектра крови и нарушение холестеринового обмена начинаются на уровне гепатоцитов. Все анатомо-гистологические структуры этой клетки принимают участие в обмене липидов, а при определенных условиях сами становятся мишенью метаболических нарушений [9].

Коррекция дислипидемии занимает центральное место как в первичной, так и во вторичной профилактике ряда заболеваний. Терапия дислипидемии включает в себя как немедикаментозные мероприятия (назначение диеты, коррекция веса, повышение физической активности, прекращение курения), так и применение лекарственных средств (гиполипидемических препаратов). Основная цель этих воздействий – достижение оптимальных параметров липидного спектра пациента.

К основным гиполипидемическим средствам относятся статины (ингибиторы синтеза ХС), фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и др. Препаратами первой линии для коррекции нарушений липидного обмена являются статины. Вместе с тем регуляция уровня холестерина с помощью лекарственных препаратов имеет целый ряд противопоказаний и дает комплекс побочных реакций, ограничивающих их применение [3]. Это служит стимулом к поиску новых эффективных нелекарственных подходов к решению проблем коррекции гиперлипидемий. Перспективными для этой цели являются биологически активные вещества растительного происхождения, сочетающие гипохолестеринемическое действие и гепатопротекторную активность [6, 8, 11]. Гиполипидемическое действие оказывают ряд биологически активных веществ из водорослей. Так, гипохолестеринемические свойства выявлены у сине-зеленой водоросли *Spirulina*, морской водоросли *Dunaniella tetriolecta*, фукоиданов из бурых водорослей [2, 7]. Следует отметить, что исследований, посвященных биологически активным веществам и добавкам к пище на их основе, способных нормализовать липидный и углеводный обмен и оказывать гепатопротекторное действие, огромное множество.

Используемые в настоящее время гиполипидемические средства – статины, фибраты, секвестранты желчных кислот – производятся за рубежом и часто относятся к дорогостоящим препаратам. Кроме того, они способны при длительном применении вызывать

Крыжановский Сергей Петрович – канд. мед. наук, главный врач МО ДВО РАН; тел.: 8 (4232) 31-09-10; e-mail: priemmodvoran@mail.ru

Таблица

Влияние биологически активной добавки к пище «Маристим» на показатели липидного, углеводного обмена и ферментативную активность печени у мышей с экспериментальной холестеринемией

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Общий ХС, ммоль/л	2,26±0,06	3,22±0,22[1]	2,66±0,11[1, 2]	2,94±0,13[1]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10±0,08	1,19±0,18	1,75±0,18[1, 2]	1,82±0,20[1, 2]
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,85±0,12	1,60±0,25[1]	0,67±0,22[2]	0,78±0,23
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,32±0,01	0,43±0,03[1]	0,26±0,01[1, 2]	0,33±0,01[2]
Триглицериды, ммоль/л	0,70±0,03	0,95±0,06[1]	0,58±0,02[1, 2]	0,74±0,03[2]
Коэффициент атерогенности	1,23±0,25	2,09±0,44	0,75±0,29[2]	0,91±0,27[2]
Глюкоза, ммоль/л	3,27±0,26	5,08±0,45[1]	3,89±0,18[2]	4,68±0,30[1]
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	25,60±3,04	29,20±4,78	26,50±3,46	28,90±2,26
Аспарагинаминотрансфераза, Ед/л	12,40±1,46	20,90±1,89[1]	18,80±1,86[1]	21,10±2,89[1]

[1] Разница с 1-й группой статистически значима.
[2] Разница со 2-й группой статистически значима.

ряд побочных эффектов. То же можно сказать и о препаратах, нормализующих углеводный обмен. В связи с этим поиск новых безвредных, эффективных и доступных биологически активных веществ с соответствующим спектром действия, является актуальной задачей.

Вышеизложенное послужило основой для проведения настоящего исследования, целью которого является изучение влияния биологически активной добавки «Маристим» на показатели липидного, углеводного обмена, а также активность ферментов аминотрансфераз.

Материал и методы. Объект исследования – биологически активная добавка к пище «Маристим» – натуральный продукт из икры морских ежей, содержит уникальный комплекс биологически активных веществ. Он на 20 % состоит из жиров (триглицериды – 60–75 %, фосфолипиды – 22–36 %), содержит сиалогликолипиды, каротиноиды, витамины (С, B_1, B_2, B_{12}, РР, K_1 и др.), макро- и микроэлементы (йод, железо, медь, кобальт и др.) в легкоусвояемой форме, а также незаменимые амино- и нуклеиновые кислоты. В составе фосфолипидов преобладают лецитин (61–67 %) и ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты (более 20 %).

Экспериментальные исследования выполнены на 60 неинбредных белых мышах с массой тела 18–20 г (по 15 животных в группе), полученных из питомника РАМН «Столбовая», находившихся на стандартной диете в боксированных помещениях. Работа выполнена с соблюдением всех правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах. Разброс по массе тела мышей в группе не превышал 10 %. Животные контрольных и опытных групп одного пола и возраста были получены из питомника одновременно. Мышей выводили из опыта с использованием эфирного наркоза.

Животные 1-й группы (интактный контроль) содержались на стандартном рационе вивария. Животные 2-й группы в течение 28 дней получали атерогенную диету (модель алиментарной гиперхолестеринемии): пшеничную кашу, сливочное масло и свиное сало (5 и 25 % от веса пищи соответственно), а также эмульсию холестерина в растительном масле (через зонд) из расчета 0,4 г/кг массы тела животного. Животные 3-й группы с первого дня получали атерогенную диету и «Маристим» 250 мг/кг массы животного (5 мг/мышь). Животные 4-й группы получали «Маристим» в той же дозе в течение 1 месяца после атерогенной диеты. Доза «Маристима» была установлена в предварительных экспериментах.

В сыворотке крови, полученной при пункции сердца под эфирным наркозом, биохимическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией определяли содержание общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. Суммарную фракцию (ХС ЛПНП и ЛОНП) вычисляли из разницы концентраций общего ХС и ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности рассчитывали как отношение разности суммарной фракции ХС и ХС ЛПВП к ХС ЛПВП. Исследовали также уровень глюкозы, аспарагинаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы Statistica 6. Для оценки значимости различий при нормальном распределении количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования. У мышей 2-й группы наблюдалась изменения, характерные для гиперхолестеринемического процесса. Так, в сыворотке их крови статистически значимо увеличивалось содержание общего холестерина, повышались уровни ХС в атерогенных классах (ЛПНП, ЛПОНП) и триглицеридов, а также увеличивался коэффициент атерогенности. У мышей 3-й группы в сыворотке крови снижался уровень общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПОНП, увеличивалось относительное содержание ЛПВП, что обеспечивало снижение коэффициента атерогенности. У мышей 4-й группы по сравнению с животными 2-й группы в сыворотке крови не выявлено статистически значимого

снижения концентрации общего ХС, однако снижение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности было статистически значимым. Также статистически значимым было повышение уровня ХС ЛПВП (табл.).

Содержание глюкозы в сыворотке крови мышей 2-й группы повышалось. У животных 3-й группы выявлено снижение уровня глюкозы по сравнению со 2-й группой и отмечена тенденция к нормализации этого показателя. В 4-й группе нормализующего влияния «Маристима» на уровень глюкозы не отмечено. Во 2-й группе также наблюдалось повышение концентрации аспарагинаминотрансферазы, а изменения уровня аланинаминотрансферазы не являлось статистически значимым. У мышей 3-й и 4-й групп по сравнению со 2-й группой в сыворотке крови значимого снижения уровня трансаминаз не выявлено (табл.). Следует отметить, что показатели липидного и углеводного обмена, а также ферментативной активности печени в сыворотке крови животных 4-й группы восстанавливались в меньшей мере, по сравнению с таковыми в 3 группе.

Обсуждение полученных данных. Итак, под влиянием «Маристима» наблюдалась нормализация показателей липидного обмена: снижение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Важно отметить, что одновременно повышался уровень ХС ЛПВП. При этом показатели холестеринового обмена у животных, получавших препарат на фоне атерогенной диеты, восстанавливались в большей мере, чем у животных, получавших препарат после моделирования гиперхолестеринемии.

В то же время у мышей, получавших «Маристим» в течение 4 недель на фоне и после атерогенной диеты по сравнению со 2-й группой в сыворотке крови не выявлено значимого снижение уровней трансаминаз, т.е., назначение препарата, имеющего в составе витамины группы В и другие, фосфолипиды (среди которых преобладает лецитин), при данной схеме применения оказывает слабое мембрано-протективное и мембрано-стабилизирующее действие. Вероятно, с целью гепатопротекции (усиления способности ограничивать структурно-метаболические нарушения печени) необходимо увеличение длительности приема «Маристима» или включение в схему лечения других препаратов гепатопротекторного действия.

Таким образом, «Маристим» вызывает достоверный гиполипидемический эффект при экспериментальной гиперхолестеринемии со снижением общего ХС и атерогенных липидов и повышением уровня ЛПВП. Применение этого препарата на фоне алиментарной гиперхолестеринной диеты оказывает более выраженное действие, чем его прием после курса атерогенной диеты. «Маристим» оказывает нормализующее влияние на экспериментальную гипергликемию, вызванную атерогенной диетой при одновременном его применении, после же месячного курса этой диеты действие его недостаточно. Гепатопротекторный эффект «Маристима» также более выражен при его одновременном приеме с атерогенной диетой. Нормализующее влияние препарата на липидный и углеводный обмен позволяют рекомендовать его к дальнейшему изучению в клинических условиях.

Литература

1. *Доборджгинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // РМЖ. 2000. Т. 8, № 7. С. 269–276.*
2. *Добродеева Л.К. Лечебные препараты водорослевого происхождения. Архангельск, 1997. 24 с.*
3. *Климов А.Н. Опасно ли иметь в крови низкий холестерин или снижать его до низкого уровня? // Кардиология. 1997. № 9. С. 4–9.*
4. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер, 1995. 298 с.*
5. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: ПитерКом, 1999. 512 с.*
6. *Кулакова С.Н., Поздняков А.Л., Корф И.И. и др. Масло амаранта: особенности химического состава и влияние на показатели липидного обмена у крыс // Вопросы питания. 2006. Т. 73, № 3. С. 36–41.*
7. *Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н. и др. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей Fucus evanescens на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С.103–105.*
8. *Погожева А.В., Дербенева С.А. Диетологическая коррекция гиперхолестеринемии // Лечащий врач. 2009. № 2. С. 22–26.*
9. *Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 768 с.*
10. *Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Биохимия. 2000. № 4. С. 3–10.*
11. *Чучалин В.С., Теплякова Е.М. Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством // Бюл. сибирской медицины. 2007. № 4. С. 52–57.*
12. *Nakashima Y., Fujii H., Sumiyoshi S. et al. Early human atherosclerosis. Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007. Vol. 27. P. 1159–1165.*
13. *Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // N. Engl. J Med. 1999. Vol. 340. P. 115–121.*

Поступила в редакцию 20.10.2010

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ ИЗ ИКРЫ МОРСКИХ ЕЖЕЙ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

С.П. Крыжановский, Т.А. Кузнецова, Т.С. Запорожец, И.Д. Макаренкова

Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 54), НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

На модели алиментарной гиперхолестеринемии у мышей изучено влияние биологически активной добавки к пище «Маристим», натурального продукта из икры морских ежей, на показатели липидного и углеводного обмена и на активность аминотрансфераз. Установлена способность препарата в условиях атерогенной нагрузки снижать уровень общего холестерина, увеличивать относительное содержание липопротеидов высокой плотности, обеспечивать снижение коэффициента атерогенности и уровня глюкозы в крови. Полученные результаты открывают перспективы применения этой биологически активной добавки для профилактики заболеваний, сопровождающихся нарушениями липидного и углеводного обмена.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, обмен липидов и углеводов, биологически активные вещества.

УДК 611.844.7

СТРУКТУРА СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА

Г.В. Рева[1], *И.В. Рева*[2], *Т. Ямамото*[2]

[1] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр. Острякова, 2);
[2] Университет Ниигаты (8050 Ikarashi 2-no-cho, Nichi-ku, Niigata ZIP 950-2181, Japan).

Ключевые слова: стекловидное тело, витреальный остов, гиалоциты.

Изучен аутопсийный и операционный материал, полученный от 156 эмбрионов и людей в возрасте от 4 недель внутриутробного развития до 85 лет. С помощью иммуногистохимических методов установлено, что стекловидное тело глаза человека представлено особым видом оформленной волокнистой соединительной ткани. Клеточный компонент включает различные по происхождению и функциональным особенностям дифферoны. Межклеточное вещество имеет аргирофильный своеобразно организованный фибриллярный остов, погруженный в основное вещество, гелеобразное состояние которого обеспечено высокой концентрацией растворенного коллагена и гиалуроновой кислоты.

Вследствие особенностей структурной организации стекловидного тела (СТ) многие вопросы, касающиеся его строения и функций, вызывают противоречивые оценки [1]. Многочисленные исследования оставили здесь ряд нерешенными ряд вопросов, в частности, по продукции витреальных волокон, наличию гиалоцитов в витреуме, что затрудняет лечение таких заболеваний, как глаукома, диабетическая витреоретинопатия и многих других.

Целью нашей работы явилось исследование структуры стекловидного тела глаза человека.

Материал и методы. Использовался материал, полученный при медицинских абортах, судебно-медицинских вскрытиях людей, погибших от травм, а также материал, полученный при оперативных вмешательствах по поводу посттравматической энуклеации глаз. Возраст эмбрионов и пациентов колебался от 4-й недели внутриутробной жизни до 85 лет, общее количество наблюдений – 156 в 13 возрастных группах согласно возрастной периодизации ВОЗ (2008). В каждой возрастной группе изучено по 12 глаз.

Исследования проводили с помощью классического окрашивания гематоксилином и эозином, импрегнации серебром по Кахалю, а также стандартного метода иммунной гистохимии с применением кластеров дифференцировки (Claster of Differentiation – CD) – CD68, CD163 и CD204 для выявления макрофагов, антигенпредставляющих клеток и мастоцитов. Идентификация иммунокомпетентных клеток проводилась по одинаковой схеме, несмотря на различную локализацию антигена в клеточных структурах: мембраны, лизосомы, комплекс Гольджи.

С целью определения фенотипа иммунокомпетентных клеток методом иммунной гистохимии биоптаты фиксировали в 10% формалине на фосфатном буфере с pH 6,8–7,2 в течение 24 часов, затем промывали в проточной воде в течение 2 часов и обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации в течение 1 часа в каждой порции. В спирте 96º выдерживали в течение 1, 2, 1 и 4 часов, а затем помещали в абсолютный спирт 5 раз по 30 мин и оставляли в последней порции на ночь. После этого материал погружали в смесь абсолютного спирта и ксилола в соотношении 1:1 на 30 мин, а затем проводили в трех сменах ксилола в термостате при 37ºС, по 30 мин в каждой. После этого использовали смесь ксилола с парафином (1:1) при 56ºС по 20 мин в двух порциях, а затем в двух порциях парафина при 56ºС (по 1 часу в каждой). Проводили заливку. Парафиновые блоки выдерживали в течение суток в термостате при температуре 37ºС, а затем готовили срезы. Срезы и вся дальнейшая обработка материала (депарафниование и обезвоживание) выполнялись на автоматизированной аппаратуре лаборатории патоморфологии Медицинского университета Ниигата (Япония), дающей высокую чувствительность к маркировке, системе En Vision.

С помощью моноклональных антител (клон КР1, код № М 0814, лот 119) выявляли макрофаги по маркеру CD68 (высокогликозилированный трансмембранный гликопротеин, который локализуется в лизосомах). Молекулярный клон CD68 показал, что семейство лизосомальных гликопротеинов с плазматическими мембранными белками играют роль в лизосомальном трафике и эндоцитозе, включая лизосомальные ассоциации мембранных протеинов 1 и 2 (LAMP-1 и LAMP-2). Для маркировки CD163 использовали клон 10 D6, класс иммуноглобулинов G_1; CD204 – мышиные моноклональные антитела, клон SRA-E5, класс иммуноглобулинов G_1. Демаскировка антигенных детерминант проводилась в стеклянном контейнере, заполненном восстанавливающим раствором и созданием условий водяной бани в течение 1 часа. Часть препаратов в течение 30 минут была обработана с помощью микроволнового излучения, которое дает лучший демаскировочный эффект. Для демаскировки антигенов использовали 10 ммол/л цитратный буфер с pH 6,0 или DAKO TRS (Target retrieval solution, code № S1700). Остывшие препараты промывали в дистиллированной воде. Антитела применяли в разведении 1:50 и 1:100.

Результаты исследования. Установлено, что СТ глаза человека проходит следующие стадии развития:

Рева Галина Витальевна – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии ВГМУ; e-mail: RevaGal@yandex.ru

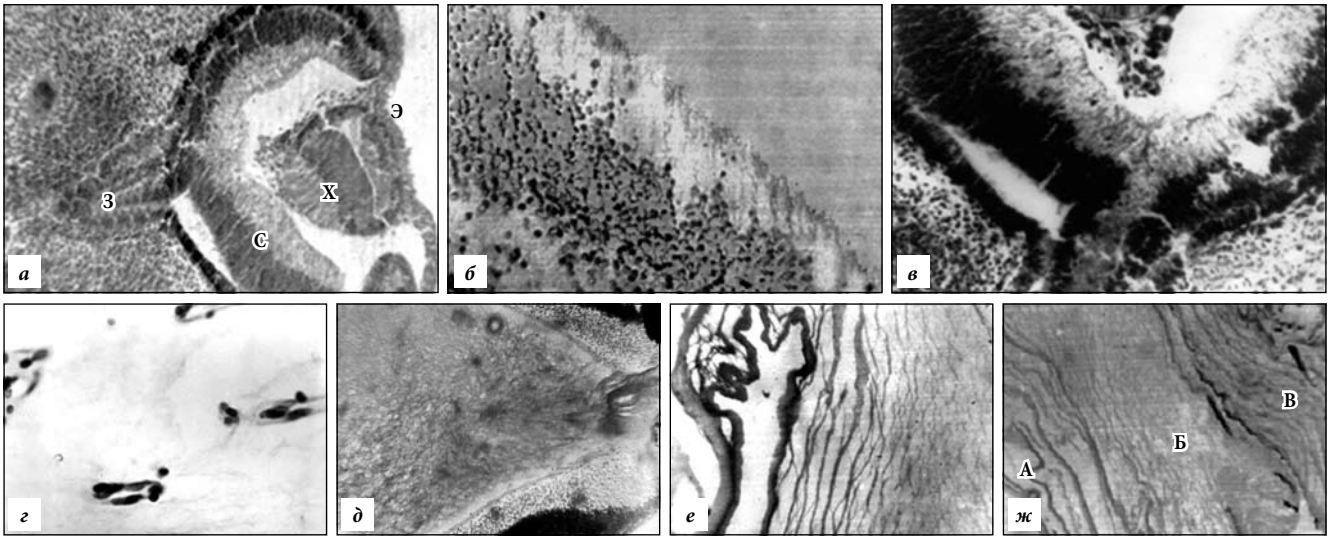

Рис. 1. Стадии развития СТ человека:

а, б – глаз эмбриона человека 6 недель (Э –эктодерма, Х – хрусталик, С – сетчатка, З – зрительный нерв), окр. гематоксилином и эозином, а – ×400, б – ×800; в, г – сосудистое стекловидное плода 4 месяцев, импрегнация серебром (в – сагиттальный срез, ×400, г – поперечный срез, ×600); д, е, ж – фибриллярное стекловидное тело глаза (д – плод 14 недель, е, ж – человек 40 лет), импрегнация серебром, ×400 (А, Б, В – типы волокон).

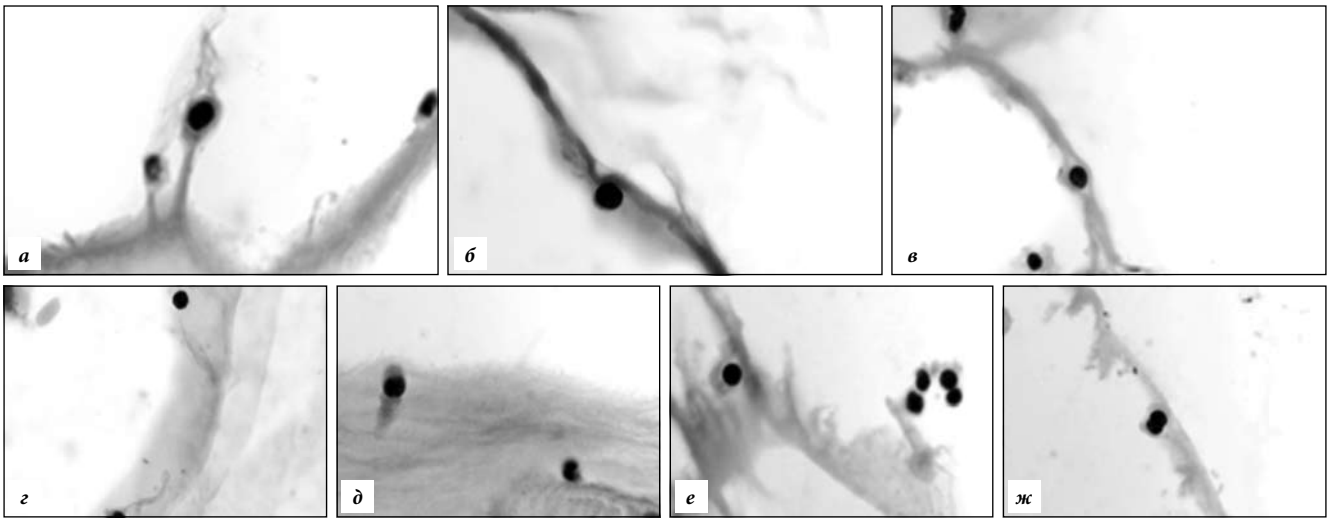

Рис. 2. Клетки СТ глаза человека. Окр. гематоксилином и эозином, ×400 (пояснения в тексте).

1) эмбрионального мезенхимного клеточного (рис. 1, а, б); 2) плодного сосудистого, подвергающегося постепенному апоптозированию и запустеванию к 8-му месяцу плодного периода (рис. 1, в, г); 3) дефинитивного, или окончательного – волокнистого соединительнотканного (рис. 1, д, е, ж). К моменту рождения витреум практически сформирован, находки эмбриональных сосудов могут быть связаны с отклонениями в развитии [6].

Структурная организация фибриллярного СТ неодинакова в различных его отделах (рис. 1, д–ж). Существуют оптически пустые участки, которые ограничены мембранами толщиной до 20 мкм. Более крупные волокна фибриллярного остова имеют преимущественно продольное направление. Мелкие волокна с поперечником менее 1 мкм располагаются косопродольно, вплетаясь в более крупные. Фибриллы остова и растворенный коллаген наряду с гиалуроновой кислотой способствуют сохранению гелеобразного состояния и играют роль мягкого скелета витреума. По упорядоченному расположению волокон витреум можно отнести к оформленной волокнистой соединительной ткани. Волокна фибриллярного остова вплетаются в оболочки зрительного нерва в зоне диска, что обеспечивает высокую прочность контакта.

В составе СТ, кроме фибриллярного остова, идентифицируются клетки, расстояния между которыми зависит от их местоположения. Больше всего таких клеток в зоне, граничащей с цилиарным телом, а также на задней поверхности СТ. Гиалоциты варьируют не только по величине и форме, но и взаимоотношениям с волокнистым остовом (рис. 2).

Один тип клеток связан с волокнистым остовом (рис. 2, а), второй как бы спаян с ним (рис. 2, б, в). Третий тип представлен свободнолежащими

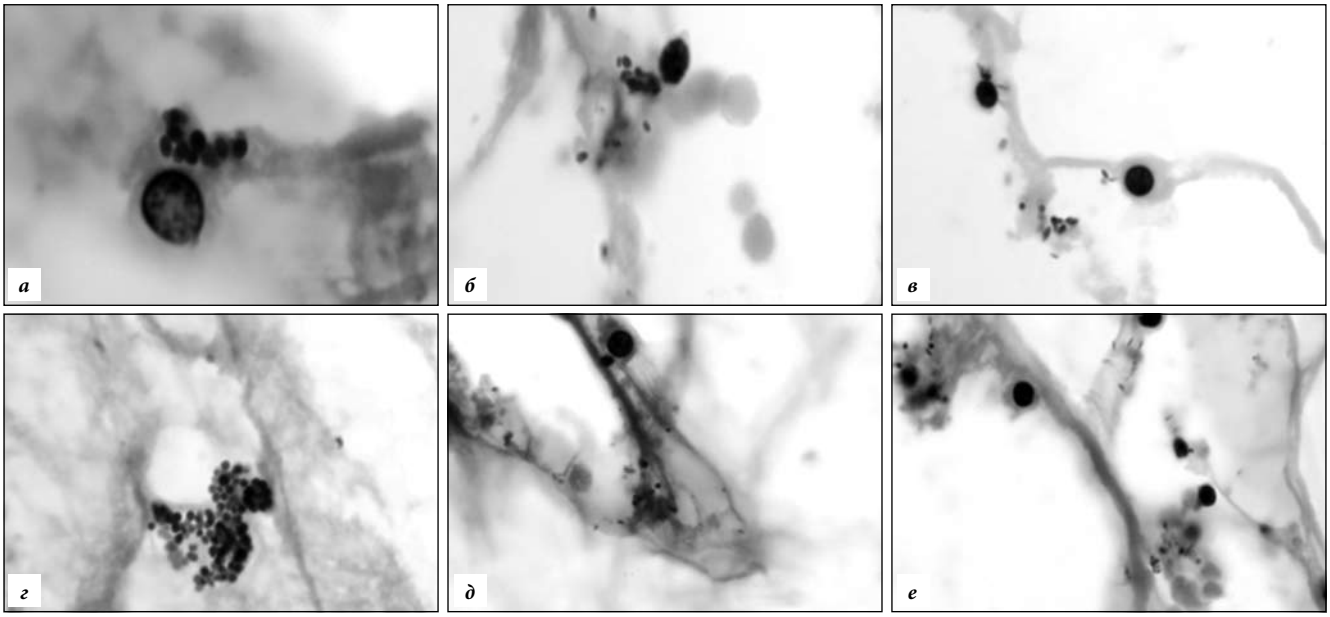

Рис. 3. Клетки СТ глаза человека. Иммунная гистохимия, ×400 (пояснения в тексте).

элементами (рис. 2, д, е). Идентифицируются клетки с палочковидными (рис. 2, б), бобовидными (рис. 2, г, д) и шаровидными ядрами. У большинства клеток имеется одно ядро, реже встречаются двуядерные клетки (рис. 2, д, ж).

Мы выделили два типа клеток: I тип (группы А и Б) и II тип (лейкоциты). По нашим данным, к первому типу относятся клетки, связанные с коллагеновым остовом СТ (группа А) и свободно расположенные в витреуме (группа Б). Клетки группы А имеют веретеновидную форму, которые или контактируют с волокнистым остовом стекловидного тела. Своим строением они напоминают Мюллеровы клетки сетчатки. Клетки группы Б располагающихся в витреуме свободно, характеризуются большими размерами, светлой цитоплазмой, базофильным ядром и свободным расположением в матриксе. Эти клетки имеют фестончатые края и внешним видом напоминают фибробласты и фиброциты рыхлой волокнистой соединительной ткани. Форма клеток либо круглая, либо овальная, цитоплазма переходит в межклеточное вещество без четких границ, цитомембрана не идентифицируется. Ядра диаметром до 8 мкм имеют круглую, овоидную, продолговатую или бобовидную форму.

II тип клеток морфологически соответствует лейкоцитарному пулу. Они легко изменяют форму, образуя многочисленные отростки. В центре стекловидного тела, где больше влаги, эти клетки подвергаются вакуолизации, превращаясь в пузырчатые. Они преобладают у людей старших возрастных групп. Можно рассматривать пузырчатые клетки как дегенеративную форму лейкоцитов [4]. Эти клетки лежат свободно между петлями коллагено-волокнистого остова. С помощью иммунной гистохимии установлено, что в СТ глаза человека присутствует различные дифферонны стволовых клеток крови. Часть из них маркировалась CD163, что свидетельствует об их моноцитарном происхождении и фагоцитарной функции (рис. 3, а, б). Идентифицировались клетки с маркировкой фибробластов (рис. 3, в), тучные клетки CD204 (рис. 3, г), а также клетки CD 68 (рис. 3, д, е), маркировка которых свидетельствует об антигенпрезентирующей функции и принадлежности к интерстициальным дендритным элементам [2].

Пролиферативная активность клеток изменяется в процессе развития глаза и находится в зависимости от этапа онтогенеза. В эмбриональном и плодном периодах пролиферативная активность клеток СТ достаточно высока, но после рождения она снижается, а затем находится на примерно одном уровне до 45 лет. После 45 лет фигуры митоза в клетках СТ наблюдались очень редко.

Возрастная инволюция СТ сопровождается образованием в нем различной величины полостей. К инволюционным изменениям относится также нитчатая деструкция, проявляющаяся уже после 20 лет и нарастающая после 40 лет.

Обсуждение полученных данных. Нередко утверждается, что дефинитивное стекловидное тело не имеет структуры, которую можно изучать микроскопически. Так, Worst рассматривал витреум в качестве секрета клеток и считал выявляемые волокна артефактом [3]. Предложенные теории строения стекловидного тела (альвеолярная Demours, ламеллярная Zinn и радиально-секторальная Hannover) также не отражают в полной мере данные о структуре витреума. Фибриллярная теория Bowman в большей степени соответствует современным представлениям и полученным нами данных. Расположение, толщина и направление волокон СТ свидетельствуют об их роли не только как поддерживающей структуры, но и об участии в гидродинамике глаза, а также в зрительных функциях.

Вопрос о наличии фибриллярного остова СТ является постоянным предметом обсуждения [5]. Очевидно,

это связано с тем, что изготовление гистологических препаратов СТ представляет серьезные трудности. В своей работе мы столкнулись с проблемами при фиксации материала, когда троекратно уменьшающийся объем структур глаза может привести к потере прижизненных анатомо-топографических взаимоотношений. В отличие от импрегнации серебром, обычные методы окрашивания показывают гомогенную структуру СТ. Это связано с тем, что коллагенововолокнистый остов имеет тот же показатель преломления, что и основное вещество, в которое они погружены [10]. Данные исследователей, свидетельствующих об отсутствии фибриллярного остова в составе витреума, основано на результатах, которые были получены с помощью забора материала иглами с очень маленьким диаметром. Это могло послужить причиной получения неверного представления о структуре СТ, поскольку в состав вытяжки все элементы остова попросту не могли попасть. Современными биохимическими, биофизическими и гистологическими и электронномикроскопическими исследованиями установлено, что так называемый остаточный протеин остова СТ, является сложным белковым комплексом, в состав которого входит коллаген [8]. Неоднородность остаточного протеина подтверждается исследованиями о содержании в нем гексозаминов, которые составляют, по различным данным, от 0,1 до 3–4% его объема.

Проведенные до сих пор исследования структуры стекловидного тела глаза человека показали отсутствие убедительных морфологических доказательств в пользу присутствия в нем гиалоцитов [7]. Получившие известность гипотезы Meyer, Smites и Gallardo о продукции гиалуроновой кислоты клетками цилиарного тела базировались на данных об отсутствии в СТ клеток [цит. по 12]. Исследования по определению концентрации гиалуроновой кислоты в передней, задней и периферических частях СТ показали, что содержание ее вблизи цилиарного тела составляет лишь половину концентрации, имеющейся в заднем отделе СТ [9]. Оказалось, что при полной утрате витреума его регенерация не происходит, следовательно, эпителий отростков цилиарного тела в процессах регенерации СТ не участвует [15]. Аутотрансплантация СТ с последующей регенерацией витреума подтверждает функцию витреальных клеток в выработке межклеточного матрикса [5].

Нами установлено, что у человека клетки в СТ локализуются не только в корковом слое, но и во всех зонах. Увеличение витреума во время развития глаза животных, сопровождается относительным сокращением числа клеток, которое составляло в среднем 50 на единицу площади [11]. Подобная динамика отмечалась и нами при изучении возрастных особенностей СТ человека.

Мезодермальная концепция происхождения витреума Sholler и Lieberculhn уступила место эктодермальной теории Tornatola, связывающей его образование с сетчаткой. Затем получила распространение концепция Redslop и Gartner, согласно которой мягкая мозговая оболочка в специфических условиях глаза преобразуется в СТ [цит. по 3].

Внимания заслуживает концепция Balazs, предполагавшего костномозговое происхождение ретикулярных клеток СТ, которые в дальнейшем превращающихся в гиалоциты [цит. по 11]. Выявленные в нашей работе витреальные клетки играют важную роль в физиологической и репаративной регенерации СТ, что согласуется с данными других авторов о нейроглиальном и нейромезенхимном происхождении гиалоцитов I типа [10]. Результаты исследования свидетельствуют в пользу продукции остова витреума этими клетками и служат дополнительным подтверждением присутствия в СТ различных клеточных дифферонов.

Таким образом, полученные материалы по локализация и функции гиалоцитов указывают на их важную роль в развитии и функционировании СТ и органа зрения в целом [14]. В условиях иммунной привилегии витреума [13] его резидуальные клетки способны выполнять функции иммунофагоцитоза и антигенпредставления.

Выводы

Стекловидное тело глаза человека образовано особым видом специализированной оформленной соединительной ткани, представленной различными по происхождению и функциям клеточными дифферонами и межклеточным веществом, состоящим из основного гелеобразного вещества, в которое погружены фибриллы правильно организованного коллагенововолокнистого остова.

Возможность культивирования гиалоцитов открывает перспективы более глубокого изучения их гисто- и морфогенеза, а также использования культуральных гиалоцитов для лечения некоторых болезней глаза, что требует, несомненно, дальнейших исследований.

Литература

1. *Мулдашев Э.Р., Корнилаева Г.Г., Галимова В.У. Осложненная глаукома. СПб.–М.: Нева, 2005. 189 с.*
2. *Рева Г.В., Филина Н.В., Гапонько О.В. Роль иммунофагоцитарного звена в механизмах развития передней камеры глаза человека // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 67–72.*
3. *Bishop P.N. Structural macromolecules and supramolecular organization of the vitreous gel // Prog. Retin eye res. 2000. Vol. 19. P. 323–344.*
4. *Els S., Gopferich A., Framme C., Heilman J. Hyalocytes in tissue engineering // Adv. exp. Med. Biol. 2006. P. 585.*
5. *François J., Verbraeken H., Victoria-Troncoso V. Hyalocytes transplantation after pars plana vitrectomy // J. Fr. Ophtalmol. 2009. No. 8. P. 459–461.*
6. *Hata Y., Sassa Y., Kita T. et al. Vascular endothelial growth factor expression by hyalocytes and its regulation by glucocorticoid // Br. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 11, No. 92. P. 1540–1544.*
7. *Joshihiro N., Yasuaki H., Toshio H. et al. Functional Properties of hyalocytes under PDGF-Riln conditions // Invest. Ophthalmol. 2004. Vol. 45. P. 2107–2114.*
8. *Kita T., Hata Y., Miura M. et al. Functional characteristics of connective tissue growth factor on vitreoretinal cells // Diabetes. 2007. Vol. 5, No. 5. P. 1421–1428.*
9. *Lei K., Wang N., Wang L., Wang B.. Morphological changes of*

the anterior segment after laser peripheral iridotomy in primary angle closure // Eye. 2007. Vol. 23. P. 345–350.
10. *Los L.I. The rabbit as an animal model for post-natal vitreous matrix differentiation and degeneration // Eye. 2008. Vol. 7, No. 22. P. 1223–1232 .*
11. *Qiao H., Hisatomi T., Sonoda K.N. et al. The characterisation of hyalocytes the origin, phenotype and turnover // Br. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 89. P. 513–517.*
12. *Rittig M., Flügel C., Prehm P., Lütjen-Drecoll E. Hyaluronan synthase immunoreactivity in the anterior segment of the primate eye // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1993. Vol. 6. P. 313–317.*
13. *Taylor A.W. Ocular immune privilege // Eye. 2009. Vol. 1. P. 1038–1040.*
14. *Uehara M., Yamagava T., Kitagawa H. Morphological studies of the hyalocytes in the chiken eye: scanning electron microscopy and inflammatory response after the intravitreous injection of carbon particles // J. Anatomy. 1996. Vol. 188. P. 661–669.*
15. *Zhu M., Provis J.M., Penfold P.L. The human hyaloid system: cellular phenotypes and inter-relationships // Exp. Eye Res. 1999. Vol. 68, No. 5. P. 55–63.*

Поступила в редакцию 25.10.2010

СТРУКТУРА СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА

Г.В. Рева, И.В. Рева, Т. Ямамото
Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр. Острякова, 2); Университет Ниигаты (8050 Ikarashi 2-no-cho, Nichi-ku, Niigata ZIP 950-2181, Japan).

Изучен аутопсийный и операционный материал, полученный от 156 эмбрионов и людей в возрасте от 4 недель внутриутробного развития до 85 лет. С помощью иммуногистохимических методов установлено, что стекловидное тело глаза человека представлено особым видом оформленной волокнистой соединительной ткани. Клеточный компонент включает различные по происхождению и функциональным особенностям дифферoны. Межклеточное вещество имеет аргирофильный своеобразно организованный фибриллярный остов, погруженный в основное вещество, гелеобразное состояние которого обеспечено высокой концентрацией растворенного коллагена и гиалуроновой кислоты.

Ключевые слова: стекловидное тело, витреальный остов, гиалоциты.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК

ПЕРВИЧНОРАДИКАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

В.Н. Ищенко[1], *А.Ю. Киселев*[1], *И.И. Матюшкин*[2], *Х.К. Чун*[3]

[1] Владивостокский государственный медицинский университет (690095 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
[2] Городская клиническая больница № 4 (690034 г. Владивосток, ул. Воропаева, 5),
[3] Отделение колоректальной хирургии Медицинского центра «Самсунг» (Республика Южная Корея, г. Сеул)

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, хирургическое лечение.

Представлен анализ лечения 199 пациентов с острой опухолевой толстокишечной непроходимостью, оперированных по двум различным методикам: с предварительным трансопухолевым стентированием и без него. По данным авторов, целесообразно выполнение одномоментных радикальных операций с первичным анастомозом через 7–14 дней после купирования явление непроходимости методом трансопухолевого стентирования при соблюдении определенных условий. Предлагается оригинальный алгоритм хирургической тактики.

Вопросы диагностики и лечения обтурационной кишечной непроходимости приобретают все большую актуальность в связи с постоянным увеличением количества больных с данной патологией, высокими цифрами послеоперационных осложнений и летальности. Так, по данным А.С. Ермолова и др. [8], обтурационная непроходимость составляет 80 % всех ургентных состояний с вовлечением толстой кишки. При этом доля послеоперационных осложнений здесь достигает 40 %, а летальность колеблется в пределах 21–44 % [3, 10]. В Приморском крае кишечная непроходимость как осложнение колоректального рака регистрируется в 70,4 % случаев, в то время как по России в среднем этот показатель равняется 59,4 % [7]. Подавляющее большинство пациентов с данной патологией поступает в стационары в среднетяжелом и тяжелом состоянии [9].

Ищенко Виталий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ВГМУ; тел.: 8 (4232) 71-56-31; e-mail: ivnparkway@yahoo.com

Различия в частоте послеоперационных осложнений и уровне летальности зависят от технического оснащения стационаров и подходов к обследованию и хирургическому лечению пациентов с острой толстокишечной непроходимостью. Сегодня в Российской Федерации используется более десятка классификаций обтурационной кишечной непроходимости, однако отсутствует единая, общепринятая классификация, которая могла бы стать неотъемлемой частью алгоритма обследования и лечения больных с острой кишечной непроходимостью.

Неоднозначны также и вопросы хирургической тактики. Так, большинство отечественных хирургов использует 2–3-моментные операции. При этом на первом этапе формируется разгрузочная колостома, на втором выполняется резекция опухоли и на третьем – закрытие стомы [2, 5, 6]. В то же время многие зарубежные и отдельные отечественные специалисты являются сторонниками одномоментных резекций с формированием первичного анастомоза при обтурационной непроходимости [1, 4, 11, 13]. Сторонники первичных резекций с анастомозом доказывают преимущества выбранной тактики на большом клиническом материале, демонстрируя минимальные показатели послеоперационных осложнений и летальности [12]. Естественно, что первичная резекция с

анастомозом гораздо привлекательнее и для хирурга, и для пациента. Для широкого внедрения данной тактики в практическое здравоохранение нужно ответить на следующие вопросы:

1. Действительно ли первичные резекции настолько безопасны для пациента, как и многоэтапные операции?

2. Действительно ли эти вмешательства имеют широкий круг показаний при обтурационной непроходимости?

3. Какие технические приемы и манипуляции должны использоваться при первичных резекциях?

4. Как правильно создать и использовать алгоритм действий для рядового хирурга у больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью?

Понимая объемность поставленных задач, мы не претендуем на решение всех вопросов, а попытаемся поделиться опытом, используя материал российских и южно-корейских клиник, где работали авторы данной статьи. На публикацию материалов зарубежной клиники, получено разрешение руководителя центра колоректального рака, д–ра мед. наук, профессора Ho-Kuyng Chun. Основная цель нашей работы – анализ эффективности вмешательств с первичным анастомозом в сравнении со стомирующими операциями, выполненными по поводу обтурационной кишечной непроходимости, а также создание алгоритма хирургической тактики лечения данной патологии.

Материал и методы. Анализу подверглись больные с раком толстой кишки, осложненным острой кишечной непроходимостью, наблюдавшиеся на базе Городской клинической больницы № 4 г. Владивостока, а также пациенты, находившиеся на лечении в колопроктологическом отделении медицинского центра «Самсунг» (Южная Корея). Для удобства анализа и обработки данных все больные были разбиты на две группы:

1. Группа клинического сравнения (ГКС): больные, которым выполнялись различные стомирующие операции;

2. Основная группа (ОГ): больные, которым выполнялось предоперационное трансопухолевое стентирование (для ликвидации кишечной непроходимости и восстановления пассажа) с последующей первичной резекцией с наложением анастомоза через 7–14 дней.

ГКС была сформирована из 96 пациентов (35 мужчин и 61 женщина), которые с 2002 по 2009 г. были оперированы хирургами общего профиля в ГКБ № 4 Владивостока по поводу кишечной непроходимости. Средний возраст больных – 62,5 года. Основной причиной непроходимости являлись опухоли. ОГ составили 103 пациента (44 мужчины, 58 женщин) с опухолевой обструкцией толстой кишки, прооперированные с 2002 по 2007 г. в специализированном отделении госпиталя «Самсунг». Средний возраст больных – 61,6 года. Верификация диагноза основывалась на обзорном рентгенологическом исследовании брюшной полости, ирригоскопии и фиброколоноскопии.

Таблица 1

Распределение пациентов по степени тяжести кишечной непроходимости (по Э.Г. Топузову)

Вид непроходимости	ГКС		ОГ	
	абс.	%	абс.	%
Компенсированная	3	3,1	1	0,9
Субкомпенсированная	39	40,6	33	32,0
Декомпенсированная	54	56,3	69	67,0

Таблица 2

Распределение пациентов по локализация опухоли

Часть толстой кишки	ГКС		ОГ	
	абс.	%	абс.	%
Слепая	6	6,3	3	2,9
Восходящая ободочная	11	11,5	13	12,6
Печеночный изгиб	3	3,1	5	4,9
Поперечная ободочная	4	4,2	8	7,8
Селезеночный изгиб	3	3,1	6	5,8
Нисходящая ободочная	6	6,3	10	9,7
Сигмовидная ободочная	48	50,0	51	49,5
Ректосигмоидный отдел	8	8,4	2	1,9
Прямая	7	7,3	5	4,9

Таблица 3

Виды хирургических вмешательств у пациентов ГКС

Вмешательство	Кол-во наблюдений	
	абс.	%
Операция Гартмана	26	27,1
Операция Микулича	17	17,7
Правосторонняя гемиколэктомия	10	10,4
Левосторонняя гепиколэктомия	1	1,0
Обходной анастомоз	12	12,5
Наложение колостомы	27	28,1
Резекция с первичным анастомозом	2	2,1
Трансопухолевое стентирование	1	1,0

Результаты исследования. В обеих группах преобладали больные с декомпенсированной кишечной непроходимостью и опухолью сигмовидной кишки (табл. 1, 2). Все пациенты поступали в экстренном порядке, большинство из них в тяжелом состоянии. Регистрировались интоксикационный синдром с водно-электролитными нарушениями, белковая недостаточность, перитонит, сопутствующая сердечно-сосудистая патологии. Среди операций в ГКС паллиативных было 83, а радикальных только 13 (табл. 3).

Лечение в обеих группах начиналось с консервативной терапии: инфузионно-дезинтоксикационные мероприятия, восстановление водно-электролитного состояния и кислотно-основного равновесия, декомпрессия верхних отделов желудочно-кишечного тракта, очистительные и сифонные клизмы, стимуляция толстой кишки. Отсутствие эффекта от консервативной терапии являлось показанием к выполнению

Таблица 4

Виды хирургических вмешательств у пациентов ОГ

Вмешательство	Кол-во наблюдений	
	абс.	%
Операция Гартмана	13	12,6
Передняя резекция прямой кишки	37	35,9
Низкая передняя резекции прямой кишки	6	5,8
Левосторонняя гемоколэктомия	9	8,7
Правосторонняя гемиколэктомия	21	20,4
Лапароскопическая передняя резекция	3	2,9
Лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия	1	0,9
Расширенная правосторонняя гемиколэктомия	2	1,9
Субтотальная колэктомия	2	1,9
Тотальная колэктомия	1	0,9
Резекция поперечно-ободочной кишки	3	2,9
Наложение колостомы	4	3,9
Обходной анастомоз	1	0,9

Таблица 5

Осложнения и летальность

Вид осложнения		ГКС		ОГ	
		абс.	%	абс.	абс.
Ближайшие п/операционные	Перитонит	2	2,1	–	–
	Пневмония	2	2,1	–	–
	Острый инфаркт миокарда	1	1,1	–	–
	Нагноение послеоперационной раны	–	–	2	1,9
	Ранняя спаечная кишечная непроходимость	–	–	3	2,9
	Кишечный свищ	–	–	1	1,0
	Подкожная эвентрация	–	–	1	1,0
Несостоятельность анастомоза		8	8,4	–	–
Миграция металлического стента		–	–	6	5,8
Обтурация металлического стента		–	–	9	8,7
Общее кол-во осложнений		13	13,6	7	6,8
Летальность		13	13,6	0	0,0

оперативных вмешательств. У пациентов ОГ на первом этапе применялось трансопухолевое стентирование для восстановления пассажа кишечного содержимого и декомпрессии толстой кишки. На втором этапе после купирования явлений непроходимости и улучшения состояния толстого кишечника выполнялись радикальные вмешательства (табл. 4).

В среднем после стентирования кишечника радикальная операция выполнялась через 12,6 дня. За это время пациент проходил полный комплекс диагностических мероприятий для уточнения стадии заболевания, размеров опухоли и наличия поражения соседних органов.

После стомирующих вмешательств в ГКС летальность составила 13,6 %, в то время как у пациентов ОГ смертных случаев не отмечено. Нагноение операционной раны в месте формирования стомы в ГКС наблюдалось в 4 раза чаще. В ОГ встречались осложнения, связанные непосредственно с методикой выполнения трансопухолевого стентирования: обтурация и миграция стента (табл. 5).

Наличие данных осложнений напрямую зависит от локализации опухоли в толстой кишке (при опухолях правой половины стентирование затруднено), а также от опыта врача-эндоскописта выполняющего процедуру стентирования и отработанности методики.

В 2 случаях (2,1 %) имелась возможность выполнения радикального вмешательства с интраоперационным лаважом и наложением анастомоза в короткие сроки; вследствие чего получены положительные результаты. Переняв опыт зарубежных коллег, мы в одном случае использовали трансопухолевое стентирование низкорасположенной опухоли прямой кишки.

Приводим клинические наблюдения.

Наблюдение 1. Больная И., 59 лет, поступила в ГКБ № 4 26.09.2008 г. с жалобами на схваткообразные боли в левой половине живота, тошноту, сухость во рту, неотхождение стула и газов. Вышеуказанные жалобы появились около полутора суток назад. В анамнезе периодические запоры. Сопутствующая патология – ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения I–II ф. кл., хроническая сердечная недостаточность I ф. кл.

При поступлении состояние средней тяжести. Гемодинамика стабильная, пульс 76 уд./мин, артериальное давление 130/70 мм рт. ст. Во время ирригоскопии определен дефект наполнения сигмовидной кишки на протяжении 5–6 см. При колоноскопии здесь обнаружена опухоль, циркулярно суживающая просвет до 2 см. Диагноз: рак сигмовидной кишки $T_3N_0M_x$. Острая кишечная непроходимость ст. субкомпенсации.

После предоперационной подготовки 03.10.2008 г. выполнена радикальная операция – резекция сигмовидной кишки с интраоперационным лаважом толстой кишки растворами антисептиков в объеме до 5000 мл, с наложением первичного механического анастомоза «конец в конец». Патолого-анатомическое заключение: аденокарцинома высокой степени дифференцировки, экзофитная форма с инвазией в мышечный слой. Послеоперационное течение без осложнений, перистальтика появилась на 3-и сутки. Выписана 14.10.2009 г. через 11 дней после операции.

Наблюдение 2. Больная П., 73 года, поступила в ГКБ № 4 Владивостока 02.04.2009 г. с жалобами на постоянные боли во всех отделах брюшной полости, вздутие живота, сухость во рту, отрыжку воздухом, отсутствие стула в течении 2 недель. Пациентка истощена. При объективном осмотре – живот вздут, резко болезненный в области левого фланка. Проведена обзорная рентгенография брюшной полости, на которой обнаружены множественные чаши Клойбера, пневматоз толстой кишки (рис. 1, а). Во время ректороманоскопии на расстоянии 14 см от ануса обнаружена циркулярная опухоль, сужающая просвет кишки до 0,5 см на протяжении 2 см. Принято решений о выполнении стентирования как первого этапа хирургического лечения. 02.04.2009 г. при колоноскопии установлен металлический стент (рис. 1, б). Явления острой кишечной непроходимости купировались. Диагноз: рак ректосигмоидного отдела толстой кишки $T_4N_xM_x$. Острая кишечная непроходимость ст. декомпенсации (рис. 2). Затем после предоперационной подготовки

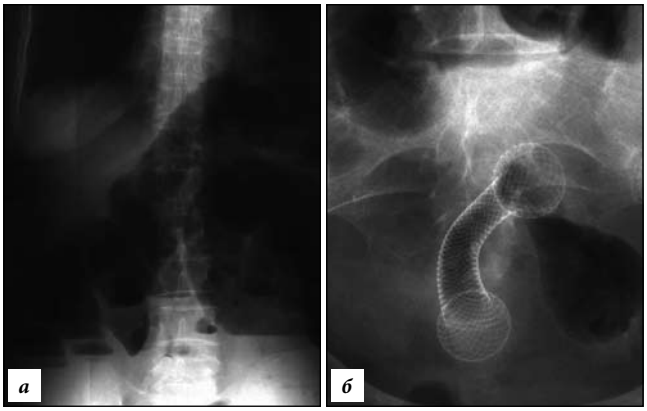

Рис 1. Рентгенограммы больной П.:
а – при госпитализации (множественные чаши Клойбера, пневматоз толстой кишки); б – после трансопухолевого стентирования (тень стента в проекции ректосигмоидного отдела толстой кишки).

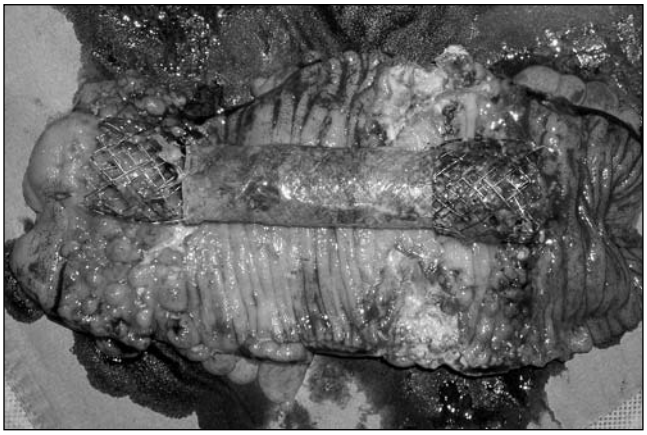

Рис 2. Операционный макропрепарат:
стент в просвете толстой кишки (вскрыта) через 1 мес. после трансопухолевого стентирования.

Рис. 3 Алгоритм хирургической тактики при острой кишечной непроходимости.

в течении 8 дней выполнено хирургическое вмешательство по поводу опухоли толстой кишки. К сожалению, данная опухоль была признана неоперабельной и пациентке проведена операция Микулича. Выписана на 12 сутки после вмешательства для дальнейшего химиотерапевтического лечения у онколога.

Обсуждение полученных данных. Лечения пациентов с острой кишечной непроходимостью является трудной задачей. Сложность здесь заключается в наличии большого количества декомпенсированных форм непроходимости, особенно у пожилых людей, в разности подходов к лечению, в частой запущенности заболевания, а также в лечении пациентов в неспециализированных клиниках.

Широко распространенная операция Гартмана, конечно, позволяет ликвидировать явления непроходимости и одновременно удалить опухоль, но зачастую она характеризуется неблагоприятными последствиями. Кроме того, операционная травма утяжеляет состояние пациентов если учесть, что большинство из них – лица старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Мы считаем, что применение трансопухолевого стентирования и интраоперационной декомпрессии (при соблюдении определенных условий) имеет ряд преимуществ. Во-первых, стентирование уменьшает операционный риск и позволяет выполнить одномоментную радикальную операцию. Во-вторых, применение стентирования, как показывает опыт, возможно у пациентов с любой локализацией опухоли. В-третьих, данный метод может применяться для лиц, находящихся в крайне тяжелом состоянии, и здесь он может считаться предпочтительным. Несомненно, применение вышеперечисленных методик у пациентов с обтурационной кишечной непроходимостью позволяет значительно снизить число послеоперационных осложнений и улучшить качество жизни больных.

Более широкое применение трансопухолевого стентирования и интраоперационной декомпрессии нивелирует отрицательные стороны двух- и трехмоментных оперативных вмешательств. Сравнивая результаты хирургического лечения основной группы и группы клинического сравнения, мы пришли к выводу, что предварительное купирование явлений непроходимости с должной предоперационной подготовкой, может являться оптимальным способом лечения данной категории больных. Основываясь на полученных данных и личном опыте, мы предлагаем созданный нами алгоритм хирургической тактики (рис. 3).

Выводы

1. Одномоментные операции при опухолях толстой кишки с острой кишечной непроходимостью после трансопухолевого стентирования приводят к лучшим результатам, чем многоэтапные вмешательства.

2. Небольшому количеству пациентов с опухолями толстой кишки, чье состояние позволяет перенести хирургическое вмешательство, возможно выполнение первичной резекции толстой кишки с наложением анастомоза и интраоперационным лаважом. В эту категорию входят лица, поступившие в стационар не позднее 24 часов после появления симптомов компенсированной и субкомпенсированной острой кишечной непроходимости (однако для данной категории больных нужно разработать более уточненные показатели к выполнению подобных вмешательств).

3. При установлении диагноза обтурационной кишечной непроходимости целесообразно использовать предложенный алгоритм действий хирурга.

Литература

1. *Алиев Э.С. Первично-радикальные оперативные вмешательства при острой непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия имени Н.И. Пирогова. 2001. № 8. С.44–50.*
2. *Брюсов П.Г., Малахов Ю.П. Эволюция подходов к хирургическому лечению больных раком ободочной кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью // Рос. онкол. журнал. 2004. Т. 5. С. 4–7.*
3. *Буянов В.М. Современное состояние вопросов диагностики, тактики, и методов хирургического лечения толстокишечной непроходимости // Анналы хирургии. 1999. № 2. С. 22–30.*
4. *Васильев И.Т., Мумладзе Р.Б., Якушин В.И. и др. Лаваж кишечника у больных с кишечной непроходимостью // IX Всерос. съезд хирургов: мат. съезда. Волгоград, 2001. С. 149–150.*
5. *Воробьев Г.И. Диагностика и хирургическое лечение рака толстой кишки // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6, № 19. С. 1244–1256.*
6. *Григорев Е.Г. Хирургия колостомированного больного. Новосибирск: Наука, 2001. 119 с.*
7. *Гурина Л.И. Организационные аспекты системы скрининговых мероприятий онкологической патологии у мужчин // Тихоокеан. мед. журнал. 2005. № 2. С. 74–77.*
8. *Ермолов А.С., Э. П. Рудин Д. Д. Оюн. Выбор метода хирургического лечения обтурационной кишечной непроходимости при опухолях ободочной кишки // Хирургия. 2004. № 2. С. 4–7.*
9. *Завгороднев С.В. Экстренные операции по поводу колоректального рака в общехирургическом отделении // Акт. пробл. колопроктол.: мат. V Всерос. конф. Ростов-на-Дону, 2001. С. 129–130.*
10. *Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В. Опухоли толстой кишки. М.: Медгиз, 2004. С. 155–172.*
11. *Basse L., Jacobsen D.H., Billesbole P. et al. Colostomy closure after Hartman's. procedure with fast-tract rehabilitation // Dis Colon Rectum. 2002. Vol. 45, No. 12. P. 1661–1664.*
12. *H.K. Chun, I.W. Choo, Y.S. Do et al. Malignant colorectal obstruction: treatment with a flexible covered stent // Radiology. 1998. Vol. 206, No. 2. P. 415–421.*
13. *Hsu T.S. Comparison of one-stage resection and anastomosis of acute complete obstruction of left and right colon // Am. J. Surg. 2005. Vol. 189. P. 384–387.*

Поступила в редакцию 09.10.2010.

В.Н. Ищенко, А.Ю. Киселев, И.И. Матюшкин, H.K. Chun
Владивостокский государственный медицинский университет (690095 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), Городская клиническая больница № 4 (690034 г. Владивосток, ул. Воропаева, 5), Samsung Medical Center (50, Irwon-dong, Kangnam-gu, South Korea, Seoul)

ПЕРВИЧНОРАДИКАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Представлен анализ лечения 199 пациентов с острой опухолевой толстокишечной непроходимостью, оперированных по двум различным методикам: с предварительным трансопухолевым стентированием и без него. По данным авторов, целесообразно выполнение одномоментных радикальных операций с первичным анастомозом через 7–14 дней после купирования явление непроходимости методом трансопухолевого стентирования при соблюдении определенных условий. Предлагается оригинальный алгоритм хирургической тактики.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, хирургическое лечение.

УДК

К ВОПРОСУ О РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.С. Степанов, С.А. Белов, А.А. Гаврилов

Приморский краевой противотуберкулезный диспансер (690041 г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, 2)

Ключевые слова: туберкулез, предстательная железа, хронический простатит, диагностика.

Описаны два случая туберкулезного поражения предстательной железы у пациентов 27 и 55 лет. Правильный диагноз был поставлен после 3 и 15 лет безуспешного лечения ошибочно диагностированных неинфекционных заболеваний простаты. Авторы подчеркивают необходимость исключения туберкулеза у пациентов с хроническими урологическими заболеваниями и выполнения приказов об организации выявления больных туберкулезом, разработанных министерством здравоохранения РФ и фтизиатрической службой Приморского края.

Специфическое поражение предстательной железы, по данным аутопсий, наблюдается более чем у 70% больных с тяжелыми формами туберкулеза легких и более чем у 50% – при кавернозном туберкулезе почек. Статистические показатели прижизненной диагностики данного заболевания значительно ниже, что указывает на отсутствие данных об истинной распространенности патологии, обусловленное, возможно, несовершенством диагностических и клинических методов ее выявления. Туберкулез предстательной железы чаще выявляется в период наибольшей репродуктивной активности – в возрасте от 25 до 45 лет.

Длительное время заболевание протекает субклинически, либо проявляется симптоматикой простатита, гемоспермией, дизурией, болезненной эякуляцией,

Степанов Руслан Сергеевич – врач-фтизиоуролог урогенитального отделения ПКПД; e-mail: ruslanstepanoff@mail.ru

болями в заднем проходе при дефекации, бесплодием. Симптоматика туберкулеза предстательной железы зависит от локализации и объема специфических изменений. Здесь выделяют ректальные формы (боли в промежности при дефекации, в области крестца), цистоуретральные формы (дизурия, болезненная эякуляция, гемоспермия, бесплодие) [1, 2, 4].

К ошибкам в диагностике и лечении приводит не только течение туберкулеза предстательной железы под маской хронического урологического заболевания, но и отступление от алгоритма обследования больных. Подобные отступления связаны с незнанием особенностей течения туберкулеза половой системы врачами общей лечебной сети, а также с несоблюдением нормативных предписаний. В повседневной работе практикующие врачи должны руководствоваться методическими рекомендациями министерства здравоохранения и социального развития РФ № 5589-РХ, утвержденными 20.07.2007 г. а также опубликованными департаментом здравоохранения Приморского края «Стандартами (моделями протоколов) выявления туберкулеза внелегочных локализаций» № 220 от 08.04.2009 г. В указанных документах обозначены группы риска, в которых заболеваемость туберкулезом превышает в 5–10 этот показатель среди остального населения. Пациенты из таких групп должны обследоваться у специалистов по внелегочному туберкулезу не реже 1 раза в год. В эти группы включены больные с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, больные страдающие сахарным диабетом, атипичными формами пояснично-кресцового радикулита, а так же пациенты, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, кроме того – лица с неблагоприятным социальным анамнезом и др. [3, 5].

Приводим два клинических наблюдения деструктивного поражения простаты, зарегистрированных в нашем отделении за последние полгода у больных прошедших долгий путь поликлинической и стационарной «помощи» в общей лечебной сети.

Больной Ф., 27 лет, поступил с жалобами на эпизоды гемоспермии, повторявшиеся в течение трех лет. Наблюдался у уролога с диагнозом «Хронический простатит». Проводившееся по этому поводу комплексное лечение без эффекта. Спустя два года проведено бактериологическое обследование эякулята на *Mycobacterium tuberculosis*. Обнаружен рост возбудителя на твердых питательных средах. При дальнейшем обследовании в урогенитальном отделении ПКПД выявлен очаг деструкции в ткани предстательной железы до 2 см в диаметре.

Клинический диагноз: «Туберкулез половой системы. Кавернозный туберкулез предстательной железы. IA МБТ (+)».

Назначен курс специфической химиотерапии. Динамика лечения положительная.

Больной Е., 55 лет, более 15 лет регулярно лечился по поводу хронического простатита. В анамнезе отмечал эпизоды гемоспермии. Последние 5 лет наблюдался с аденомой простаты. При ультразвуковом исследовании предстательной железы выявлено очаговое поражение паренхимы, по поводу которого пациенту выполнена пункционная биопсия. Гистологически в препарате – хронический гранулематозный воспалительный процесс с наличием в инфильтрате большого количества многоядерных клеток Пирогова–Лангханса и фокусов казеоза. При дальнейшем обследовании в урогенитальном отделении ПКПД кроме изменений в простате выявлен туберкулезный левосторонний эпидидимит (подтвержденный гистологическим исследованием операционного материала), туберкулезный папиллит левой почки (подтвержденный положительным посевом мочи на *M. tuberculosis*), буллезнонекротическое поражение мочевого пузыря со снижением его объема до 100 мл.

Клинический диагноз: «Туберкулез мочеполовой системы. Туберкулезный папиллит левой почки. Туберкулезный цистит со снижением резервуарной функции до 100 мл. Инфильтративный туберкулез предстательной железы. Туберкулезный эпидидимит слева. IA МБТ (+)».

Назначен курс специфической химиотерапии, проведена санационная эпидидимэктомия слева. Динамика лечения положительная.

Проводя ретроспективный анализ подобных клинических случаев, следует еще раз подчеркнуть, что врачи общей лечебной сети должны использовать не только свой клинический опыт в обследовании и лечении больных с хроническими урологическими заболеваниями, но и теоретические знания об особенностях течения туберкулеза половой системы, а также приказы, разработанные министерством здравоохранения РФ и фтизиатрической службой Приморского края.

Литература

1. *Бейрех И.С. Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов. Л.: Медицина, 1984. 270 с.*
2. *Бязров С.Т. Состояние предстательной железы у больных урогенитальным туберкулезом // Урология. 1986. № 20. С. 199.*
3. *Васильев А.В. Внелегочный туберкулез. СПб.: Фолиант, 2000. 568 с.*
4. *Департамент здравоохранения Приморского края. Приказ № 220. «Стандарты (модели протоколов) выявления туберкулеза внелегочных локализаций» от 08.04.2010 г.*
5. *Мочалова Т.П. Туберкулез мочеполовой системы. М.: Медицина, 1993. 245 с.*
6. *Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Методические рекомендации № 5589-РХ. «Организация выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях» от 20.07.2007 г.*

Поступила в редакцию 26.11.2010

К ВОПРОСУ О РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.С. Степанов, С.А. Белов, А.А. Гаврилов
Приморский краевой противотуберкулезный диспансер (690041 г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, 2)

Описаны два случая туберкулезного поражения предстательной железы у пациентов 27 и 55 лет. Правильный диагноз был поставлен после 3 и 15 лет безуспешного лечения ошибочно диагностированных неинфекционных заболеваний простаты. Авторы подчеркивают необходимость исключения туберкулеза у пациентов с хроническими урологическими заболеваниями и выполнения приказов об организации выявления больных туберкулезом, разработанных министерством здравоохранения РФ и фтизиатрической службой Приморского края.

Ключевые слова: туберкулез, предстательная железа, хронический простатит, диагностика.

УДК

СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ОПУХОЛЬЮ

С.А. Белов, А.А. Гаврилов, Р.С. Степанов

Приморский краевой противотуберкулезный диспансер (690041 г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, 2)

Ключевые слова: рак мочеполовой ситемы, туберкулез, оперативное лечение.

В отделении урогенитального туберкулеза ПКПД г. Владивостока в 2007 г. оперированы два случая сочетанного поражения мочеполовой сферы опухолью и туберкулезом. В первом случае имелось сочетанное поражение мочевого пузыря, во втором – предстательной железы. По данным отечественной и зарубежной литературы нет четких статистических данных о частоте встречаемости подобных поражений. Поэтому вовремя диагностированная в отделении онкологическая патология позволила провести радикальное лечение с хорошим результатом. Трудности диагностики подобного поражения мочевой и половой систем в узкоспециализированных стационарах напоминают врачам о необходимости онкологической настороженности.

Вопрос о связи между двумя этиологически различными заболеваниями – раком и туберкулезом – возник более 100 лет назад и до настоящего времени останется актуальным [9]. И если для рака легкого такая связь может считаться установленной, то для рака мочеполовой системы она остается предметом дискусий. Приводим описание двух случаев сочетанного поражения мочеполовой системы туберкулезом и опухолью.

Первый случай демонстрирует сочетанное поражение мочевого пузыря.

Больной Ш., 66 лет, находился на учете с деструктивным туберкулезом мочевой системы с 2001 г. Страдал туберкулезом почки и мочевого пузыря, мочекаменной болезнью. Прошел основной курс противотуберкулезной терапии, абациллирован. Поступил с жалобами на дизурические расстройства, уменьшение объема мочи, окрашивание мочи кровью. При ультразвуковом обследовании: контуры мочевого пузыря четкие, неровные, форма обычная, объем мочи на момент осмотра 130 мл; слизистая оболочка утолщена в области шейки до 21 мм на участке размером 30×40 мм, больше в области левого устья (рис. 1).

При цистоскопии – инфильтрация левой боковой стенки и шейки мочевого пузыря. Взята биопсия, заключение: переходно-клеточный рак мочевого пузыря. Компьютерная томография малого таза метастазов в лимфатические узлы не выявила.

Клинический диагноз: «Кавернозный туберкулез правой почки. Посттуберкулезная стриктура нижней трети правого мочеточника. Посттуберкулезный мочевой пузырь со снижением объема мочи до 200 мл. IIБ группа учета, МБТ (–). Рак мочевого пузыря $T_3N_0M_X$. Мочекаменная болезнь: камень правой почки, хронический пиелонефрит».

После предоперационной подготовки проведена цистопростатэктомия с одномоментной аутосигмоцистопластикой (рис. 2). Послеоперационный период без осложнений, уретральный катетер удален на 21-е сутки, пациент удерживал 200 мл мочи. Обследование через год: мочу удерживает, объем мочевого пузыря до 250 мл, признаков метастазирования нет.

Стандартным лечением инвазивных опухолей мочевого пузыря у мужчин является радикальная цистопростатвезикулэктомия и у женщин – передняя экзентерация [3, 7, 10]. Радикальная цистэктомия у мужчин предусматривает удаление региональных лимфузлов, предстательной железы с семенными пузырьками и покрывающей брюшины. У женщин аналогичное вмешательство означает удаление мочевого пузыря, матки, придатков, фаллопиевых труб, уретры и передней стенки влагалища. В свете современной классификации безоговорочным показанием к радикальной цистэктомии является инвазивный рак мочевого пузыря стадий $T_{2-4}N_XM_0$. Благодаря популяризации ортотопической методики замещения мочевого пузыря в течение последних лет отдается предпочтение операциям с сохранением уретры. [3, 4, 6, 8].

Абсолютными показаниями к цистэктомии также являются все виды новообразований, циркулярно охватывающих шейку мочевого пузыря, множественные опухоли, солидный или плоскоклеточный рак,

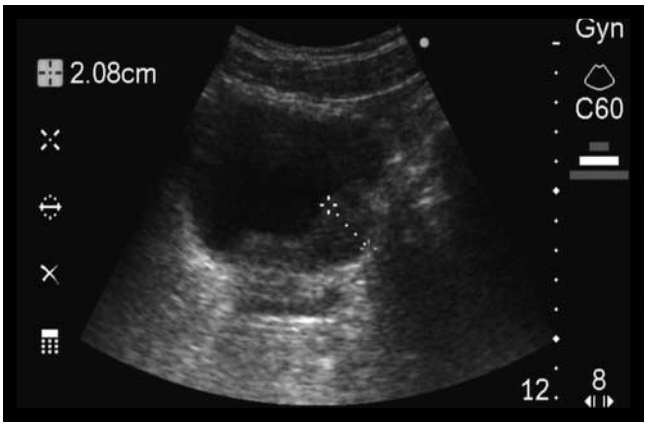

Рис. 1. Сонограммы мочевого пузыря больного Ш.

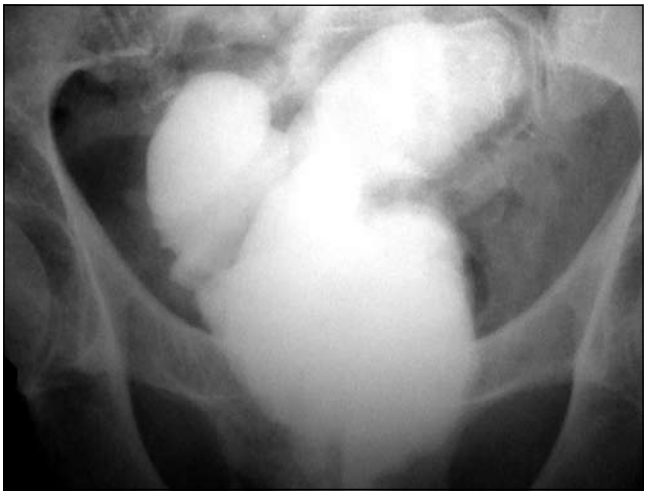

Рис. 2. Больной Ш., восходящая цистография: артефициальный мочевой пузырь.

Белов Сергей Анатольевич – врач хирургического отделения ПКПД; тел.: 8 (4232) 38-87-98

Рис. 3. Больной М., восходящая цистография через год после простатэктомии.

подвергшиеся лучевой терапии опухоли с уменьшением объема мочевого пузыря более чем на 50%, опухоли области треугольника пузыря и опухоли с прорастанием в предстательную железу [2, 6, 10].

Во втором случае имелось сочетанное поражение предстательной железы.

Больной М., 67 лет, наблюдался у фтизиоуролога с 2002 г. по поводу туберкулеза простаты и двухстороннего туберкулезного эпидидимита. В том же году перенес двухстороннюю эпидидимэктомию. Прошел полный курс специфической терапии, переведен в неактивную III группу учета в 2007 г. Страдал мочекаменной болезнью. При госпитализации в 2007 г. выявлен подъем уровня простат-специфического антигена сыворотки крови (PSA) до 64 нг/мл. Взята биопсия, заключение: криброзный рак предстательной железы. Компьютерная томография подтвердила диагноз опухоли простаты без метастазов в лимфатические узлы.

Клинический диагноз: «Последствия перенесенного туберкулеза половой системы. Эпидидимэктомия с двух сторон в 2002 г. Посттуберкулезный хронический простатит. III группа учета. Рак простаты $T_2N_0M_X$. Мочекаменная болезнь: камни обеих почек, хронический пиелонефрит».

Проведена позадилонная простатэктомия. Гистологическое заключение по операционному материалу: низкодифференцированная аденокарцинома солидного и криброзного строения, лимфатические узлы без метастазов. Послеоперационный период без осложнений, уретральный катетер удален на 14-е сутки, удерживал до 250 мл мочи. PSA после операции – 2,4 нг/мл. Через 1 год признаков метастазирования нет, PSA – 1,8 нг/мл, удерживает до 280 мл мочи (рис. 3).

Считается, что рак простаты – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. В настоящее время наблюдается тенденция к его выходу на второе место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Рядом исследований доказана связь рака простаты и нарушений регуляции баланса половых гормонов на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников и половых желез [1, 2, 5]. Надежным методом ранней диагностики рака предстательной железы является определение PSA, позволяющее различить его на ранних стадиях, при которых возможно полное излечение от данного заболевания [2, 5]. При стадиях T_{1-2} – локализованном раке простаты – основными способами лечения являются хирургический метод и радиотерапия. Радикальная простатэктомия подразумевает полное удаление предстательной железы, семенных пузырьков и тазовых лимфоузлов. Преобладающим методом паллиативного лечения распространенного рака простаты является гормональная терапия. Она используется и при лечения местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы. Может также применяться комбинация различных лечебных методов: хирургического, лучевого и /или гормонального [1, 5].

Таким образом, общее представление о взаимоисключении поражения одной системы туберкулезом и опухолью сегодня можно считать устаревшим не только в отношении легких. Поэтому онкологическая настороженность врачей фтизиатрических отделений, в том числе урологического профиля, должна стать одной из норм диффернциально-диагностического процесса.

Литература

1. *Александров В.П., Карелин М.И. Рак предстательной железы. СПб.: СПбМАПО, 2004. 148 с.*
2. *Воробьев А.В. Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы // Практ. онкол. 2001. № 2 (6). С. 8–16.*
3. *Журавлев В.Н., Борзунов И.В., Баженов И.В. Методы диагностики и лечения опухолей мочевого пузыря на современном этапе // Урология. 2008. № 5. С. 59–63.*
4. *Коган М.И., Перепечай В.А. Радикальная цистэктомия. Современный взгляд // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: мат. IV Всерос. науч.-практ. конф. М., 2001. С. 113–114.*
5. *Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. М.: Изд-во РАМН, 2002. 432 с.*
6. *Лопаткин Н.А., Даренко С.П., Чернышов А.Е. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря // Урология. 2003. № 4. С. 3–8.*
7. *Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Даренков С.П. Операционное лечение опухолей мочевого пузыря // Урол. и нефрол. 1999. № 1. С. 26–31.*
8. *Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002. 303 с.*
9. *Подгаевская Т.П. Рак легких в сочетании с туберкулезом // Український медичний часопис. 2001. № 1. С. 96–101.*
10. *Ситдыков Э.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю. Выбор метода оперативного лечения новообразований мочевого пузыря // Урология. 2003. № 6. С. 3–6.*

Поступила в редакцию 10.02.2009

СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ОПУХОЛЬЮ

С.А. Белов, А.А. Гаврилов, Р.С. Степанов

Приморский краевой противотуберкулезный диспансер (690041 г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, 2)

В отделении урогенитального туберкулеза ПКПД г. Владивостока в 2007 г. оперированы два случая сочетанного поражения мочеполовой сферы опухолью и туберкулезом. В первом случае имелось сочетанное поражение мочевого пузыря, во втором – предстательной железы. По данным отечественной и зарубежной литературы нет четких статистических данных о частоте встречаемости подобных поражений. Поэтому вовремя диагностированная в отделении онкологическая патология позволила провести радикальное лечение с хорошим результатом. Трудности диагностики подобного поражения мочевой и половой систем в узкоспециализированных стационарах напоминают врачам о необходимости онкологической настороженности.

Ключевые слова: рак мочеполовой ситемы, туберкулез, оперативное лечение.

УДК

ГЛОССОПЕКСИЯ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ПЬЕРА РОБЕНА

В.Д. Немец, С.Н. Ильющенков, А.А. Копцева, Г.Н. Заржевская, П.В. Котов

Южно-Сахалинская детская городская больница (693006 г. Южно-Сахалинск, ул. Ленина, 311)

Ключевые слова: синдром Пьера Робена, тактика ведения.

Наблюдение из практики синдрома Пьера Робена (микрогнатия, ретрогнатия, расщелина твердого неба, глоссоптоз) у новорожденного. В условиях отдаленности от центров пластической челюстно-лицевой хирургии успешно выполнена глоссопексия по Argomaso, позволившая осуществить транспортировку пациента в Российскую детскую клиническую больницу. Рекомендована плановая госпитализация для пластики неба в возрасте 1 года 2 мес.

Проблема выбора оперативного лечения острой обструкции дыхательных путей у больных с синдромом Пьера Робена до настоящего времени остается актуальной, особенно в отдаленных от челюстно-лицевых и стоматологических центров регионах РФ. Отечественные публикации по данной тематике немногочисленны и разноречивы. Приводим случай успешного хирургического лечения глоссоптоза у новорожденного с данной патологией. На наш взгляд, описанная методика длительной ликвидации жизнеопасной обструкции дыхательных путей при синдроме Пьера Робена представляет интерес для профильных специалистов.

Мальчик Б., родился 11.12.2009 г. от первых, срочных самопроизвольных родов, осложнившихся тугим обвитием пуповины вокруг шеи и дистрессом плода. Оценка по шкале Апгар 4–7 баллов, масса тела 2040 г. При рождении выявлен синдром Пьера Робена: микрогнатия, ретрогнатия, расщелина твердого неба, глоссоптоз. В течение 12 часов проводилась позиционная терапия – новорожденный находился в положении «на животе», при этом отмечались частые эпизоды гипоксемии.

Переведен в отделение реанимации Южно-Сахалинской детской городской больницы. При поступлении выполнена прямая ларингоскопия: определена срединная расщелина твердого неба, ротоносовое соустье. Интубация трахеи была резко затруднена за счет технически сложного выведения надгортанника и голосовой щели. Переведен на вспомогательную искусственную вентиляцию легких, кормление через постоянный назогастральный зонд.

При эхокардиоскопии выявлен гемодинамически значимый дефект межпредсердной перегородки (до 6 мм), признаки легочной гипертензии, получал соответствующее лечение.

Пробная экстубация была произведена 23.12.2009 г. Находился в возвышенном положении, на животе. Повторялись эпизоды обструкции дыхательных путей, явления десатурации до 80%. 28.12.2009 г. при явлениях стойкой гипоксемии вновь интубирован, продолжена вспомогательная искусственная вентиляция легких.

К середине января 2010 г. назрела необходимость выбора метода постоянного обеспечения проходимости дыхательных путей как альтернативы временного «интубационного» способа лечения обструктивного апноэ. К этому времени у больного был определен 1-й тип дыхательной обструкции [4], связанной с задним расположением языка. Обсуждались три варианта оперативного лечения: глоссопексия, трахеостомия, дистракционный остеосинтез нижней челюсти [5, 6]. Последний вариант выполняется в центральных клиниках [1], но для транспортировки из Южно-Сахалинска необходим был другой эффективный способ устранения обструкции дыхательных путей. Вариант трахеостомии имел в данной ситуации ряд существенных недостатков: техническая сложность выполнения операции у ребенка с низким весом (2500 г), реальный риск развития ряда ранних, а также отдаленных послеоперационных осложнений на фоне церебральной патологии. После анализа ряда зарубежных источников был выбран вариант глоссопексии по Argamaso [2] в модификации Faye Huang et al. [3].

20.01.2010 г. выполнена двухэтапная операция. На первом этапе язык был подтянут к нижней губе, из слизистых оболочек нижней губы и внутренней поверхности языка сформированы лоскуты размером по 20×8 мм, обнажающие мышечные слои. Лоскут слизистой нижней губы подшит к краю раны языка, затем лоскут слизистой языка соединен двухрядными узловыми швами с верхним краем раны нижней губы. Таким образом, был создан мышечно-мышечный контакт между языком и нижней губой (шовный материал PDS 3–0). На втором этапе проведено наложение дублирующих временных тракционных викриловых швов с двух сторон через всю толщу основания языка и альвеолярный отросток нижней челюсти с выведением нитей на кожу подбородка и фиксацией на пуговицах (рис.). На 7-е сутки после операции произошло частичное расхождение швов между языком и нижней губой. Швы удалены. Проведено повторное вмешательство по описанной методике.

3.02.2010 г. ребенок экстубирован. Дыхание свободное, явлений обструкции дыхательных путей не

Немец Виктор Дмитриевич – заведующий отделением анестезиологии и реанимации Южно-Сахалинской ДГБ; тел.: 8 (4242) 42-47-89, e-mail: doc.nemets@mail.ru

Рис. Вид пациента после глоссопексии.

отмечено. Язык прочно фиксирован к нижней губе. Продолжено зондовое кормление, ежемесячная прибавка массы тела – до 700 г.

После консультации со специалистами отделения челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы (г. Москва) рекомендован перевод ребенка в РДКБ для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. Согласно оригинальной методике Argamaso, тракционные, фиксирующие язык к подбородку швы удаляются через две недели после операции. В нашем случае они были оставлены для обеспечения безопасности длительной транспортировки в качестве страхующего фактора обеспечения проходимости дыхательных путей.

Переведен в РДКБ 1.03.2010 г. 12-часовая транспортировка без осложнений. При поступлении госпитализирован в отделение реанимации. При осмотре: рот открывается с большим трудом, сосательный рефлекс отсутствует. В ротовой полости определяется плотное прикрепление кончика языка к нижней губе и альвеолярному отростку нижней челюсти. При динамическом наблюдении в течение суток дыхательных расстройств, требующих оксигенотерапии или реанимационных мероприятий, не выявлено. Переведен в отделение челюстно-лицевой хирургии. При компьютерной томографии в головном мозге определены диффузная корково-подкорковая атрофия и расширение ликворных пространств (ликвородинамика компенсирована), срединная расщелина твердого неба, рото-носовое соустье. Лимфоидное кольцо носоглотки практически отсутствовует. Нижняя челюсть – по средней линии, без явных признаков структурных нарушений. Эхокардиографически: открытое овальное окно без сброса крови.

7.03.2010 г. произошло прорезывание лигатур, фиксирующих язык к подбородку (провизорных швов). Ухудшения состояния не отмечено, дыхательные пути были проходимы за счет прочной фиксации языка к нижней губе. Отмечен активный сосательный рефлекс, но глотание затруднено (ребенок поперхивался). Продолжено зондовое питание. Масса тела 4600 г.

Клинический диагноз: аномалия Пьера Робена, врожденная изолированная расщелина неба 3а степени, недоразвитие нижней челюсти, состояние после глоссофиксации по Аргамазо.

Заключение: «Ребенок с аномалией Пьера Робена (двусторонним недоразвитием нижней челюсти, расщелиной неба) в структуре синдрома гемифасциальной микросомии (с преимущественным поражением слева) поступил для проведения дообследования и оперативного лечения – удлинения нижней челюсти дистракционными аппаратами. При динамическом наблюдении показаний к оперативному лечению на момент осмотра нет. Дальнейшее наблюдение по месту жительства». Рекомендована плановая госпитализация на оперативное лечение – пластику неба в возрасте 1 года 2 месяцев с выработкой дальнейшей тактики ведения.

В настоящее время ребенок находится дома. Кормление через рот наладить не удается, хотя слюну глотает. Ввиду длительного зондового кормления отмечаются эпизоды желудочно-пищеводного рефлюкса, однако прибавка массы тела на физиологическом уровне.

Литература

1. *Рогинский В. В., Комелягин Д. Ю., Дубин С. А. Устранение синдрома обструктивного апноэ у детей с недоразвитием костей лицевого скелета с использованием компрессионно-дистракционного остеосинтеза: методическое руководство. М., 2008. 14 с.*
2. *Argamaso R. V. // Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence // Cleft Palate Craniofac J. 1992. No. 29. P. 232–238.*
3. *Faye Huang, Lun-Jou Lo, Yu-Ray Chen. Craniofacial deformity in patients with uncorrected congenital muscular torticollis // Chang Gung Med. J. 2005. No. 28. P. 90–96.*
4. *Marques I.L., de Sousa T.V., Carueiro A.F. et al. Robin sequence: a single treatment protocol // J. Pediatr. (Rio J.). 2005. Vol. 81, No. 1. P. 14–22.*
5. *Schaefer R.B., Gosain A.K. Airway management in patient with isolated Pierre Robin sequence during the first year of life // The Journal of Craniofacial Surgery. 2003. Vol. 14, No. 4. P. 462–466.*
6. *Schaefer R.B., Stadter J.A. III, Gosain A.K. To Distract or not to distract: an algorithm for airway management in Isolated Pierre Robin sequence // Plastic and Reconstructive Surgery. 2004. Vol. 113, No. 4. P. 1113–1125.*

Поступила в редакцию 23.06.2010.

ГЛОССОПЕКСИЯ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ПЬЕРА РОБЕНА

В. Д. Немец, С. Н. Ильющенков, А. А. Копцева, Г. Н. Заржевская, П. В. Котов

Южно-Сахалинская детская городская больница (693006 г. Южно-Сахалинск, ул. Ленина, 311)

Ключевые слова: синдром Пьера Робена, тактика ведения.

Наблюдение из практики синдрома Пьера Робена (микрогнатия, ретрогнатия, расщелина твердого неба, глоссоптоз) у новорожденного. В условиях отдаленности от центров пластической челюстно-лицевой хирургии успешно выполнена глоссопексия по Argomaso, позволившая осуществить транспортировку пациента в Российскую детскую клиническую больницу. Рекомендована плановая госпитализация для пластики неба в возрасте 1 года 2 мес.

УДК

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Ю.В. Феоктистова[1, 2], *Е.В. Елисеева*[2], *Е.А. Поддубный*[1, 2], *С.В. Воронин*[1], *Б.И. Гельцер*[1, 2]

[1] Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690000 г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), [2] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, ул. Острякова, 2)

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

Представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного на территории Приморского края. Проанализировано 703 случая лекарственной терапии беременных. Наиболее часто фармакотерапия проводилась в первом триместре беременности. Среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одной женщиной, равнялось 3,0±0,2. Наиболее часто назначались противоинфекционные препараты (60,2%), нестероидные противовоспалительные средства (13,9%), препараты, влияющие на центральную нервную систему (9,8%), половые гормоны и их антагонисты (9,7%), системные глюкокортикостероиды (6,3%), средства, применяемые при заболеваниях органов дыхания (4,0%), вакцины (4,6%), антигипертензивные препараты (1,1%). 41,8% лекарственных средств представляли потенциальный риск для плода.

В настоящее время во многих развитых странах в структуре детской заболеваемости и смертности на лидирующие места выходят врожденные пороки развития. Их средняя частота среди плодов в популяции, как правило, не превышает 2% (от 0,5 до 3,2%) [1]. По данным отечественных и зарубежных авторов, от 1–3 до 5% всех врожденных аномалий являются следствием приема беременной лекарственных средств (ЛС) [2–4, 7].

Рост частоты использования лекарственных препаратов женщинами детородного возраста связан с главенствующей сегодня доктриной дородовой подготовки к беременности и родам. Серьезной проблемой для России является также коммерческая доступность практически любых ЛС. В ряде случаев зачатие наступает на фоне фармакотерапии, многие пациентки начинают лечение, не исключив возможную беременность. Поэтому в последние годы все большую остроту приобретает проблема взаимоотношения лекарств и развивающегося плода.

Данные отечественных и зарубежных исследований показывают, что от 60 до 93% беременных получают какие-либо ЛС, вероятность их применения возрастает при развитии беременности на фоне хронической патологии [2, 3, 5]. По данным ряда отечественных и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований, в I триместре беременности женщина получает 1,7–3,2 ЛС [3, 5, 8]. В то же время не всегда возможно экстраполировать данные, полученные в одних регионах, на другие ввиду особенностей региональной патологии и структуры назначений различных групп ЛС. Учитывая актуальность проблемы, мы поставили перед собой цель получить объективные данные о практике применения лекарственных препаратов у беременных на территории Приморского края.

Материал и методы. Работа проходила в два этапа. Первый этап выполнен в форме ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2004–2007 гг. на базе ГУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)» Приморского края. Методом сплошной выборки проведен анализ фармакотерапии 703 беременных, которые самостоятельно или по назначению лечащего врача принимали какие либо ЛС и в последующем обратились на прием клинического фармаколога для получения информации о риске отрицательного влияния фармакотерапии на плод. В ходе исследования помимо сбора анамнеза анализировались индивидуальные карты беременных, выписки из историй болезни, амбулаторные карты. При проведении второго этапа исследования из числа консультированных методом случайной выборки было отобрано 139 беременных для последующего анкетирования для анализа картины реальной практики применения женщинами назначенных лекарственных препаратов.

При анализе безопасности фармакотерапии использовалась классификация риска применения ЛС при беременности, разработанная Управлением по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (Food and Drug Administration).

Для обработки полученных результатов разработана авторская программа формирования электронной базы данных «Автоматизированное рабочее место «Консультация беременных женщин», что позволило систематизировать информацию, накопленную в отношении неблагоприятного воздействия лекарственных препаратов на плод. База данных разработана в среде Microsoft Access 2000 и предназначена для оптимизации алгоритма консультации пациенток, обратившихся по поводу приема ЛС в разные сроки беременности. Программа состоит из 3 частей:

1. Собственно база данных – содержит сведения по неблагоприятному влиянию различных ЛС, собранные из различных информационных источников: www.fda.gov/, www.drugbank.ca и www.rxlist.com/;

2. Служебная часть – позволяет добавлять и редактировать данные по тератогенности ЛС;

Феоктистова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ВГМУ; тел 8 (4232) 54-46-23, e-mail: feoktistovauv@rambler.ru

3. Консультативная часть – предназначена для оформления результатов консультационного приема и рекомендаций.

Результаты исследования. При обработке данных нами установлено, что прием ЛС осуществлялся преимущественно в период 1–21-й недель беременности, при этом наиболее часто фармакотерапия проводилась в сроки с 1-й по 3-ю и с 6-й по 7-ю неделю. Среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одной беременной, составило 3,0±0,2 (комбинированные препараты оценивались по компонентам, входящим в их состав). Общее количество наименований назначенных ЛС составило 2078, одновременно женщины принимали от 1 до 14 препаратов. Полипрагмазия отмечена в 85 случаях (12,1%).

Показаниями к фармакотерапии явились воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции дыхательных путей, мочевыделительной системы, патология органов желудочно-кишечного тракта, оперативные вмешательства, аллергические реакции. В ряде случаев женщины самостоятельно принимали ЛС с целью снижения веса, проведения медикаментозного аборта, купирования болевого, катарального синдромов, при наркозависимости. Несколько беременных получали базисную терапию по поводу бронхиальной астмы, эпилепсии, депрессивных состояний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ревматоидного артрита, заболеваний щитовидной железы (рис. 1).

Преимущественно (60,2% беременных) назначались ***противоинфекционные препараты***. Наиболее часто использовались фторхинолоны, доля которых составила 21,9% назначений в данной группе, нитроимидазолы – 18,9%, противогрибковые препараты – 13,7% (из них более половины системного действия). На долю β-лактамных антибиотиков пришлось 15,3%, макролидов – 6,0% назначений. Обращала на себя внимание частота применения аминогликозидов (4,3%), тетрациклинов (6,7%) и ко-тримоксазола (2,16%). Доля противовирусных ЛС составила 2,9%,

Рис. 1. Структура лекарственных назначений.

противотуберкулезных – 2,5% (рис. 2). Каждая пациентка получила в среднем 1,2±0,1 препарата (от 1 до 6) на курс лечения. Из них только 44,5% были официально разрешены к использованию в различные периоды беременности.

Половые гормоны и их антагонисты получали 68 беременных (9,7%). Выявлено 40 случев использования эстрогенов как с терапевтической целью, так и в составе комбинированных средств для плановой контрацепции. Гестагены для плановой и экстренной контрацепции, медикаментозного аборта принимали 62, антиэстрогенные препараты – 1 и антигестагенные ЛС – 3 женщины.

Уровень использования ***нестероидных противовоспалительных средств*** (НПВС) оказался очень высоким – 98 беременных (13,9%). Как правило, эти ЛС женщины принимали самостоятельно при болях различной локализации, гипертермическом синдроме. 6 беременных получали НПВС в составе базисной терапии ревматоидного артрита. Салицилаты были назначены в 64 случаях. На долю других представителей данной группы (индометацин, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам) пришлось 75 назначений.

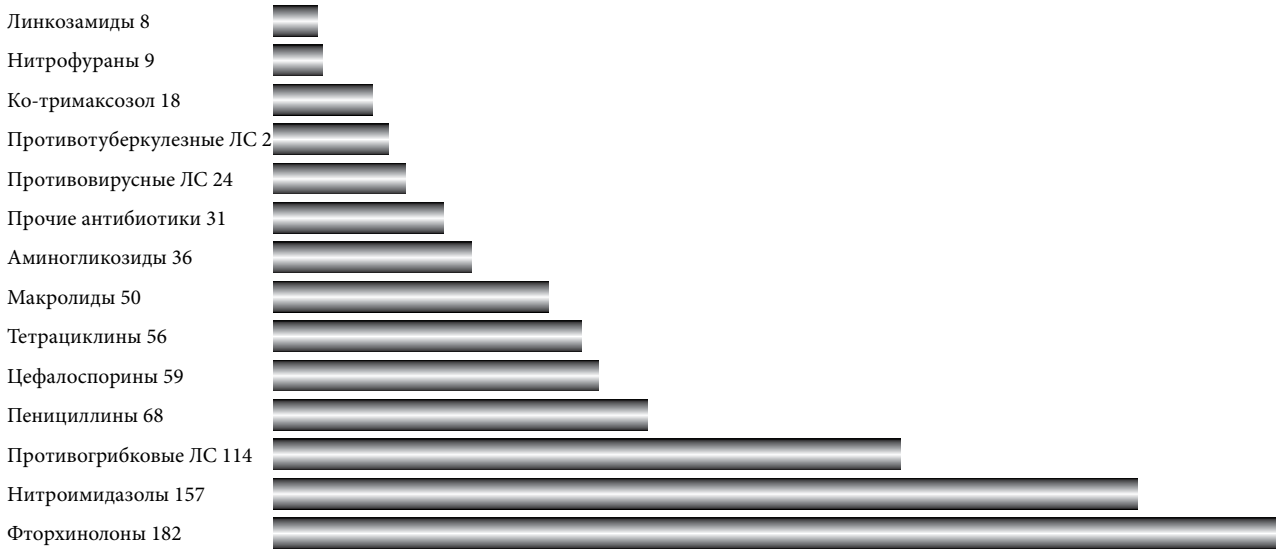

Рис. 2. Структура назначений противоинфекционных препаратов, абс.

Таблица

Распределение ЛС по степени отрицательного влияния на плод

Фармакологическая группа		Кол-во по категориям[1]					
		A	B	C	D	X	NR
Антигипертензивные препараты, абс.		–	4	15	2	–	–
Противоинфекционные ЛС, абс.		–	371	305	70	1	86
Вакцины, абс.		–	–	38	–	–	–
Глюкокортикостероиды, абс.		–	14	32	–	–	–
Половые гормоны и их антагонисты, абс.		–	–	–	32	66	8
ЛС, применяемые при патологии органов дыхания, абс.		–	14	18	–	–	39
НПВС, абс.		–	–	54	64	–	21
ЛС, влияющие на ЦНС, абс.		–	9	20	29	3	47
Прочие, абс.		78	134	112	5	3	384
Всего:	абс.	78	546	594	202	73	585
	%	3,8	26,3	28,6	9,7	3,5	28,1

[1] По классификации Food and Drug Administration (США).

ЛС, применяемые при патологии органов дыхания, такие препараты как муколитики и противокашлевые средства, использовались в 50 случаях, а препараты, применяемые при бронхиальной астме (за исключением топических глюкокортикостероидов) – в 21 случае. Фармакотерапию вышеуказанными ЛС получали 28 женщин (4,0%), причем только в ⅓ случаев – по назначению лечащего врача.

Антигипертезивные препараты принимали 12 беременных (1,7%). В 2 случаях на сроках с 1-й по 15-ю неделю использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. На долю β_1-блокаторов пришлось 12, блокаторов медленных кальциевых каналов – 3, антигипертензивных средств центрального действия – 4 назначения.

ЛС, влияющие на центральную нервную систему (ЦНС), принимали 69 беременных (9,8%). Использовались противосудорожные препараты (вальпроаты, иминостильбены, барбитураты) – 24 случая, агонисты опиатных рецепторов (героин, алкалоиды мака, морфин, фентанил) и амфетамины (экстази) – 12 случаев. ЛС, входящие в список сильнодействующих и ядовитых веществ, утвержденный Постоянным комитетом по контролю наркотиков, (сибутрамин, бензодиазепины, средства для наркоза) принимали 33, ноотропы – 39 женщин.

Глюкокортикостероиды, по данным медицинских карт, получали 44 пациентки (6,3%). Как правило, применялись топические представители этой группы ЛС для местного лечения и в составе базисной терапии бронхиальной астмы – 32 назначения. Системные глюкокортикостероиды (14 назначений) использовались с целью оказания неотложной помощи при острой крапивнице, ангионевротическом отеке, а так же в составе базисной терапии ревматоидного артрита.

Вакцины. На консультацию к клиническому фармакологу обратились 32 женщины (4,6%), в плановом или экстренном порядке вакцинированные в первые 12 недель беременности. Живые вакцины против кори и краснухи были введены в 14, инактивированные вакцины и анатоксины против вирусного гепатита В дифтерии/столбняка, клещевого энцефалита, бешенства – в 24 случаях.

В группу ***прочие*** вошли H_1-гистаминоблокаторы, деконгестанты, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции, средства, снижающие кислотность, гастропротекторы, гепатопротекторы, иммунотропные препараты, инсулины и гипогликемические средства, анаболики, гормоны щитовидной железы, ЛС растительного происхождения, витамины, микроэлементы, биологические активные добавки, антисептики, местные анестетики. Фармакотерапию вышеперечисленными препаратами получили 277 беременных (39,4%).

Согласно классификации, разработанной Food and Drug Administration, 41,8% ЛС, принимаемых женщинами, представляли потенциальный риск для плода (категории C, D, X); только 30,0% препаратов можно было считать относительно безопасными (категории A и B). Практически треть из использовавшихся ЛС в настоящее время не включены в классификацию Food and Drug Administration, их риск при беременности неизвестен – категория NR (табл.).

Результаты анкетирования показали, что здоровыми себя считали только 46 из 139 опрошенных женщин (33,1%). Хроническими заболеваниями дыхательных путей страдали 22 беременных (15,8%), атопическим дерматитом – 19 (13,7%), инфекциями мочевыводящих путей – 35 (25,2%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 21 (15,1%), хронической герпетической инфекцией 10 (7,2%). На наличие анемии указали 2 пациентки, эпилепсии – 4, системных заболеваний соединительной ткани – 2, гипертонической болезни – 3, воспалительных заболеваний

органов малого таза – 6, вирусного гепатита – 3 (5 беременных на данный вопрос не ответили). После постановки на учет в женской консультации, каждая беременная получала в среднем 2,7±0,4 наименования ЛС (от 1 до 9). 29 беременным (20,9%) фармакотерапия не проводилась. Наиболее часто назначались фолиевая кислота (41%), калия йодид (40,3%), поливитаминные комплексы для беременных (33,8%), токоферол (17,9%), препараты железа (7,9%), спазмолитики (8,6%), иммуномодуляторы (9,3%) и биологические активные добавки (16,5%). Противоинфекционные препараты были назначены в 46 случаях (33,0%). Здесь преобладали фторхинолоны (13 назначений) и нитроимидазолы (8 назначений). НПВС получали 9 пациенток (6,4%), препараты половых гормонов – 10 (7,1%), ЛС для лечения артериальной гипертензии – 6 (4,3%), противосудорожные препараты – 9 (6,4%), средства для лечения бронхиальной астмы – 8 (5,7%). В группу «прочие» вошли 29 случаев назначений (20,8%). Согласно данным опроса, только 105 респондентов (75,5%) выполняли назначения лечащего врача в полном объеме.

Обсуждение полученных данных. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о неблагополучной ситуации, связанной с назначением лекарственной терапии беременным в Приморском крае. Зачастую в первом триместре непреднамеренно, без предварительного исключения возможной беременности, применялись лекарственные препараты, обладающие потенциальным риском для плода (41,8% назначений).

Данные отечественных и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований также свидетельствуют о том, что уровень назначения ЛС беременным женщинам чрезвычайно высок. Так, по результатам ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в 2003–2004 гг. в шести городах Центральной России, установлено, что 13,5% ЛС, назначенных во время беременности, представляли потенциальный риск для плода (категории C, D и X) [3]. Исследование в Северной Индии (2005) показало, что 12,1–16,9% женщин получали во время беременности потенциально опасные для плода ЛС [8]. По данным многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2007 г. в Пакистане, каждая беременная получала от 1 до 10 ЛС, при этом препараты с подтвержденным тератогенным потенциалом составили здесь 0,5% [6].

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость поддержки мониторинга безопасности фармакотерапии у беременных на административном уровне. Должны быть разработаны стандарты и алгоритмы обследования женщин группы риска по рождению ребенка с пороками развития вследствие приема ЛС с обязательными консультациями генетика и клинического фармаколога. Кроме того, немаловажно наблюдение за детьми, рожденными матерями данной группы риска, ввиду возможности регистрации поздних врожденных аномалий, проявлений эмбрио- и фетотоксичности. Совместная работа акушера-гинеколога, клинического фармаколога и генетика позволит повысить безопасность использования фармакологических препаратов в такой ответственной и жизненно-важной области, как фармакотерапия беременных, снизит частоту рождения детей с врожденными пороками развития и фетопатиями, возникшими вследствие использования ЛС.

Литература

1. *Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. Спб.: Н-Л, 2007. 640 с.*
2. *Заболевания легких при беременности / под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. М: Атмосфера, 2002. 88 с.*
3. *Стриженок Е.А., Гудков Л.С. Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2007. Т. 9, № 2. С. 162–175.*
4. *Чилова Р.Я., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Особенности применения антимикробных препаратов при беременности // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. Т. 9, № 2. С. 77–91.*
5. *Nordeng H., Eskild A., Nesheim B.-I. et al. Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women // N. J. Epidem. 2001. Vol. 11, No. 1. P. 97–103.*
6. *Rohra D.K., Das N., Azam S.I. et al Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2008. Vol. 8. P. 24. URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2393/8/24 (дата обращения 12.08.2010).*
7. *Scheinfeld N.S., Allan J.M., Davis A. Teratology and Drug Use During Pregnancy. Updated: Apr 27, 2009. URL: http://www.emedicine.com/med/topic3242.htm (дата обращения 12.08.2010).*
8. *Sharma R., Kapoor B., Verma U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India // Indian. J. Med. Sci. 2006. Vol. 60, No. 7. P. 277–287.*

Поступила в редакцию 17.08.2010.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Ю.В. Феоктистова, Е.В. Елисеева, Е.А. Поддубный, С.В. Воронин, Б.И. Гельцер

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690000 г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, ул. Острякова, 2)

Представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного на территории Приморского края. Проанализировано 703 случая лекарственной терапии беременных. Наиболее часто фармакотерапия проводилась в первом триместре беременности. Среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одной женщиной, равнялось 3,0±0,2. Наиболее часто назначались противоинфекционные препараты (60,2%), нестероидные противовоспалительные средства (13,9%), препараты, влияющие на центральную нервную систему (9,8%), половые гормоны и их антагонисты (9,7%), системные глюкокортикостероиды (6,3%), средства, применяемые при заболеваниях органов дыхания (4,0%), вакцины (4,6%), антигипертензивные препараты (1,1%). 41,8% лекарственных средств представляли потенциальный риск для плода.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

Поступила в редакцию 17.08.2010.

УДК

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

И.Е. Бобошко, Л.А. Жданова, М.Н. Салова

Ивановская государственная медицинская академия (153012 г. Иваново, пр-т Ф. Энгельса, 8).

Ключевые слова: здоровье детей, психосоматическая конституция

На основе разделения по конституциональным типам (интроверты, экстраверты и центроверты) проанализирован популяционный массив детей (890 человек) в возрасте 9–12 лет. Выявлены статистически значимые различия вегетативной реактивности, физического развития и структуры соматической патологии. Эти различия, по мнению авторов, имеют системный характер и диктуют необходимость не только адекватной организации профилактики конституционально обусловленных заболеваний, но и разработки дифференцированных программ оздоровления и реабилитации детей с отклонениями здоровья.

В современной педиатрии решению проблемы предупреждения, своевременного и эффективного лечения наиболее распространенных расстройств здоровья у детей школьного возраста отводится важная роль, т.к. именно в данный возрастной период становится ясной перспектива взрослой жизни – физического, психического и социального благополучия. Не случайно на высшем уровне государственной власти уделяется большое внимание оптимальному сопровождению ребенка с учетом его индивидуальных особенностей.

Традиционно в педиатрии индивидуальность ребенка рассматривалась во взаимосвязи физического и психического компонентов, предпринимались попытки выделить устойчивые индивидуальные свойства, как в состоянии здоровья, так и при различных его нарушениях [1, 3]. Предрасположенность детей разных типов конституции к определенным заболеваниям является лишь частью более общей проблемы корреляций между особенностями морфофункциональной организации человека, реактивностью и резистентностью организма к факторам стресса вообще, т. е. учению о «норме реакции» организма.

Для разработки программ оздоровления детей с учетом индивидуальных особенностей нами обоснован конституциональный подход, в котором ключевым параметром индивидуальности является фундаментальное психическое качество – направленность психической активности: вовне – экстраверсия, вовнутрь – интроверсия или его уравновешенность – центроверсия [2].

Материал и методы. Проанализирован популяционный массив детей школьного возраста (890 детей 9–12 лет). Для определения типа психосоматической конституции использовался тест Айзенка. Обследование включало комплексную оценку здоровья, расширенную антропометрию с анализом соотношения частей тела, осмотр врачами-специалистами (неврологом, ЛОР-врачом, ортопедом, окулистом, гастроэнтерологом), исследование вегетативной нервной системы методом анализа вариабельности ритма сердца. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости определяло их моторную функцию и структурные изменений.

Результаты исследования. По направленности психической активности дети были разделены на три группы – интровертов, экстравертов и центровертов. Последние составили основную массу исследуемого контингента – 52%. Количество детей, отнесенных к интровертам и экстравертам, было вдвое меньшим – 22 и 26% соответственно. У представителей разных конституциональных типов наблюдались четкие различия в вегетативной регуляции.

Наиболее часто у интровертов выявлялись дистальный гипергидроз, красный разлитой дермографизм, склонность к пониженному артериальному давлению, брадикардия, головокружения и вестибулопатия, частые и необильные мочеиспускания. У экстравертов преобладали бледность и сухость кожных покровов, озноб, дрожь, белый дермографизм, склонность к повышению артериального давления, тахикардия, редкие и обильные мочеиспускания. У центровертов вегетативные нарушения носили смешанный характер. При проведении кардиоинтервалографии у большинства интровертов подтвердилось доминирование исходной ваготонии, а у экстравертов – симпатикотонии (табл. 1). Вариант вегетативной реактивности у интровертов был преимущественно асимпатическим, а у экстравертов – гиперсимпатическим.

Таблица 1

Варианты исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, %

Показатель	Экстраверты (n=231)	Центроверты (n=463)	Интроверты (n=196)
Исходный вегетативный тонус			
Ваготония	3,90[2]	9,07[2]	71,94
Эйтония	35,50[1]	73,65[2]	27,04
Симпатикотония	60,61[1, 2]	17,28[2]	1,02
Вегетативная реактивность			
Асимпатикотоническая	7,36[2]	14,69[2]	52,04
Нормальная	41,13[1]	68,90[2]	47,96
Гиперсимпатикотоническая	51,52[1, 2]	16,41	0,51

[1] Разница с показателем у центровертов статистически значима.
[2] Разница с показателем у интравертов статистически значима.

Салова Марина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии с курсом здорового ребенка и общего ухода за детьми ИвГМА; e-mail: salova_m@mail.ru

Таблица 2

Варианты оценки физического развития у детей, %

Оценка физического развития	Экстраверты (n=231)	Центровертыы (n=463)	Интроверты (n=196)
Нормальное	65,37[1]	56,16	41,33
Дефицит массы тела I ст.	26,83[1, 2]	0,43[2]	54,59
Избыток массы тела I ст.	4,33[1]	33,26[2]	2,55
Избыток массы тела II ст.	1,30[1]	8,42	0,51
Низкий рост	2,16	1,73	1,02

[1] Разница с показателем у центровертов статистически значима.
[2] Разница с показателем у интравертов статистически значима.

При анализе физического развития установлены статистически значимые различия в массе и длине тела между подгруппами детей. Наибольшие значения массы тела выявлены у центровертов, при этом у интровертов, в отличие от экстравертов, отмечена тенденция к снижению этого показателя.

Рассматривая варианты физического развития детей, можно сделать вывод, что нормальное развитие чаще встречается у экстравертов, чем у других конституциональных типов (табл. 2). Дефицит массы тела выявлялся преимущественно у экстра- и интровертов, причем у последних достоверно чаще, что обусловлено особенностями вегетативной регуляции. Избыток массы тела, наоборот, встречался в единичных случаях среди интровертов, но доминировал у большинства центровертов, что связано с предпочтением сладких блюд и кондитерских изделий у этих детей.

Установлены четкие различия в течении острых заболеваний у детей разных конституциональных типов. Число случаев острой заболеваемости на одного ребенка в год, как и наличие осложнений, было достоверно выше среди экстра- и интровертов, чем у детей-центровертов. Возможно, это связано с более стабильным состоянием нейроиммунной системы у последних, а также с быстрым и частым возникновением ее дисбаланса при стрессовых ситуациях у детей других конституциональных типов.

В клинической картине острых респираторных заболеваний у экстравертов преобладали лихорадка до высоких цифр, выраженные изменения самочувствия с возбудимостью и капризностью, резкое увеличение частоты сердечных сокращений вплоть до пароксизмальной тахикардии, частое развитие фебрильных судорог.

У интровертов течение подобной патологии характеризовалось вялостью и монотонностью: длительный субфебрилитет сочетался с апатией, сонливостью, аллергическим реакциями и бронхообструкцией. В вечерние и ночные часы часто возникали приступы спазматического кашля («вагусный» кашель), приступы одышки, сопровождавшиеся болями в животе и гиперсаливацией. При осмотре обнаруживался гипергидроз ладоней и стоп, гиперемия и влажность кожных покровов, снижение артериального давления до 90/55 мм рт. ст., склонность к брадикардии. Период

Таблица 3

Сравнительная характеристика соматической патологии у детей разных конституциональных типов, %

Патология [код МКБ-10]	Экстраверты (n=231)	Центровертыы (n=463)	Интроверты (n=196)
Сколиоз [M41]	31,16[1]	14,69[2]	44,39
Плоскостопие [M21.4]	23,81[1]	40,39[2]	14,29
Спазм аккомодации [H52.2]	10,39[2]	18,36[2]	38,77
Миопия [H52.1]	3,46[2]	3,88[2]	33,16
Гипертрофия небных миндалин [J35.1]	55,84[1, 2]	34,77[2]	15,82
Аденоиды [J35.2]	18,18[2]	19,01[2]	40,82
Хронический ринит [J31]	2,60[2]	7,12[2]	27,04
Хронический тонзиллит [J35]	37,66[1, 2]	2,59	1,02
Хронический гастродуоденит [K29.9]	20,78[1]	2,16[2]	26,02
Дисфункции билиарного тракта [K83.3]	36,80[1]	10,37[2]	41,84
Запоры [K59]	32,90[1]	14,47[2]	35,71
Атопический дерматит [L20]	18,61[2]	7,34[2]	38,26
Хронический пиелонефрит [N11]	10,39	16,41	11,73
Дисметаболическая нефропатия [N15.8]	23,38[1]	46,22[2]	22,96
Малые аномалии развития сердца [R01]	29,87[2]	17,06[2]	64,29

[1] Разница с показателем у центровертов статистически значима.
[2] Разница с показателем у интравертов статистически значима.

реконвалесценции здесь достоверно чаще сопровождался астеническим синдромом, который сохранялся более 2 недель после выздоровления.

Другим четким различием в структуре острой заболеваемости у детей-экстравертов явилось преобладание отитов и тонзиллитов, у интровертов – ринитов и фарингитов, а также бронхитов с обструктивным компонентом. Для центровертов в большинстве случаев были характерны трахеобронхиты.

Анализ заболеваемости детей к окончанию начальной школы позволил установить высокую частоту не только соматической патологии, но и нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата и органа зрения. Более чем у половины детей выявлена патология ЛОР-органов, у трети – патология почек, у каждого четвертого ребенка – заболевания пищеварительного тракта. Нами установлены различия в структуре соматической патологии у детей разных конституциональных типов (табл. 3).

Установлено, что у интровертов сколиозы развивались преимущественно во фронтальной плоскости и были связаны со сниженным мышечным тонусом, а у экстравертов – в сагиттальной и были связаны с напряжением мышц спины. Плоскостопие у центровертов,

как правило, было обусловлено избыточным весом и сниженным мышечным тонусом нижних конечностей. Нарушения зрения достоверно чаще регистрировались у интровертов, в виде миопических изменений. Гипертрофии небных миндалин больше были подвержены экстраверты, так как эти дети чаще болели тонзиллитом и были склонны к гипертрофическим процессам в тканях. Аденоиды чаще диагностировались у интровертов, что обусловлено их аллергической настроенностью. Характерно, что хронический ринит встречался преимущественно у интровертов, а хронический тонзиллит – у экстравертов.

В структуре патологии пищеварительной системы у экстравертов достоверно чаще выявлялись гастродуоденит с пониженной секрецией, дисфункции билиарного тракта с недостаточностью моторной функции и атонический запор. У интровертов, наоборот, чаще встречались язвенноподобный гастродуоденит, дисфункции билиарного тракта по гипермоторному типу в сочетании с аномалиями развития желчного пузыря, спазмом сфинктера Одди и спастические запоры. У центровертов гастродуодениты характеризовались преимущественно пониженной секрецией. Дисфункции билиарного тракта у центровертов выявлялись редко. При ультразвуковом обследовании у центровертов, достоверно чаще, чем у экстра- и интровертов, установлены нарушения холереза в виде сладж-феноменов, уплотнения стенки желчного пузыря, эхонеоднородности и изменения эхогенности печени, увеличения ее доли (долей); при этом нарушения сократительной функции желчного пузыря, как правило, отсутствовали.

Патология почек чаще выявлялась у центровертов, преимущественно в виде дисметаболической нефропатии, что отражает склонность этого конституционального типа к обменным нарушениям.

Малые аномалии развития сердца чаще выявлялись у интровертов, чем у детей других конституциональных типов. Частое развитие сколиозов, миопии, наличие малых аномалий сердца и желчного пузыря определяют склонность интровертов к диспластическим изменениям соединительной ткани.

Обсуждение полученных данных. Результаты исследования особенностей физического развития и заболеваемости объясняются, на наш взгляд, состоянием вегетативной регуляции [2, 3]. В основе регуляторного воздействия у интровертов и экстравертов лежит разное нейромедиаторное подкрепление, сила и скорость процессов возбуждения–торможения, что обеспечивает разные варианты работы мышечной и кардио-респираторной систем. У экстравертов симпатикотония способствует высокой двигательной активности, повышению аппетита, что приводит к ускорению основного обмена. У интровертов, вследствие ваготонии, отмечается снижение аппетита, обмен веществ отличается некоторой замедленностью, характерна ускоренная перистальтика. Это предрасполагает к формированию астенического телосложения.

Разные варианты иммунного ответа и течения острых респираторных заболеваний можно объяснить различием нейромедиаторного обмена у детей разных конституциональных типов. У экстравертов он характеризуется избытком катехоламинового и глютаминового компонента при недостаточности ГАМК-эргических влияний, что сопровождается повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и приводит к быстрой, но кратковременной гиперреакции организма на чужеродный агент. Для интровертов конституционально свойственна высокая активность ацетилхолинового, ГАМК-эргического и дофаминового звеньев нейромедиации, а также исходная ваготония [3, 4], определяющие затяжное течение острых респираторных заболеваний.

У экстравертов склонность к дисфункции билиарного тракта по гипомоторному типу и атоническим запорам связаны с повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы [3]. У интровертов ваготоническая направленность вегетативной регуляции обусловила наличие дисфункции билиарного тракта по гипермоторному типу и спастическим запорам.

Таким образом, отличия в состоянии здоровья детей разных конституциональных типов определяют его системный характер и диктуют необходимость не только адекватной организации профилактики конституционально обусловленных заболеваний, но и разработки дифференцированных программ оздоровления и реабилитации детей с отклонениями здоровья.

Литература

1. *Баранов А.А., Намазова Л.С. Новые профилактические и реабилитационные технологии в педиатрии // Современные проблемы профилактической педиатрии: материалы VIII конгресса педиатров России. М., 2003. С. 28.*
2. *Бобошко И.Е. Характеристика психосоматического статуса детей трехлетнего возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук. Иваново, 2001. 20 с.*
3. *Вейн А. М., Вознесенская Т.Г. Заболевания вегетативной нервной системы. М. : Медицина, 1991. 624 с.*
4. *Исаев Д.Н. Психосоматическая медицина детского возраста. СПб.: Специальная литература, 1996. 454 с.*

Поступила в редакцию 02.07.2009

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

И.Е. Бобошко, Л.А. Жданова, М.Н. Салова
Ивановская государственная медицинская академия (153012 г. Иваново, пр-т Ф. Энгельса, 8).

На основе разделения по конституциональным типам (интроверты, экстраверты и центроверты) проанализирован популяционный массив детей (890 человек) в возрасте 9–12 лет. Выявлены статистически значимые различия вегетативной реактивности, физического развития и структуры соматической патологии. Эти различия, по мнению авторов, имеют системный характер и диктуют необходимость не только адекватной организации профилактики конституционально обусловленных заболеваний, но и разработки дифференцированных программ оздоровления и реабилитации детей с отклонениями здоровья.

Ключевые слова: здоровье детей, психосоматическая конституция.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК 616.5-006.81

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

А.Ю. Марочко[1], *Т.Ф. Боровская*[1], *Ю.В. Соболева*[2]

[1] Хабаровский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН,
[2] Хабаровский краевой клинический центр онкологии (680042 г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164)

Ключевые слова: меланома кожи, прогноз, выживаемость.

Изучена 5- и 10- летняя выживаемость 430 больных первичной меланомой кожи, получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990–2003 гг. Наиболее неблагоприятным оказался прогноз для мужчин при локализации опухоли в области головы и шеи, а также для обоих полов при поражении кожи стоп. Зарегистрировано большое число изъязвившихся меланом. Частота изъязвления непосредственным образом связана со степенью распространения первичной опухоли и является важным универсальным фактором прогноза. Последний при изъязвлении значительно ухудшался. Частота невогенных опухолей и меланом, развившихся de novo, в Хабаровском крае была примерно одинакова. Прогноз при меланоме, возникшей de novo, более неблагоприятный. Влияние этого фактора в наибольшей степени было выражено у женщин.

Значение для прогноза при меланоме кожи (МК) таких факторов, как уровень инвазии, толщина первичного очага, вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов и возникновение отдаленных метастазов общеизвестно. В настоящее время они рассматриваются в качестве независимых предикторов, что нашло свое отражение в классификации по системе TNM. В то же время для определения тактики лечения и последующего диспансерного наблюдения необходимо учитывать пол пациента, локализацию новообразования, наличие изъязвления, фон на котором возникла меланома (невус или *de novo*).

Материал и методы. Была изучена 5- и 10-летняя выживаемость 461 больного МК (166 мужчин и 295 женщин), получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990–2003 гг. (60,6 % от общего числа заболевших в крае за этот период). Подобный срок наблюдения был выбран исходя из того, что в подавляющем большинстве случаев так называемая латентная фаза развития МК или фаза радиального роста может продолжаться от 2 до 10 лет [4, 10]. В связи с этим 49 больных (11,4 %) с длительностью анамнеза от 5 до 10 лет, у которых опухоль могла возникнуть как *de novo*, так и на фоне приобретенного, пролиферирующего невуса из данной выборки были исключены. У 31 пациента (6,7 %) были выявлены метастазы меланомы без клинически определяемого первичного очага. При первичной опухоли (430 наблюдений) наряду со стадией заболевания и уровнем инвазии по Кларку [10] учитывалось наличие изъязвления новообразования [7], а также длительность существования опухоли и предшествующего пигментного невуса.

На основании данных анамнеза пациенты с первичной МК были разделены на три группы:

1. МК, развившаяся на месте врожденного невуса – 108 случаев;

2. МК, развившаяся на фоне приобретенного, существовавшего более 10 лет невуса – 81 случай;

3. МК, возникшая *de novo*, с длительностью анамнеза до 5 лет – 192 случая.

Статистическая обработка результатов была выполнена в пакете программ Statistica 6.0. Для однофакторного анализа выживаемости использовались методы Каплана–Майера, критерии Log-Rank и Gehan's Wilcoxon.

Результаты исследования. 5-летняя выживаемость среди женщин с МК (53,2±2,9 %) были значима выше, чем у мужчин (41,0±3,8 %), однако через 10 лет наблюдения половые различия нивелировались: 37,9±3,8 и 24,4±4,3 % соответственно.

У женщин чаще встречались МК нижних конечностей (36,3 %) и туловища (35,9 %), у мужчин – МК туловища (57,8 %), опухоли нижних конечностей диагностировались у них значительно реже (15,7 %). Существенных половых различий в частоте поражения верхних конечностей (12,5 и 6,6 %) и области головы и шеи (9,2 и 12,1 % соответственно) выявлено не было.

По результатам лечения наиболее выраженные половые различия наблюдались при МК области головы и шеи: прогноз у мужчин был неблагоприятным как при 5-, так и при 10-летнем наблюдении. Наиболее высокие показатели выживаемости, как у мужчин, так и у женщин, отмечались при МК верхних конечностей. При этом для данной локализации у мужчин прогноз был благоприятнее, чем при МК головы и шеи и туловища при 10-летнем наблюдении. У женщин различия здесь не имели статистической значимости (табл. 1).

Отдельно изучена выживаемость больных МК различных отделов нижних конечностей (учитывая редкость данной локализации опухоли у мужчин, пол во внимание не принимался). При локализации опухоли на бедрах и голенях выживаемость отличались незначительно, поэтому данные локализации рассматривались вместе. 5-летняя и 10-летняя выживаемость при МК нижних конечностей составила соответственно 58,8±4,9 и 50,0±6,9 %. В тоже время прогноз при поражении стоп был менее благоприятным: 41,9±8,7 и 21,1±9,6 %. Критерии Log-Rank (p=0,006) и Wilcoxon

Боровская Татьяна Федоровна – д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; тел. 8 (4212) 41-06-72, e-mail: bota-nya@mail.ru

Таблица 1

Показатели 5- и 10-летней выживаемости при МК отдельных локализаций (M±m), %

Локализация опухоли	5-летняя выживаемость		10-летняя выживаемость	
	мужчин	женщин	мужчин	женщин
Нижняя конечность	46,2±10,0	57,0±4,8	40,0±13,1	42,9±6,6
Верхняя конечность	72,7±14,1[1]	64,9±7,8	71,4±18,4[1]	46,7±13,3
Туловище	43,8±5,1	50,9±4,9	26,7±5,5[1]	37,3±6,3
Голова и шея	20,0±9,2[1]	63,0±9,5[2]	7,1±7,1	50,0±12,9[2]

[1] Различия с другими локализациями по полу при данном сроке выживаемости статистически значимо.
[2] Различия с мужчинами при данном сроке выживаемости по локализации статистически значимо.

Таблица 2

Влияние изъязвления опухоли на выживаемость больных МК различных локализаций (M±m), %

Локализация опухоли	5-летняя выживаемость		10-летняя выживаемость	
	при изъязвлении	без изъязвления	при изъязвлении	без изъязвления
Нижняя конечность	41,0±5,4	78,0±5,9[1]	19,5±6,2	73,3±8,2[1]
Верхняя конечность	47,8±10,6	84,0±7,5[1]	42,9±20,2	60,0±13,1
Туловище	35,0±4,7	60,6±4,9[1]	18,0±4,9	46,6±6,5[1]
Голова и шея	36,4±10,5	52,0±10,2	14,3±9,7	43,4±12,8
Все локализации	38,4±3,2	67,2±3,3[1]	20,2±3,6	54,2±4,6[1]

[1] Разница с группой «при изъязвлении» по сроку выживаемости статистически значима.

(p=0,026) подтвердили статистическую значимость различий.

У всех 430 пациентов с первичной МК изучено влияние на выживаемость изъязвления опухоли. Это осложнение диагностировано у 54 % больных, причем у мужчин и женщин оно встречалось практически с одинаковой частотой (58,2 и 51,6 %). Однако при отдельных локализациях МК были отмечены половые различия. Так, у мужчин наиболее часто изъязвлялись опухоли головы и шеи (65,0±10,9 против 33,3±9,2 % у женщин), а также туловища (59,4±5,0 и 43,4±4,8 % соответственно). В свою очередь, у женщин несколько чаще изъязвлялись МК нижних конечностей (65,4±4,6 против 50,0±10,0 % у мужчин, p>0,05). Частота изъязвления напрямую зависела от уровня инвазии. Если при II уровне изъязвление отмечено у 30,8 % больных, то при V уровне – у 76,8 %. Отрицательное влияние изъязвления на прогноз заболевания было подтверждено и тестом Log-Rank.

Существенные различия в 5- и 10-летней выживаемости отмечались при МК нижних конечностей и туловища, 5-летней выживаемости – при МК верхних конечностей. Лучший прогноз при отсутствии изъязвления опухоли наблюдался при поражении головы и шеи, однако различия здесь были статистически не достоверными (табл. 2).

Каких-либо существенных различий в клинических проявлениях и течении МК, возникших на месте врожденных и приобретенных невусов на собственном материале отмечено не было.

87,5 % больных с опухолью de novo обратились за медицинской помощью в течение первых 2 лет

Таблица 3

Выживаемость больных невогенной МК и развившейся de novo (M±m), %

Пол	5-летняя выживаемость		10-летняя выживаемость	
	МК невогенная	МК de novo	МК невогенная	МК de novo
Мужчины	49,2±6,2	35,6±5,6	26,8±6,9	28,9±6,8
Женщины	62,1±4,4	46,2±4,6[1]	51,6±6,2	32,3±5,8[1]
Оба пола	57,7±3,6	42,2±3,6[1]	41,9±4,8	30,9±4,4

[1] Разница с группой «МК невогенная» по сроку виживаемости статистически значима.

с момента ее появления. С возрастом частота невогенных МК уменьшалась, а новообразований de novo увеличивалась. Среди больных старше 60 лет большинство МК возникли на неизмененной коже (56,8±4,1 %), а на долю невогенных пришлось только 29,7±3,8 % наблюдений.

Существенных различий в частоте невогенных МК и МК de novo различных локализаций также не выявлено. Однако, следует отметить, что 74,2±7,9 % новообразований стопы возникли de novo, в то время как среди МК других отделов нижних конечностей на их долю пришлось 41,2±4,9 %. МК de novo практически с одинаковой частотой встречались у мужчин (47,7 %) и у женщин (43,0 %). Половые различия в частоте невогенных опухолей также не были выраженными: 42,5 % – у мужчин и 44,8 % – у женщин. Прогноз при невогенных МК был более благоприятным, что особенно заметно при 5-летнем периоде наблюдения (табл. 3).

Запущенность процесса при МК *de novo* была значительно выше, чем при невогенных опухолях (37,5±3,5 и 26,4±3,2 % соответственно). Однако 3-я и 4-я стадии при МК *de novo* у мужчин диагностировались чаще, чем при невогенных опухолях (50,7±5,9 и 32,3±5,8 %), а у женщин подобных различий не было (29,4 и 23,4 %). Показатели выживаемости у женщин при невогенной МК были значительно выше, чем при МК *de novo* как при 5-, так и при 10-летних периодах наблюдения. У мужчин такой особенности не отмечено. В то время как прогноз у женщин при невогенной МК был лучше, что особенно заметно при анализе 10-летней выживаемости, при МК de novo половые различия были несущественными (табл. 3).

Изъязвление новообразования несколько чаще встречалось при МК de novo (57,3 %), чем при невогенных опухолях (51,9 %). Изъязвившиеся МК *de novo* практически с одинаковой частотой наблюдались у мужчин и женщин (61,6 и 54,6 % соответственно), а невогенные опухоли – несколько чаще у мужчин (60,0 и 47,9 %).

Вне зависимости от наличия или отсутствия изъязвления опухоли, выживаемость мужчин при различной природы существенно не отличалась. У женщин при неизъязвившихся новообразованиях также отсутствовали, но при появлении изъязвления прогноз при МК de novo ухудшался (Log-Rank Test – p=0,067, Wilcoxon Test – p=0,14). У пациентов обоих полов прогноз при изъязвлении МК de novo был значительно хуже, чем при изъязвлении невогенных опухолей (Log-Rank Test – p=0,043, Wilcoxon Test – p=0,055), в при отсутствии изъязвления различия были выражены в меньшей степени (Log-Rank Test – p=0,088, Wilcoxon Test – p=0,07).

Обсуждение полученных данных. Знание особенностей течения и основных факторов прогноза при МК имеет исключительно важное значение для выработки тактики лечения, назначения послеоперационной адъювантной терапии и диспансерного наблюдения за больными. При этом локализация опухоли считается одним из важнейших факторов риска развития метастазов [6, 12]. В нашем исследовании наиболее неблагоприятное течение заболевания отмечено у мужчин при локализации новообразования на коже области головы и шеи. Несмотря на то, что 85,0±8,2 % мужчин обратились за медицинской помощью в течение первого года от момента появления первых клинических признаков МК (против 55,6±9,7 % у женщин), запущенные формы новообразования у них диагностировались чаще (45,0±11,4 и 11,1±6,2 % соответственно). Изъязвление опухоли также чаще отмечалось у мужчин. Различия в показателях 5-летней выживаемости на 1-й стадии заболевания не были статистически значимыми. Относительно небольшое число наблюдений не позволило нам провести анализ влияния поражения опухолью различных отделов головы и шеи на отдаленные результаты лечения.

Наиболее благоприятный прогноз у мужчин отмечался при МК верхних конечностей. При этом частота запущенных форм и изъязвившихся опухолей существенно не отличались от таковых при остальных локализациях. Возможно, это связано с преобладанием невогенных МК (63,6 %). У женщин зависимость выживаемости от локализации опухоли были выражены в меньшей степени.

Самой частой локализацией МК у женщин были нижние конечности. Соотношение числа мужчин и жденщин здесь составило 1:4,1. Однако показатели выживаемости при поражении различных отделов нижних конечностей существенно отличались: прогноз при МК стоп был менее благоприятным, чем при новообразованиях кожи голеней и бедер. У 53,3 % больных одновременно с опухолью или в течение первого года после операции диагностированы метастазы в регионарные лимфатические узлы. Следует отметить, что преобладание женщин среди заболевших при МК стоп было выражено в меньшей степени, чем при МК голеней и бедер (соотношение по полу 1:2,4 и 1:5,0 соответственно). Неблагоприятное течение акральных МК отмечалось и ранее [4, 8]. Причем среди пациентов преобладали лица мужского пола, негроидной расы или азиаты [4]. На наш взгляд, подобная ситуация объясняется сочетанием ряда неблагоприятных факторов: постоянной механической травмой новообразования и, как следствие, большой частотой его изъязвивления (93,5 %), особенностями кровоснабжения и строения лимфатической системы. Кроме того, 74,2 % МК стоп развились de novo.

56,3 % МК туловища у мужчин и 58,5 % у женщин локализовались на коже спины. Ни у мужчин, ни у женщин не отмечено различий в выживаемости при поражении опухолью различных отделов туловища (спина, поясничная область, грудная стенка, живот). Половые различия также были несущественными.

К факторам, значительно ухудшающим прогноз, независимо от пола, возраста и локализации МК относится изъязвление новообразования [5, 7, 9], которое, по мнению B.J. Averbook et al. [5], связано с биологической агрессией опухоли и является этапом опухолевой прогрессии [11]. Неблагоприятное течение изъязвившихся МК отмечено и в нашем исследовании. В то же время, появлению изъязвления способствует хроническая травма уже развившейся опухоли. Изъязвившаяся МК диагностирована у 65,8±3,4 % пациентов, в анамнезе у которых отмечалась травма новообразования, в то время как при ее отсутствии изъязвление встречалось значимо реже (44,6±3,2 %). Причем нередко больные, в попытке «прикрыть» опухоль различными повязками и пластырем, сами способствовали ее травматизации.

Изъязвление МК непосредственным образом связано со степенью распространения первичной опухоли [6]. Поэтому большое число изъязвившихся новообразований в нашем исследовании отчасти может быть связано с тем, что у 43,8 % больных установлены IV и V уровни инвазии.

Вопрос о прогностическом значении фона возникновения меланом до настоящего времени остается малоизученным. Считается, что большинство их возникает на фоне врожденных или приобретенных пигментных невусов [1, 2]. Так, В.В. Анисимов [1] к невогенным относит МК, возникшие на фоне пигментных образований, существовавших не менее 5 лет. В тоже время известно, что латентный период развития МК может продолжаться до 10 лет [4, 6, 10]. В связи с этим, в группу невогенных МК нами были включены опухоли, возникшие на месте пигментных образований, существовавших более 10 лет. Как показало исследование, не менее 44 % МК в Хабаровском крае, относятся к развившимся *de novo*. В связи с этим изучение особенностей клинического течения этих новообразований представляет особый интерес.

МК невогенные и *de novo* значительно отличаются по эпидемиологическим характеристикам: если первые встречаются преимущественно до 60 лет, то вторые – у лиц пожилого возраста. Возникновение опухоли с травмой связывали 69,8 % больных невогенной МК и только 17,7 % больных опухолью de novo [3].

При невогенных МК преобладали опухоли черного и темно-коричневого цвета (70,4±3,3 против 55,2±3,6 % при МК *de novo*), в то время как беспигментные новообразования значительно чаще диагностировались при МК *de novo* (16,1±2,7 и 2,6±1,2 % соответственно). Известно, что отсутствие пигмента ассоциируется с низкой степенью дифференцировки опухоли и неблагоприятным прогнозом [6]. Возникновение МК *de novo* значительно ухудшало прогноз у женщин. У мужчин прогноз был неблагоприятным, независимо от фона, на котором развилось новообразование. Различия в прогнозе между невогенной МК и МК *de novo* в наибольшей степени были выражены при изъязвления опухоли.

Выводы

1. Наиболее неблагоприятный прогноз при МК наблюдается у мужчин при локализации новообразования в области головы и шеи, а также у обеих полов при поражении стоп. Несколько более благоприятное течение отмечено при поражении опухолью кожи верхних конечностей.

2. Изъязвление МК является важным универсальным фактором прогноза. Развитие изъязвления непосредственным образом связано со степенью распространения первичной опухоли. Хроническая травма МК способствует возникновению изъязвления.

3. Частота невогенных МК и развившихся de novo в Хабаровском крае примерно одинакова. Прогноз при МК *de novo* неблагоприятный, влияние этого фактора в наибольшей степени выражено у женщин. Изъязвление опухоли при МК *de novo* в большей степени ухудшает прогноз, чем при невогенном новообразовании.

Литература

1. *Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): дис. … д-ра мед. наук. СПб., 2000. 97 с.*
2. *Ганина К.П., Налескина Л.А. Злокачественная меланома и предшествующие изменения кожи. Киев: Наукова Думка, 1991. 167 с.*
3. *Марочко А.Ю. Особенности клинического течения невогенной меланомы кожи и возникшей de novo // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 2. С. 39–41.*
4. *Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.*
5. *Averbook B.J., Fu P., Rao J.S., Mansour E.G. A long-term analysis of 1018 pa-tients with melanoma by classic Coxregression and treestructured survival analysis at a major referral center: Implications on the future of cancer staging // Surgery. 2002. Vol. 32, No. 4. P. 589–602.*
6. *Balch C.M. Cutaneous melanoma. St. Louis Missouri, 1998. 596 p.*
7. *Balch C.M., Bizaid A.C., Soong S.J. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol. 2001. Vol.19, No. 16. P. 3635–3648.*
8. *Bennet D.R., Wasson D., McArthur J.D. et al. The effect of misdiagnosis and delay in diagnosis on clinical outcome in melanomas of the foot // J. Am. Coll. Surg. 1994. Vol. 179. P. 279–282.*
9. *Buzaid A.C., Ross M., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current Ameri-can Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and pro-posal of a new staging system // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 15. P. 1039–1051.*
10. *Clarc W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. Human malignant melanoma. New York etc.: Grune and Stratton, 1979. 509 p.*
11. *Kashani-Sabet M., Shaikh L., Miller J.R. et al. NF-{Kappa}B in the Vascular Progression of Melanoma // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22, No. 4. P. 617–623.*
12. *Meier F., Will S., Ellwanger U. et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma // Br. J. Dermatol. 2002. Vol. 147, No. 1. P. 62–70.*

Поступила в редакцию 26.01.2010.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

А.Ю. Марочко, Т.Ф. Боровская, Ю.В. Соболева
Хабаровский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Хабаровский краевой клинический центр онкологии (680042 г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164)

Ключевые слова: меланома кожи, прогноз, выживаемость.

Изучена 5- и 10- летняя выживаемость 430 больных первичной меланомой кожи, получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990–2003 гг. Наиболее неблагоприятным оказался прогноз для мужчин при локализации опухоли в области головы и шеи, а также для обоих полов при поражении кожи стоп. Зарегистрировано большое число изъязвившихся меланом. Частота изъязвления непосредственным образом связана со степенью распространения первичной опухоли и является важным универсальным фактором прогноза. Последний при изъязвлении значительно ухудшался. Частота невогенных опухолей и меланом, развившихся de novo, в Хабаровском крае была примерно одинакова. Прогноз при меланоме, возникшей de novo, более неблагоприятный. Влияние этого фактора в наибольшей степени было выражено у женщин.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 00–00.

УДК

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ НАБЛЮДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Л.А. Дубисская[1], *И.Е. Мишина*[1], *О.В. Лобанова*[2], *Ш.Б. Баранов*[1], *Л.Б. Брагина*[1], *А.Г. Филинов*[1]

[1] Ивановская государственная медицинская академия (153462 г. Иваново, пр-т Ф. Энгельса, 8),
[2] Родильный дом № 1 (153003 г. Иваново, ул. Ленинградская, 3/16)

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертония, факторы риска, алгоритмы диагностики и реабилитации.

Приведены результаты социально-гигиенического исследования факторов риска артериальной гипертонии у беременных. Описаны индикаторы риска, предложены изменения в системе оказания лечебно-диагностической и реабилитационной помощи женщинам с артериальной гипертонией. В результате научно-организационного эксперимента общий показатель материнской летальности составил 18,8 на 100 000 детей, родившихся живыми, показатель младенческой смертности по области – 7,8 ‰, перинатальной смертности – 9,3 ‰. Снизилась и смертность детей до 1 года по причинам, связанным с перинатальным периодом у женщин с артериальной гипертонией.

Актуальность социально гигиенического исследования артериальной гипертонии (АГ) у беременных обусловлена ее широкой распространенностью среди женщин репродуктивного возраста, увеличением частоты гипертензивного синдрома при беременности, а также высоким риском перинатальных осложнений [1, 2, 4, 7]. Наблюдение за пациентками с хронической АГ и гестационной гипертонией осуществляется в настоящее время в соответствии с приказами МЗ РФ № 4 от 20.01.2003 г. «О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с артериальной гипертензией в РФ» и № 50 от 10.02.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» [6]. В них при анализе достижений и недостатков медпомощи беременным с АГ сделан вывод, что существующая система и процесс диспансерного учета нуждаются в изменении и обновлении в соответствии с новыми технологиями, обеспечивающими лучшие результаты.

Цель настоящей работы: на основании комплексного социально-гигиенического исследования разработать предложения по совершенствованию системы оказания лечебно-диагностической помощи женщинам с АГ в период беременности и родов.

Материал и методы. Изучались образ жизни, социальный статус и медико-биологические характеристики женщин с АГ. Проводилось анкетирование пациенток, врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, врачей общей практики и кардиологов. Использовался метод экспертных оценок.

На первом этапе был предпринят ряд мер для организации научно-практического эксперимента:

- издан приказ управления здравоохранения города совместно НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова и ИвГМА «О создании системы оказания лечебно-диагностической и реабилитационной помощи женщинам с гипертензивным синдромом в период беременности и родов в г. Иваново»;
- определены пилотные учреждения – женские консультации, поликлиники города, областной кардиологический диспансер.

На втором этапе изучены особенности состояния здоровья и факторы риска развития АГ в популяции беременных г. Иваново.

Материал для анализа получен путем выкопировки из базы данных мониторинга беременных и родильниц г. Иваново за 2006–2007 гг., что позволило получить сведения о социально-гигиенических и медико-биологических характеристиках беременных: возраст, образование, семейное положение, профессия, условия жизни, физическое здоровье, репродуктивное поведение, влияние вредных факторов на течение беременности и состояние плода. Анализ указанных факторов проведен в общей популяции беременных (3542 человека) и в группе беременных с АГ различного генеза (675 человек).

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. При взятии на учет по беременности среди 675 женщин, имевших факторы риска АГ, удельный вес лиц старшего возраста, женщин с III группой здоровья и высокой степенью риска перинатальной и материнской патологии имело статистически существенные отличия от общепопуляционных показателей (табл. 1).

Частота реализации риска акушерской и перинатальной патологии в родах в исследуемых группах также имела достоверные различия. Методом нормирующих интенсивных показателей определен прогноз риска АГ. Индикаторами здесь явились следующие факторы:

- возраст старше 35 лет;
- вредные привычки у матери;
- неблагополучие в семье, неполная семья, неудовлетворительное финансовое обеспечение, безработица;

Таблица 1

Данные мониторинга беременных и родильниц в г. Иваново, %

Показатель	Группа риска АГ (n=675)	Общая популяция (n=3542)
Возраст старше 35 лет	8,1	6,2
Группа здоровья III	94,3	70,8
Риск перинатальной патологии	79,1	62,3
Риск материнской патологии	92,2	71,0

Дубисская Лариса Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного и послевузовского профессионального образования ИвГМА; тел.: 8 (4932) 37-22-03

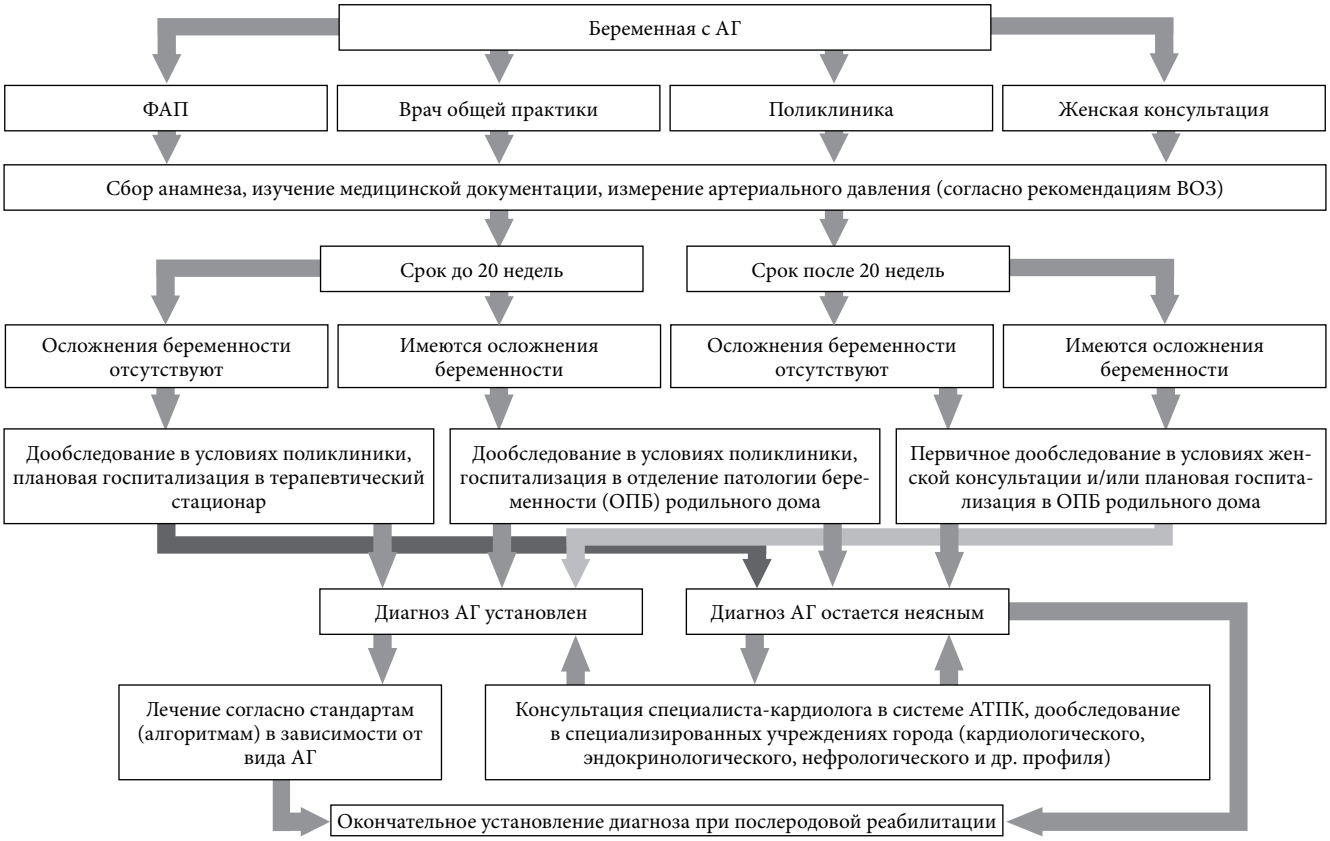

Рис. Алгоритм диагностики АГ у беременных.

- обучение в вузе (студентки);
- непланируемая беременность.

В репродуктивном анамнезе значимыми оказались:

- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- гинекологическая патология (нарушения менструальной функции, воспалительные заболевания органов малого таза);
- соматическая патология;
- факторы, возникшие во время беременности.

Анализ анкетирования 114 врачей по теме «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в г. Иваново и области» позволил сделать вывод о том, что среди специалистов нет единого мнения по поводу критериев оценки АГ у беременных, времени назначения и выбора гипотензивных препаратов, немедикаментозных методов лечения и послеродовой реабилитации женщин с АГ при беременности.

Были внесены следующие изменения в предшествующую систему оказания медицинской помощи при АГ у беременных женщин:

1) дополнен перечень факторов риска развития АГ;
2) уточнены алгоритмы ведения беременных женщин с АГ и угрожаемых на АГ на амбулаторном этапе;
3) отработаны критерии диагностики гипертензивного синдрома;
4) дополнен объем скрининговых исследований при взятии на учет по беременности и в 30 недель;
5) разработаны показания к экстренной и плановой госпитализации.

Проведено ремоделирование системы оказания лечебно-диагностической и реабилитационной помощи женщинам с АГ и в течение 2006–2007 гг. осуществлен научно-организационный эксперимент. При выявлении эпизодов повышения артериального давления (АД) в зависимости от срока беременности рекомендовано обследование с целью установления диагноза в соответствии с разработанным алгоритмом. Даны рекомендации по диагностике АГ у беременных на этапе первичной медико-санитарной помощи (фельдшерско-акушерский пункт – ФАП, врач общей практики, поликлиника, женская консультация). Разработан алгоритм ведения беременных с АГ, вызванной беременностью, или с хронической АГ (рис.).

Были подтверждены особенности течения АГ у беременных в современных условиях [3–5]. Так, «чистая» форма АГ встречалась в 27–30% случаев, осложнения беременности в виде преэклампсии присоединились у 65–70% беременных с АГ. На этапе планирования беременности введены коррективы обследования женщин с АГ, рекомендована консультация кардиолога для уточнения диагноза и наличия поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, определения тактики антигипертензивной терапии. Кардиологом по показаниям проводились оценка вариабельности сердечного ритма и скорости распространения пульсовой волны, суточный мониторинг АД, электроэнцнфалография, реоэнцефалография, психологическое тестирование, определение порога вкусовой чувствительности к соли. Давались

Таблица 2

Схема послеродового наблюдения женщин с АГ

Кратность явок	Осмотр врачей	Лабораторно-функциональное обследование	Консультации специалистов
7–10-й день после выписки из роддома	Акушер-гинеколог и терапевт женской консультации	Измерение артериального давления, числа сердечных сокращений; общий анализ мочи (при гестозе или отклонениях от нормы во время беременности)	–
4 недели после родов	Участковый терапевт (предпочтительнее активное посещение на дому)	Измерение артериального давления, числа сердечных сокращений; общий анализ мочи (при гестозе или отклонениях от нормы во время беременности)	–
6–8 недель после родов	Акушер-гинеколог женской консультации и участковый терапевт (предпочтительнее активное посещение на дому)	Измерение артериального давления, числа сердечных сокращений; общий анализ мочи по показаниям (при наличии отклонений от нормы во время предыдущих исследований)	–
12 недель после родов[1]	Акушер-гинеколог женской консультации и участковый терапевт	Измерение артериального давления, числа сердечных сокращений; общий анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография; биохимическое исследование крови по показаниям[2]; ультразвуковое исследование почек по показаниям (при выявленной во время беременности патологии)	Окулист; кардиолог (суточный мониторинг артериального давления, эхокардиография и др. по направлению кардиолога); другие специалисты (эндокринолог, уролог, невролог) при подозрении на симптоматическую АГ
6, 12 и 24 месяца после родов	Участковый терапевт	Измерение артериального давления, числа сердечных сокращений; общий анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография через 12 и 24 месяца после родов	Кардиолог (в 6, 12 и 24 месяца); окулист (при наличии патологических изменений во время предыдущих осмотров); другие специалисты (эндокринолог, уролог, невролог) по показаниям

[1] Цель обследования в этом сроке – уточнение характера АГ, выявленной во время беременности.

[2] Женщинам с отягощенной по сахарному диабету наследственностью, ожирением II–IV степени, диабетом беременных, глюкозурией, впервые выявленной во время данной беременности или установленной при предыдущих беременностях, рожавшим крупных детей (4 кг и более) в 3, 6, 12 и 24 месяца проводится исследование уровня холестерина и глюкозы натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям (при повышении уровня глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л).

рекомендации по обследованию и ведению беременных с высоким нормальным артериальным давлением (135–139/85–89 мм рт. ст.) и риском развития гестоза.

Алгоритм послеродового наблюдения женщин, имевших гипертензивные расстройства во время беременности, предусматривал окончательное установление диагноза и проведение послеродовой реабилитации (табл. 2). Проведенные мероприятия позволили снизить риск осложнений для матери и ребенка у беременных женщин с АГ и повлиять на улучшение показателей перинатальной и материнской заболеваемости. В течение последних трех лет материнской смертности по причине АГ в Иваново не регистрировалось. Общий показатель материнской летальности составил 18,8 на 100 000 детей, родившихся живыми, показатель младенческой смертности по области – 7,8 ‰, перинатальной смертности – 9,3 ‰. Снизилась и смертность детей до 1 года по причинам, связанным с перинатальным периодом, у женщин с АГ.

Литература

1. *Акушерство и гинекология: клинические рекомендации / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 538 с.*
2. *Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 244 с.*
3. *Конради А.О., Яковлева О.И., Емельянов И.В. и др. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Эпидемиология, факторы риска, патогенез, прогностическое значение и подходы к терапии // Клиническая и экспериментальная кардиология. СПб.: СпецЛит, 2005. С. 26–45.*
4. *Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 174 с.*
5. *Подзолков В.И., Булатов В.А., Родионов А.В. и др. Алгоритм дифференциальной диагностики при артериальных гипертензиях // Сердце. 2002. № 5. С. 236–237.*
6. *Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. М., 2004. 20 с.*
7. *Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999. 816 с.*

Поступила в редакцию 04.09.2009

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ НАБЛЮДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Л.А. Дубисская, И.Е. Мишина, О.В. Лобанова, Ш.Б. Баранов, Л.Б. Брагина, А.Г. Филинов

Ивановская государственная медицинская академия (153462 г. Иваново, пр-т Ф. Энгельса, 8), Родильный дом № 1 (153003 г. Иваново, ул. Ленинградская, 3/16)

Приведены результаты социально-гигиенического исследования факторов риска артериальной гипертонии у беременных. Описаны индикаторы риска, предложены изменения в существующей системе оказания лечебно-диагностической и реабилитационной помощи женщинам с артериальной гипертонией. В результате научно-организационного эксперимента общий показатель материнской летальности составил 18,8 на 100000 детей, родившихся живыми, показатель младенческой смертности по области – 7,8‰, перинатальной смертности – 9,3‰. Снизилась и смертность детей до 1 года по причинам, связанным с перинатальным периодом у женщин с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертония, факторы риска, алгоритмы диагностики и реабилитации.

УДК

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА КРЫС ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

К.А. Дроздов[1], *А.В. Полещук*[2], *В.Е. Клименко*[2], *М.А. Молдованов*[2]

[1] Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159),
[2] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, черепно-мозговая травма, диагностика.

Методом магнитно-резонансной томографии исследована динамика тяжелой черепно-мозговой травмы у 30 крыс. Показано, что объем внутримозговой гематомы имел максимальное значение в первый час после травмы, после чего уменьшается. В свою очередь объем отека мозга нарастал в течение 24 часов, затем оставался на стабильном уровне и начинал снижаться только через 3 суток. Приводится математическая модель, характеризующая динамику изменения посттравматических процессов в головном мозге крыс. Обосновывается возможность использования магнитно-резонансной томографии в ранние сроки черепно-мозговой травмы.

Оперативный контроль динамики экспериментальных патологических процессов в мозге крыс представляет существенные методические трудности. Поэтому значительный интерес здесь вызывают перспективы использования магнотно-резонансной томографии (МРТ). Имеются данные об успешном ее применении для анализа повреждения мозга у крыс после ишемического и геморрагического инсультов [3, 5, 7–9]. Целью настоящей работы был анализ возможностей МРТ для оценки динамики повреждений мозга, индуцированных механическим ударом, у крыс.

Материал и методы. Тяжелую черепно-мозговую травму вызвали у 30 беспородных крыс с массой тела 250–280 г. Для нанесения травмы применяли сконструированное нами устройство, в основу которого положена модель, предложенная Т.Ф. Соколовой и Ю.В. Редькиным [4]. Устройство представляет собой стойку из полой трубы длинной 1,2 м, закрепленной на плате таким образом, чтобы ее угол и высота относительно платы могли меняться. На конце трубы находится боек со стопором. Ход бойка при любом приложении силы одинаков.

Внутрь трубы помещался груз. Перед нанесением травмы крыс анестезировали раствором 2 % ксилазина (0,1 мл на 100 г веса). Груз поднимался на заданную высоту, затем сбрасывался и ударял о боек, который в свою наносил удар по черепу животного (площадь удара – 3,14 мм2, высота поднятия груза – 1 м, вес – 200 г). Для избежания перелома челюсти голову крысы фиксировали на плотной подкладке. Зона повреждения располагалась в теменно-височной области правого полушария. Головной мозг исследовали на магнитно-резонансном томографе PharmaScan US 70/16 (Bruker, Германия) с резонансной частотой для протонов 300 MHz.

МРТ проводили до нанесения травмы (контроль), а также после нее через 15 мин., 3, 6, 24 часа и 3, 7 суток. Для сканирования использовался протокол RARA с стандартными параметрами: время эха – 44,5 мс, время повторения – 2579,8 мс. Для анализа томограмм использовали программу ParaVision. С помощью функции ROI (Region Of Interest) измеряли площадь поражения. Объем поражения мозга (гематома, отек) рассчитывали по формуле предложенной Д.Н. Силачевым и др. [3]:

$$V=d\times\sum Ai,$$

где d – толщина томографических срезов с межслойным расстоянием, $\sum Ai$ – сумма площадей повреждения на всех срезах.

Рассчитывались объемы гематомы и отека травмированного мозга для каждой крысы при всех исследованиях и строились графики динамики поражения. Для каждого животного был найден коэффициент преобразования индивидуального поражения мозга к среднему ($k=Vu/Vcp$). После чего полученные значения объемов гематомы и отека у травмированных крыс были умножены на этот коэффициент, индивидуальный для каждого подопытного животного. Затем было вычислено среднее значение объемов гематомы и отека в разные сроки посттравматического периода.

Результаты исследования. Средний объем повреждения мозга у крыс через 3 часа после тяжелой черепно-мозговой травмы был равен 0,42 см^3, при этом объемы гематомы и отека равнялись 0,14 и 0,28 см^3 соответственно.

На томограммах поврежденный мозг четко отличался от контрольного оптической плотностью (рис. 1, а). По этому показателю выявлялись две зоны поражения: более темная и более светлая по сравнению с интактной тканью (рис. 1, б–е). На томограммах по протоколу RARA темная зона соответствовала гематоме, а светлая – отеку [5].

Через 15 мин. после травмы на томограммах хорошо визуализировалась гематома, тогда как отек идентифицировался слабо в виде светлой полоски на границе гематомы (рис. 1, б). Через 6 часов объем отека возрастал при незначительном изменении объема

Дроздов Константин Анатольевич – инженер группы ядерно-магнитной спектроскопии ТИБОХ ДВО РАН; тел.: 8 (4232) 31-16-63, e-mail: drovsh@yandex.ru

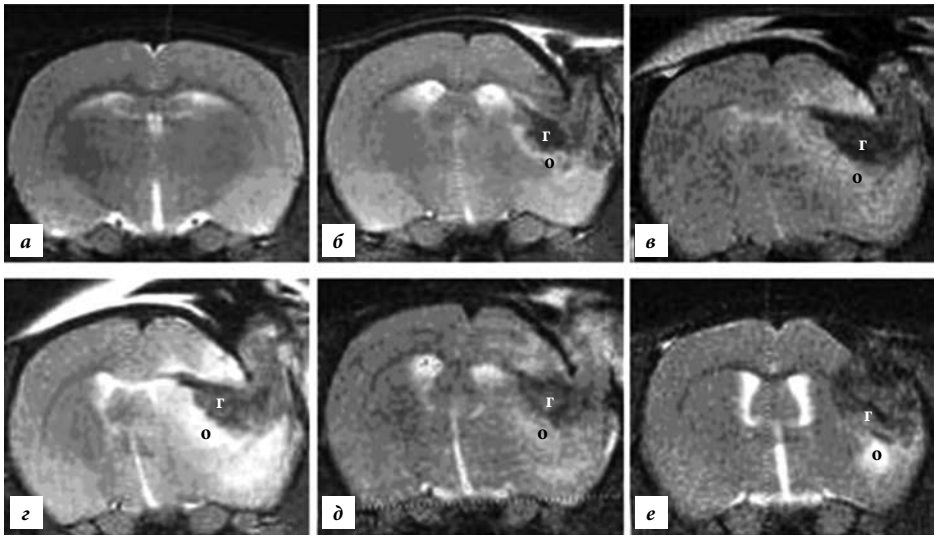

Рис. 1. Томограммы мозга крыс после черепно-мозговой травмы:
а – контроль; б – через 15 мин.; в – через 6 часов; г – через 24 часа; д - через 72 часа; е – через 7 суток. Темное поле – область гематомы (г), светлое – область отека мозга (о).

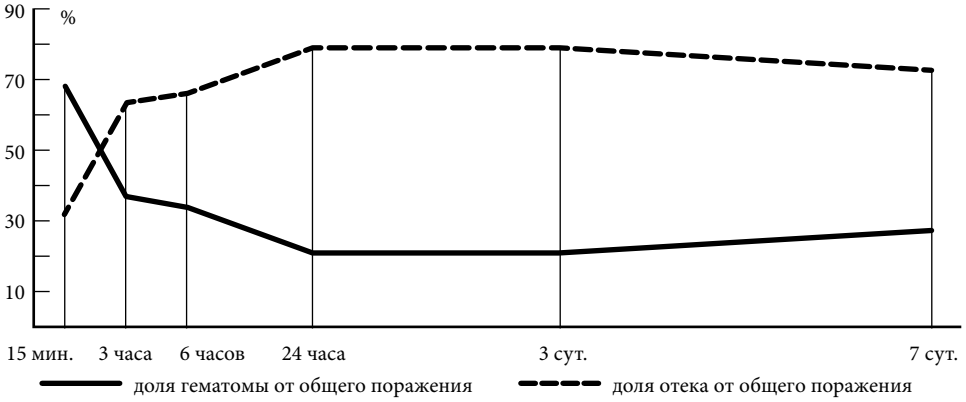

Рис. 2. Динамика повреждений головного мозга крыс после черепно-мозговой травмы.

гематомы (рис. 1, в). Через сутки отек мозга увеличивался почти в два раза по сравнению с 3 часами, и его объем превышал объем гематомы (рис. 1, г). К 72 часам объемы гематомы и отека пропорциоально снижались по сравнению с первыми сутками (рис. 1, д). На 7-е сутки выявлялось резкое уменьшение зоны отека по сравнению с 72 часами. Размер гематомы также снижался, но менее значительно (рис. 1, е).

Доля объема гематомы от общего объема поражения была максимальной через 15 мин. после индукции травмы (68,34 %), затем она снижалась (до 20,78 % к 72 часам). Однако к 7-м суткам этот показатель повышался до 26,96 %. Отношение объема отека к общему объему поражения имело обратную динамику: минимальное значение было выявлено через 15 мин. после травмы (21,66 %), а к 72 часам объем отека составлял уже 79,22 % и к 7-м суткам – 73,04 % от общего объема поражения (рис. 2).

Обработка томограмм позволила выявить математическую зависимость выравненных значений объемов поврежденных зон (гематомы и отека мозга) в течение 1-й недели с момента индукции черепно-мозговой травмы. Во всех случаях динамика развития

Таблица

Средний объем приравненного поражения мозга крыс в разные сроки после тяжелой черепно-мозговой травмы

Время после травмы	Объем поражения, см^3		
	общий	гематома	отек
15 мин.	0,3725±0,0110	0,2306±0,0100	0,1418±0,0022
3 часа	0,4260±0,0001	0,1626±0,0061	0,2716±0,0020
6 часов	0,4770±0,0024	0,1692±0,0084	0,3142±0,0038
24 часа	0,6733±0,0139	0,1390±0,0063	0,5284±0,0116
72 часа	0,6187±0,0102	0,1284±0,0039	0,4943±0,0092
7 суток	0,3815±0,0113	0,1031±0,0067	0,2851±0,0114

поражения мозга имела достаточно небольшие доверительные интервалы, то есть была однотипна (табл.).

У всех крыс в первый час после травмы объем отека имел минимальные значения, и начинал четко визуализироваться только к 3 часам. С 3 до 24 часов отек имел четкую тенденцию к распространению. С 24 до 72 часов объем отека был стабилен, но к концу недели достоверно снижался.

Объем гематомы оказался максимальным через 15 мин. после травмы, далее (до 7-х суток) он линейно снижался. Динамика развития отека в 1-ю неделю после травмы была сложнее и включала четыре основных этапа: 1-й (15 мин. – 3 часа) – появления отека, 2-й (3 – 24 часа) – формирования отека, 3-й (24 – 72 часа) – период стабилизации и 4-й (72 часа – 7 суток) – период снижения объема отека.

Обсуждение полученных данных. Как было отмечено выше, информация о применении МРТ для изучения морфофункциональных процессов, происходящих в мозге крыс, ограничена несколькими наблюдениями. Этот метод широко применяется в диагностике патологии мозга, но для диагностики повреждений в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы предпочтение часто отдается компьютерной томографии [1, 6].

Несмотря на то, что МРТ – общепринятый метод диагностики внутримозговой патологии, обоснованность ее использования для определения степени повреждения мозга при черепно-мозговой травме в 1-е сутки ставится под вопрос. По мнению многих специалистов, в первые 24 часа предпочтение стоит отдавать компьютерной томографии, но ряд авторов указывает на то, что современная МРТ не уступает по своим возможностям компьютерной томографии [1, 6]. На сегодняшний день в мировой нейрореаниматологии нет однозначного ответа на этот вопрос. Полученные нами результаты служат новым доказательством в пользу перспективности использования МРТ для визуализации повреждения мозга в острый период черепно-мозговой травмы.

МРТ позволяет четко дифференцировать и проследить динамику гематомы и отека мозга как двух основных нарушений, возникающих в посттравматическом периоде. Существенно, что их формирование синхронизировано лишь частично. С другой стороны интересно отметить корреляцию наших данных с результатами, полученными В.И. Крюковым при изучении состояния нейронов гассерового узла у крыс после травмы [2]. В его работе также был выделен период с 3-х суток по 7-е, как время быстрого изменения состояния поврежденных нервных клеток.

Преимущество МРТ в сравнении с другими методами анализа функционального состояния мозга состоит в том, что она по своей сути является методом оперативного контроля функциональных изменений и позволяет производить поэтапные измерения на одном и том же подопытном животном. Данное обстоятельство открывает широкие возможности для использования МРТ в физиологии, фармакологии и экспериментальной терапии.

Выводы

1. Использование МРТ позволяет четко дифференцировать величину и топографию гематомы и отека, развивающихся при травматическом повреждении мозга крыс.

2. Доля объема травматического повреждения мозга у крыс, приходящаяся на гематому, на разных этапах посттравматического периода колеблется от 21 до 68 %, на отек – от 32 до 79 %.

3. На разных этапах посттравматического периода объемы гематомы и отека мозга не синхронизированы: максимальный объем гематомы регистрируется в течение 1-го часа после травмы, затем он линейно снижается, тогда как объем отека нарастает в течении суток, стабилизируется на максимальном уровне в интервале от 1-х до 3-х суток, и только после этого снижается.

Литература

1. *Дралюк М.Г., Дралюк Н.С., Исаева Н.В. Черепно-мозговая травма. Ростов на Дону: Феникс, 2006. 187 с.*
2. *Крюков К.И. Морфологические изменения нейронов гассерова узла при компрессионной травме лицевого отдела головы крысы (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук. Владивосток, 2008. 20 с.*
3. *Силачев Д.Н., Учеваткин, А.А., Пирогов Ю.А. и др. Сравнение магнитно-резонансной томографии и трифенилтетразолиевого выявления повреждений головного мозга как методов исследования экспериментальной фокальной ишемии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т. 147, № 2. С. 232–236.*
4. *Соколова Т.Ф., Редькин Ю.В. Способ нанесения дозированной закрытой черепно-мозговой травмы у белых крыс // Вопросы нейрохирургии. 1986. № 2. С. 68–69.*
5. *Стоник В.А., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. Поиск препаратов для лечения геморрагического инсульта: применение МРТ для оценки эффективности гистохрома // Доклады РАН. 2005. Т. 405. С. 421–424.*
6. *Царенко С.В. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. М.: Медицина, 2006. 348 с.*
7. *Lenmyr F., Ericsson A., Gerwins P. et al. Increased brain injury and vascular leakage after pretreatment with p38-inhibitor SB203580 in transient ischemia // Acta Neurol. Scand. 2003. Vol. 108. P. 339–345.*
8. *Lenmyr F., Ericsson A., Gerwins P. et al. Src family kinase-inhibitor PP2 reduces focal ischemic brain injury // Acta Neurol. Scand. 2004. Vol. 110, P. 175–179.*
9. *Masahiro A., Hideki Y., Zengguang C. et al. Behaviour recovery correlated with MRI in a rat experimental stroke model // Brain injury. 2003. Vol. 17, No. 9. P. 799–808.*

Поступила в редакцию 15.07.2009.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА КРЫС ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

К. А. Дроздов, А.В. Полещук, В.Е. Клименко, М.А. Молдованов
Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159), Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Методом магнитно-резонансной томографии исследована динамика тяжелой черепно-мозговой травмы у 30 крыс. Показано, что объем внутримозговой гематомы имел максимальное значение в первый час после травмы, после чего уменьшается. В свою очередь объем отека мозга нарастал в течение 24 часов, затем оставался на стабильном уровне и начинал снижаться только через 3 суток. Приводится математическая модель, характеризующая динамику изменения посттравматических процессов в головном мозге крыс. Обосновывается возможность использования магнитно-резонансной томографии в ранние сроки черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, черепно-мозговая травма, диагностика.

УДК 616.146-006.6-076.5:577.151.45

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ НОВОГО ЛЕКТИН-ИММУНОФЕРМЕНТНОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.А. Булгаков[1], *О.М. Родионова*[2], *И.Ю. Петрова*[3], *М.Г. Елисейкина*[3], *А.Ю. Родионов*[4], *В.И. Апанасевич*[5]

[1] Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр. 100-лет Владивостоке, 159), [2] Поликлиника № 8 (690048 г. Владивосток, ул. Вострецова, 4), [3] Институт биологии моря ДВО РАН (690041 г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17), [4] Дальневосточный государственный технический университет (690990 г. Владивосток, ул. Пушкинская, 10); [5] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: рак шейки матки, лектин-иммуноферментный метод, лектины, раковоэмбриональный антиген.

На материале 120 наблюдений оценена эффективность лектин-иммуноферментного метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований шейки матки. Анализировалось содержание лектин-связанных раковоэмбриональных и раковоэмбрионально-подобных антигенов в вагинальном секрете. Для этого был использован выделенный авторами маннан-связывающий лектин дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus*. Установлены статистически достоверные различия уровней лектин-связанных антигенов между здоровыми и женщинами с раком шейки матки, а также между пациентками с доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Чувствительность и специфичность метода составили 93,6 и 87,8% соответственно при значении отсекающего уровня (cut-off level) 12,74 нг/мл. По указанным параметрам описанный метод превосходит методы с определением концентрации раковоэмбрионального антигена и антигена плоскоклеточной карциномы в сыворотке крови.

Важнейшими показателями достоверности методов диагностики злокачественных новообразований являются чувствительность, специфичность, а также доля положительных и отрицательных предсказаний. До настоящего времени при раке шейки матки (РШМ) использовалось определение в сыворотке крови концентрации таких маркеров как раковоэмбриональный антиген (РЭА) и антиген плоскоклеточной карциномы. Однако клинические исследования показали, что основными недостатками этих маркеров является либо их невысокая чувствительность при высокой специфичности, либо низкая специфичность при высокой чувствительности. Кроме того, эти методы не способны с достаточной степенью достоверности дифференцировать доброкачественные и злокачественные процессы в шейке матки.

Для определения лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете использовали выделенный нами маннан-связывающий лектин дальневосточного трепанга Apostichopus japonicus и моноспецифические, поликлональные антитела к этому лектину [2]. Разработанный метод ранее был оценен как перспективный для дифференциации злокачественных и доброкачественных новообразований [1].

Булгаков Александр Александрович – канд. хим. наук, ст.н.с. лаборатории химии неинфекционного иммунитета ТИБОХ ДВО РАН; тел.: 8 (4232) 31-07-19, e-mail: aabulgakov@yahoo.com

Целью данной работы являлся анализ диагностической чувствительности, специфичности и предсказательной ценности нового метода путем расширенного исследования лектинсвязанных антигенов в вагинальном секрете.

Материал и методы. Изучали влагалищный секрет 40 здоровых женщин, а также 40 пациенток с доброкачественными и 40 пациенток злокачественными новообразованиями шейки матки (рак) в возрасте 46,4±0,6 г. Диагноз РШМ был установлен клинически и верифицирован морфологически. Исследуемые образцы секрета были стандартизованы по весовой концентрации и хранились при –42°С. Обработка результатов исследования проводилась с использованием общепринятых в медицине и биологии методик с расчётом медианы, квадратичного отклонения и средней ошибки средней арифметической. Ценностные характеристики диагноза исследовались при помощи теоремы Baes с вычислением априорной вероятности заболевания, чувствительности и специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного диагнозов.

Результаты исследования. В клиническом эксперименте были выявлены существенные различия в уровне связывании лектина дальневосточного трепанга с углеводными цепями РЭА, содержавшегося в вагинальном секрете. При этом концентрации лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов у здоровых женщин и у пациенток с доброкачественными изменениями были близки и в среднем составили 20,3±1,3 и 19,7±1,6 нг/мл соответственно, а их средний уровень в секрете женщин с РШМ составил 5,2±0,8 нг/мл. Таким образом, статистически достоверные различия по этому параметру установлены между здоровыми и женщинами с РШМ, а также между пациентками с доброкачественными и злокачественными новообразованиями.

Для определения диагностической и прогностической информативности лектин-иммуноферментного метода проводили математическое моделирование: аппроксимацию данных для бесконечного числа значений. Согласно полученным результатам, при специфичности 93,6% чувствительность лектин-иммуноферментного метода определения лектинсвязанных

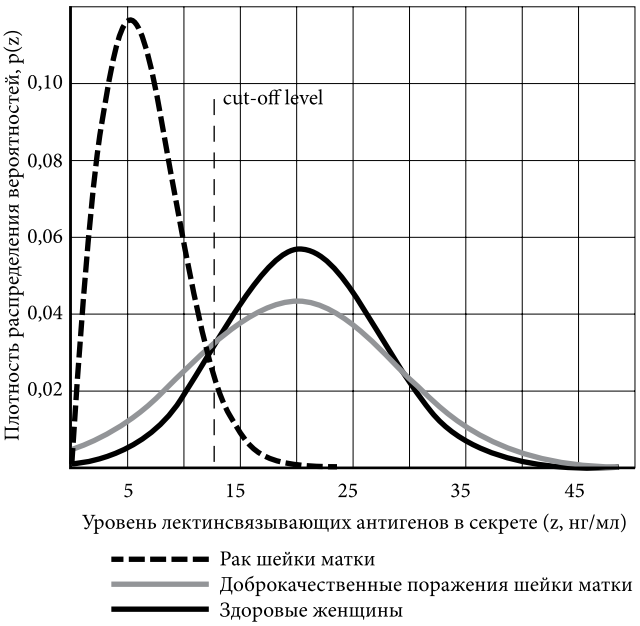

Рис. Эффективность дифференциации между группами наблюдения в зависимости от уровня лектин-связанных антигенов.

антигенов в вагинальном секрете у женщин с РШМ составила 87,8%. Данные получены по отношению к соответствующим контрольным группам (здоровые и женщины с доброкачественными заболеваниями) при выбранном нами значении отсекающего уровня (cut-off level): z_{cut}=12,74 нг/мл (рис.). Предсказательная ценность положительного диагноза в нашем исследовании составила 87%, а предсказательная ценность отрицательного диагноза – 95,2%.

Обсуждение полученных данных. После статистической обработки данных было получено подтверждение сделанного ранее вывода о перспективности использования разработанного лектин-иммуноферментного метода диагностики РШМ в практической онкологии. К его достоинствам метода можно отнести неинвазивность и независимость от возраста. По основным параметрам (чувствительность, специфичность) описанный метод превосходит известные способы определения РЭА и антигена плоскоклеточной карциномы в сыворотке крови. Так, диагностическая чувствительность определения последнего при плоскоклеточном РШМ составляет 60–87%, а специфичность 41–91%. Для уровня РЭА при высокой специфичности (98%) отмечают низкую чувствительность – 33% [3–6].

Таким образом, метод диагностики заболеваний шейки матки, основанный на определении концентрации уровня лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете, позволяет:

1) выявлять злокачественные заболевания шейки матки на доклинических этапах обследования;
2) достоверно дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования шейки матки;
3) формировать группы риска по РШМ;
4) осуществлять мониторинг состояния эпителия шейки матки у женщин, входящих в группы риска;
5) проводить оценку эффективности лечения и выявление рецидивов онкологических заболеваний шейки матки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 09-04-98535-р-Восток-а: «Изучение структуры и функций новой группы лектинов морских беспозвоночных и их взаимодействия с маркерами злокачественной трансформации»).

Литература

1. *Булгаков А.А., Родионова О.М., Петрова И.Ю и др. Применение лектин-иммуноферментногометода в диагностике рака шейки матки // Системный анализ и управление в биомедицинских исследованиях. 2006. Т. 5, № 4. С. 792–796.*
2. *Bulgakov A.A., Eliseikina M.G., Petrova I.Yu. et al. Molecular and biological characterization of a mannan-binding lectin from the holothurian Apostichopus japonicus // Glycobiology. 2007. Vol. 17, No. 12. P. 1284–1298.*
3. *Gloria B. Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix // Gynecol. Oncology. 1995. Vol. 57, No. 2. P. 205–211.*
4. *Gaarenstroom K.N., Kenter G.G., Bonfrer J.M.G. et al. Can initial serum Cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis // Gynecol. Oncol. 2000. Vol. 77. P. 164–170.*
5. *Gadducci A., Tana R., Cosio S. et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer // Critical Reviev in Oncology/Hematology. 2008. Vol. 66, No. 1. P. 10–20.*
6. *Scambia G., Benedetti Panici P., Foti E. et al. Multiple tumour marker assays in advanced cervical cancer: relationship to chemotherapy response and clinical outcome // Eur. J. of Cancer. 1996. Vol. 32, No. 2. P. 259–263.*

Поступила в редакцию 31.03.2010.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ НОВОГО ЛЕКТИН-ИММУНОФЕРМЕНТНОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.А.Булгаков, О.М.Родионова, И.Ю. Петрова, М.Г. Елисейкина, А.Ю. Родионов, В.И. Апанасевич

Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр. 100-лет Владивостоке, 159), Поликлиника № 8 (690048 г. Владивосток, ул. Вострецова, 4), Институт биологии моря ДВО РАН (690041 г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17), Дальневосточный государственный технический университет (690990 г. Владивосток, ул. Пушкинская, 10); Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

На материале 120 наблюдений оценена эффективность лектин-иммуноферментного метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований шейки матки. Анализировалось содержание лектин-связанных раковоэмбриональных и раковоэмбрионально-подобных антигенов в вагинальном секрете. Для этого был использован выделенный авторами маннан-связывающий лектин дальневосточного трепанга Apostichopus japonicus. Установлены статистически достоверные различия уровней лектин-связанных антигенов между здоровыми и женщинами с раком шейки матки, а также между пациентками с доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Чувствительность и специфичность метода составили 93,6 и 87,8% соответственно при значении отсекающего уровня (cut-off level) 12,74 нг/мл. По указанным параметрам описанный метод превосходит методы с определением концентрации раковоэмбрионального антигена и антигена плоскоклеточной карциномы в сыворотке крови.

Ключевые слова: рак шейки матки, лектин-иммуноферментный метод, лектины, раковоэмбриональный антиген.

УДК

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИБРЮШНОГО ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ

А.Н. Вишневская[1], *К.В. Стегний*[2, 3], *В.Г. Раповка*[2]

[1] Приморская краевая клиническая больница №1 (690950 г.Владивосток, ул.Алеутская, 57),
[2] Владивостокский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
[3] Отделенческая больница на станции Владивосток ОАО РЖД (690063 г. Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25)

Ключевые слова: желчеистечение, лапароскопия, ретроградная холангиопанкреатография.

В настоящее время большая часть холецистектомий выполняется лапароскопическим способом. Однако независимо от метода операции – открытого или лапароскопического – одним из наиболее частых осложнений послеоперационного периода является внутрибрюшное желчеистечение [1]. В среднем частота этого осложнения составляет около 1% [2].

Оценены результаты лечения 197 больных, оперированных на органах брюшной полости и забрюшинного пространства в 1998–2008 гг. Желчеистечение зарегистрировано в 31 случае (15,7%): у 5 мужчин и 26 женщин в возрасте 29–76 лет.

У 24 больных желчеистечение возникло после лапароскопической, у 3 – после открытой холецистектомии. В 3 случаях причиной этого осложнения явилась несостоятельность временной холецистостомы при механической желтухе и в 1 – желчеистечение наблюдалось из холедохотомического отверстия после операции холедохотомии и дренирования холедоха по поводу склерозирующего холангита. У 28 больных с желчеистечением операции были завершены дренированием брюшной полости и осложнение проявилось выделением желчи по дренажу, установленному в подпеченочном пространстве. У 15 человек за счет адекватного дренирования затека желчи из подпеченочного пространства в брюшную полость не было. У 13 больных желчь распространялась по брюшной полости и частично выделялась наружу.

Наиболее частой причиной желчеистечения (18 наблюдений) по классификации J.J. Bergman [3] стал тип А повреждения желчевыводящих путей (недостаточность пузырного и мелких абберантных протоков). В данной ситуации осложнение было устранено эндоскопически у 10 пациентов. В 7 случаях была выполнена эндоскопическая папилосфинктеротомия с извлечением «забытых» конкрементов в 4 наблюдениях. В 3 случаях осуществлено стентирование холедоха пластиковым стентом 11.0–11.5 Fr на срок до 1 месяца. У 5 пациентов лапароскопия явилась окончательным методом диагностики желчеистечения, позволившим немедленно прибегнуть к его устранению. Подтекание желчи из добавочных протоков в ложе желчного пузыря выявлено у 2 человек, у 3 обнаружено прорезывание клипс на пузырном протоке. Во всех этих случаях проведено дополнительное лапароскопическое клипирование и санация брюшной полости. 3 больным выполнена лапаротомия. Тип В повреждения (недостаточность крупных желчных протоков) диагностирован у 3 больных. В 2 случаях удалось устранить недостаточность общего желчного протока путем его стентирования пластиковым стентом 11.5 Fr на 2 месяца. По данным литературы, успех эндоскопического лечения данного типа повреждений достигается в 75% наблюдений [3]. Тип D повреждения (полное пересечение крупных желчных протоков) наблюдался у 5 больных: 3 случая повреждения долевых протоков, 1 – с иссечением холедоха и 1 – с пересечением общего печеночного протоков. Всем этим пациентам была выполнена релапаротомия с различным объемом вмешательства.

Таким образом, внутрибрюшное желчеистечение является довольно частым осложнением после операций на органах брюшной полости, большую часть из которых по-прежнему составляет лапароскопическая холецистэктомия. Наиболее частым видом повреждения желчевыводящих путей является недостаточность пузырного и мелких абберантных протоков. При повреждениях типа А и В по классификации J.J. Bergman эндоскопическое лечение является методом выбора в связи с его безопасностью и высокой эффективностью.

Литература

1. *Кригер А.Г., Андрейцев И.Л., Глушков П.С. Лапароскопия в послеоперационном периоде // Эндоскоп. хирургия. 2001. № 6. С. 28–32.*
2. *Barcum A.N., Rezieg M., Mehta S.N. et al. Post-cholecystecyomy billiary leaks in the laparoscopic era: Risc factors, presentation, and management // Gastro-intest. Endosc. 1997. Vol. 45. P. 277–282.*
3. *Bergman J.J. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy // Gut. 1996. Vol. 38, No. 1. P. 141–147.*

Поступила в редакцию 14.07.2010.

Вишневская Анна Николаевна – врач-хирург 1-го хирургического отделения ПКПБ № 1; тел.: 8 (4232) 45-75-72; e-mail: a.n.vishnevskaya@gmail.com

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИБРЮШНОГО ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ

А.Н. Вишневская, К.В. Стегний, В.Г. Раповка

Приморская краевая клиническая больница №1 (690950 г.Владивосток, ул. Алеутская, 57), Владивостокский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), Отделенческая больница на станции Владивосток ОАО РЖД (690063 г. Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25)

Проанализированы результаты 197 холецистэктомий. Желчеистечение в послеоперационном периоде возникло в 31случае (15,7%). Распространение желчи по брюшной полости отмечено у 16 человек. После папилосфинктеротомии и стентирования холедоха желчеистечение прекратилось в 12 случаях. Лапароскопические вмешательства выполнены 8 пациентам, открытые – 11.

Ключевые слова: желчеистечение, лапароскопия, ретроградная холангиопанкреатография.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 11, p. 00–00.

КОНФЕРЕНЦИЯ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНАЯ ОСЕНЬ-2010»

Учитывая постоянный рост числа научных достижений в области дерматовенерологии и дерматокосметологии, возникла необходимость регулярного обмена накопленным опытом и знаниями. Ежегодно специалисты-дерматовенерологи Дальневосточного Федерального округа собираются для обсуждения актуальных вопросов дерматовенерологии и косметологии. 16–17 сентября 2010 г. во Владивостоке состоялась IX Межрегиональная конференция «Дальневосточная осень-2010». Организаторами мероприятичя выступили некоммерческое партнерство «Дальневосточная ассоциация эстетическое медицины» и ООО «Профессорская клиника Юцковских». В работе конференции приняли участие 400 врачей из Приморского и Хабаровского краев, Амурской области и Сибири. «Дальневосточная осень-2010» объединила не только специалистов-дерматовенерологов, но и привлекла внимание врачей смежных специальностей: акушеров-гинекологов, неврологов, физиотерапевтов, клинических иммунологов. Активное участие в конференции принимали сотрудники Владивостокского государственного медицинского университета.

«Дальневосточную осень-2010» торжественно открывали проректор по лечебной работе ВГМУ В.В. Кузнецов, проректор по научной работе ВГМУ В.А. Невзорова, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ВГМУ А.Д. Юцковский, который также зачитал приветственное слово от А.В. Витько – министра здравоохранения Хабаровского края.

Программа конференции включала в себя следующие секции: «Ботулинотерапия на современном этапе», «Актуальные вопросы социально значимых дерматозов», «Новое в трихологии», «Акне и акнеподобные дерматозы», «Микозы: современный взгляд на проблему», «Актуальные вопросы дерматоонкологии», «Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике урогенитальных инфекций», «Малоинвазивные технологии в косметологии», «Вирусные инфекции кожи и слизистых», «Лазерные и RF-технологии в косметологии».

Секцию «Новые технологии в области пластической и реконструктивной хирургии» открывала заведующая кафедрой пластической реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий РГМУ им. Н.И. Пирогова. Она передала участникам конференции приветственное слово от председателя Общества пластических реконструктивных и эстетических хирругов России, академика РАМН Н.О. Милованова. Свои доклады на конференции представили известные ученые и врачи из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Иркутска, томска, Самары и других городов России. На секционных заседаниях, посвященных вопросам дерматовенерологии, особое внимание участников привлекли сообщения О.Б. Немчаниновой, В.А. Охлопкого, Е.В. Матушевской, А.Д. Юцковского и др. 17 сентября Национальным обществом мезотерапии в содружестве Дальневосточной ассоциацией эстетической медицины был проведен сателлитный симпозиум по инъекционным технологиям, посвященный памяти профессора О.С. Озерской.

За два дня работы мероприятия конференции посетило более 700 человек – специалистов в области дерматовенерологии, косметологии и смежных дисциплин. В рамках конференции прошли семинары и мастер-классы по медицинской косметологии, которые посетили более 200 человек. Своим опытом и практическими навыками делились ведущие специалисты России.

Конференция «Дальневосточная осень» в очередной раз подтвердила свою необходимость, а также значимость подобных мероприятий для широкой медицинской общественности.

14-я ДАЛЬНЕВОСТОЧНАЯ ВЫСТАВКА ЯРМАРКА «ПЕЧАТНЫЙ ДВОР»

С 29 сентября по 1 октября в Центре детского и юношеского творчества по Владивостоке прошла 14-я Дальневосточная выставка-ярмарка «Печатный двор 2010». Выставку открыл Председатель Законодательного Собрания Приморского края, председатель Общества содействия развитию библиотечного дела в крае Виктор Горчаков. Традиционно в рамках выставки состоялись конкурсы изданий и полиграфической продукции: «Лучшая научная книга», «Лучшая учебная книга», «Лучшее краеведческое издание», «Лучшее электронное издание», «Литературный конкурс» и «Лучшее полиграфическое исполнение». Среди участников «Печатного двора» были издательства и полиграфические предприятия Магаданской, Сахалинской и Амурской областей, Камчатского, Красноярского и Хабаровского краев. На выставке были представлены и многочисленные издательства Приморского края, в том числе издательские коллективы вузов, а также иностранные гости.

Несмотря на то, что в 2010 году издательство «Медицина ДВ» не входило в число официальных участников, книги преподавателей ВГМУ были представлены вниманию конкурсного жури. В результате золотой медали в номинации «Учебные пособия» конкурса «Лучшая учебная книга» было удостоено учебное пособие «Функциональная анатомия органов головы и шеи человека» (авторы: В.М. Черток и Е.П. Каргалова). Вторую награду – диплом выставки – получил 3-й том учебного пособия «Подростковая медицина», вышедший под редакцией проф. В.Б. Шуматова.