

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗНОГО КРОВОТОКА ПОД ВЛИЯНИЕМ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА МЕТОДАМИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ

Владимир Владимирович НЕРОЕВ, Татьяна Николаевна КИСЕЛЕВА,
Марина Владимировна РЯБИНА, Татьяна Дмитриевна ОХОЦИМСКАЯ,
Оксана Владимировна ЗОЛОТЫХ

ФГБУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России
105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19

С помощью современных ультразвуковых методов изучен кровоток глаза крысы *in vivo* и разработана уточненная схема кровоснабжения. Показано сходство кровотока в сосудах глаза и орбиты крысы и человека. На экспериментальной модели исследовано влияние интравитреального введения сосудистого эндотелиального фактора роста на глазной кровоток, заключающееся в первоначальном кратковременном увеличении скорости кровотока в сосудах глаза в ответ на развитие ишемии с последующей нормализацией или снижением показателей кровотока.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, крысы, глазной кровоток, ультразвуковые исследования, модель глазной неоваскуляризации, схема кровоснабжения глаза крысы.

В последние годы ведется активное изучение роли гемодинамических нарушений в патогенезе глазных заболеваний. Для оценки состояния кровотока сетчатки и зрительного нерва при различных заболеваниях глаза широко используются ультразвуковые методы исследования, такие как цветное доплеровское картирование и энергетическое картирование [1, 6, 8].

Для изучения патогенеза и разработки новых методов лечения заболеваний в медицине широко применяется моделирование на животных. В экспериментальной офтальмологии в качестве подопытных животных чаще всего используют крыс и кроликов. При моделировании сосудистой патологии глаза предпочтение отдается крысам по причине более выраженного сходства морфологического строения и ангиоархитектоники сетчатки крысы и человека [2, 4, 7].

Основными методами диагностики патологических состояний у экспериментальных животных являются поствитальные исследования (различные методы гистологии, иммуногистохимии и т.д.). Однако особый интерес представляют прижизненные исследования сосудистой системы глаза и орбиты у крыс для более детального

понимания патогенеза сосудистых заболеваний сетчатки и зрительного нерва и оценки влияния различных препаратов и методов лечения на глазной кровоток [5, 8, 9].

Целью настоящей работы явилась разработка схемы кровоснабжения глаза крысы и изучение основных показателей кровотока *in vivo* на основании данных ультразвукового исследования, а также оценка изменений глазного кровотока при моделировании глазной пролиферации неоваскуляризации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ультразвуковое исследование, включающее цветное доплеровское картирование, энергетическое картирование и импульсную доплерографию, выполнено на 20 крысах (20 глаз) с помощью многофункционального ультразвукового диагностического прибора VOLUSION 730 Pro (США) с использованием линейного датчика SP 10–16 МГц в режиме сканирования «Small Part». При соприкосновении датчика с увлажненным гелем глазом крысы и при ориентации датчика в двух стандартных проекциях – горизонтальной

Нероев В.В. – д.м.н., проф., директор, руководитель отдела патологии сетчатки

Киселева Т.Н. – д.м.н., проф., руководитель отдела ультразвука

Рябина М.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки

Охоцимская Т.Д. – к.м.н., врач отдела патологии сетчатки, e-mail: tata123@inbox.ru

Золотых О.В. – к.м.н., врач отдела патологии сетчатки

(аксиальной) и вертикальной – получали серо-шкальное изображение глаза и орбиты и карту сосудистых потоков. С целью увеличения разрешающей способности в ручном режиме переключали датчик на максимальную частоту 16,5 МГц. Для оптимизации изображения регулировали глубину сканирования (до 15 мм) с помощью функции Depth и устанавливали фокус в зоне интереса – 10 мм. Исследование сосуда включало следующие этапы: регистрацию потока крови с определением его направления; определение принадлежности потока крови к артериальной или венозной системе; анатомическую идентификацию сосуда в характерном для него местоположении. С помощью импульсной доплерографии оценивали доплеровские характеристики потока в артериях и регистрировали спектр доплеровского сдвига частот с определением основных количественных показателей кровотока: максимальной систолической скорости (V_{syst}), конечной диастолической скорости (V_{diast}) и индекса резистентности или периферического сопротивления (RI).

При проведении ультразвукового исследования идентифицировали максимальный пульсирующий поток крови, расположенный у вершины орбиты, соответствующий по гемодинамическим характеристикам глазной артерии (ГА). Для точного определения ГА сравнивали место локализации потока крови с проекцией зрительного нерва. Если поток крови располагался внутри от зрительного нерва, то его определяли как верхнюю глазную артерию (ВГА), если снаружи – как нижнюю глазную артерию (НГА). При проведении плоскости сканирования через задний полюс глаза в проекции зрительного нерва определяли артериальный поток, соответствующий центральной артерии сетчатки (ЦАС), и минимальный пульсирующий кровяной поток, соответствующий центральной вене сетчатки (ЦВС). Вблизи заднего полюса глаза регистрировали два потока крови, симметричные с обеих сторон от зрительного нерва. Поток крови был направлен в сторону глаза и соответствовал проекции задних длинных цилиарных артерий (ЗДЦА). С целью определения исходных параметров кровотока исследование выполняли на интактных крысах трехкратно с интервалом в 10 дней в условиях общей анестезии.

На втором этапе работы осуществляли моделирование глазной неоваскуляризации [3], для чего в опытный глаз однократно вводили сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) в дозе 3,5 мкг. Состояние кровотока в сосудах глаза и орбиты изучали до и через 3, 7 и 10 дней после интравитреального введения VEGF.

Все манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с пра-

вилами гуманного отношения к животным, методическими правилами по их выведению из эксперимента, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977) и положениями Хельсинкской декларации ВОЗ (1997 г.). Манипуляции производились в экспериментальной лаборатории вивария при адекватном обезболивании, под общим наркозом комбинированным препаратом «Золетил» («Virbac Sante Animale», Франция) в дозировке 10 мг/кг, внутримышечно.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), и представляли в виде $M \pm \sigma$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых животных наибольшие значения показателей скорости кровотока отмечались в НГА. Более низкие параметры скорости кровотока регистрировали в ЦАС при низком индексе периферического сопротивления.

Анализ полученных данных показал, что спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) кровотока в сосудах орбиты крысы по качественным и количественным характеристикам в большей степени соответствует СДСЧ кровотока в орбитальных сосудах человека в норме по сравнению с таковым в сосудах у кролика [2].

На основании результатов проведенных нами ультразвуковых исследований сосудистой системы глаза и орбиты крысы была разработана схема кровоснабжения. Как видно из рисунка, глаз крысы кровоснабжается из системы двух магистральных артерий: ВГА и НГА, являющихся ветвями ГА. НГА дает крупную ветвь ЗЦА, которая в свою очередь разделяется на три ветви: ЦАС, медиальная и латеральная ЗДЦА. Венозный отток крови осуществляется по двум основным коллекторам: ЦВС и ЗЦВ, из которых кровь оттекает в глазную вену.

Для оценки изменений глазного кровотока при развитии патологического ангиогенеза мы осуществляли моделирование VEGF-индуцированной глазной неоваскуляризации [3]. Анализ результатов ультразвукового исследования состояния артериального кровотока показал, что на 3 сутки после интравитреального введения VEGF показатели V_{syst} , V_{diast} были статистически значимо повышены по сравнению с исходными данными (см. таблицу). Достоверное увеличение

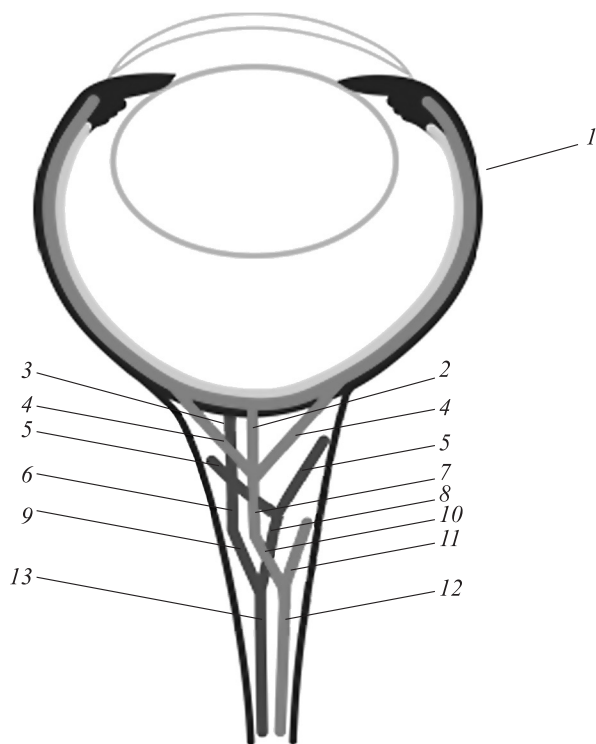


Рис. Схема кровоснабжения глаза крысы: 1 – глазное яблоко, 2 – центральная артерия сетчатки, 3 – центральная вена сетчатки, 4 – задние длинные цилиарные артерии (медиальная и латеральная), 5 – варикозные вены, 6 – задняя цилиарная вена, 7 – задняя цилиарная артерия, 8 – верхняя глазная вена, 9 – нижняя глазная вена, 10 – нижняя глазная артерия, 11 – верхняя глазная артерия, 12 – глазная артерия, 13 – глазная вена

максимальной систолической скорости наблюдалось в ГА на 23 %, в ЦАС на 45 % и в ЗДЦА на 42 %. Также отмечалось достоверное повышение показателя V_{diast} : в ГА на 73 %, в ЦАС на 90 % и

в ЗДЦА на 84 %, что свидетельствует об ускорении кровотока в магистральных артериях глаза. В ЦВС величина V_{syst} не изменилась.

Через 7 дней после интравитреального введения VEGF во всех исследуемых артериях регистрировали снижение кровотока, однако показатели V_{syst} и V_{diast} продолжали оставаться несколько выше исходных значений ($p > 0,05$), будучи увеличенными в ГА на 12 и 26 %, в ЦАС на 25 и 49 %, в ЗДЦА на 23 и 48 % соответственно. В ЦВС максимальная систолическая скорость кровотока не была изменена. Анализ данных гемодинамики в сосудах глаза через 10 дней после интравитреального введения VEGF показал нормализацию показателей скорости кровотока.

В течение всего периода наблюдения в исследуемых артериях несколько уменьшался индекс резистентности RI ($p > 0,05$), что указывало на снижение периферического сопротивления кровотока и увеличение кровенаполнения в сосудах глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненная экспериментальная работа на крысах с использованием современных ультразвуковых методов исследования (цветового доплеровского картирования, энергетического картирования, доплерографии) позволила изучить глазной кровоток *in vivo* и разработать уточненную схему глазного кровоснабжения. Изучение глазного кровотока на модели VEGF-индуцированной глазной неоваскуляризации позволило определить, что интравитреальное введение сосудистого эндотелиального фактора роста крысам приводит к кратковременному увеличению показателей максимальной систолической

Таблица

Динамика показателей кровотока в сосудах глаза и орбиты крыс при интравитреальном введении VEGF

| Сосуд/показатель гемодинамики | | До введения VEGF | Срок наблюдения | | |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------|--------------|---------------|
| | | | Через 3 дня | Через 7 дней | Через 10 дней |
| ГА | V_{syst} см/с | 11,85 ± 0,55 | 14,63 ± 0,35* | 13,35 ± 0,59 | 11,39 ± 0,57 |
| | V_{diast} см/с | 4,25 ± 0,70 | 7,35 ± 0,75* | 5,35 ± 0,42 | 4,46 ± 0,98 |
| | RI | 0,58 ± 0,10 | 0,48 ± 0,34 | 0,41 ± 0,28 | 0,51 ± 0,10 |
| ЦАС | V_{syst} см/с | 6,35 ± 0,80 | 9,22 ± 0,78* | 7,95 ± 0,58 | 6,46 ± 0,84 |
| | V_{diast} см/с (% от нормы) | 2,45 ± 0,60 | 4,67 ± 0,58* | 3,64 ± 0,77 | 2,59 ± 0,59 |
| | RI | 0,54 ± 0,51 | 0,44 ± 0,38 | 0,42 ± 0,79 | 0,51 ± 0,69 |
| ЗДЦА | V_{syst} см/с (% от нормы) | 6,23 ± 0,89 | 8,86 ± 0,12* | 7,69 ± 0,08 | 5,02 ± 0,23 |
| | V_{diast} см/с (% от нормы) | 2,52 ± 0,75 | 4,68 ± 0,28* | 3,49 ± 0,62 | 2,04 ± 0,38 |
| | RI (% от нормы) | 0,68 ± 0,25 | 0,50 ± 0,09 | 0,48 ± 0,26 | 0,57 ± 0,08 |
| ЦВС | V_{syst} см/с (% от нормы) | 3,73 ± 0,73 | 4,17 ± 0,62 | 4,15 ± 0,55 | 4,11 ± 0,69 |

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя до введения VEGF статистически значимо при $p < 0,05$.

и конечной диастолической скорости кровотока в артериях глаза на ранних сроках наблюдения (3 сутки), что свидетельствует о компенсаторном усилении глазного кровотока в ответ на развитие гипоксии и ишемии. При дальнейшем наблюдении в динамике была выявлена тенденция к нормализации показателей скорости кровотока, что, возможно, обусловлено компенсаторной активацией антиангиогенных факторов – эндогенных антагонистов VEGF.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Киселева Т.Н. Цветовое доплеровское картирование в офтальмологии // Вестн. офтальмологии. 2001. (6). 50–52.
2. Киселева Т.Н., Кравчук Е.А. Особенности гемодинамики глаза и орбиты кролика по данным современных ультразвуковых методов исследования // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2005. (4). 53–56.
3. Пат. № 2488891 РФ. Способ моделирования неоваскуляризации переднего отрезка глаза у крыс /

В.В. Нероев, И.П. Хорошилова-Маслова, М.В. Рябина и др. Оpubл. 27.07.13.

4. Hammes H.P., Porta M. Experimental approaches to diabetic retinopathy // Front. Diabetes. Basel, Karger, 2010. 42–600.
5. Holinski S., Knebel F., Heinze G. et al. Noninvasive monitoring of cardiac function in a chronic ischemic heart failure model in the rat: assessment with tissue Doppler and non-Doppler 2D strain echocardiography // Cardiovasc. Ultrasound. 2011. 26. (9). ID PMC3118319.
6. Kaiser H., Flammer J., Hendricson Ph. Ocular blood flow. Basel, Karger, 1996. 226 p.
7. Sugiyama K.K., Gu Z.B., Kawase C. et al. Optic nerve and peripapillary choroidal microvasculature of the rat eye // Invest. Ophthalmol. 1999. 35. 3897–3904.
8. Sun J., Lindvere L., van Raaij M.E. et al. In vivo imaging of cerebral hemodynamics using high-frequency micro-ultrasound // Cold Spring Harb. Protoc. 2010. 9. 5495.
9. Ypsilantis P., Deftereos S., Prassopoulos P., Simopoulos C. Ultrasonographic diagnosis of pregnancy in rats // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. 2009. 48. (6). 734–739.

THE STUDY OF THE RESPONSE OF RAT'S OCULAR BLOOD FLOW TO THE ADMINISTRATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR BY ULTRASONIC DOPPLER METHODS

Vladimir Vladimirovich NEROEV, Tat'yana Nikolaevna KISELEVA,
Marina Vladimirovna RYABINA, Tat'yana Dmitrievna OKHOTSIMSKAYA,
Oksana Vladimirovna ZOLOTYKH

*Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases of Minzdrav of Russia
105062, Moscow, Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19*

The ocular blood flow in rat's eyes in vivo has been studied with the use of modern ultrasonic methods and a scheme of the flow has been presented. Marked similarities in the structure of ocular blood vessels in rats and humans are noted. The influence of intravitreal administration of the vascular endothelial growth factor on ocular blood flow has been studied by means of an experimental model of ocular neovascularization. The initial brief increase in the ocular blood flow as a reaction to the development of ischemia was followed by the normalization or reduction of the parameters of the blood flow.

Key words: Vascular endothelial growth factor, rat, ocular blood flow, ultrasound investigations, model of ocular neovascularization, scheme of rat ocular blood flow.

Neroev V.V. – doctor of medical sciences, professor, head of retinal pathology department

Kiseleva T.N. – doctor of medical sciences, professor, head of ultrasound department

Ryabina M.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of retinal pathology department

*Okhotsimskaya T.D. – candidate of medical sciences, physician of retinal pathology department,
e-mail: tata123@inbox.ru*

Zolotych O.V. – candidate of medical sciences, physician of retinal pathology department

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ВНУТРЕННИХ СЛОЕВ СЕТЧАТКИ ПРИ ПОМОЩИ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Маргарита Александровна ГЛОК, Ольга Николаевна КУЛЕШОВА,
Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ, Вероника Викторовна ДУЛИДОВА,
Екатерина Аркадьевна ПИЧИКОВА, Мария Андреевна ДИКОВСКАЯ

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России,
Новосибирский филиал
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

Цель исследования – оценить результаты измерения толщины внутренних слоев сетчатки при помощи оптической когерентной томографии условно здоровых лиц разных возрастных групп. Материал и методы. Обследованы 99 человек, распределенных в 3 группы: 20 человек в возрасте от 52 до 59 лет, 56 человек в возрасте от 60 до 69 лет и 23 человека в возрасте от 70 до 82 лет. С помощью оптической когерентной томографии, проведенной на приборе RTVue-100, изучали толщину слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозных клеток, процент глобальных и фокальных потерь ганглиозных клеток. Результаты и обсуждение. С возрастом толщина слоя нервных волокон и ганглиозных клеток незначительно уменьшаются, а глобальные и фокальные потери ганглиозных клеток имеют тенденцию к увеличению.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, толщина слоя нервных волокон, толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки, процент глобальных и фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки.

Термином «нейродегенеративные заболевания» определяется большая группа патологий, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга. Наиболее известными представителями этого класса заболеваний человека являются болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, Пика. В развитых странах наблюдается неуклонное старение населения, и общая частота нейродегенеративных заболеваний имеет четкую тенденцию к увеличению. Социальная значимость данной проблемы очевидна [5].

Данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований показывают, что при большинстве нейродегенеративных заболеваний латентная фаза длится в среднем около 6–8 лет, затем сравнительно быстро развивается манифестация явных клинических проявлений

болезни. Именно эти несколько лет составляют наиболее благоприятное «терапевтическое окно», в течение которого необходимо стремиться диагностировать патологию в ее латентной стадии и постараться вмешаться в неблагоприятный «сценарий» – предотвратить или хотя бы отсрочить наступление необратимых изменений [5].

При офтальмологических нейродегенерациях (глаукоме, наследственной оптической нейропатии, передней ишемической нейропатии) именно гибель нейронов сетчатки, в первую очередь ганглиозных клеток, обуславливает ухудшение зрительных функций. Известно, что при оптических нейропатиях различной этиологии изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки (НВС) могут определяться у пациентов на несколько месяцев раньше, чем нарушения остроты и поля зрения [8, 10]. Метод оптической когерентной томографии доказал высокую информативность при диагностике и мониторинге глазных проявле-

Глок М.А. – врач-офтальмолог

Кулешова О.Н. – д.м.н., проф. кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог

Черных В.В. – д.м.н., проф., директор, e-mail: rimta@mntk.nsk.ru

Дулидова В.В. – врач-офтальмолог

Пичикова Е.А. – врач-офтальмолог

Диковская М.А. – врач-офтальмолог, зав. офтальмологическим отделением

ний рассеянного склероза [3], в настоящее время ведутся исследования и имеются данные его применения в диагностике болезни Альцгеймера [4], но практически не встречается данных использования этого метода при болезни Паркинсона.

Новое поколение оптических когерентных томографов (RTVue-100, Optovue, США) отличается от предыдущих приборов лучшим разрешением получаемых изображений. Его программное обеспечение позволяет отдельно анализировать толщину трех внутренних слоев сетчатки, составляющих комплекс ганглиозных клеток сетчатки (ГКС): слой нервных волокон, ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой, содержащих соответственно аксоны, клеточные тела и дендриты ГКС [7].

Для установления собственных нормативов нами была обследована контрольная группа условно здоровых лиц, не имеющих офтальмологической и неврологической патологии.

Целью настоящего исследования было оценить результаты измерения толщины внутренних слоев сетчатки при помощи оптической когерентной томографии сетчатки условно здоровых человек разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 99 условно здоровых человек (198 глаз) (в том числе 34 мужчины и 65 женщин), которые были разделены на 3 группы: I группа – 20 человек в возрасте от 52 до 59 лет, II группа – 56 человек в возрасте от 60 до 69 лет, III группа – 23 человек, возраст от 70 до 82 лет. В исследование не включали лиц, имеющих сопутствующие заболевания сетчатки и зрительного нерва, а также с нистагмом и недостаточно прозрачными средами. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Кроме стандартного офтальмологического обследования, дополнительно проводили оптическую когерентную томографию на приборе RTVue-100 OCT (Optovue, США) по соответствующим протоколам (протоколы ONH, 3D Disc, GCC), которые являются стандартными для оценки толщины слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки и ГКС и позволяют проводить статистическое сравнение результатов с обширной нормативной базой данных. В ходе исследования исключались сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз и с низким уровнем сигнала, так как это могло повлиять на точность определения границ слоев сетчатки. В протоколе исследования параметров головки зрительного

нерва (ONH, 3D Disc) изучали следующие показатели: площадь диска зрительного нерва (ДЗН), толщину слоя НВС (общую, в верхней и нижней половине), а также отдельно по 8 секторам (верхний темпоральный – ST, верхний назальный – SN, назальный верхний – NU, назальный нижний – NL, нижний назальный – IN, нижний темпоральный – IT, темпоральный нижний – TL, темпоральный верхний – TU).

При сканировании макулярной зоны сетчатки по протоколу GCC производится 14 994 измерения за 0,58 с на 16 линейных направлениях в зоне размером 7×7 мм, центрированной на расстоянии 1 мм темпорально от центральной ямки (т.е. в области максимальной концентрации ганглиозных клеток). Эти сканы автоматически обрабатываются для получения карты толщины комплекса ГКС. В протоколе исследования вычисляется толщина комплекса ГКС (общая, в верхнем и нижнем сегментах), а также индекс фокальной и глобальной потери объема ГКС.

Объем фокальных потерь (FLV) является параметром, который обеспечивает количественную меру степени значимости потерь комплекса ганглиозных клеток. FLV представляет собой общую сумму потерь комплекса ганглиозных клеток (в объемных единицах), деленную на площадь карты, таким образом, он дает процентную долю значимых потерь ткани для объема. FLV – наиболее точный параметр для дифференциации нормальных глаз от глаукомных, также отмечается его высокая значимость в диагностике ранних, в том числе препериметрических [10, 13], стадий глаукомы, а также в диагностике рассеянного склероза [8, 9].

Объем глобальных потерь (GLV) определяется как сумма всех относительных дефектов, нормализованная к общей площади карты измерений (т.е. усредненный по площади процент потерь комплекса ганглиозных клеток), и применим в диагностике диффузных потерь комплекса ГКС.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (SD), и представляли в виде $M \pm SD$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах острота зрения у лиц с коррекцией была сопоставима, в пределах от 0,4 до 1,0, имелись нарушения рефракции слабой степени, начальная катаракта, которая не препятствовала получению изображения приемлемого

Толщина слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки условно здоровых лиц в зависимости от возраста

| Показатель | I группа | II группа | III группа |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Толщина слоя НВС, мкм: | | | |
| общая | 107 ± 8 | 108 ± 9 | 105 ± 6 |
| в верхней половине | 104 ± 9 | 105 ± 9 | 103 ± 7 |
| в нижней половине | 110 ± 11 | 110 ± 11 | 108 ± 9 |
| в секторе ST | 134 ± 14 | 135 ± 16 | 132 ± 13 |
| в секторе SN | 111 ± 15 | 115 ± 17 | 111 ± 12 |
| в секторе NU | 86 ± 10 | 88 ± 10 | 85 ± 11 |
| в секторе NL | 77 ± 11 | 78 ± 10 | 81 ± 7 |
| в секторе IN | 130 ± 19 | 131 ± 20 | 130 ± 22 |
| в секторе IT | 150 ± 16 | 148 ± 19 | 145 ± 18 |
| в секторе TL | 85 ± 10 | 83 ± 16 | 82 ± 10 |
| в секторе TU | 84 ± 12 | 82 ± 10 | 83 ± 10 |
| Толщина слоя ГКС, мкм: | | | |
| общая | 97 ± 5 | 96 ± 7 | 95 ± 5 |
| в верхнем сегменте | 97 ± 5 | 96 ± 7 | 95 ± 6 |
| в нижнем сегменте | 98 ± 5 | 97 ± 7 | 96 ± 6 |
| Объем потерь ГКС, %: | | | |
| фокальной | 0,34 ± 0,28 | 0,55 ± 0,64 | 0,82 ± 0,64 |
| глобальной | 2,88 ± 2,14 | 4,03 ± 3,53 | 4,22 ± 2,91 |

качества. Переднезадний размер глаза составлял 22,0–25,0 мм (23,36±0,75 мм). Различия по группам не были достоверными.

Одним из оцениваемых параметров была площадь ДЗН, поскольку в некоторых ранее проведенных исследованиях обнаружено, что он увеличивается с возрастом, а толщина слоя НВС, в свою очередь, пропорционально уменьшается [6]. Нами не выявлено изменений площади ДЗН с возрастом: в I группе она составляла 1,8±±0,38 мм², во II группе – 1,9±±0,36 мм², в III группе – 1,8±±0,34 мм². Похожие данные получены при обследовании 551 добровольца (1102 глаза) в возрасте от 11 до 75 лет, не выявившем достоверно значимых изменений в параметрах ДЗН в зависимости от возраста, пола и рефракции [6].

Полученные нами величины толщины слоя НВС, толщины и объема потерь слоя ГКС представлены в таблице. Достоверной зависимости изменений толщины слоя НВС и ГКС от возраста не установлено, но имеется тенденция к незначительному их уменьшению. Различие данных параметров при сравнении между группами в нашем исследовании не было статистически значимым, показатели всех обследованных находились в пределах нормальных значений прибора. Исследование толщины слоя НВС по секторам во всех группах показало, что максимальной она была в нижних и верхних секторах IN, IT, ST, SN и далее уменьшалась по убывающей в секторах

NU, NL, TU, TL (см. таблицу). Толщина слоя ГКС была практически одинаковой во всех возрастных группах и сопоставимой с нормальными значениями, полученными другими исследователями [7, 12], однако имеется тенденция к ее уменьшению (см. таблицу), что также не противоречит данным, доказывающим снижение величины данного показателя с возрастом [2, 11].

В исследовании А. Garas с соавторами показано, что средняя толщина слоя ГКС значительно коррелирует со средней толщиной перипапиллярных волокон сетчатки [10], что согласуется с результатами, полученными В.С. Акоюном с соавторами [1]. Нами также проанализирована корреляционная связь показателей, характеризующих эти анатомические структуры, однако достоверной зависимости между ними выявлено не было, но обнаружена тенденция к уменьшению толщины слоя НВС и ГКС с возрастом.

Также нами обнаружена тенденция к увеличению параметров FLV и GLV с возрастом, причем нарастание последнего происходило после 60 лет. По данным В.П. Еричева с соавторами [4], единственным параметром, достоверно отличающимся от нормы, является показатель GLV. Он же оказался наиболее чувствительным в диагностике нейродегенеративных изменений сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера и может применяться для ранней диагностики этой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптическая когерентная томография позволяет получить точные количественные характеристики внутренних слоев сетчатки. Исследуемые параметры толщины слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки показали слабую зависимость от возраста после 70 лет, процент фокальных и глобальных потерь ганглиозных клеток увеличивался уже с 60 лет. Полученные результаты не противоречат данным многих исследований и могут использоваться в качестве контрольных в дальнейших работах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Цысарь М.А. Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме // Офтальмология. 2011. (1). 20–26.
2. Веселовская Н.Н., Веселовская З.Ф. Опыт применения оптической когерентной томографии для сравнительного анализа комплекса ганглиозных клеток на начальных стадиях глаукомы // Рус. мед. журн. Клинич. офтальмология. 2012. (3). 86–87.
3. Давыдовская М.В., Цысарь М.А., Бойко А.Н. и др. Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе // Журн. неврол. психиатрии. 2012. (2). 47–51.
4. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера // Глаукома. 2013. (1). 5–10.
5. Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний // Нервы. 2008. (1). 11–13.
6. Куроедов А.В., Городничий В.В., Огородникова В.Ю. и др. Офтальмоскопическая характеристика изменений диска зрительного нерва и слоя нервных волокон при глаукоме: пособие для врачей. М., 2011. 11–13.
7. Шахалова А.П., Шевченко М.В., Антипенко Л.А., Кудрявцев Ю.М. Оптическая когерентная томография комплекса ганглиозных клеток сетчатки в диагностике первичной открытоугольной глаукомы // Практич. мед. 2012. (4, Ч. 1). 256–259.
8. Cettomai D., Pulicken M., Gordon-Lipkin E. et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis // Arch. Neurol. 2008. 65. 1218–1222.
9. Cheng H., Laron M., Schiffman J.S. et al. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. 48. 5798–5805.
10. Garas A., Vargha P., Hollo G. Diagnostic accuracy of nerve fiber layer, macular thickness and optic disk measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomography to detect glaucoma // Eye. 2011. 25. 57–65.
11. Kanamori A., Escano M.F., Eno A. et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography // Ophthalmologica. 2003. 217. (3). 273–278.
12. Lu A.T. Wang M., Varma R. et al. Combining nerve fiber layer parameters to optimize glaucoma diagnosis with optical coherence tomography. Advanced imaging for glaucoma study group // Ophthalmology. 2008. 115. 1352–1357.
13. Schuman J.S., Hee M.R., Puliafito C.A. et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography // Arch. Ophthalmol. 1995. 113. (5). 586–596.

THE RESULTS OF THE INNER RETINAL LAYERS THICKNESS MEASUREMENT BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN GROUPS OF HEALTHY PATIENTS OF DIFFERENT AGE

**Margarita Aleksandrovna GLOK, Olga Nikolaevna KULESHOVA,
Valery Vyacheslavovich CHERNYKH, Veronika Viktorovna DULIDOVA,
Ekaterina Arkadyevna PICHIKOVA, Mariya Andreevna DIKOVSKAYA**

*S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch
Novosibirsk, 630096, Kolkhidskaya str., 10*

AIM: to evaluate the results of the retinal inner layers thickness measurement by optical coherence tomography in groups of healthy people of different age. MATERIAL AND METHODS: 99 people divided into three groups: I – 20 people, 52–59 years, II – 56 people 60–69 years, III – 23 people, 70–82 years have been examined with optical coherence tomography RTVue-100. Thickness of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer, the percentage of global and focal loss of ganglion cells have been investigated. RESULTS: The thickness of the nerve fiber layer and ganglion cells reduced slightly according to the age. Global and focal loss of ganglion cells tends to increase.

Key words: optical coherence tomography, nerve fiber layer thickness, ganglion cell complex, Global Loss Volume, Focal Loss Volume.

Glok M.A. – ophthalmologist

Kuleshova O.N. – doctor of medical sciences, professor of the chair for ocular diseases, ophthalmologist

Chernykh V.V. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Dulidova V.V. – ophthalmologist

Pichikova E.A. – ophthalmologist

Dikovskaya M.A. – ophthalmologist, head of the department for ophthalmology

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ПЕПТИДА ТАФТСИНА С КУКУРБИТ[7]УРИЛОМ НА ПРОДУКЦИЮ СУПЕРОКСИДНОГО РАДИКАЛА *IN VITRO* И *IN VIVO*

Екатерина Александровна ПАШКИНА¹, Геннадий Юрьевич ЛЮБИМОВ¹,
Любовь Викторовна ГРИШИНА¹, Ольга Анатольевна ГЕРАСЬКО²,
Елена Владимировна ЯКУШЕНКО¹, Владимир Александрович КОЗЛОВ¹

¹ ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

² ФГБУН Институт неорганической химии имени А.В. Николаева СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 3

Настоящая работа посвящена исследованию влияния иммуномодулятора тафтсина, находящегося в комплексе с кукурбит[7]урилом, на продукцию супероксидного радикала фагоцитирующими клетками. Предполагалось, что комплексообразование защитит молекулу тафтсина от биодegradации и пролонгирует действие пептида. Установлено, что комплекс обладает аналогичным действием на продукцию супероксидного радикала по сравнению со свободным тафтсином как *in vitro*, так и *in vivo*. Кукурбит[7]урил не влиял на способность клеток продуцировать супероксидный радикал.

Ключевые слова: кукурбит[7]урил, тафтсин, пептиды, иммуномодулятор, супероксидный радикал, комплексообразование.

Тетрапептид тафтсин представляет собой естественный иммуномодулятор, способный стимулировать фагоцитоз и образование активных форм кислорода нейтрофилами и макрофагами [4, 11]. Однако время действия тафтсина в организме невелико, поскольку он неустойчив к действию некоторых внутренних факторов. В качестве одного из способов защиты пептида от биодegradации можно применять комплексообразование целевых молекул по типу «гость – хозяин». Известно, что такое комплексообразование пептида с наноразмерным кавитандом кукурбит[7]урилом способно защитить белок от действия пептидаз [10]. Кукурбит[7]урил проявляет низкую токсичность в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [13], что позволяет использовать его при работе с культурами клеток и лабораторными

животными. Ранее нами определена константа связывания кукурбит[7]урила с тафтсином, составившая $(2,1 \pm 0,4) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, и изучено влияние комплекса на пролиферативную активность клеток и продукцию цитокинов [3]. Результаты этих исследований показали, что комплекс обладает более выраженным стимулирующим действием на продукцию γ -интерферона по сравнению со свободным препаратом, что, возможно, указывает на защиту кукурбит[7]урилом молекулы тафтсина от гидратации различного рода пептидазами.

В связи с этим нам представляется возможным и оправданным дальнейшее изучение влияния тафтсина в комплексе с кукурбит[7]урилом на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, и в первую очередь на продук-

Пашкина Е.А. – младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии,
e-mail: pashkina.e.a@ya.ru

Любимов Г.Ю. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза,
e-mail: glubimov@rambler.ru

Гришина Л.В. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии,
e-mail: l_grishina@bk.ru

Герасько О.А. – д.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории химии кластерных и супрамолекулярных соединений, e-mail: olager@niic.nsc.ru

Якушенко Е.В. – д.м.н., научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза,
e-mail: e-yakushenko@mail.ru

Козлов В.А. – д.м.н., проф., академик РАН, директор, e-mail: niiki01@online.nsk.su

цию фагоцитами активных форм кислорода, поскольку уже известно, что тафтсин и его аналоги способны повышать генерацию супероксидного радикала вышеупомянутыми клетками [8, 12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы мыши-самцы гибриды F₁ (СВА×С57В1/6) в возрасте 2 мес., полученные из экспериментально-биологической клиники лабораторных животных СО РАМН (Новосибирск). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей (Страсбург, 1986).

Для получения перитонеальных элиситированных нейтрофилов и макрофагов для дальнейшего их исследования внутрибрюшинно вводили 1 мл 10%-го стерильного пептона. Через 3 ч мышь умерщвляли декапитацией и из брюшной полости 10 мл холодной среды RPMI-1640 вымывали перитонеальные нейтрофилы, аналогичным образом через 96 ч после введения пептона выделяли перитонеальные макрофаги. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе (5 % CO₂, 37 °С) в 96-луночных планшетах (Costar®, США) в среде RPMI-1640 (ООО «БиолоТ», Россия), содержащей 0,3 % L-глутамина, 5 мМ НЕРЕС-буфера, 4 % гентамицина и 10 % инактивированной сыворотки крови эмбрионов коров (ООО «БиолоТ», Россия) в концентрации 2 млн/мл в течение 1 ч (нейтрофилы) либо 1 млн/мл в течение 4 ч (макрофаги). Культивирование проводили в присутствии комплекса кукурбит[7]урила (синтезирован в Институте неорганической химии СО РАН, Новосибирск) с тафтсином («НПФ ВЕРТА») (0,5 мМ кукурбит[7]урила и 1 мкг/мл тафтсина), в качестве контроля использовались клетки, культивированные со свободными кукурбит[7]урилом и тафтсином в тех же концентрациях, а также интактные клетки.

В эксперименте *in vivo* для внутрибрюшинного введения использовались растворы кукурбит[7]урила (синтезирован в ФГБУ Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск) и тафтсина («НПФ ВЕРТА») в фосфатно-солевом буфере («Биолот»). Животные были разделены на группы по 8–10 мышей, которым внутрибрюшинно трехкратно в течение недели проводили инъекции: первой группе – комплекс тафтсина с кукурбит[7]урилом (25 мкг тафтсина в 0,25 мл 4М раствора кукурбит[7]урила), второй – 25 мкг тафтсина в 0,25 мл буфера, третьей – 0,25 мл 4М раствора кукурбит[7]урила, четвертой – 0,25 мл фосфатно-солевого буфера.

Резидентные перитонеальные макрофаги, получаемые для оценки клеточности после инъекций препаратами и исследования продукции супероксидного радикала *in vivo*, выделяли вымыванием 10 мл холодной среды RPMI-1640 без предварительного введения в брюшную полость какого-либо дополнительного препарата. Культивирование проводили в течение часа в 24-луночных планшетах в концентрации 2×10^6 клеток на лунку с использованием культуральной среды RPMI-1640, содержащей 10 % сыворотки эмбрионов коров и 0,3 % L-глутамин.

Производство супероксидного радикала оценивали с помощью модифицированного нами спектрофотометрического метода определения восстановления р-нитросинового тетразолия (НСТ) до формазана [1, 5]. Клетки дважды промывали бесцветным раствором фосфатно-солевого буфера с 0,1%-м содержанием глюкозы. К отмытому монослою клеток добавляли 0,5 мл раствора фосфатно-солевого буфера с 0,1%-м содержанием глюкозы с добавлением 2 мг/мл зимозана (Олайнский завод биопрепаратов), предварительно опсонизированного сывороткой мышей, и 1 мг/мл НСТ («Диа-М»). Планшет с пробами термостатировали при 37 °С в течение 30 минут. Реакцию останавливали добавлением в лунки 50 мкл 5N HCl, надосадочную жидкость декантировали и гранулы формазана растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида («RanGeas», Италия). Оптическую плотность измеряли на мультимодальном планшетном ридере («Berthold Technologies», США) при длине волны 540 нм. Результаты выражали в условных единицах оптической плотности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя медиану (Me), 25-ю и 75-ю процентиль (LQ, HQ), и представляли в виде Me (LQ, HQ). Различия между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено, что комплекс тафтсина с кукурбит[7]урилом, так же как и свободный пептид, в экспериментах *in vitro* достоверно повышает продукцию супероксидного радикала как нейтрофилами, так и макрофагами (см. таблицу). Достоверных различий между действием свободного пептида и комплекса не обнаружилось. Возможно, это связано с отсутствием разрушающих пептид ферментов в культуральной среде и коротким временем культивирования, недостаточным для ферментной биодеградации молекул свободного пептида внутриклеточными протеазами. Важно,

Продукция супероксидного анион-радикала перитонеальными фагоцитами (усл. ед.)
под действием кукурбит[7]урила и тафтсина

| Группа | Нейтрофилы (<i>in vitro</i>), <i>n</i> = 8 | Макрофаги (<i>in vitro</i>), <i>n</i> = 14 | Макрофаги (<i>in vivo</i>), <i>n</i> = 18 |
|-----------------|---|---|--|
| Контроль | 0,269 (0,209–0,282) | 0,450 (0,409–0,524) | 0,204 (0,150–0,240) ¹ |
| Кукурбит[7]урил | 0,258 (0,238–0,285) | 0,496 (0,451–0,558) | 0,251 (0,167–0,291) ² |
| Тафтсин | 0,363 (0,349–0,415) | 0,649 (0,636–0,679) * | 0,285 (0,257–0,305) * |
| Комплекс | 0,388 (0,377–0,416) | 0,611 (0,605–0,677) * | 0,241 (0,208–0,305) * |

Примечание. ¹ – *n* = 16, ² – *n* = 11; * – отличие от величины соответствующего показателя в контроле статистически значимо при *p* < 0,05.

что сам кукурбит[7]урил не вызывает достоверных изменений в продукции супероксидного радикала.

Сходная картина наблюдалась и при действии комплекса кукурбит[7]урила с тафтсином в экспериментах *in vivo*, когда его внутривентриально вводили лабораторным животным. В данном случае у мышей наблюдалась повышенная продукция супероксидного радикала резидентными перитонеальными макрофагами относительно контрольной группы (см. таблицу). Введение свободного тафтсина также увеличивало интенсивность восстановления НСТ относительно контроля, что соответствует уже известным данным о влиянии тафтсина на макрофаги *in vivo* [7]. Достоверных различий в продукции супероксидного радикала после введения комплекса и свободного пептида не наблюдалось. Кукурбит[7]урил при внутривентриальном введении, так же как и в исследовании *in vitro*, не влиял на способность клеток восстанавливать НСТ.

Следовательно, тафтсин в комплексе с кукурбит[7]урилом, как и свободный пептид, способен оказывать влияние на функциональную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов, увеличивая продукцию ими супероксидного радикала. В этой работе нами впервые показано, что полученный комплекс обладает действием *in vivo*, и связывание тафтсина с кукурбит[7]урилом не снижает его биологической эффективности. Изначально предполагалось, что исследуемый комплекс будет активнее влиять на продукцию супероксидного радикала в связи с пролонгированием стимулирующего действия тафтсина. Однако ожидаемого эффекта получено не было, что, вероятно, связано с тем, что комплекс в эксперименте *in vivo* может поддерживать постепенное высвобождение превышенного количества пептида, вследствие чего не способен усилить стимуляцию продукции супероксидного радикала из-за превышения максимально эффективной дозы пептида. Возможно, различие между действием

свободного пептида и комплекса следует изучать в рамках иной экспериментальной модели.

Известно, что увеличение продукции активных форм кислорода опосредует бактерицидный механизм фагоцитирующих клеток. Свободный пептид тафтсин, согласно литературным данным, также обладает антибактериальной активностью [9]. Следовательно, можно предположить, что комплекс будет повышать способность фагоцитирующих клеток противостоять бактериям, а возможно, и другим патогенам, повышая бактерицидную активность клеток.

В отдельной серии экспериментов мы исследовали влияние комплекса тафтсина с кукурбит[7]урилом на показатели клеточности перитонеального экссудата мышей с целью исследовать возможность тафтсина привлекать клетки макрофагального ряда в очаг воспаления дополнительно к резидентным макрофагам. При воспалении или стимуляции иммунитета в очаг воспаления мигрируют моноциты с фенотипом, отличным от фенотипа резидентных макрофагов [2]. На сегодняшний день считается, что основная функция резидентных макрофагов – гомеостатическая и регуляторная, в противовес к макрофагам воспаления, играющим роль эффекторных клеток в воспалительных процессах.

Клеточность перитонеального экссудата в контрольной группе мышей после инъекции фосфатно-солевым буфером находилось в пределах 0,85–3 млн клеток от одного животного (медиана 1,39; 25–75 процентиля 1,22–2,18), в то время как в группе, получавшей внутривентриальные инъекции тафтсина, клеточность достоверно была выше и составляла 0,55–6 млн клеток (медиана 2,40; 25–75 процентиля 2,00–3,90). Внутривентриальное введение комплекса также достоверно повышало клеточность перитонеального экссудата, разброс от минимального до максимального значения 1,44–4,55 млн клеток (медиана 2,97; 25–75 процентиля 1,96–3,45). В группе мышей, получавших кукурбит[7]урил, клеточность со-

ставила от 0,625 до 4,5 млн (медиана 2,40; 25–75 процентиля 2,10–3,22), достоверных различий по сравнению с контролем не наблюдалось, однако прослеживалась тенденция к увеличению числа клеток в перитонеальном экссудате. Полученные результаты говорят о том, что комплекс, как и свободный тафтсин, увеличивает число привлекаемых воспалительных клеток, преимущественно состоящих из макрофагов и нейтрофилов, в брюшной полости, что соответствует литературным данным о влиянии иммуностимулирующего пептида тафтсина на миграцию и хемотаксис [6]. Соответственно, усиление *in vivo* продукции активных форм кислорода выделенными нами перитонеальными макрофагами может быть вызвано усиленной тафтсином миграцией воспалительных макрофагов, обладающей более выраженной фагоцитарной активностью по сравнению с резидентными макрофагами.

Однако результаты *in vitro* показывают, что при условиях, когда препараты вносятся после выделения клеток, а значит, нет гетерогенности клеточного пула, вызванной разными условиями для миграции, все же наблюдаются достоверные различия по продукции супероксидного радикала между интактными клетками и клетками, инкубированными в присутствии тафтсина либо комплекса тафтсина с кукурбит[7]урилом. Соответственно, полученные *in vivo* результаты по продукции супероксидного радикала отражают оба явления, происходящие вследствие влияния свободного пептида либо его комплекса – и повышение гетерогенности клеточного пула, и стимуляцию внутриклеточных процессов данными препаратами. Сравнительная оценка вклада данных явлений требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кукурбит[7]урил не влияет на способность клеток продуцировать супероксидный радикал. Комплексообразование тафтсина с кукурбит[7]урилом не изменяет способности пептида стимулировать продукцию супероксидного радикала нейтрофилами и макрофагами как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, пептид в комплексе, как и свободный тафтсин, при внутрибрюшинном введении увеличивает число фагоцитирующих клеток в перитонеальном экссудате. Таким образом, тафтсин в комплексе с кукурбит[7]урилом оказывает стимулирующее действие на функциональную активность фагоцитирующих клеток, включая повышение миграционной способности клеток и увеличение продукции супероксидно-

го радикала. Следовательно, комплекс тафтсина с кукурбит[7]урилом представляет интерес для дальнейшего исследования его иммуноактивных свойств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Любимов Г.Ю., Зенков Н.К., Вольский Н.Н. и др. Хемилюминесценция перитонеальных макрофагов при действии макрофаг-активирующего фактора // Иммунология. 1992. (1). 40–43.
2. Оноприенко Л.В. Молекулярные механизмы регуляции активности макрофагов (обзорная статья) // Биоорганич. химия. 37. (4). 437–451.
3. Папкина Е.А., Щепотина Е.Г., Гришина Л.В. и др. Иммуноактивные свойства тафтсина при комплексообразовании его с кукурбит[7]урилом // Вестн. Уральской мед. акад. науки. 2011. (2-2). 50–51.
4. Туровецкий В.Б., Золотилин С.А., Сарычева Н.Ю. и др. Влияние тафтсина на функциональную активность и внутриклеточный рН перитонеальных макрофагов мышей // Бюл. эксперим. биологии и медицины 1994. (3). 265–267.
5. Amano D., Kagasaki G., Usui T. et al. Inhibitory effects of superoxide dismutase and various other protein on the nitroblue tetrazolium reduction by phagocytizing guinea pig polymorphonuclear leucocyte // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975. 66. 272–279.
6. Babcock G.F., Amoscato A.A., Nishioka K. Effect of tuftsin on the migration, chemotaxis, and differentiation of macrophages and granulocytes // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1983. 419. 64–74.
7. Chu D.Z., Nishioka K. Tuftsin increases survival in murine peritoneal carcinomatosis // J. Biol. Response Mod. 1990. 9. 264–267.
8. Dagan S., Gottlieb P., Tzevalov E. et al. Tuftsin analogues: synthesis, structure-function relationships, and implications for specificity of tuftsin's bioactivity // J. Med. Chem. 1986. 9. 1961–1962.
9. Fridkin M., Gottlieb P. Tuftsin. Thr-Lys-Pro-Arg. Anatomy of an immunologically active peptide // Mol. Cell. Biochem. 1981. 41. 73–97.
10. Hennig A., Ghale G., Nau W.M. Effects of cucurbit[7]uril on enzymatic activity // Chem. Commun. 2007. (16). 1614–1616.
11. Najjar V.A. Tuftsin, a natural activator of phagocyte cells: an overview // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1983. 419. 1–11.
12. Spierer Z., Zakuth V., Golander A. et al. The effect of Tuftsin on the nitro blue tetrazolium reduction of normal human polymorphonuclear leukocytes // J. Clin. Invest. 1975. 55. 198–200.
13. Uzunova V. D., Cullinane C., Brix K. et al. Toxicity of cucurbit[7]uril and cucurbit[8]uril: an exploratory *in vitro* and *in vivo* study // Org. Biomol. Chem. 2010. 8. 2037–2042.

EFFECT OF PEPTIDE TUFTSIN COMPLEX WITH CUCURBIT[7]URIL ON SUPEROXIDE ANION *IN VITRO* AND *IN VIVO*

Ekaterina Aleksandrovna PASHKINA¹ Gennady Yurevich LYUBIMOV¹,
Lyubov Viktorovna GRISHINA¹, Olga Anatolevna GERASKO²,
Elena Vladimirovna YAKUSHENKO¹, Vladimir Aleksandrovich KOZLOV¹

¹ Institute of Clinical Immunology of SB RAMS
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

² Institute of Inorganic Chemistry n.a. A.V. Nikolaev of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentyev av., 3

This paper considers the influence of the immunomodulator taftsins complexed with cucurbit[7]uril on superoxide production by phagocytes. It was assumed that the molecule taftsins complexing protects against biodegradation and prolongs the effect of the peptide. It has been established that the complex has a similar effect on the superoxide production compared to the free taftsins as *in vitro*, and *in vivo*. Cucurbit[7]uril did not affect the ability of cells to produce superoxide radical.

Key words: cucurbit [7] uril, taftsins, peptides, immunomodulator, superoxide radical, complexation.

Pashkina E.A. – junior researcher of laboratory of clinical immunopathology, e-mail: pashkina.e.a@ya.ru

Lyubimov G.Yu. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of immunopoiesis regulation, e-mail: glubimov@rambler.ru

Grishina L.V. – candidate of biological sciences, researcher of laboratory of clinical immunopathology, e-mail: l_grishina@bk.ru

Gerasko O.A. – doctor of chemical sciences, leading researcher of laboratory of clusters and supramolecular compounds, e-mail: olager@niic.nsc.ru

Yakushenko E.A. – doctor of medical sciences, researcher of laboratory of immunopoiesis regulation e-mail: e-yakushenko@mail.ru

Kozlov V.A. – doctor of medical sciences, academician of RAS, e-mail: niiki01@online.nsk.su

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ НЕЙРОКИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ

Юлия Борисовна ЛЕПЕЙКО, Вера Афанасьевна НЕВЗОРОВА,
Евгений Альбертович ГИЛИФАНОВ, Дмитрий Георгиевич ПАВЛУШ,
Инесса Валерьевна ДЮЙЗЕН

ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России
690950, г. Владивосток, просп. Острякова, 2

В настоящей работе исследованы иммуногистохимическая локализация и изменение активности вещества Р (SP) и нейрокининовых рецепторов (NK1) в тканях слизистой оболочки носа, глотки и гортани у крыс с моделью хронического табакокурения. Установлено, что при длительном воздействии табака значительно увеличивается активность SP- и NK1-позитивных структур практически во всех слоях слизистой оболочки исследуемых органов. Максимальные морфологические перестройки наблюдаются в эпителии слизистой оболочки носа. Изменяется толщина многоядного мерцательного эпителия респираторных отделов и существенно возрастает число бокаловидных клеток в его составе. Морфологические изменения регистрируются также в соединительнотканых слоях слизистой оболочки и сопровождаются развитием морфологических признаков структурного ремоделирования и воспаления тканей – изменением размеров желез подслизистой основы, повышением количества бокаловидных клеток в составе эпителия, увеличением популяции тучных клеток. Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности нейрокининовой системы в некоторые механизмы функционирования слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и при патологии – в механизмы слизеобразования, механизмы регуляции локального кровотока, механизмы иммунного гомеостаза. Все процессы, происходящие в верхних дыхательных путях, можно описать как нейрогенное воспаление, которое приводит к развитию выраженных признаков застоя секрета в железах у курильщиков, повышению количества тучных клеток в тканях верхних дыхательных путей, а также тяжелых морфологических и структурных изменений в тканях и органах, таких как нос, гортань и глотка.

Ключевые слова: слизистая оболочка верхних дыхательных путей, хроническое табакокурение, нейрогенное воспаление, вещество Р, нейрокининовые рецепторы.

Согласно данным современной литературы, важную роль в развитии патологических состояний слизистых оболочек играют нейромедиаторы афферентных нервных волокон, формируя патологическую основу так называемого нейрогенного механизма воспаления. Дыхательные пути, как известно, получают афферентную иннервацию от волокон вагуса; 75 % из них относятся к разряду немиелинизированных (С-волокна), медиаторами которых являются нейрокинины – вещество Р (SP), пептид, генетически родственные кальцитонину (CGRP), нейрокинину (А) и др. Источниками этих афферентных волокон являются мелкие нейроны узлового и яремного ганглиев, синтезирующие данные нейропептидные транmitters [9, 10, 16]. В условиях физиологической

нормы обусловленные афферентным влиянием процессы в слизистой оболочке направлены на поддержание структурного и функционального гомеостаза системы дыхательных путей. Так, SP стимулирует секрецию слизи из подслизистых желез и бокаловидных клеток, увеличивает сократимость гладкой мускулатуры и сосудистую проницаемость, участвует в модуляции иммунных каскадов, стимулирует холинергические нервы и обеспечивает избыточную, патологическую сенсорную гиперреактивность [14–16]. Данные эффекты обусловлены селективным влиянием SP на нейрокининовые рецепторы 1 типа (NK1).

При этом афферентные С-волокна чрезвычайно чувствительны к воздействию различных ирритантов, входящих в состав табачного дыма

Лепейко Ю.Б. – очный аспирант, e-mail: LepYulya@yandex.ru

Невзорова В.А. – д.м.н., проф., проректор по научной работе, e-mail: VGMU.nauka@mail.ru

Гилифанов Е.А. – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, e-mail: gilifanov@mail.ru

Павлуш Д.Г. – клинический ординатор кафедры оториноларингологии, e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Дюйзен И.В. – д.м.н., зав. ЦНИЛ, e-mail: duval@mail.ru

[4]. Активация сенсорных волокон сопровождается выбросом их нейромедиаторов в периферические ткани, что обеспечивает ряд пластических и деструктивных процессов в органах и тканях [2, 4, 5]. При длительной и/или интенсивной стимуляции сенсорных волокон избыточное высвобождение их медиаторных нейропептидов сопровождается развитием выраженных морфофункциональных нарушений, которые в настоящее время интерпретируются как механизм нейрогенного воспаления [6, 11]. В данных патологических условиях действие SP нейронального происхождения усиливается эффектами нейропептида, высвобождаемого клетками иммунной системы – эозинофилами, базофилами, моноцитами, макрофагами и лимфоцитами [2, 7, 8, 11]. В настоящее время убедительно показано, что развитие патологии органов дыхательной системы зачастую протекает на фоне измененной активности нейрокининовой системы, что вносит дополнительный вклад в глубину морфофункциональных перестроек [5, 12, 13].

К настоящему времени описаны некоторые механизмы, обеспечивающие изменение активности системы SP при патологии, ассоциированной с длительным табакокурением. Например, хроническое воздействие сигаретного дыма увеличивает его экспрессию в нейронах центральной нервной системы [2, 4, 14, 15]. Кроме того, действие табачного дыма сопровождается угнетением активности ферментов, метаболизирующих нейрокинины [4, 5, 7]. У морских свинок даже низкие концентрации сигаретного дыма, вдыхаемые через верхние дыхательные пути, значительно снижают активность нейрональной эндопептидазы, приводя к увеличению локальной концентрации SP [16]. Это сопровождается развитием бронхоконстрикции, связанной с повышением чувствительности NK1-рецепторов [5, 13, 15, 17]. Кроме того, возникают явления гиперрефлекторной активности – повышаются рефлекторные реакции верхних дыхательных путей (кашель, чихание, апноэ, тахипноэ) и возрастает секреторная активность желез трахеи [16, 17].

Современные данные подтверждают большое значение сенсорных нейропептидов в прогрессировании патологии респираторного тракта и связывают успех в лечении данных заболеваний с созданием препаратов, селективно модулирующих активность нейрокининовой системы. Однако до настоящего времени ряд вопросов об особенностях реакции отдельных тканевых элементов стенки респираторного тракта на действие табачного дыма остаются не выясненными.

Целью данного исследования является изучение изменения активности элементов нейро-

кининовой системы в тканях слизистой оболочки верхних дыхательных путей в результате длительной табачной интоксикации. Для решения этого вопроса методом иммуногистохимии мы исследовали локализацию SP- и NK1-позитивных элементов в стенке носа, глотки, гортани у животных при моделировании хронического табакокурения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Содержание животных и проведение экспериментальных процедур осуществлялось в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и было согласовано этическим комитетом. У крыс-самцов Вистар ($n = 25$, группа «курильщики») массой около 320 г формировали модель хронического табакокурения путем дозированной подачи табачного дыма в специализированные камеры в течение 9 мес. (по одной пачке сигарет ежедневно). Контролем служили интактные животные ($n = 20$). Особенности распределения и активности SP и NK1 в тканях слизистой оболочки носа, глотки и гортани определяли с помощью иммунопероксидазного метода на криостатных срезах толщиной 15 мкм согласно стандартной методике. В работе использованы следующие первичные антитела: anti-SP (Abcam, ab 14184, 1:200, США), anti-NK1 (Chemicon AB 5060, 1:500, США), вторичные биотинилированные антитела (ThermoScientific, США; 1:200), стрептавидин-пероксидаза (ThermoScientific) и хромоген (Peroxidase Substrate Kit, Vector NovaRED, Vector Laboratories, США; SK-4800). Инкубацию с первичными антителами осуществляли при температуре +4 °C в течение 12 ч, обработку вторичными антителами и хромогеном проводили в соответствии с рекомендациями фирм-производителей. Для анализа морфологических изменений тканей и подсчета числа иммунопозитивных элементов некоторые параллельные препараты после окраски хромогеном докрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. При исследовании структуры эпителия мы обращали внимание на следующие морфологические признаки: высота эпителиального пласта, наличие признаков метаплазии и десквамации эпителия, число бокаловидных клеток. Для оценки характера структурных изменений подслизистых желез учитывали их размеры (наружный и внутренний диаметр) и индекс Вогенворта [1].

Об уровне активности исследуемых маркеров в образцах ткани судили по количеству иммунопозитивных клеток в отдельных структурах и по удельной площади (в %), занимаемой образующимся продуктом ИГХ-реакции в отдельных

слоях слизистой оболочки. Измерения проводились на срезах, не докрашенных гематоксилин-эозином в 10 неперекрывающихся полях зрения с использованием микроскопа AxioScopeA1 (Carl Zeiss, Германия). Определение площади ИГХ окрашивания проводили с использованием программы ImageJ 4.0 и Scion ImageJ после получения изображения камерой AxioCamICc3 Rev.3 (Carl Zeiss).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (SD), и представляли в виде $M \pm SD$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное воздействие табачного дыма сопровождается развитием ряда структурных изменений в органах респираторного тракта. Максимальные морфологические перестройки наблюдаются в эпителии слизистой оболочки носа. Статистически значимо увеличивается толщина многоядного мерцательного эпителия респираторных отделов и значительно возрастает число бокаловидных клеток в его составе (табл. 1).

Морфологические изменения регистрируются также в соединительнотканых слоях слизистой оболочки на всем протяжении респираторного тракта: увеличивается как диаметр желез подслизистой оболочки, так и индекс Вогенворта. Данные морфологические признаки могут свидетельствовать о развитии гипертрофии, гиперсекреции и нарушении эвакуации слизи в железах слизистой оболочки крыс-курильщиков [2]. Аналогичные изменения наблюдаются и в выводных протоках желез (см. табл. 1). Известно, что нарушение химических свойств слизи и развитие застойных явлений в железах у курильщиков – один из доминирующих симптомов, проявляющийся затрудненным выделением большого количества вязкой слизи при покашливании [2, 18].

Изменение защитных свойств секрета слизистых желез, а также прямое повреждающее действие элементов табачного дыма на покровные ткани дыхательных путей неизменно сопровождается развитием локальных или обширных воспалительных изменений [19]. Морфологическим проявлением последних в нашем случае можно считать изменение общего числа тучных клеток в собственной пластинке и подслизистой оболочке (см. табл. 1). В тканях слизистой оболочки носа и гортани крыс-курильщиков регистрируется увеличение общей популяции тучных клеток. В то же время этот показатель в тканях

Таблица 1

Динамика морфологических изменений в тканях носа, глотки и гортани при моделировании хронического табакокурения у крыс

| Показатель | Нос | | Глотка | | Гортань | |
|---|-----------------|------------------|-------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Контроль | Курильщики | Контроль | Курильщики | Контроль | Курильщики |
| Высота эпителия, мкм | 81,25 ± 4,45 | 119,97 ± 5,05* | – | – | – | – |
| Численная плотность бокаловидных клеток, см ³ | 15,05 ± 1,75 | 26,04 ± 2,48* | – | – | – | – |
| Численная плотность тучных клеток, см ³ | 13,51 ± 2,11 | 25,12 ± 3,05* | 30,52 ± 21,3 | 9,01 ± 4,99* | 50,15 ± 36,60 | 22,25 ± 9,78* |
| Концевые отделы желез подслизистой основы: индекс Вогенворта, % | – | – | 10,76 ± 2,24 | 4,43 ± 0,83* | 8,99 ± 3,71 | 6,07 ± 1,44* |
| наружный диаметр, мкм | 2652,56 ± 32,15 | 4387,13 ± 54,38* | 2010,48 ± 272,65 | 4680,25 ± 668,59* | 2295,80 ± 865,70 | 5204,05 ± 1354,65* |
| Выводные протоки желез подслизистой основы: индекс Вогенворта, % | 3,18 ± 1,07 | 4,65 ± 1,98* | 4,12 ± 0,91 | 2,28 ± 0,22* | 3,55 ± 0,56 | 2,95 ± 1,04* |
| наружный диаметр, мкм | 5374,54 ± 21,11 | 9320,73 ± 32,43* | 4850,47 ± 1071,24 | 13997,23 ± 3237,17* | 4535,13 ± 29,82 | 19348,00 ± 8795,44* |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 * – отличие от величины соответствующего показателя контрольной группы статистически значимо при $p < 0,05$.

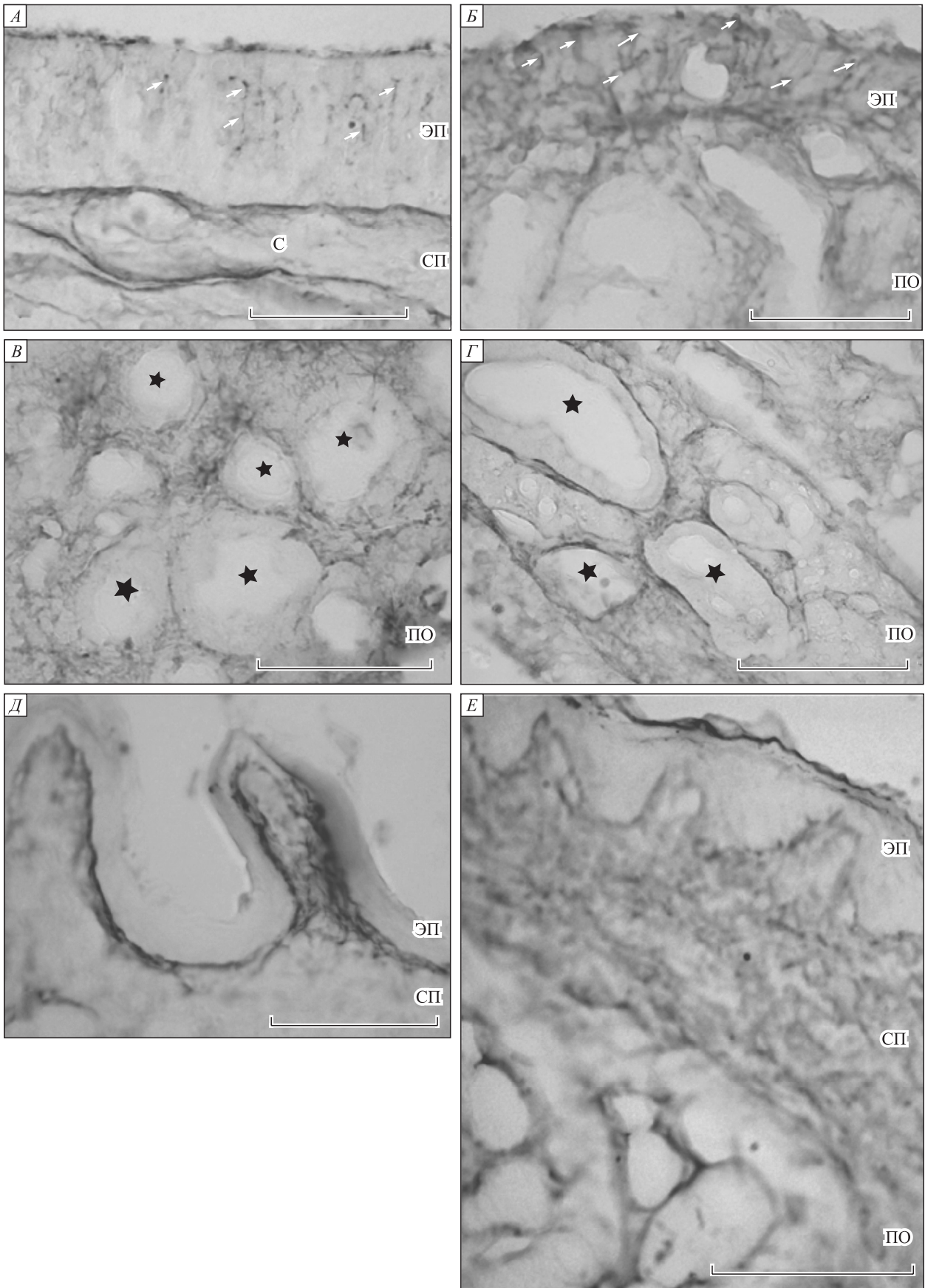


Таблица 2

Динамика активности SP-позитивных структур в слизистой оболочке носа, глотки и гортани при моделировании хронического табакокурения у крыс

| Удельная плотность, % | Нос | | Глотка | | Гортань | |
|-----------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | Контроль | Курильщики | Контроль | Курильщики | Контроль | Курильщики |
| Эпителий | 2,78 ± 0,95 | 3,61 ± 1,07* | 5,25 ± 6,98 | 2,43 ± 0,78* | 4,22 ± 2,52 | 1,99 ± 2,18* |
| Собственная пластинка | 5,0 ± 1,25 | 6,99 ± 1,95* | 1,06 ± 0,55 | 1,58 ± 0,67* | 2,46 ± 2,9 | 1,72 ± 1,34* |
| Подслизистая основа | 4,37 ± 1,05 | 8,02 ± 2,35* | 0,87 ± 0,42 | 2,30 ± 0,92* | 2,75 ± 2,0 | 3,44 ± 2,84* |

глотки демонстрирует тенденцию к снижению. Описанные выше морфологические перестройки сопровождаются селективными изменениями в системе синтеза и рецепции тахикининов.

В норме распределение SP-позитивных элементов в верхних дыхательных путях имеет определенный рисунок. SP синтезируют нервные волокна, проходящие в составе соединительно-тканых слоев слизистой оболочки; в ее собственной пластинке они оплетают проходящие здесь кровеносные сосуды, а в подслизистой основе распределяются вокруг слизистых желез. Однослойный многоядный мерцательный эпителий содержит в своем составе концевые ветви нервных волокон (рис. 1, А). Реактивность к SP демонстрируют также апикальные сегменты эпителиальных клеток. При сравнительном анализе активности SP в тканевых элементах органов верхних дыхательных путей можно отметить, что данный показатель имеет определенный пространственный градиент. В соединительнотканых слоях собственной пластинки и подслизистой основы максимальная концентрация SP-позитивных нервных волокон определяется в носу, в гортани и глотке их значительно меньше (табл. 2). В пределах эпителия регистрируется иная закономерность – более обширная SP-позитивная зона определяется в глотке и гортани, в то время как эпителий носовой полости демонстрирует минимальную активность. При этом мерцательный эпителий носовой полости, в отличие от других исследованных органов, содержит в своем составе терминальные ветви SP-ергических нервных

волокон (рис. 1, Б). Не исключено, что данное обстоятельство определяется спецификой иннервации верхних дыхательных путей, получающих афферентные волокна из системы тройничного и блуждающего нервов [4, 6].

Определенный градиент выявлен и в распределении нейрокининовых рецепторов в органах респираторного тракта интактных животных. Продукт иммуногистохимической реакции распределен на апикальных полюсах железистых и мерцательных эпителиоцитов, а также на мембране тучных клеток (рис. 2). Во всех слоях слизистой оболочки исследованных органов градиент распределения NK1-рецепторов следующий: нос > глотка > гортань.

Морфометрическая оценка SP- и NK1-позитивных элементов в респираторном тракте крыс-курильщиков демонстрирует значительное изменение этих показателей практически во всех исследованных органах и тканях. Синтез SP увеличивается в соединительнотканых слоях носа и глотки и несколько снижается в подслизистой оболочке гортани. В тканях носа и гортани длительное воздействие табачного дыма сопровождается увеличением числа нейрокининовых рецепторов. Иная динамика их активности зафиксирована в железистом аппарате глотки. Значительное уменьшение числа рецепторов на поверхности glanduloцитов глотки сопровождается появлением большого числа иммунопозитивных фрагментов в составе секрета, как в просвете концевых отделов желез, так и в выводных протоках желез. Известно, что работа нейрокининовых

Рис. 1. Иммуногистохимическая локализация SP в слизистой оболочке верхних дыхательных путей у крыс контрольной группы (А, В, Д) и у крыс-«курильщиков» (Б, Г, Е). А – распределение SP в эпителии (ЭП) и собственной пластинке (СП) слизистой оболочки носа у крыс контрольной группы. Б, Г – в эпителии, собственной пластинке и подслизистой основе носовой полости крыс-«курильщиков» заметно нарастание числа SP-позитивных нервных элементов. В – SP-содержащие нервные волокна вокруг концевых отделов желез подслизистой оболочки (ПО) носа интактных животных. Д, Е – распределение SP-иммунореактивности в слизистой оболочке глотки контрольных (Д) и экспериментальных (Е) животных. Заметно увеличение активности маркера в собственной пластинке. Стрелками указаны интраэпителиальные нервные волокна, звездочками обозначены просветы подслизистых желез. Иммунопероксидазная реакция на SP. Масштаб: 100 мкм

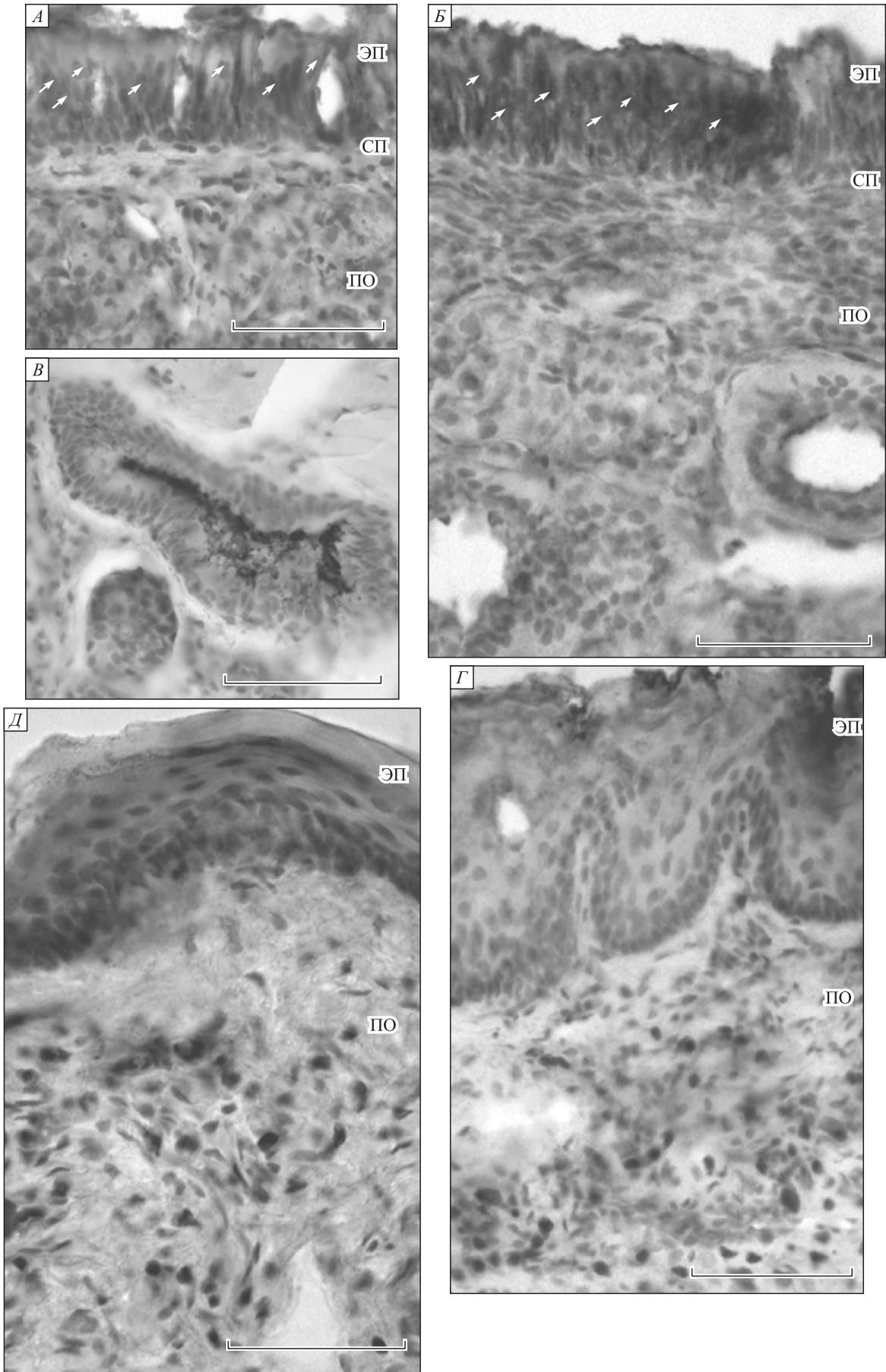


Таблица 3

Динамика активности NK1-позитивных структур в слизистой оболочке верхних дыхательных путей при моделировании хронического табакокурения у крыс

| Показатель | Нос | | Глотка | | Гортань | |
|--|--------------|---------------|--------------|----------------|--------------|---------------|
| | Контроль | Курильщики | Контроль | Курильщики | Контроль | Курильщики |
| Удельная плотность эпителия, % | 28,02 ± 1,81 | 41,01 ± 3,52* | Роговой слой | Роговой слой | – | – |
| Удельная плотность подслизистой основы, % | 21,75 ± 1,11 | 35,15 ± 3,08* | 14,06 ± 4,18 | 2,89 ± 0,47* | 5,05 ± 1,56 | 8,05 ± 1,58* |
| Численная плотность тучных клеток, см ³ | 10,87 ± 1,02 | 23,46 ± 2,47* | 12,77 ± 8,22 | 25,14 ± 10,92* | 12,07 ± 3,64 | 27,57 ± 9,99* |

рецепторов сопровождается циклическими изменениями их клеточной локализации [4, 5, 12]. Не исключено, что при длительной стимуляции нейрокининовой системы компонентами табачного дыма возникают нарушения в динамике интернализации/экстернализации рецепторов, что ведет к появлению их в составе секрета. Механизмы реализации данного явления нуждаются в проведении дополнительных исследований.

О вовлеченности в патологический процесс иммунного компонента свидетельствует наблюдаемое в тканях крыс экспериментальной группы увеличение активности рецепторов на тучных клетках всех исследуемых органов (табл. 3, рис. 2, Г, Д).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд обобщений:

Во-первых, в структуре слизистой оболочки органов верхних дыхательных путей имеется обширное нейрокининовое сплетение. При этом элементы нейрокининовой системы (SP-позитивные волокна и NK1-рецепторы) в тканях носа, глотки и гортани распределены неравномерно. Максимальную активность (а также максимальную динамику при развитии патологии) имеют ткани

носа как органа первого звена при контакте с ирритантами, например с табачным дымом.

Во-вторых, возникающие под действием длительной табачной интоксикации морфологические изменения имеют однонаправленный характер во всех изученных органах и выражаются признаками гипертрофии желез и нарушения эвакуации слизи.

В-третьих, никотин-индуцированные морфологические перестройки протекают на фоне измененной (в большинстве случаев – увеличенной) активности элементов нейрокининовой системы. Это позволяет считать, что SP и его рецепторы являются непосредственными участниками структурных и функциональных изменений при развитии никотин-ассоциированной патологии. Таким образом, данные об участии этой системы в развитии септических форм воспаления [6, 7, 12, 19] и о роли нейрокининовой системы в патогенезе асептических вариантов структурно-функциональных изменений органов респираторного тракта подтверждаются результатами настоящего исследования.

В-четвертых, развитие структурных перестроек, протекающих с участием нейрокининового иннервационного аппарата слизистых оболочек, сопровождается и изменениями в популяции локальных иммунных клеток, что может свиде-

Рис. 2. Изменение иммуногистохимической активности NK1-рецепторов в слизистой оболочке верхних дыхательных путей у крыс контрольной группы (А, Д) и у крыс-«курильщиков» (Б, В, Г). А – показана локализация NK1-рецепторов у интактных животных в эпителии (ЭП) собственной пластинке (СП) и подслизистой основе (ПО), стрелками обозначены бокаловидные клетки. Локализация рецепторов к SP демонстрирует значительное нарастание их активности в эпителии, собственной пластинке и подслизистой основе ткани у крыс-«курильщиков» (Б, Г). При этом в эпителии заметны крупные скопления бокаловидных клеток (обозначены стрелочками) у крыс-«курильщиков» (Б), а также признаки метаплазии с орогошением поверхностных слоев. Г – показано нарастание иммунопозитивных тучных клеток у крыс-«курильщиков» по сравнению с группой контроля (Д). В – показана локализация продукта иммуногистохимической реакции в просвете желез глотки у крыс-«курильщиков». Иммунопероксидазная реакция на NK1, препараты подкрашены гематоксилином. Масштаб: 100 мкм

тельствовать о присоединении нейрогенного механизма воспаления. В данных экспериментальных условиях наблюдалось не только увеличение общего числа тучных клеток, но и возрастание популяции тканевых базофилов, несущих на своей поверхности рецепторы к SP. В настоящем исследовании не обнаружено прямых контактов SP-позитивного нервного волокна с тучной клеткой. Однако такие контакты были описаны в работах других авторов [3].

В-пятых, можно предполагать, что выявленные в исследовании особенности в организации нейрокининовой системы глотки и динамики ее активности при интоксикации определяются особенностями ее позиционирования в пределах дыхательной и пищеварительной систем.

Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности нейрокининовой системы в некоторые механизмы функционирования слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и при патологии – в механизмы слизиобразования, механизмы регуляции локального кровотока, механизмы иммунного гомеостаза.

Все процессы, происходящие в верхних дыхательных путях, можно описать как нейрогенное воспаление, которое приводит к развитию выраженных признаков застоя секрета в железах у курильщиков, повышению количества тучных клеток в тканях верхних дыхательных путей, а также тяжелых морфологических и структурных изменений в тканях и органах, таких как нос, гортань и глотка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М., 1990. 384 с.
2. Невзорова В.А., Гилифанов Е.А., Тилик Т.В. Курение табака и функционально-морфологическое ремоделирование слизистой оболочки верхних дыхательных путей // Рос. отоларингол. 2010. 4. (47). 115–120.
3. Шаехова Н.В. Тучные клетки в области формирования нервных стволов и повреждения периферических нервов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2006.
4. Bai T.R., Zhou D., Weir T. et al. Substance P (NK1)- and neurokinin A (NK2)-receptor gene expression in inflammatory airway diseases // Am. J. Physiol. 1995. 269. 309–317.
5. Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways // Respir Physiol. 2001. 125. 145–154.
6. Mapp C.E., Miotto D., Braccioni F. et al. The distribution of neurokinin-1 and neurokinin-2 receptors in human central airways // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. 161. 207–215.
7. De Swert K.O., Tournoy K.G., Joos G.F., Pauwels R.A. The role of the tachykinin NK1 receptor in airway changes in a mouse model of allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. 113. 1093–1099.
8. D'hulst A.I., Vermaelen K.Y., Brusselle G.G. et al. Timecourse of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice // Eur. Respir. J. 2005. 26. 204–213.
9. Hislop A.A., Wharton J., Allen K.M. Immunohistochemical localization of peptide-containing nerves in human airways: age-related changes // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1990. 3. (3). 191–198.
10. Ho W.Z., Lai J.P., Zhu X.H. et al. Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor // J. Immunol. 1997. 159. 5654–5660.
11. Joos G.F., De Swert K.O., Schelfhout V., Pauwels R.A. The role of neural inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. 992. 218–230.
12. De Swert K.O., Bracke K.R., Demoor T. et al. Role of the tachykinin NK1 receptor in a murine model of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation // Respir. Res. 2009. 10. ID PMC2689186.
13. Kwong K., Wu Z.-X., Kashon M.L. et al. Chronic smoking enhances tachykinin synthesis and airway responsiveness in guinea pigs // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001. 25. 299–305.
14. Lundberg J.M., Alving K., Karlsson J.A. et al. Sensory neuropeptide involvement in animal models of airway irritation and of allergen-evoked asthma // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. 143. 1429–1430.
15. Watson N., Maclagan J., Barnes P.J. Endogenous tachykinins facilitate transmission through parasympathetic ganglia in guinea-pig trachea // Br. J. Pharmacol. 1993. 109. 751–759.
16. Boschetto P., Miotto D., Bononi I. et al. Sputum substance P and neurokinin A are reduced during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2005. 18. 199–205.
17. Schelfhout V., Louis R., Lenz W. et al. The triple neurokinin-receptor antagonist CS-003 inhibits neurokinin A-induced bronchoconstriction in patients with asthma // Pulm. Pharmacol. Ther. 2006. 19. 413–418.
18. Tai C.F., Baraniuk J.N. Upper airway neurogenic mechanisms // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2002. 2. (1). 11–19.
19. Tomaki M., Ichinose M., Miura M. et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. 151. 613–617.

DYNAMICS OF NEUROKININ ACTIVITY IN THE MUCOSA OF UPPER RESPIRATORY TRACT OF RATS IN MODELING OF CHRONIC TOBACCO SMOKING

**Yulia Borisovna LEPEIKO, Vera Afanas'evna NEVZOROVA,
Evgenyi Al'bertovich GILIFANOV, Dmitryi Georgievich PAVLUSH,
Inessa Valer'evna DYUIZEN**

*Pacific State Medical University of Minzdrav of Russia
690950, Vladivostok, Ostryakov av., 2*

The immunohistochemical localization and dynamics of the activity of substance P (SP) and neurokinin receptors (NK1) in the tissues of the nasal mucosa, pharynx and larynx have been investigated in the rat model of chronic smoking. It has been found that the activity of SP- and NK1-positive structures in almost all layers of the mucous membrane of the studied organs was significantly increased due to long-term effects of tobacco. Maximal morphological restructuring has been observed in the epithelium of the nasal mucosa. The thickness of multi-tier ciliated respiratory departments has been changed and the number of goblet cells in its composition has been significantly increased. Morphological changes have been also revealed in the connective tissue layers of the mucosa and are accompanied with the development of morphological signs of structural remodeling and tissue inflammation – sizing submucosal glands, increase in the number of goblet cells in the composition of the epithelium, increased populations of mast cells. The results testify to the involvement of neurokinin system in some mechanisms of the mucous membranes of the upper respiratory tract in health and disease – in mechanisms of mucus formation, mechanisms of regulation of local blood flow, mechanisms of immune homeostasis. All the processes occurring in the upper respiratory tract, can be described as neurogenic inflammation, which leads to the development of overt signs of stagnation in the secretion glands in smokers, increase in the number of mast cells in the tissues of the upper respiratory tract and severe morphological and structural changes in tissues and organs, such as the nose, larynx and pharynx.

Key words: the mucosa of the upper respiratory tract, chronic smoking, neurogenic inflammation, substance P, neurokinin receptors.

Lepeiko Yu.B. – postgraduate student, e-mail: LepYulya@yandex.ru

Nevezorova V.A. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: VGMU.nauka@mail.ru

Gilifanov E.A. – candidate of medical sciences, associate professor, e-mail: gilifanov@mail.ru

Pavlush D.G. – clinical intern of the chair of otolaryngology, e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Dyuizen I.V. – doctor of medical sciences, head of the laboratory, e-mail: duval@mail.ru

ТАКТИКА ХИРУРГИИ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ**Александр Владимирович ТЕРЕЩЕНКО, Юрий Александрович БЕЛЫЙ,
Светлана Владимировна ПАНАМАРЕВА***Калужский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, 248007, г. Калуга, ул. им. Святослава Федорова, 5*

Цель исследования – разработка техники витреоретинальной хирургии при прогрессировании ретинопатии недоношенных после лазеркоагуляции сетчатки с развитием подковообразной и кратерообразной отслойки сетчатки. Материал и методы. 36 пациентам (60 глаз) в возрасте 8–12 недель жизни, у которых через 3–5 недель после лазеркоагуляции сетчатки по поводу задней агрессивной ретинопатии недоношенных произошло дальнейшее прогрессирование заболевания с формированием подковообразной (31 глаз) и кратерообразной отслойки сетчатки (29 глаз), выполнена ранняя витреоретинальная хирургия. Результаты и их обсуждение. Эффективность лечения подковообразной отслойки сетчатки составила 93 %, кратерообразной – 85 % случаев.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, прогрессирование ретинопатии недоношенных после лазерного лечения, подковообразная отслойка сетчатки, кратерообразная отслойка сетчатки.

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к выполнению ранних витреальных вмешательств при прогрессировании ретинопатии недоношенных (РН) после лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС) для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания. При этом основными тенденциями ранней витреоретинальной хирургии РН являются переход на малый калибр инструментов, позволяющий минимизировать хирургическую травму и осуществлять более щадящее вмешательство, а также выполнение хирургического лечения до развития тяжелых форм отслойки сетчатки с массивным разрастанием фиброваскулярной ткани (ФВТ) [3, 4].

Согласно имеющимся в литературе данным, витрэктомия обладает рядом преимуществ, способствующих быстрому угасанию сосудистой активности после ее проведения при прогрессировании РН в послеоперационном периоде лазерной коагуляции сетчатки. Во-первых, это оперативное удаление каркаса стекловидного тела, уменьшающее тракционное усилие со стороны ФВТ и угнетающее рост новообразованных сосудов. Уменьшение витреальной тракции позволяет помпе ретинального пигментного эпителия абсорбировать субретинальную жидкость, достичь прилегания сетчатки и исключить стимул для неоваскуляризации. В исследованиях *in vitro*

и *in vivo* установлено, что тракции и растяжение сосудистой стенки приводят к изменениям в ретинальной сосудистой сети, что может ускорить неоваскуляризацию. Уровни витреального VEGF и стромального клеточного фактора 1-альфа увеличиваются на глазах с активной сосудистой IV стадией РН. Поэтому вторым существенным преимуществом витрэктомии при прогрессировании РН после ЛКС служит оперативное вымывание ангиогенных факторов. В ходе витрэктомии происходит удаление ФВТ и экстраклеточного матрикса, которые являются медиаторами ангиогенеза [2, 5–7].

Однако, несмотря на развитие витреальной хирургии в лечении РН, следует отметить отсутствие оптимального подхода к ее проведению при прогрессировании заболевания после ЛКС в зависимости от стадии процесса и формы отслойки сетчатки (ОС). Кроме того, некоторые авторы указывают на то, что не определены оптимальные сроки выполнения витреоретинальных вмешательств, а также объем хирургии при различных состояниях ОС и фиброваскулярной ткани [7]. Поэтому разработка технологии витреальной хирургии при прогрессировании РН после ЛКС сохраняет свою актуальность и значимость.

Цель исследования – разработка техники витреоретинальной хирургии при прогрессирова-

Терещенко А.В. – д.м.н., директор филиала, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Белый Ю.А. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Панамарева С.В. – младший научный сотрудник, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

нии ретинопатии недоношенных после лазеркоагуляции сетчатки с развитием подковообразной и кратерообразной отслойки сетчатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал составили 36 пациентов (60 глаз) с РН в возрасте 8–12 недель жизни (постконцептуальный возраст – 36–43 недели), у которых через 3–5 недель после ЛКС по поводу задней агрессивной РН на стадии ранних клинических проявлений (30 глаз) и на стадии манифестации (30 глаз) [1] произошло дальнейшее прогрессирование заболевания с формированием подковообразной ОС (31 глаз) (группа 1), не смыкающейся или смыкающейся с височной стороны в горизонтальном меридиане между аркадами, с прилежащей макулой, и кратерообразной ОС (29 глаз) (группа 2), при которой циркулярная отслойка сетчатки сопровождалась отслойкой макулы. Отличительной особенностью всех форм ОС являлось полное прилегание сетчатки в аваскулярной зоне, где предварительно проводилась ЛКС. От всех родителей было получено добровольное информированное согласие на выполнение лечебно-диагностических мероприятий.

Всем пациентам выполняли комплексное диагностическое обследование, включавшее, помимо стандартных методов, цифровую ретиноскопию с использованием широкопольной цифровой ретиальной педиатрической видеосистемы «RetCam-3» («Massie Research Laboratories Inc», США).

Всем пациентам проведена ранняя ленсберегающая 3-портовая витрэктомия с использованием систем 25–27g на аппарате «Constellation» (Alcon, США) (частота – от 2500 до 5000 резов в минуту, вакуум – от 50 до 200 мм рт. ст.) по следующей технике. На начальном этапе отсепаровывали конъюнктиву от лимба с 3-х до 9-ти часов. В участках планируемых склеротомий в нижневисочном, верхневисочном и верхненосовом квадрантах проводили диатермокоагуляцию склеры. В 1,5 мм от лимба выполняли клапанные склеральные разрезы при помощи троакаров 25–27g. В темпоральном сегменте в области проекции угла глазной щели через участок склеротомии подшивали канюлю для подачи жидкости. 3-портовую витрэктомию проводили по следующей схеме. Первым этапом устраняли тракции, идущие от вала к хрусталику. Вторым этапом – тракции от вала к плоской части цилиарного тела, затем – круговые тракции, идущие вдоль вала, с освобождением вала от фиброваскулярной ткани. Четвертый этап – удаление задних кортикальных слоев стекловидного тела в макулярной области.

Данный алгоритм является единым для всех видов отслойки сетчатки и позволяет минимизировать хирургическую травму и риск образования ятрогенных разрывов (рис. 1).

Особенностью проведения витрэктомии при подковообразной и кратерообразной ОС являлось устранение кольцевых тракций вдоль вала. Учитывая, что при подковообразной отслойке за счет разрастания ФВТ нередко образуется тракция, соединяющая участки отслойки (концы «подковы») со стороны макулы в горизонтальном височном сегменте, удаляли и рассекали ФВТ, позволяя тем самым «раскрыться» подкове. Затем при обеих формах ОС по окружности вдоль вала убирали остатки кортикальных слоев и ФВТ со стороны аваскулярной сетчатки вдоль вала. Далее применяли бимануальную технику, для чего выполняли дополнительный прокол склеры и подшивали шендельер 29g. Используя пинцет и витреальные горизонтальные ножницы, аккуратно и постепенно приподнимая над валом, подсекали и по окружности срезали разросшуюся ФВТ. При этом применяли следующий оригинальный хирургический прием. Захваченную и приподнятую ФВТ с помощью пинцета фиксировали и стабилизировали, а другим инструментом – витреальными открытыми ножницами, – подводя их под приподнятую ФВТ, отдавливали сетчатку вниз. При этом, надсекая выделяющиеся тракции

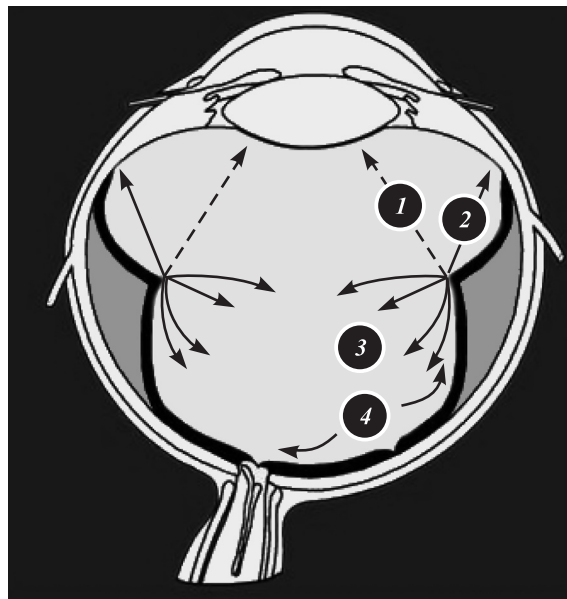


Рис. 1. Схема последовательного удаления витреоретинальных тракций при проведении витрэктомии. 1 – от демаркационного вала к задней поверхности хрусталика; 2 – от вала к периферии (базису стекловидного тела); 3 – от вала к валу и заднему полюсу глаза; 4 – удаление эпиретинальных мембран в макулярной области

онные составляющие и используя ножницы как широкий шпатель, удавалось тупо отсепаровывать сетчатку и минимизировать повреждение тканей. Затем с помощью пинцета аккуратно захватывали задние кортикальные слои в области диска зрительного нерва, приподнимали и, используя ножницы, устраняли наиболее плотные сращения задней гиалоидной мембраны и ФВТ с сетчаткой. В ходе хирургического вмешательства активно использовали диатермокоагуляцию для исключения геморрагических осложнений, а также для визуализации остатков стекловидного тела и новообразованной ткани. После чего, используя витреотом 25g, с частотой 5000 резов в минуту и вакуумом порядка 50 мм рт. ст., удаляли освобожденную и приподнятую ФВТ и остатки задних кортикальных слоев стекловидного тела с поверхности сетчатки. Следующим этапом проводили дополнительную лазеркоагуляцию васкуляризированной сетчатки. Особое внимание уделяли зонам вдоль отслоенной сетчатки, где была удалена ФВТ, стараясь создать дополнительный барьер на участках истонченной сетчатки в два-три ряда коагулятов. Завершали операцию наложением узловых швов 8-00 викрил на участки склеротомий и конъюнктиву. В полость глаза с использованием иглы 30g транссклерально клапанно вводили небольшое количество BSS, достигая легкого гипертонуса.

Сроки наблюдения – до 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах хирургические операции были проведены в полном объеме согласно разработанной технологии.

Из интраоперационных осложнений необходимо выделить незначительные кровотечения из новообразованных сосудов в ходе удаления ФВТ (44 глаза (73,5 %)), купировавшиеся проведением дополнительной подводной диатермокоагуляции, вымыванием и удалением сгустков крови и созданием гипертонуса. В ходе операции в трех случаях (4,9 %) происходили ятрогенные по-

вреждения сетчатки в результате удаления ФВТ. Все они были прооперированы с использованием краткосрочной тампонады перфторорганическим соединением (ПФОС) и дополнительной лазеркоагуляцией места разрыва. Через 5–6 дней ПФОС удаляли и замещали в первом случае на силиконовое масло и в двух случаях – на газ. Во всех случаях удалось успешно блокировать разрывы.

К поздним послеоперационным осложнениям следует отнести прогрессирование пролиферативной витреоретинопатии. В двух случаях (3,3 %) дальнейшего прогрессирования отслойки сетчатки до V стадии РН проводили органосохраняющие операции в возрасте детей 7–10 месяцев. Выполняли ленсэктомию, удаляли ФВТ и эпиретинальные мембраны, раскрывали воронку и освобождали складки отслоенной сетчатки от тракций.

В послеоперационном периоде анатомические результаты ранней витрэктомии в обеих группах оценивались по прилеганию сетчатки: полное, частичное и отсутствие прилегания (см. таблицу). В группе 1 с подковообразной ОС полное прилегание сетчатки было достигнуто в 27 глазах (87 %), в группе 2 с кратерообразной ОС – в 18 глазах (62,1 %). Следует отметить, что в случаях частичного прилегания сетчатки результат хирургического лечения также расценивался как положительный. Исходя из этого, эффективность ранней ленсберегающей витрэктомии в группе 1 составила 93,5 %. Клиническая картина регресса характеризовалась полным или частичным прилеганием сетчатки (рис. 2). Однако в четырех глазах (12,9 %) отмечалось нарушение хода магистральных сосудов, а также наличие локальных участков преретинальной фиброзной ткани, которые на момент динамического наблюдения не требовали проведения дополнительных хирургических манипуляций.

Эффективность ранней ленсберегающей витрэктомии при более тяжелой форме отслойки сетчатки – кратерообразной – составила 86,2 %. Клиническая картина регресса характеризовалась более выраженным нарушением хода сосу-

Таблица

Анатомические показатели эффективности ранней витрэктомии в лечении активной РН при ее прогрессировании после лазерной коагуляции сетчатки

| Группа наблюдения | Полное прилегание сетчатки, число глаз (%) | Частичное прилегание сетчатки, число глаз (%) | Отсутствие прилегания, число глаз (%) |
|--|--|---|---------------------------------------|
| Группа 1 (подковообразная отслойка сетчатки) | 27 (87) | 2 (6,5) | 2 (6,5) |
| Группа 2 (кратерообразная отслойка сетчатки) | 18 (62,1) | 7 (24,1) | 4 (13,8) |

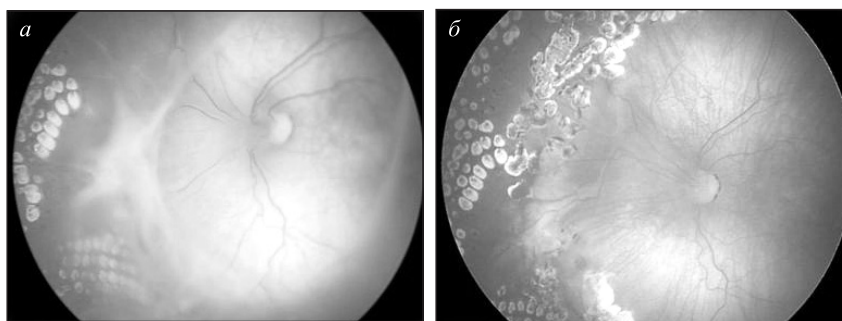


Рис. 2. Глазное дно пациента X., возраст 10 недель (постконцептуальный возраст – 38,0 недель): а – состояние после паттерновой ЛК, подковообразная тракционная отслойка сетчатки, б – состояние после витрэктомии

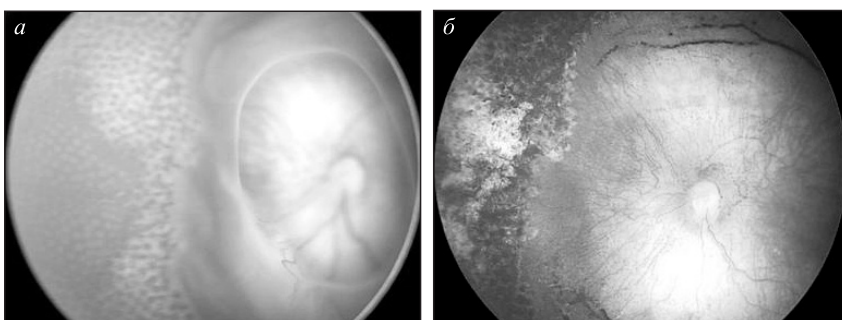


Рис. 3. Глазное дно пациента А., возраст 13 недель (постконцептуальный возраст – 43,0 недели): а – состояние после паттерновой ЛК, кратерообразная тракционная отслойка сетчатки, б – состояние после витрэктомии

дистых аркад и дистрофическими изменениями сетчатки при полном или частичном ее прилегании (рис. 3).

В отдаленном послеоперационном периоде в группе 1 с исходной подковообразной отслойкой сетчатки было отмечено образование складчатости сетчатки вокруг зон оставшейся ФВТ в пяти случаях (16,1 %). Ее не иссекли и не удалили в ходе операции в связи с риском возникновения ятрогенных разрывов и массивных кровоизлияний. К 3–4 месяцам после операции наблюдалось сглаживание и исчезновение ретинальной складчатости. Рецидивов отслойки сетчатки не было выявлено. В группе 2 с исходной кратерообразной отслойкой сетчатки ретинальная складчатость к концу срока наблюдения сохранилась в 11 глазах (37,9 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют об эффективности разработанных методик витреальной хирургии при подковообразной и кратерообразной ОС в случаях прогрессирования РН после ЛКС.

Во всех случаях нами была использована схема последовательного удаления витреоретинальных тракций. Так, витрэктомии начинали с удаления тракций, идущих к задней поверхности хрусталика, к цилиарному телу и периферии сетчатки, постепенно переходя к экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в первой зоне, стараясь исключить усиление тракционного момента. В ходе витрэктомии ФВТ полностью не удалялась вследствие высокого риска возникновения ятрогенных разрывов, увеличения распространенности тракционной отслойки сетчатки и интравитреальных геморрагий. Предлагаемая нами бимануальная техника позволяет в полном объеме и на всем протяжении удалить ФВТ с поверхности сетчатки и минимизировать вероятность ее повреждения.

Полученный процент эффективности витреоретинальной хирургии в обеих группах является высоким. Однако в случаях, если наблюдается разрастание ФВТ и отслоенная сетчатка собирается в складки с захватом центральной ямки, полностью расправить сетчатку не удастся. В такой ситуации происходит ее ротация без восстановления профиля макулярной области, поэтому не

приходится надеяться на высокие функциональные результаты в отдаленном периоде, и в лучшем случае будет достигнуто лишь анатомическое соответствие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований нами разработана технология ранней лентсберегающей витрэктомии при подковообразной и кратерообразной ОС в случаях прогрессирования РН после ЛКС. На наш взгляд, в таких ситуациях следует применять разработанную схему последовательного удаления витреоретинальных тракций и бимануальную технику, обеспечивающую полное удаление ФВТ с поверхности сетчатки и сведение к минимуму риска ее повреждения. Использование разработанной технологии обеспечило результативность лечения подковообразной ОС в 93 %, кратерообразной ОС – в 85 % случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. 2008. (1). 32–34.

2. Azuma N., Ishikawa K., Hama Y. et al. Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity // Am. J. Ophthalmol. 2006. 142. (4). 636–643.

3. Chan-Kai B.T., Lauer A.K. Transconjunctival, sutureless 25-gauge lens sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity-related retinal detachments // Retina. 2009. 29. (6). 854–859.

4. Kychenthal A., Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity // Retina. 2008. 28. (3). 65–68.

5. Micelli Ferrari T., Furino C., Lorusso V. et al. Three-port lens-sparing vitrectomy for aggressive posterior retinopathy of prematurity: early surgery before tractional retinal detachment appearance // Eur. J. Ophthalmol. 2007. 17. (5). 785–789.

6. Nishina S., Yokoi T., Yokoi T. et al. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography // Ophthalmology. 2009. 116. (12). 2442–2447.

7. Yokoi T., Yokoi T., Kobayashi Y. et al. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery // Am. J. Ophthalmol. 2010. 150. (1). 10–15.

SURGERY TACTICS FOR RETINAL DETACHMENT IF RETINOPATHY OF PREMATURITY PROGRESSING AFTER LASER TREATMENT

Aleksandr Vladimirovich TERESHCHENKO, Yuriy Aleksandrovich BELYIY,
Svetlana Vladimirovna PANAMAREVA

Kaluga branch of FSBI «IRTC «Eye microsurgery» named by acad. S.N. Fedorov,
Ministry of Health, Russia
248007, Kaluga, Sv. Fedorov str., 5

Purpose. To design vitreoretinal surgery technology if retinopathy of prematurity progressing after laser photocoagulation with a «horseshoe» or «crateriform» retinal detachment formig. Material and methods. 36 patients (60 eyes) 8–12 weeks aging, who had the progression of the disease 3–5 weeks after laser treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity, underwent early vitreoretinal surgery. Results and discussion. Efficiency of treatment in cases of «horseshoe» retinal detachment was 93 %, in cases of «crateriform» retinal detachment – 85 %.

Key words: retinopathy of prematurity, retinopathy of prematurity progressing after the laser treatment, «horseshoe» retinal detachment, «crateriform» retinal detachment.

Tereshchenko A.V. – doctor of medical sciences, director of the branch, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Belyiy Yu.A. – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific work,
e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Panamareva S.V. – junior researcher, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

К ВОПРОСУ О РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА И ФОРМИРОВАНИИ ГРУПП РИСКА ЕГО РАЗВИТИЯ

Галина Викторовна БРАТКО¹, Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹,
Ольга Владимировна САЗОНОВА², Марина Владимировна КОВАЛЕВА²,
Елена Георгиевна СИДОРОВА¹, Александр Петрович ШИШКО¹,
Людмила Юрьевна МИРОЧНИК¹

¹ Новосибирский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Минздрава России

630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

² Городской диабетологический центр

630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корпус 7

В исследование включены 138 больных сахарным диабетом (СД). Всем пациентам проводилось расширенное офтальмологическое обследование с оптической когерентной томографией сетчатки (ОКТ). Офтальмологические изменения сопоставлялись с клинико-лабораторными данными. В результате выделены три группы: 1-я – пациенты без диабетических изменений сетчатки, 2-я – с диабетической ретинопатией, 3-я – с диабетическим макулярным отеком (ДМО) на фоне диабетической ретинопатии. Частота ДМО составила 6,52 %. Среди пациентов с ДМО преобладали больные СД2 с длительностью течения СД более 12 лет, нарушениями липидного обмена, наличием АГ и других осложнений диабета. Полученные данные создают предпосылки для формирования групп повышенного риска раннего выявления ДМО при расширенном офтальмологическом обследовании, дальнейшего изучения проблемы ДМО, факторов риска и механизмов развития диабетического поражения сетчатки.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек.

Сахарный диабет (СД) является одним из приоритетов национальных систем здравоохранения в большинстве стран мира [3, 4]. В структуре СД во всех странах преобладает СД 2 типа (СД2), достигая 95 % и более всех случаев диабета [7]. Численность больных СД в России по данным Государственного регистра на 01.01.2013 по обращаемости составляет 3 779 423 человека [2]. Реальные цифры заболеваемости и распространенности СД в действительности выше, так как, по данным эпидемиологических исследований, на один зарегистрированный случай СД2 приходится 2–3 не выявленных, а значит, и не зарегистрированных [8].

Диабетическая патология сетчатки – одна из ведущих причин слепоты во всем мире, а диа-

бетический макулярный отек (ДМО) – наиболее распространенная причина снижения зрения у больных СД. ДМО может развиваться на любой стадии диабетической ретинопатии (ДР), и частота его в популяции больных СД варьирует от 0,85 до 12,3 % [10, 14]. Отмечено, что после 20 лет течения диабета распространенность ДМО возрастает до 28 % [5]. В недавно опубликованном популяционном исследовании, проведенном в Уэльсе и Англии, ДМО с поражением одного или обоих глаз наблюдался в 7,12 %, при этом клинические проявления ДМО в виде снижения зрения отмечены только у 2,77 % [14].

Известно, что длительность диабета является одним из ведущих факторов риска ДМО. В проспективном когортном исследовании WESDR

Братко Г.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: gbratko@yandex.ru

Черных В.В. – д.м.н., проф.

Сазонова О.В. – к.м.н., главный врач

Ковалева М.В. – врач

Сидорова Е.Г. – зав. лечебно-диагностическим отделом

Шишко А.П. – врач-офтальмолог

Мирочник Л.Ю. – врач-офтальмолог

(Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) [12, 13] отмечена прямая корреляция между длительностью СД и частотой ДМО. По данным литературы, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) также рассматривается в качестве фактора риска развития ДР и ДМО [1, 6], показана его ассоциация с формированием ДМО [15]. В исследовании ETDRS [9–11] показана взаимосвязь содержания общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности с количеством твердых эксудатов, локализация которых в центральных отделах сетчатки определяет риск возникновения ДМО.

В настоящее время не существует единой общепризнанной классификации ДМО [9], однако в соответствии с патогенетическими особенностями выделяют следующие формы: фокальный, диффузный, тракционный и ишемический отек макулярной зоны. Учитывая отсутствие в России достаточных исследований по частоте встречаемости ДМО, мы решили провести данную работу, результаты которой представляем вашему вниманию.

Цель исследования – в случайной выборке пациентов СД, посетивших консультативно-диагностическое отделение Городского диабетологического центра г. Новосибирска, выявить частоту ДМО и определить факторы повышенного риска его развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Осмотрено 138 больных (средний возраст – 55 лет, 31 мужчина (22 %) и 107 женщин (78 %) с диагнозом СД, жителей г. Новосибирска. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, периметрию, тонометрию, ультразвуковое исследование. Офтальмоскопия сетчатки проводилась с помощью линз высокой диоптрийности. В обязательном порядке выполнялась оптическая когерентная томография (ОКТ) на томографе «Stratus» (Carl Zeiss, Германия), позволяющая получать сверхтонкие изображения слоев сетчатки с недостижимым прежде разрешением 8–10 мкм при отсутствии травмирующего воздействия на живые ткани глазного яблока. ДМО определялся по наличию локального утолщения сетчатки, видимого при биомикроскопии заднего отрезка глаза с помощью линз высокой диоптрийности и подтвержденного при ОКТ-исследовании.

Клиническая характеристика СД изучена на основании информационной базы данных территориального регистра СД, являющегося неотъемлемой составной частью Государственного регистра СД. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$,

где M – среднее арифметическое значение, σ – среднеквадратическое отклонение. При анализе различий между группами по количественным и качественным признакам использовали соответственно критерий Стьюдента и точный критерий Фишера, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам расширенного офтальмологического обследования пациенты распределились следующим образом: 1-я группа – 108 человек (78,26 %) без диабетических патологических изменений сетчатки (возраст $54,8 \pm 16,2$ года; 16,7 % мужчин, 83,3 % женщин); 2-я группа – 21 человек (15,22 %) с ДР без вовлечения макулы (возраст $52,0 \pm 16,6$ года; 42,86 % мужчин, 51,14 % женщин); 3-я группа – 9 человек (6,52 %) с ДМО (возраст $56,9 \pm 12,6$ года; 44,40 % мужчин, 55,56 % женщин). В группе больных с ДМО клинические проявления поражения макулы в виде снижения зрения отметили только 4 из 9 (2,89 %) пациентов, у остальных острота зрения не страдала. Клиническая характеристика выделенных при обследовании групп представлена в таблице.

По данным нашего исследования, длительность СД была почти в 2 раза выше в группе больных с ДМО по сравнению с группой больных без диабетического поражения сетчатки, однако различия по длительности течения СД в группе больных с ДР без ДМО и с ДМО не были столь существенными и составили около двух лет (см. таблицу).

В обеих группах, с ДР и с ДМО на фоне ДР, отмечено отсутствие компенсации углеводного обмена, о чем свидетельствовало более высокое ($p < 0,05$) содержание гликированного гемоглобина в крови. Более половины всех обследованных страдали артериальной гипертензией, которая однако несколько чаще регистрировалась у больных с ДМО ($p > 0,05$). Частота инфаркта миокарда и таких микрососудистых осложнений СД, как полинейропатия и нефропатия, была также выше у пациентов 3-й группы по сравнению с больными 1-й группы ($p = 0,029$).

Диффузный отек сетчатки с вовлечением макулярной зоны свыше 300 мкм по данным ОКТ и снижением остроты зрения до 0,1–0,4 отмечался только у четырех пациентов, которым предложено интравитреальное введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). У остальных пяти человек фокальный отек сетчатки выявлен только при офтальмоскопии на щелевой лампе с помощью линз высокой диоптрийности и подтвержден при ОКТ-исследовании, при этом

Клинико-лабораторные показатели пациентов

| Показатель | Группа 1, n = 108 | Группа 2, n = 21 | Группа 3, n = 9 |
|--|-------------------|------------------|-----------------|
| Мужчины, n (%) | 18 (16,7) | 9 (42,9) | 4 (44,4) |
| Женщины, n (%) | 90 (83,3) | 12 (51,1) | 5 (55,6) |
| СД1, n (%) | 20 (18,5) | 5 (23,8) | 1 (11,1) |
| СД2, n (%) | 88 (81,5) | 16 (76,2) | 8 (88,9) |
| Возраст, лет | 54,8 ± 16,2 | 52,0 ± 16,6 | 56,9 ± 12,6 |
| Стаж СД, лет | 6,78 ± 6,62 | 10,38 ± 7,34 | 12,3 ± 8,5 |
| Содержание HbA1c, % | 7,38 ± 1,41 | 9,65 ± 2,83* | 8,30 ± 0,70* |
| Содержание общего холестерина, мкМ/л | 4,93 ± 2,25 | 4,14 ± 2,46 | 5,38 ± 0,58 |
| Содержание триглицеридов, мкМ/л | 1,75 ± 0,78 | 1,25 ± 2,10 | 1,82 ± 0,68 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 81 (75,0) | 14 (66,7) | 7 (77,8) |
| Инфаркт миокарда, n (%) | 2 (1,8) | 0 | 2* (22,2) |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 23 (21,3) | 4 (19,0) | 2 (22,2) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 31,2 ± 7,8 | 29,2 ± 6,35 | 26,04 ± 5,16 |
| Диабетическая полинейропатия, n (%) | 60 (55,6) | 16 (76,2) | 8 (88,9) |
| Диабетическая нефропатия, n (%) | 27 (25,0) | 6 (28,6) | 4 (44,4) |

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы 1 статистически значимо при $p < 0,05$.

жалоб на снижение зрения не было. Данным пациентам выполнено лечение в виде фокальной лазерной фотokoагуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ДМО в обследованной группе составила 6,52 %. Среди пациентов с ДМО преобладают больные СД2 с длительным (более 10 лет) течением заболевания, наличием нарушений гликемического контроля и липидного профиля, а также повышенной частотой артериальной гипертензии, макро- (инфаркт миокарда) и микро-сосудистых (нефро- и нейропатия) осложнений. Выделение группы больных ДР с ДМО имеет важное значение, особенно на ранних доклинических стадиях. Мы считаем обязательным проведение ОКТ у больных, относящихся к группе риска ДМО (СД2 с длительностью течения заболевания более 10 лет, не достигших целевых уровней компенсации углеводного обмена, с нарушениями липидного обмена, гипертриглицеридемией, наличием артериальной гипертензии и других микро- и макрососудистых осложнений), даже при отсутствии у них жалоб со стороны зрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арбенёва Н.С., Патрина В.В., Братко Г.В. и др. Опыт применения микронизированного фенофибрат при непролиферативной диабетической ретинопатии // Вестн. НГУ. 2011. 9. (4). 11–14.
2. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. 2013. (3). 4–10.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М., 2006. 176 с.
4. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2012. (4). 17–27.
5. Героев В.В. Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека // Рос. офтальмологич. журн. 2012. (1). 27–30.
6. Сазонова О.В., Никифоров О.А., Селиванова С.В. и др. Сахарный диабет в Новосибирске: заболеваемость, осложнения, динамика // Вестн. НГУ. 2011. 9. (4). 33–37.
7. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Н., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. (1). 15–18.
8. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр – основная информационная система расчетов экономических затрат государства на сахарный диабет и прогнозирование // Сахарный диабет. 2005. (2). 2–5.
9. Шадринцев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм // Фарматека. 2012. (16). 34–41.
10. Chen., Looman M., Laouri M. et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review // Ophthalmology. 2009. 116. (3). 497–503.

11. Chew E.Y., Klein M.L., Ferris 3rd F.L. et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22 // Arch. Ophthalmol. 1996. 114. (9). 1079–1084.

12. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema // Ophthalmology. 1984. 91. 1464–1474.

13. Klein R., Knudtson M.D., Lee K.E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of

macular edema in persons with type 1 diabetes // Ophthalmology. 2009. 116. (3). 497–503.

14. Minassian D.C., Owens D.R., Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England // Br. J. Ophthalmol. 2012. 96. (3). 345–349.

15. Moreira R.O., Trujillo F.R., Meirelles R.M. et al. Use of optical coherence tomography (OCT) and indirect ophthalmoscopy in the diagnosis of macular edema in diabetic patients // Int. Ophthalmol. 2001. 24. (6). 331–336.

ON THE EARLY DIAGNOSIS AND FREQUENCY OF OCCURRENCE OF DIABETIC MACULAR EDEMA AND GROUP FORMATION AT RISK OF ITS DEVELOPMENT

**Galina Viktorovna BRATKO¹, Valery Vyacheslavovich CHERNYKH¹,
Olga Vladimirovna SAZONOVA², Marina Vladimirovna KOVALEVA²,
Elena Georgievna SIDOROVA¹, Alexander Petrovich SHISHKO¹,
Lyudmila Yurievna MIROCHNIK¹**

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch
630096, Novosibirsk, Kolhidskaya str., 10

² Novosibirsk Diabetes Center
630047, г. Новосибирск, Zaleskogo str., 6, bld. 7

138 patients with diabetes mellitus registered in Novosibirsk Diabetes Registry were included in the study. Patients underwent standard clinical, laboratory and ophthalmological examination. The patients were divided into three groups: the first group – patients without diabetic changes of retina, the second group – patients with diabetic retinopathy, the third group – with diabetic macular edema on the background of diabetic retinopathy. The incidence of diabetic retinopathy with diabetic macular edema (DME) was 6.52 %. Patients with DME had long duration of diabetes (> 12 years), abnormalities of glucose and lipids metabolism and increased frequency of vascular complications. The results of the study create basis for the future research of risk factors and pathogenesis of diabetic retinal disease.

Key words: diabetes mellitus, diabetic macular edema.

Bratko G.V. – candidate of medical sciences, leading researcher, e-mail: gbratko@yandex.ru

Chernykh V.V. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Sazonova O.V. – candidate of medical sciences, chief-physician

Kovaleva M.V. – physician

Sidorova E.G. – head of diagnostics department

Shishko A.P. – ophthalmologist

Mirochnik L.Yu. – ophthalmologist

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РОГОВИЦЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОРТОКЕРАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛИНЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МИОПИЕЙ

Евгения Анатольевна ЕЖОВА, Ирина Александровна МЕЛИХОВА,
Сергей Викторович БАЛАЛИН, Евгений Михайлович МАКОВКИН

Волгоградский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Минздрава России
400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 80

У 38 пациентов с миопией (76 глаз) исследовано состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии, проведена ригидометрия корнеосклеральной оболочки глаза до применения ортокератологических контактных линз и на его фоне. Установлено, что конфокальная микроскопия позволяет оценить цитоморфологические, а ригидометрия – биомеханические изменения роговицы, а также безопасность применения ортокератологических линз у конкретного пациента посредством гистоморфологической оценки состояния роговицы, определения ригидности корнеосклеральной оболочки глаза и уровня внутриглазного давления.

Ключевые слова: ортокератологические контактные линзы, роговица, конфокальная микроскопия, ригидометрия.

Близорукость сегодня продолжает оставаться одной из основных и важных проблем в детской офтальмологии [2, 5]. В настоящее время для ее коррекции у детей и подростков все чаще назначаются ортокератологические линзы (ОКЛ). Известно, что с помощью ОКЛ возможно дозировано получать временное уплощение роговицы с формированием оптической зоны необходимой рефракции, достигая при этом достаточно высоких функциональных результатов. Сегодня эффективность терапевтического воздействия ОКЛ при прогрессирующей близорукости достаточно широко обсуждается в российских медицинских публикациях [1, 3, 6, 8]. В настоящее время получены зарубежные данные, подтверждающие, что ортокератологическая коррекция тормозит рост глаза по переднезадней оси у детей с миопией и в этом отношении более предпочтительна, чем очковая коррекция [7]. Учитывая данные аспекты, позволяющие расширить показания к назначению ОКЛ, более пристального внимания требуется со стороны врачей за состоянием переднего отрезка глаза, и в первую очередь за состоянием роговицы, как во время подбора, так и в течение применения данных линз.

Цель работы – изучить морфофункциональные изменения роговицы у детей и подростков с миопией при использовании ортокератологических линз.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике Волгоградского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова в течение 2013 года находились под наблюдением 38 человек (76 глаз) с миопией, которым для коррекции зрения были назначены ОКЛ. Средний возраст обследуемых составлял $14,3 \pm 0,3$ года (от 11 до 17 лет). Все пациенты были распределены по группам в зависимости от степени близорукости. В 1-ю группу вошли 20 детей и подростков (40 глаз) с миопией слабой степени, во 2-ю группу – 18 человек (36 глаз) с миопией средней степени. Клиническая рефракция в 1-й группе составила в среднем $-1,97 \pm 0,09$ дптр (от $-0,75$ до $-3,0$ дптр), астигматизм – $-0,21 \pm 0,02$ дптр (от $-0,25$ до $-1,0$ дптр), во 2-й группе – соответственно $-3,80 \pm 0,07$ дптр (от $-3,25$ до $-4,5$ дптр) и $0,40 \pm 0,06$ дптр (от $-0,5$ до $-1,0$ дптр).

Ежова Е.А. – врач-офтальмолог, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru
Мелихова И.А. – врач-офтальмолог, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru
Балалин С.В. – д.м.н., зав. научным отделом, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru
Маковкин Е.М. – к.м.н., зав. отделением

Перед планируемым подбором ОКЛ всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, авторефрактометрия, скиаскопия, ультразвуковая биометрия и офтальмобиомикроскопия. Дополнительно исследовали гистоморфологию роговицы на конфокальном микроскопе ConfoScan-4 (Nidek, Япония).

Биомеханические свойства роговицы оценивали по показателю ригидности корнеосклеральной оболочки глаза, который определяли с помощью усовершенствованной методики дифференциальной тонометрии по Фриденвальду [4]. Методика ригидометрии заключалась в следующем: проводилась запись тонометрической кривой в течение 30 с датчиком тонографа с массой плунжера 5,5 г, а затем массой плунжера 15 г также 30 с, расчет внутриглазного давления и объема смещаемой жидкости в глазном яблоке регистрировался каждые 5 с. Затем вычислялись шесть значений внутриглазного давления и шесть значений коэффициента ригидности, а также рассчитывалось итоговое среднее значение коэффициента ригидности и среднее значение внутриглазного давления с учетом индивидуальной величины коэффициента ригидности корнеосклеральной оболочки глаза у конкретного пациента. Преимущества данного метода заключаются в том, что по записи тонометрических кривых можно оценить качество проведенного исследования, выявить и исключить из анализа артефактные участки. Нормальная запись тонометрической кривой выглядит как ровная или слегка наклонная линия. При мигательных движениях век на тонометрической кривой регистрируются артефактные осцилляции, а при напряжении глазодвигательных мышц или век глаза тонометрическая кривая в этот момент приобретает восходящий характер из-за артефактного повышения внутриглазного давления. Вычисление шести значений внутриглазного давления и ригидности корнеосклеральной оболочки глаза, а также расчет итогового среднего значения коэффициента ригидности и среднего значения истинного внутриглазного давления повышает точность измерения офтальмотонуса с учетом индивидуальных особенностей строения глазного яблока.

Повторные исследования состояния роговицы проводили через 7 дней, один месяц и затем через каждые 3 месяца после назначения ОКЛ.

Всем пациентам подобраны ОКЛ обратной геометрии «Emerald» фирмы «Euclid Systems Corporation» (США). Пациентам, ранее носившим мягкие контактные линзы, подбор ОКЛ осуществляли после отмены контактной коррекции на 7 дней. Во время подбора ОКЛ и в течение

всего периода наблюдения случаев осложнений не выявлено.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед подбором ОКЛ у пациентов при проведении конфокальной микроскопии наблюдалась гистоморфологическая картина роговицы, соответствующая норме. В течение первых 7 дней применения ОКЛ в обеих группах отмечались изменения эпителиального слоя роговицы разной степени выраженности: повышение отражательной способности эпителиальных клеток поверхностного слоя, свидетельствующее о снижении в них уровня метаболизма и начинающейся десквамации, увеличение размеров крыловидных клеток. Максимальная частота проявлений данных изменений отмечалась через 7 дней ношения ОКЛ и была выше у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы (табл. 1). В то же время снижение проявлений эпителиопатии роговицы отмечалось уже к первому месяцу использования ОКЛ и при этом быстрее происходило в 1-й группе. Данные проявления и скорость их изменений свидетельствуют о том, что реактивный процесс (до одного месяца) и период адаптации (более одного месяца) быстрее протекал в первой группе, чем во второй.

Активизация нервных волокон в виде повышения их рефлективности, а также более прямолинейного расположения и уменьшения ветвистости наблюдалась с одинаковой степенью выраженности и максимальными проявлениями на 7 день применения ОКЛ (см. табл. 1). По времени это соответствовало значимым изменениям, происходящим в данный момент в архитектонике роговицы. В дальнейшем активизация нервных волокон постепенно снижалась до умеренно выраженных к шестому месяцу.

В течение первых шести месяцев применения ОКЛ в роговице в области суббазальных нервных сплетений определялись скопления «активных» кератоцитов («стрессовые» клетки). В динамике их появления в передней строме роговицы в двух группах прослеживалась симметричность процесса: начиная с 7 дня применения ОКЛ встречаемость гиперрефлективных кератоцитов увеличивалась, достигая максимальных значений к первому месяцу применения ОКЛ (см. табл. 1),

Таблица 1

Частота встречаемости цитоморфологических изменений роговицы при применении ОКЛ, %

| Показатель | 7 дней | | 1 мес. | | 6 мес. | |
|-----------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа |
| Эпителиопатия | 42,5 ± 7,8 | 27,8 ± 7,4* | 32,5 ± 7,4 | 22,2 ± 6,9 | 5,0 ± 3,4 | 16,7 ± 6,2* |
| «Активные» кератоциты | 35,0 ± 7,5 | 47,2 ± 8,3 | 42,5 ± 7,8 | 58,3 ± 8,2 | 22,5 ± 6,6 | 36,1 ± 8,0 |
| Активизация нервных волокон | 57,5 ± 7,8 | 61,1 ± 8,1 | 52,5 ± 7,9 | 58,3 ± 8,7 | 45,0 ± 7,8 | 47,2 ± 8,3 |
| Зоны разрежения | 22,5 ± 6,6 | 27,8 ± 7,4 | 65,0 ± 7,5 | 66,7 ± 7,9* | 22,5 ± 6,6 | 36,1 ± 8,0 |

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя 1-й группы статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Плотность клеток в слоях роговицы центральной зоны

| Показатель | До подбора ОКЛ | | После подбора ОКЛ | | | | | |
|--|----------------|------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | 7 дней | | 1 мес. | | 6 мес. | |
| | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа |
| Плотность эпителиальных клеток роговицы, клеток/мм ² | 1953 ± 29 | 1845 ± 37 | 1913 ± 28 | 1810 ± 35 | 1941 ± 21 | 1835 ± 34 | 1982 ± 30 | 1891 ± 37 |
| Плотность кератоцитов в передней строме роговицы, клеток/мм ² | 1362 ± 9 | 1376 ± 11 | 1387 ± 9 | 1372 ± 13 | 1343 ± 15 | 1352 ± 10 | 1355 ± 15 | 1366 ± 19 |
| Плотность кератоцитов в средней строме роговицы, клеток/мм ² | 1281 ± 11 | 1243 ± 12 | 1276 ± 8 | 1257 ± 11 | 1268 ± 11 | 1274 ± 10 | 1284 ± 11 | 1269 ± 11 |
| Плотность кератоцитов в глубокой строме роговицы, клеток/мм ² | 1258 ± 13 | 1265 ± 13 | 1269 ± 13 | 1285 ± 14 | 1271 ± 12 | 1283 ± 10 | 1278 ± 13 | 1295 ± 12 |
| Плотность эндотелиальных клеток роговицы, клеток/мм ² | 2871 ± 39 | 2741 ± 36 | 2868 ± 44 | 2747 ± 35 | 2865 ± 45 | 2744 ± 35 | 2876 ± 41 | 2746 ± 43 |

затем постепенно снижалась вплоть до практически полного исчезновения к 9–12 месяцу, когда в поле зрения определялись лишь единичные «активные» кератоциты.

Аналогичная ситуация происходила с архитектурой роговицы. Через 7 дней ношения ОКЛ в обеих группах было зафиксировано появление локальных зон разрежения – участков прозрачного темно-серого экстрацеллюлярного матрикса в передней строме, с последующим их расширением в горизонтальной плоскости. Данные изменения, расцениваемые нами как проявление локальной гипоксии, в большей степени преобладали на средней периферии роговицы, чем в оптической зоне, что подтвердило так называемый эффект «зажима», в результате которого из-за центральной компрессии роговицы, создаваемой базовой кривизной ОКЛ, происходит препятствие ночному отеку центральной зоны роговицы. Максимальные изменения зон разрежения встречались

через один месяц, к шестому месяцу наблюдения отмечалось их дальнейшее снижение, что говорило о более длительной адаптации поверхностных слоев роговицы относительно глубоких ее структур.

Изменение показателей плотности клеток в различных слоях роговицы представлено в табл. 2, из которой видно, что плотность эпителиальных клеток роговицы через 7 дней применения ОКЛ несколько снизилась, частично вследствие их уплощения и десквамации, а затем постепенно восстанавливалась, что в свою очередь свидетельствовало о достаточно высокой регенеративной и адаптационной способности эпителия роговицы. Плотность эндотелиальных клеток, так же как и архитектура роговицы, в течение наблюдения в обеих группах существенно не изменялась. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что применение ОКЛ не оказывают отрицательного воздействия

Величины показателей ригидометрии

| Показатель | До подбора ОКЛ | | После подбора ОКЛ | | | |
|----------------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | 7 дней | | 1 мес. | |
| | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 2-я группа |
| P_0 , мм рт. ст. | $12,2 \pm 0,4$ | $13,1 \pm 0,5$ | $9,8 \pm 0,2$ | $12,0 \pm 0,2$ | $10,7 \pm 0,3$ | $12,1 \pm 0,3$ |
| P_0E , мм рт. ст. | $14,0 \pm 0,2$ | $16,1 \pm 0,4$ | $13,7 \pm 0,3$ | $15,2 \pm 0,5$ | $14,3 \pm 0,3$ | $16,1 \pm 0,4$ |
| E , $\times 10^{-3}/\text{мм}$ | $13,38 \pm 0,31$ | $13,93 \pm 0,30$ | $13,09 \pm 0,37$ | $12,92 \pm 0,30$ | $13,30 \pm 0,39$ | $12,26 \pm 0,32$ |

Примечание. P_0 – истинное внутриглазное давление; P_0E – скорректированное истинное внутриглазное давление; E – коэффициент ригидности.

на цитоархитектонику клеток роговицы, свидетельствуя о достаточно высокой степени безопасности данной процедуры.

Наряду с изучением изменений в цитоморфологии роговицы на фоне применения ОКЛ нами оценивались параметры ригидометрии. По результатам, представленным в табл. 3, мы не обнаружили отрицательного влияния ОКЛ на показатели ригидности корнеосклеральной оболочки глаза, уровня внутриглазного давления. Следовательно, применение данных линз не оказывает негативного действия на ригидность глаза и биомеханические свойства роговицы.

ВЫВОДЫ

1. Полученные цитоморфологические изменения роговицы позволяют выделить реактивный (стрессовый) период аппланационного воздействия ОКЛ и адаптационный период при ношении ОКЛ. Реактивный период проявляется от начала применения и продолжается в течение одного месяца при использовании ОКЛ, а цитоморфологические изменения происходят в эпителии и передней строме роговицы.

2. Наиболее чувствительными маркерами наступления адаптационного периода являются качественные показатели: достоверное уменьшение проявлений эпителиопатии, числа «активных» кератоцитов и встречаемости зон разрежения в передней строме роговицы.

3. Отсутствие изменений показателя ригидности корнеосклеральной оболочки глаза, а также плотности кератоцитов в различных слоях

роговицы свидетельствует о достаточно хорошей переносимости ОКЛ и их безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вержанская Т.Ю. Влияние ортокератологических линз на клиничко-функциональные показатели миопических глаз и течение миопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г.) // Мед. газета. 2003. (30). 15–18.
3. Нагорский П.Г., Белкина В.В. Клиническое обоснование применения ортокератологических линз для оптической коррекции и лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков // Невские горизонты – 2010: мат. конф. СПб., 2010. 123.
4. Пат. 2314015 РФ. Способ дифференциальной тонометрии / В.П. Фокин, С.В. Балалин, А.В. Гущин. Оpubл. 21.04.2006.
5. Смирнова И.Ю. Современное состояние зрения школьников: проблемы и перспективы // Глаз. 2011. 79. (3). 2–8.
6. Тарумта Е.П. Ортокератология как способ коррекции и лечения прогрессирующей близорукости // Рефракционные и глазодвигательные нарушения: тр. междунар. конф. М., 2007. 167.
7. Efron N., Perez-Gomez I., Morgan P.B. Confocal microscopic observations of stromal keratocytes during extended contact lens wear // Clin. Exp. Optom. 2002. 85. (3). 156–160.
8. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed *in vivo* with the confocal microscope // Prog. Retin. Eye Res. 2007. 26. (4). 398–436.

CYTOMORPHOLOGICAL AND BIOMECHANICAL CHANGES IN CORNEA ASSOCIATED WITH APPLICATION OF ORTKERATOLOGICAL CONTACT LENSES IN MYOPIC CHILDREN AND ADOLESCENTS

**Evgenia Anatoljevna EZHOVA, Irina Aleksandrovna MELIKHOVA,
Sergey Viktorovich BALALIN, Evgeniy Mikhailovich MAKOVKIN**

*Volgograd Affiliation of Eye Microsurgery Federal State Institution n.a. acad. S.N. Fyodorov
400138 , Volgograd, Zemlyatchki str., 80*

Corneal status was assessed in 54 myopic patients (108 eyes) by means of confocal microscopy and rigidometry of corneoscleral membrane before and over the period of ortokeratological lens application. It was revealed that confocal microscopy enables evaluating cytomorphological changes in cornea, while rigidometry makes it possible to assess biomechanical after-effects of OCL wearing as well as their safety on a customized basis with regard to histomorphologic state of corneal structures, findings of corneoscleral rigidity factor and level of intraocular pressure.

Key words: ortokeratological contact lenses, cornea, confocal microscopy, rigidometry.

Ezhova E.A. – ophthalmologist, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru

Melikhova I.A. – ophthalmologist, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru

Balalin S.V. – doctor of medical sciences, head of the scientific department, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru

Makovkin E.M. – candidate of medical sciences, head of the research department

МОДИФИКАЦИЯ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА

Людмила Николаевна БОРИСКИНА, Елена Геннадьевна СОЛОДКОВА,
Ирина Александровна МЕЛИХОВА

Волгоградский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Минздрава России
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 80

Наиболее востребованным способом лечения прогрессирующей кератэктазии на начальных стадиях заболевания является кросслинкинг роговичного коллагена (КРК). Проанализированы результаты лечения 61 пациента по поводу кератоконуса I–II степени: 25 человек (25 глаз), оперированных классическим способом КРК, и 36 человек (36 глаз), оперированных модифицированным способом КРК. Установлено, что модифицированная методика КРК имеет сравнимую клиническую эффективность и безопасность, способствует более легкому течению раннего послеоперационного периода и более выраженной положительной динамике зрительных функций.

Ключевые слова: прогрессирующий кератоконус, кросслинкинг роговичного коллагена, дозированная эксимерлазерная дезэпителизация.

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением новых возможностей в лечении прогрессирующей кератэктазии [6]. Актуальность проблемы лечения данной патологии определяется многими причинами: современными тенденциями к росту заболеваемости, широким возрастным диапазоном встречаемости – от 10 до 89 лет, двусторонним поражением органа зрения, а также социальной значимостью в связи с прогрессирующим характером течения, приводящим пациентов к инвалидизации по зрению в молодом и трудоспособном возрасте [2]. Наиболее востребованным способом лечения прогрессирующей кератэктазии, применяемым на начальных стадиях заболевания, является кросслинкинг роговичного коллагена (КРК), который был предложен в конце 90-х годов группой авторов из Дрезденского Университета [11, 12]. По настоящее время офтальмохирургами ведется поиск возможных путей усовершенствования, оптимизации классической методики кросслинкинга, чтобы облегчить переносимость ее пациентами и повысить эффективность [3–5, 7–10]. С 2009 г. в клинике Волгоградского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова помимо классической проводится модифицированная авторская методика кросслинкинга роговичного коллагена, в которой полная механическая дезэпителизация заменена на дозированную

эксимерлазерную с оставлением базального эпителиального слоя. Данный подход уменьшает операционную травму, ускоряет и улучшает качество эпителизации [1], значительно сокращает продолжительность этапа насыщения роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина. При выполнении модифицированной методики исключается контакт дезэпителизированной роговицы с воздухом, что снижает выраженность роговичного синдрома у пациента в процессе операции и облегчает ему субъективную переносимость процедуры.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность модифицированной методики кросслинкинга роговичного коллагена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 61 пациента, оперированных в клинике Волгоградского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова с 2009 по 2012 г. по поводу кератоконуса I–II степени. Исследовались 2 группы: 1-я включала пациентов, оперированных классическим способом КРК (25 человек (25 глаз), в том числе 21 мужчина и 4 женщины, средний возраст $27 \pm 0,8$ года (от 20 до 35 лет), кератоконус I степени выявлен на 10 глазах, II степени – на 15 глазах), 2-я – пациентов, оперированных модифицированным способом КРК

Борискина Л.Н. – к.м.н., зам. директора по лечебной работе
Солодкова Е.Г. – врач-офтальмолог, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru
Мелихова И.А. – врач-офтальмолог, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru

(36 человек (36 глаз), в том числе 30 мужчин и 6 женщин, средний возраст $26 \pm 1,1$ года (от 13 до 55 лет), кератоконус I степени выявлен на 12 глазах, II степени – на 24 глазах). Перед операцией и после нее пациентам проводили расширенное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением некорригированной и максимально корригированной остроты зрения вдаль (НКОЗ и МКОЗ), авторефрактометрию, топографическое обследование передней и задней поверхностей роговицы с помощью Шаймпфлюг-анализатора «Сириус» (Германия), многоточечную пахиметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы (ОСТ RS-3000, Nidek, Япония), конфокальную микроскопию с подсчетом плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) (Confoscan4, Nidek, Япония).

При проведении операции по модифицированной методике дозированную дезэпителизацию осуществляли с помощью эксимерного лазера с опцией интраоперационной он-лайн пахиметрии «Швинд-Амарис» (Германия) на глубину, составляющую не более $2/3$ толщины эпителиального слоя по данным ОКТ роговицы. Для насыщения роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина на 20%-м растворе декстрана Т500 применяли пластиковый воронкообразный векорасширитель. Достаточность насыщения роговицы раствором рибофлавина оценивали с помощью биомикроскопии с использованием кобальтового светофильтра по появлению раствора рибофлавина во влаге передней камеры. Ультрафиолетовое облучение осуществляли с помощью прибора «UV-X-1000» (Швейцария). До наступления реэпителизации всем пациентам назначали силикон-гидрогелевые мягкие контактные линзы.

Медикаментозное сопровождение раннего послеоперационного периода в исследуемых группах включало назначение в течение недели инстилляций 0,3%-го раствора тобрамицина по 1 капле 4 раза в день, после наступления полной реэпителизации – 0,1%-го раствора дексаметазона по 1 капле 3 раза в течение трех недель.

Перед операцией и в сроки наблюдения 1, 3, 6, 12 мес. определяли НКОЗ и МКОЗ, выполняли офтальмометрию в центре роговицы и на вершине кератоконуса (К), пахиметрию, оценивали выраженность и глубину залегания «демаркационной линии» в центре роговицы и на вершине кератоконуса, ПЭК, а также гистоморфологические изменения по данным конфокальной микроскопии. Эффективность методик определяли по стабилизации и улучшению функциональных показателей, а также по появлению и степени выраженности характерных гистоморфологических изменений, возникающих в роговице в результате

проведения кросслинкинга роговичного коллагена. Безопасность оценивали по частоте возникновения осложнений в раннем и в отдаленном послеоперационном периоде.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность этапа насыщения роговицы раствором рибофлавина при выполнении стандартной методики составила $30,2 \pm 0,5$ мин; при выполнении модифицированной методики – $15,1 \pm 0,5$ мин ($p < 0,05$). Уменьшение времени насыщения роговицы раствором рибофлавина было обусловлено давлением жидкости в воронке на фоне частичной дезэпителизации роговицы. Субъективно данный этап пациенты переносили лучше при выполнении модифицированной методики. Необходимость дополнительных инстилляций раствора анестетика при модифицированной методике была в 3,7 раза ниже, чем при выполнении стандартной технологии: соответственно $4,5 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0,1$ раза ($p < 0,001$). Это обусловлено исключением контакта дезэпителизированной роговицы с воздухом при использовании воронкообразного векорасширителя при модифицированной методике, что в итоге снижает выраженность роговичного синдрома у пациента. Длительность полной реэпителизации роговицы в 1-й группе составила $84,1 \pm 1,2$ ч, во 2-й – $48,2 \pm 1,0$ ч ($p < 0,001$). Полученные результаты указывают, что модифицированная методика менее травматична.

Величины НКОЗ и МКОЗ у пациентов обеих групп статистически значимо увеличивались по сравнению со значениями до операции на сроках наблюдения 6 мес. и 1 год (см. таблицу). Через 1 год после операции у пациентов обеих групп уменьшилась величина К ($p < 0,05$), в 1-й группе снижение составило в центральной оптической зоне 8,8 %, на вершине кератоконуса – 4,4 %, во 2-й группе – соответственно 5,7 и 4,7 %. Постепенное снижение офтальмометрических показателей, на наш взгляд, связано с возникающими и нарастающими со временем процессами компактизации стромы роговицы в результате проведения КРК. Повышение НКОЗ у пациентов обеих групп обусловлено уменьшением значения офтальмометрии в оптической зоне (см. таблицу).

Таблица

Значения показателей НКОЗ, МКОЗ, пахиметрии и конфокальной микроскопии роговицы у пациентов, оперированных по поводу кератоконуса, при динамическом наблюдении

| Показатель | 1-я группа | | | | 2-я группа | | | | | |
|--------------------------|-------------|----------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | До операции | После операции | | | До операции | После операции | | | | |
| | | 1 мес. | 3 мес. | 6 мес. | | 12 мес. | 1 мес. | 3 мес. | 6 мес. | 12 мес. |
| НКОЗ | 0,15 ± 0,04 | 0,12 ± 0,02 | 0,21 ± 0,03 | 0,26 ± 0,05* | 0,35 ± 0,07* | 0,13 ± 0,02 | 0,18 ± 0,03 | 0,19 ± 0,03 | 0,25 ± 0,03* | 0,33 ± 0,04* |
| МКОЗ | 0,30 ± 0,08 | 0,36 ± 0,04 | 0,45 ± 0,05 | 0,48 ± 0,05* | 0,5 ± 0,05* | 0,40 ± 0,04 | 0,40 ± 0,03 | 0,45 ± 0,03 | 0,50 ± 0,03* | 0,87 ± 0,18* |
| К центр., дптр | 47,7 ± 1,6 | 48,0 ± 1,5 | 46,0 ± 1,4 | 45,4 ± 1,1 | 43,5 ± 1,0* | 48,8 ± 0,9 | 49,9 ± 0,8 | 47,7 ± 1,5 | 46,5 ± 0,8 | 46,0 ± 0,8* |
| К верх., дптр | 59,1 ± 2,2 | 59,9 ± 2,6 | 58,7 ± 2,9 | 58,5 ± 2,5 | 56,5 ± 2,0* | 57,2 ± 0,9 | 57,9 ± 0,9 | 57,0 ± 0,8 | 56,0 ± 0,9 | 54,5 ± 0,8* |
| Пахиметрия центр., мкм | 456 ± 15 | 420 ± 14* | 420 ± 15* | 412 ± 10* | 420 ± 8* | 473 ± 5 | 450 ± 6* | 451 ± 6* | 457 ± 6* | 458 ± 5* |
| Пахиметрия верх., мкм | 440 ± 16 | 394 ± 12* | 391 ± 11* | 391 ± 9* | 395 ± 7* | 458 ± 4 | 425 ± 4* | 420 ± 4* | 419 ± 4* | 424 ± 6 |
| ПЭК, кл./мм ² | 2669 ± 80 | 2651 ± 85 | 2686 ± 80 | 2763 ± 70 | 2640 ± 70 | 2541 ± 35 | 2523 ± 35 | 2530 ± 40 | 2519 ± 35 | 2543 ± 40 |

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя до операции статистически значимо при $p < 0,05$.

Также нами отмечено значительное уменьшение пахиметрических показателей на всех сроках наблюдения после операции в обеих группах. В первой группе при проведении операции КРК после механической дезэпителизации остаточная толщина роговицы в основном соответствовала необходимой для безопасного проведения этапа ультрафиолетового облучения 400 мкм. В случаях обнаружения толщины менее 400 мкм проводилась дополнительная гидратация роговицы путем орошения раствором BSS до достижения необходимого значения толщины роговицы. Уменьшение толщины роговицы на указанных сроках наблюдения также связано с уплотнением и компактизацией стромы роговицы (см. таблицу). Исходная ПЭК во всех случаях в 1-й группе была более 2500 кл./мм², во 2-й – более 2600 кл./мм². После лечения не отмечено ни одного случая изменения данного показателя.

При наблюдении до 1 мес. во всех случаях в обеих группах определялись явления стромального отека роговицы, который полностью разрешался на фоне инстилляций кортикостероида. При проведении конфокальной микроскопии во всех случаях отмечалось снижение прозрачности экстрацеллюлярного матрикса стромы роговицы, уменьшение количества стромальных нервных волокон в зоне воздействия ультрафиолетового облучения, а также явления эпителиопатии, которая более выражена была в 1-й группе и характеризовалась полиморфизмом клеток базального эпителия, явлениями псевдокератинизации крыловидных клеток.

Уже на сроке наблюдения 1 мес. у всех наблюдаемых пациентов при офтальмомикроскопии, а также при проведении ОКТ роговицы появлялось нежное линейное помутнение в средних и задних слоях стромы – так называемая «демаркационная линия», или «задний стромальный хейз» [9, 11, 12]. На данном сроке глубина ее залегания у пациентов 1-й группы была меньше, чем у лиц 2-й группы (соответственно $225 \pm 3,0$ и $256 \pm 3,5$ мкм, $p < 0,001$). Это говорит о том, что во 2-й группе насыщение раствором рибофлавина проходило глубже и более эффективно, а следовательно, КРК захватывал более глубокие слои роговицы. При проведении конфокальной микроскопии отмечалось постепенное восстановление прозрачности экстрацеллюлярного матрикса. На уровне локализации заднего стромального хейза определялись гиперрефлектирующие структуры веретенообразной и звездчатой формы, что расценивалось нами как скопления коллагена, производимого активированными кератоцитами. Сохранялись явления эпителиопатии как базаль-

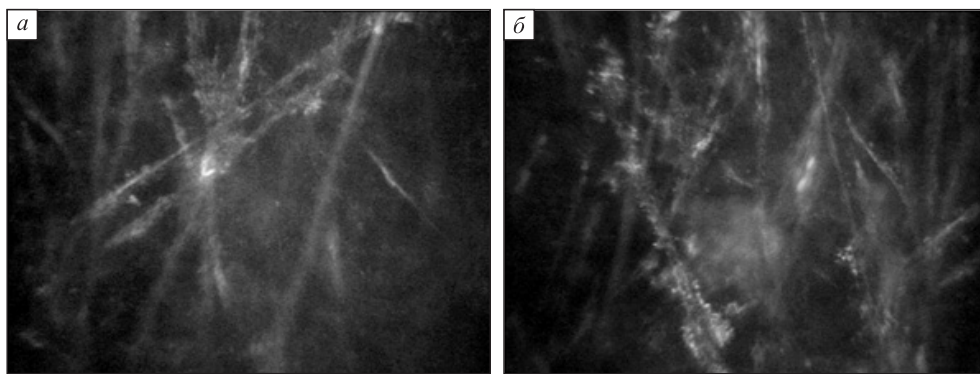


Рис. 1. Полиморфные коллагеновые волокна в передней строме, срок наблюдения 12 мес. а – первая группа, б – вторая группа

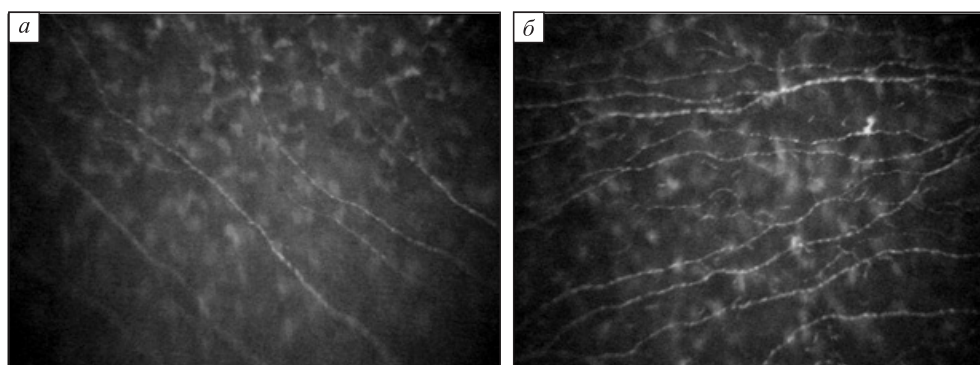


Рис. 2. Субэпителиальная реиннервация, срок наблюдения 6 мес. а – первая группа, б – вторая группа

ного, так и поверхностного слоя, более выраженные в 1-й группе.

На сроках наблюдения 3, 6 и 12 мес. при проведении ОКТ роговицы отмечено, что глубина залегания «демаркационной линии» постепенно уменьшалась (т.е. «стромальный хейз» постепенно перемещался к передним слоям): так, на сроке наблюдения 3 мес. она составила $220 \pm 2,0$ и $239 \pm 3,0$ мкм, через 6 мес. – $219 \pm 1,0$ и $231 \pm 1,0$ мкм, через 12 мес. – $215 \pm 1,0$ и $217 \pm 1,0$ мкм в 1-й и 2-й группе соответственно. Полученные результаты согласуются с данными литературы.

На сроке наблюдения 3 мес. явления эпителиопатии по данным конфокальной микроскопии полностью нивелировались, отмечались признаки реиннервации. Выявленные при конфокальной микроскопии полиморфные коллагеновые скопления в позднем послеоперационном периоде (6–12 мес.) визуализировались на границе средней и передней стромы, количество активных кератоцитов было значительно меньше, реиннервация оптической зоны завершилась к сроку наблюдения 6 мес. (рис. 1 а, б; рис. 2 а, б).

При проведении как стандартной, так и модифицированной методики получены следующие

осложнения: неинфекционный кератит, реактивный иридоциклит (по одному случаю в каждой группе), один случай длительной реэпителизации, а также появление грубых фибропластических изменений, потребовавших продолжительного лечения, которые были отмечены в 1-й группе после проведения стандартной методики кросслинкинга. Повреждения клеток эндотелия и уменьшения их плотности, помутнений хрусталика, макулярного отека нами отмечено не было.

Клинический пример предлагаемого способа. Пациент А., 25 лет.

Жалобы на прогрессивное сниженное зрение на левом глазу (OS). Оптические средства коррекции пациент не использует. Проведено полное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, рефрактометрию в обычных условиях и в условиях циклоплегии, многоточечную пахиметрию, измерение диаметра роговицы, конфокальную микроскопию с определением ПЭК роговицы, кератотопографию, оптическую когерентную томографию роговицы, осмотр глазного дна с линзой Гольдмана.

Результаты обследования: VOD = 1,0. ROD = = sph -0,25 Дптр cyl -0,5 Дптр ax 10. VOS = 0,1 cyl

–6,0 Дптр ах 130 = 0,3. ROS = sph –1,75 Дптр сy1 –9,0 Дптр ах 137. Данные пахиметрии в центральной оптической зоне: OD = 481 мкм, OS = 452 мкм; ПЭК: OD = 2902 кл./мм², OS = 2750 кл./мм²; диаметр роговицы OD: = 10,5 мм, OS = 10,0 мм. Кератотопографически на OS картина кератоконуса. Клинический диагноз: «Кератоконус OS II степени». Пациенту проведена операция по модифицированной методике КРК, после которой пациенту в оперированный глаз назначены тобрекс по 1 капле 6 раз в день и корнерегель – 3–4 раза в день. Полная эпителизация достигнута через 42 ч после операции. На 10-й день после операции VOS = 0,3 с сy1 –6,0 ах 130 = 0,6–0,8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдая одинаковую клиническую эффективность и безопасность обеих методик, но имея более выраженную положительную динамику по МКОЗ во второй группе наблюдения, а также более мягкое для пациентов течение раннего послеоперационного периода, можно говорить о предпочтении модифицированной методики для лечения прогрессирующего кератоконуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. № 2434616 РФ. Способ лечения кератоконуса / Л.Н. Борискина, И.А. Ремесников, Е.С. Блинова, Е.Г. Солодкова. Оpubл. 27.11.2011.
2. Севостьянов Е.Н., Горскова Е.Н. Кератоконус плюс. Челябинск, 2006. 148 с.
3. Солодкова Е.Г., Борискина Л.Н., Ремесников И.А. Сравнительный анализ способов лечения кератоконуса // Актуальные проблемы офтальмо-

логии: сб. науч. ст. VI Всерос. науч. конф. молодых ученых. М., 2011. 229–231.

4. Паутова Н.П., Зотов В.В. Новый метод кросслинкинга роговичного коллагена в лечении больных с кератоконусом // Федоровские чтения – 2011: сб. науч. тр. М., 2011. 84.

5. Greenstein S.A., Fry K.L., Bhatt J., Hersh P.S. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis // J. Cataract Refract. Surg. 2010. 36. 2105–2114.

6. Keratoconus and keratoectasia: Prevention, diagnosis, and treatment / Ed. M. Wang. Thorofate: Slack Inc., 2009. 208 p.

7. Mazzotta C., Balestrazzi A., Biaocchi S. et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratokonus: in vivo confocal microscopic evaluation // Clin. Experiment Ophthalmol. 2007. 35. (6). 580–582.

8. Raiskup F., Hoyer A., Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratokonus // J. Refract. Surg. 2009. 25. (9). 824–828.

9. Rocha K.M., Ramos-Esteban J.C., Qian Y., Krueger R.R. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and «flash-linking» using surface wave elastometry // J. Refract. Surg. 2008. 24. (7). 748–751.

10. Seiler T., Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea // 2006. 25. 1057–1059.

11. Spoerl E., Schreiber J., Hellmund K. et al. Crosslinking effects in the cornea of rabbits // Ophthalmology. 2000. 97. 203–206.

12. Wollensak G., Seiler T., Spoerl E. Riboflavin / Ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // Am. J. Ophthalmol. 2003. 135. (5). 620–627.

MODIFICATION OF CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING IN TREATMENT OF PROGRESSIVE KERATOCONUS

**Lyudmila Nikolaevna BORISKINA, Helena Gennadjevna SOLODKOVA,
Irina Aleksandrovna MELIKHOVA**

*S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Volgograd Branch
400138, Volgograd branch, Volgograd, Zemlyatchki str., 80*

Corneal collagen crosslinking (CXL) is one of the most demanded methods in treatment of progressive keratectasia at initial stages. The treatment results of 61 patients with keratoconus of the I–II degree were analyzed. I group comprised 25 patients (25 eyes), treated by conventional CXL method; II group included 36 persons (36 eyes) underwent modified CXL technique. It has been revealed that the modified CXL method has clinical efficiency and safety which are similar to the corresponding figures of the conventional method, as well as it promotes uncomplicated postsurgical period and a more pronounced positive dynamics in restoration of visual functions.

Key words: progressing keratoconus, corneal collagen crosslinking, controlled excimer laser deepithelialization.

Boriskina L.N. – candidate of medical sciences, deputy director for clinical work

Solodkova H.G. – ophthalmologist, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru

Melikhova I.A. – ophthalmologist, e-mail: sergej-balalin@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ НА УРОВЕНЬ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Борис Эдуардович МАЛЮГИН, Виктория Вениаминовна АГАФОНОВА, Малгожата Збигневна ФРАНКОВСКА-ГЕРЛЯК, Вероника Станиславовна ЧУБАРЬ, Наталья Будаевна ХАЛУДОРОВА

*ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59а*

Цель исследования – изучение влияния фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭК + ИОЛ) на внутриглазное давление (ВГД) у пациентов с осложненной катарактой на фоне псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС). Исследование проведено на 258 глазах с осложненной катарактой на фоне ПЭС, которые были разделены на 3 группы: с нормальным ВГД до операции, с признаками офтальмогипертензии и с начальной стадией открытоугольной глаукомы. Во всех исследуемых группах после ФЭК + ИОЛ происходит достоверное снижение уровня ВГД во всем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: фактоэмульсификация катаракты, внутриглазное давление, псевдоэксфолиативный синдром.

На сегодняшний день фактоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭК + ИОЛ) является «золотым стандартом» в хирургии катаракты. В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает гипотензивный эффект этой операции [1, 3, 5, 7–18].

Как известно, псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) служит одной из причин развития катаракты и глаукомы [2]. Широкое распространение ПЭС среди катарактальных пациентов побудило исследователей изучить влияние ФЭК + ИОЛ на офтальмотонус в раннем и отдаленном послеоперационном периодах [10, 14, 15]. В раннем послеоперационном периоде (до 3-х месяцев) обнаружены как гипотензивный эффект ФЭК + ИОЛ (от 19,8 до 32 %) [13], так и рост внутриглазного давления (ВГД) [14]. В отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с катарактой и ПЭС исследователи отмечают стойкое снижение ВГД, которое составляет от 8,1 % [16] до 18,4 % [17], в то время как данные о росте ВГД в отдаленные сроки после ФЭК + ИОЛ у пациентов с ПЭС в литературе отсутствуют. Таким образом, вопрос влияния ФЭК + ИОЛ на уровень

ВГД в послеоперационном периоде достаточно не освещен.

Целью исследования явилось изучение влияния ФЭК + ИОЛ на уровень ВГД у пациентов с осложненной катарактой на фоне ПЭС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено на 258 глазах 138 пациентов (94 женщины, 66 мужчин) с осложненной катарактой на фоне ПЭС в возрасте $72,2 \pm 7,0$ года. Из исследования исключены пациенты с развитой, далеко зашедшей или терминальной стадией глаукомы, другой сопутствующей глазной патологией, хирургическими операциями в анамнезе, при нестандартном ходе ФЭК + ИОЛ, а также в случае осложненного течения послеоперационного периода. Всем пациентам до операции проводили комплексные офтальмологические обследования. Для измерения уровня ВГД определяли показатель истинного ВГД (P_0).

Всех пациентов с осложненной катарактой на фоне ПЭС разделили на 3 группы: 1-я группа –

Малюгин Б.Э. – д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе

Агафонова В.В. – д.м.н.

Франковска-Герляк М.З. – к.м.н., врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

Чубарь В.С. – врач-офтальмолог, аспирант отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции, e-mail: tius87@mail.ru

Халудорова Н.Б. – врач-офтальмолог, аспирант отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

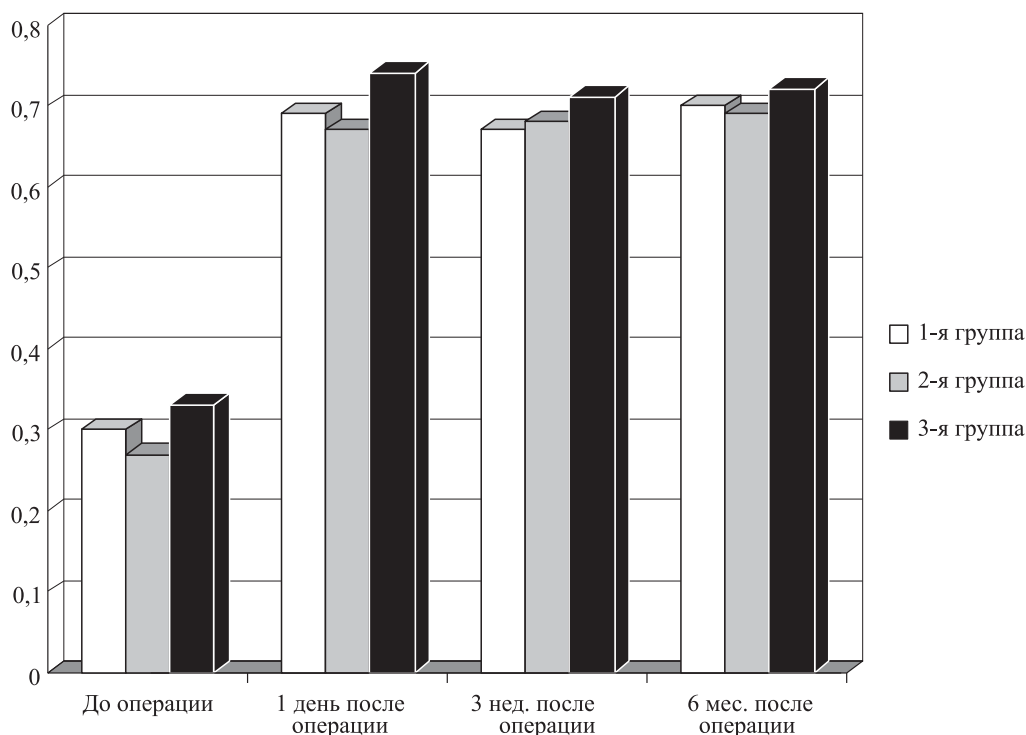


Рис. 1. Острота зрения с коррекцией в исследуемых группах до и после операции

пациенты с нормальным уровнем ВГД до операции ($n = 130$), 2-я группа – пациенты с пограничным значением ВГД до операции (уровень ВГД 21–27 мм рт. ст. без признаков нейрооптикопатии) ($n = 87$), 3-я группа – пациенты с неоперированной первичной открытоугольной 1 А глаукомой (на гипотензивном режиме до и после операции 1–2 препаратами) ($n = 41$). У всех пациентов определялась стадия ПЭС по классификации А.П. Нестерова [4]. ПЭС 1 стадии наблюдался в 1-й группе в 69 (53 %) случаях, во 2-й группе – в 54 (62 %) случаях, в 3-й группе – в 21 (61 %) случае. Частота встречаемости ПЭС 2 стадии соответственно составила 61 (47 %), 33 (38 %) и 16 (39 %) случаев.

Группы были однородными по степени плотности ядра хрусталика [6] и толщине хрусталика. Плотность ядра и толщина хрусталика были наибольшими во 2-й группе пациентов. Острота зрения (ОЗ) с коррекцией до операции в 1-й группе составила $0,3 \pm 0,09$, а во 2-й и 3-й – соответственно $0,27 \pm 0,08$ и $0,33 \pm 0,08$ (рис. 1). Исходный уровень ВГД до операции у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп составил соответственно $16,46 \pm 2,30$, $22,38 \pm 2,33$ и $19,18 \pm 2,94$ мм рт. ст. (рис. 2, табл. 1).

Всем пациентам проводили неосложненную ФЭК + ИОЛ по стандартной технологии. У пациентов 3-й группы коэффициент капельного режима (среднее количество используемых гипо-

тензивных препаратов в группе) до операции составил 1,44. Транзиторная офтальмогипертензия, отмеченная у пациентов в первый день после операции, купировалась однократным назначением гипотензивных капель (β -блокатор и ингибитор карбоангидразы).

Исследования проводились в первый день после ФЭК + ИОЛ, через три недели, через три и шесть месяцев после операции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные улучшения ОЗ с коррекцией в первый день после операции в исследуемых группах были относительно однородными и оставались таковыми во все сроки наблюдения: в 1-й, 2-й и 3-й группах она составила соответственно $0,69 \pm 0,11$, $0,67 \pm 0,09$ и $0,74 \pm 0,08$ (см. рис. 1).

В первый день после операции уровень ВГД наиболее значительно снизился по сравнению

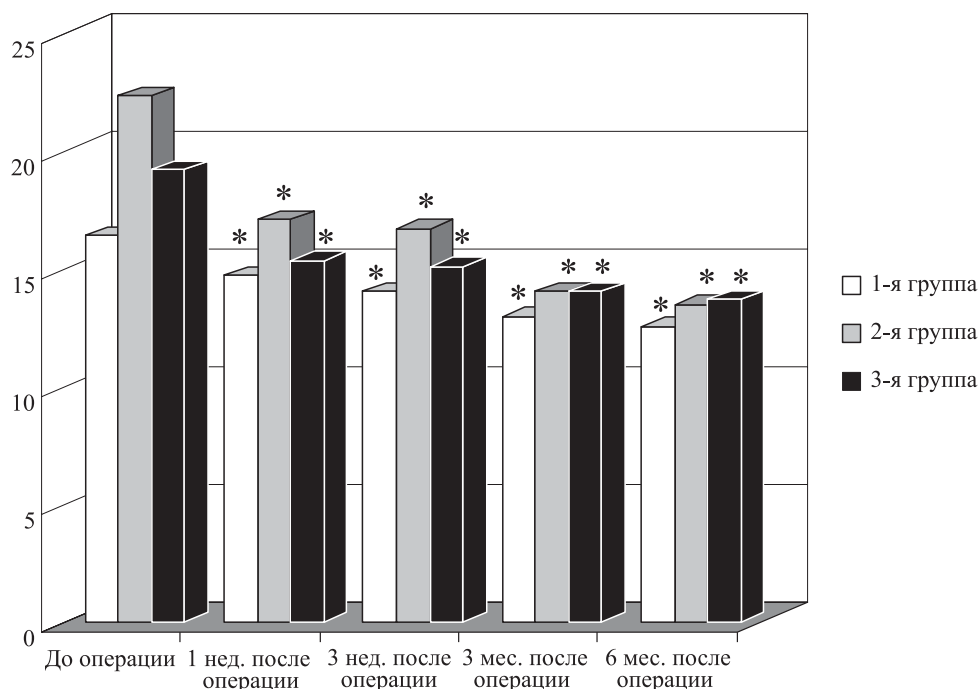


Рис. 2. Динамика уровня ВГД (мм рт. ст.) в исследуемых группах до и после операции. Здесь и в табл. 3 * – отличие от величины соответствующего показателя до операции статистически значимо при $p < 0,05$

с исходным во 2-й группе пациентов ($p < 0,05$) (см. рис. 2, табл. 2). Транзиторная гипертензия (до 30 мм рт. ст.) выявлена у 4 пациентов (3,07 % случаев) 1-й группы, 5 пациентов (5,70 % случаев) 2-й группы и 4 пациентов (9,75 % случаев) 3-й группы.

Через три недели после операции во всех исследуемых группах отмечена дальнейшая тенденция к снижению уровня ВГД после операции (см. рис. 2, табл. 2). В одном случае (0,76 %) 1-й группы и в 9 (10,34 %) случаях 2-й группы на 3-й неделе наблюдения после операции развилась

временная офтальмогипертензия, которая продолжалась в течение 2–3 недель (ВГД варьировало в пределах 25–32 мм рт. ст.). В шести случаях (5,5 %) потребовалось назначение гипотензивной терапии одним или двумя препаратами, после чего давление нормализовалось. В остальных трех случаях уровень ВГД в течение двух недель нормализовался без назначения дополнительной терапии.

Через три месяца после операции во 2-й группе уровень ВГД снизился по сравнению с исходным также несколько более существенно, чем у

Таблица 1

Динамика ВГД (мм рт. ст.) в исследуемых группах с начальными и развитыми стадиями ПЭС до и после операции ФЭК + ИОЛ, $M \pm t$

| Группа пациентов | До операции | Через 1 день после операции | Через 3 нед. после операции | Через 3 мес. после операции | Через 6 мес. после операции |
|-----------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1-я группа (n = 130) | | | | | |
| ПЭС 1 стадии (n = 69) | 16,41 ± 2,03 | 14,40 ± 4,68 | 14,00 ± 2,20 | 12,93 ± 2,23 | 12,51 ± 2,07 |
| ПЭС 2 стадии (n = 61) | 16,48 ± 2,22 | 14,70 ± 8,20 | 14,10 ± 2,30 | 12,99 ± 2,60 | 12,56 ± 2,10 |
| 2-я группа (n = 87) | | | | | |
| ПЭС 1 стадии (n = 54) | 21,35 ± 2,26 | 16,88 ± 4,18 | 16,60 ± 4,59 | 14,02 ± 3,34 | 13,47 ± 2,10 |
| ПЭС 2 стадии (n = 33) | 23,53 ± 2,10 | 18,07 ± 3,32 | 17,50 ± 2,56 | 14,27 ± 3,86 | 13,61 ± 2,02 |
| 3-я группа (n = 41) | | | | | |
| ПЭС 1 стадии (n = 25) | 19,16 ± 2,40 | 15,32 ± 4,41 | 15,03 ± 3,30 | 14,01 ± 2,99 | 13,67 ± 2,20 |
| ПЭС 2 стадии (n = 16) | 19,21 ± 2,30 | 15,52 ± 4,18 | 15,20 ± 5,30 | 14,03 ± 3,47 | 13,71 ± 2,56 |

Таблица 2

Динамика уровня ВГД в исследуемых группах с начальными и развитыми стадиями ПЭС после операции ФЭК + ИОЛ в зависимости его исходного уровня, мм рт. ст. (%)

| Группа пациентов | $\Delta ВГД_{1д}$ | $\Delta ВГД_{3н}$ | $\Delta ВГД_{3м}$ | $\Delta ВГД_{6м}$ |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1-я группа (n = 130) | -1,75 (-10,63) | -2,44 (-14,82) | -3,51 (-21,32) | -3,92 (-23,81) |
| ПЭС 1 стадии (n = 69) | -2,01 (-12,24) | -2,41 (-14,68) | -3,48 (-21,20) | -3,91 (-23,82) |
| ПЭС 2 стадии (n = 61) | -1,78 (-10,80) | -2,38 (-14,44) | -3,49 (-21,17) | -3,92 (-23,78) |
| 2-я группа (n = 87) | -5,31 (-23,70) | -5,68 (-25,37) | -8,35 (-37,31) | -8,92 (-39,85) |
| ПЭС 1 стадии (n = 54) | -4,47 (-20,93) | -4,75 (-22,24) | -7,83 (-34,33) | -7,88 (-36,90) |
| ПЭС 2 стадии (n = 33) | -5,46 (-23,20) | -6,03 (-25,62) | -9,26 (-39,35) | -9,92 (-42,15) |
| 3-я группа (n = 41) | -3,84 (-20,02) | -4,11 (-21,42) | -5,16 (-26,90) | -5,50 (-28,67) |
| ПЭС 1 стадии (n = 25) | -3,84 (-20,04) | -4,13 (-21,55) | -5,15 (-26,87) | -5,49 (-28,65) |
| ПЭС 2 стадии (n = 16) | -3,69 (-19,20) | 4,01 (-20,87) | -5,18 (-26,96) | -5,49 (-28,57) |

Примечание. $\Delta ВГД_x = ВГД_x - ВГД_0$, где $ВГД_x$ – среднее арифметическое значение уровня ВГД в определенный срок после операции, $ВГД_0$ – среднее арифметическое значение уровня ВГД до операции, 1д – 1 день после операции, 3н – 3 недели после операции, 3м – 3 месяца после операции, 6м – 6 месяцев после операции.

Таблица 3

Динамика изменения показателей тонографии в исследуемых группах с начальными и развитыми стадиями ПЭС до и после операции ФЭК + ИОЛ, $M \pm t$

| Группа пациентов | До операции | Через 3 нед. после операции | Через 3 мес. после операции | Через 6 мес. после операции |
|--|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Коэффициент легкости оттока C , $мм^2/(мин \times мм \text{ рт. ст.})$ | | | | |
| 1-я группа | $0,19 \pm 0,01$ | $0,24 \pm 0,02$ | $0,28 \pm 0,02$ | $0,31 \pm 0,01$ |
| 2-я группа | $0,26 \pm 0,02$ | $0,21 \pm 0,01$ | $0,27 \pm 0,01$ | $0,35 \pm 0,02$ |
| 3-я группа | $0,13 \pm 0,01$ | $0,16 \pm 0,01$ | $0,20 \pm 0,02$ | $0,26 \pm 0,01$ |
| Продукция водянистой влаги F , $мм^3/мин$ | | | | |
| 1-я группа | $1,43 \pm 0,12$ | $1,96 \pm 0,18$ | $1,83 \pm 0,14$ | $1,37 \pm 0,13$ |
| 2-я группа | $1,26 \pm 0,28$ | $2,00 \pm 0,15^*$ | $1,90 \pm 0,14$ | $1,29 \pm 0,15$ |
| 3-я группа | $1,67 \pm 0,12$ | $1,80 \pm 0,13$ | $0,45 \pm 0,20^*$ | $1,33 \pm 0,11$ |

пациентов 1-й и 3-й групп (см. рис. 2, табл. 2). У 8 пациентов (19,5 %) 3-й группы в связи с выраженным снижением офтальмотонуса после ФЭК + ИОЛ было принято решение уменьшить капельный режим и перейти на монотерапию. Коэффициент капельного режима в 3-й группе через 6 месяцев после операции составил 1,29.

На шестом месяце наблюдения гипотензивный эффект сохранился во всех исследуемых группах, но был наиболее выраженным во 2-й группе ($p < 0,05$) (см. рис. 2, табл. 2).

Во всех группах после ФЭК + ИОЛ отмечали тенденцию к постепенному снижению P_0 , а коэффициент легкости оттока (C) увеличивался во всех последующих измерениях. К 3 месяцу после ФЭК + ИОЛ для пациентов 3-й группы было характерно резкое снижение продукции водянистой влаги (F) – почти в 3 раза по сравнению с величиной показателя до операции ($p < 0,05$). К шестому месяцу данный показатель незначительно увеличился (табл. 3).

Нужно отметить, что исходный уровень ВГД у пациентов 2-й группы с ПЭС 2 стадии несколько превышал аналогичный параметр у пациентов с ПЭС 1 стадии. Во всех последующих измерениях уровень ВГД у пациентов ПЭС 2 стадии снижался более значительно, чем у пациентов ПЭС 1 стадии ($p > 0,05$) (см. табл. 2).

С целью определения предположительной причины гипотензивного эффекта ФЭК + ИОЛ проведен многофакторный корреляционный анализ между различными параметрами глаза и уровнем ВГД в различные сроки после операции. Во всех исследуемых группах была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ВГД до операции и толщиной хрусталика ($r = 0,39, p < 0,05$). Во 2-й группе была получена обратная сильная корреляционная связь между снижением уровня ВГД через 6 мес. после ФЭК + ИОЛ и толщиной хрусталика до операции ($r = -0,51, p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех исследуемых группах через 6 месяцев после ФЭК + ИОЛ выявлена тенденция к снижению ВГД относительно его дооперационного уровня (см. табл. 1), полученные данные согласуются с мнением других авторов [16]. В единичных случаях у пациентов 1-й и 2-й групп (0,03 % случаев) наблюдали временный подъем уровня ВГД на 3-й неделе после операции, что не отмечалось другими исследователями [9]. В отдаленном послеоперационном периоде статистически значимый гипотензивный эффект после ФЭК + ИОЛ выявлен во 2-й группе пациентов (см. рис. 2).

В нашем исследовании офтальмогипертензия в ранние сроки после операции несколько чаще (на 4,05 % случаев) встречалась у пациентов с осложненной катарактой и начальной стадией открытоугольной глаукомы на фоне ПЭС, чем в группе больных с осложненной катарактой с нормальным давлением и офтальмогипертензией на фоне ПЭС. В исследовании P. Fogagnolo и соавт. в первые сутки после ФЭК + ИОЛ в аналогичных группах пациентов обнаружили, что у больных с глаукомой офтальмогипертензия наблюдается на 20 % случаев чаще, но полученный результат не был статистически достоверен [7].

Ряд авторов отмечают, что у пациентов с катарактой и открытоугольной глаукомой с повышенным до операции тономом после ФЭК + ИОЛ наблюдается наиболее выраженный гипотензивный эффект [5, 8]. В нашем исследовании у пациентов 2-й группы с пограничным значением ВГД его величина уменьшилась более существенно, чем у пациентов 3-й группы с глаукомой. По нашему мнению, это связано с тем, что пациенты 3-й группы находились на гипотензивном режиме, который позволял обеспечить нормальный уровень ВГД.

У пациентов 2-й группы с различными стадиями ПЭС отмечалось недостоверное различие показателей уровня ВГД во всех измерениях (см. табл. 1).

Коэффициент легкости оттока (C) указывает на улучшение оттока водянистой влаги через дренажные пути во всех сроках наблюдения. В аналогичных работах в литературе также отмечена подобная тенденция к снижению P_0 и увеличению C через 6 мес. после операции [3]. У пациентов 3-й группы отмечено статистически значимое снижение продукции (F) водянистой влаги к 3-му месяцу после операции, что может объясняться повреждающим воздействием ультразвуковых волн на цилиарные отростки у пациентов с глаукомой, с дальнейшим возвращением к нормальным значениям [3].

Некоторые авторы указывают на возможность уменьшения количества и/или дозы препаратов после ФЭК + ИОЛ более чем у 50 % пациентов с осложненной катарактой и открытоугольной глаукомой на фоне ПЭС [5], другие же не наблюдают достоверной разницы в гипотензивном режиме [9]. По результатам собственных исследований мы сочли возможным уменьшение медикаментозного капельного режима (его коэффициент изменился с 1,44 до 1,29) у 8 (19,5 %) больных 3-й группы. Эти пациенты находятся под постоянным наблюдением.

Обнаруженная нами корреляция между анатомическими параметрами глаза и уровнем ВГД до операции и снижением уровня ВГД через 6 мес. после ФЭК + ИОЛ косвенно говорит в пользу влияния данного фактора на гипотензивный эффект ФЭК + ИОЛ, заключающегося в изменении взаиморасположения структур переднего отрезка глаза после операции (увеличение глубины передней камеры и степени открытия ее угла) [3, 9].

ВЫВОДЫ

Во всех исследуемых группах в сроке наблюдения до 6 мес. после проведения ФЭК + ИОЛ отмечено снижение уровня ВГД ($p < 0,05$).

Наиболее выраженный гипотензивный эффект после ФЭК + ИОЛ (статистически значимое снижение на 39,85 %) выявлен в группе пациентов с осложненной катарактой и офтальмогипертензией на фоне ПЭС.

Выявлена прямая корреляционная связь между исходным уровнем ВГД до операции и толщиной хрусталика и обратная корреляционная связь между снижением уровня ВГД через 6 мес. после ФЭК + ИОЛ и толщиной хрусталика до операции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова В.В., Франковска-Герляк М.З., Чубарь В.С., Брижак П.Е. Влияние факоэмульсификации катаракты на уровень внутриглазного давления в раннем послеоперационном периоде у пациентов с начальной стадией открытоугольной глаукомы на фоне псевдоэксфолиативного синдрома // Практич. мед. 2013. (1–3). 23–27.
2. Кроль Д.С. Псевдоэксфолиативный синдром и эксфолиативная глаукома: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Куйбышев, 1969.
3. Малюгин Б.Э. Медико-технологическая система хирургической реабилитации пациентов с катарактой на основе ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.

4. Нестеров А.П. Глаукома. М.: МИА, 2008. 360 с.
5. Расин О.Г., Савченко А.В., Литвиненко О.А., Живоглазова Е.П. Гипотензивный эффект факоэмульсификации катаракты у больных с некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой // Таврич. медико-биол. вестн. 2012. (2). 191–194.
6. Buratto L. Хирургия катаракты – переход от экстракапсулярной экстракции катаракты к факоэмульсификации. М.: Fabiano Editore, 1999. 474 с.
7. Fogagnolo P., Centofanti M., Figus M. Short-term changes in intraocular pressure after phacoemulsification in glaucoma patients // Ophthalmologica. 2012. 228. (3). 154–158.
8. Guan H., Mick A., Porco T., Dolan B.J. Preoperative factors associated with IOP reduction after cataract surgery // Optom. Vis. Sci. 2013. 90. (2). 179–184.
9. Kim M., Park K.H., Kim T.W., Kim D.M. Anterior chamber configuration changes after cataract surgery in eyes with glaucoma // Korean J. Ophthalmol. 2012. 26. (2). 97–103.
10. Mansberger S.L., Gordon M.O., Jampel H. et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study // Ophthalmology. 2012. 119. (9). 1826–1831.
11. Mansberger S.L., Gordon M.O., Jampel H. et al. Phacoemulsification and intraocular lens implantation in eyes with open-angle glaucoma // Acta Ophthalmol. Scand. 2001. 79. (3). 313–316.
12. Poley B.J., Lindstrom R.L., Samuelson T.W., Schulze R.Jr. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma // J. Cataract Refract. Surg. 2009. 35. (11). 1946–1951.
13. Rao A. Diurnal curve after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome and cataract // Semin. Ophthalmol. 2012. 27. (2). 1–5.
14. Sarda V., Rohart C., Fajnkuchen F. et al. Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: comparative study with a control population // J. Fr. Ophthalmol. 2010. 33. (5). 319–326.
15. Shingleton B.J., Heltzer J., O'Donoghue M.W. Outcomes of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome // J. Cataract Refract. Surg. 2003. 29. (6). 1080–1086.
16. Shingleton B.J., Nguyen B.K., Eagan E.F. et al. Outcomes of phacoemulsification in fellow eyes of patients with unilateral pseudoexfoliation: single-surgeon series // J. Cataract Refract. Surg. 2008. 34. (2). 274–279.
17. Shingleton B.J., Laul A., Nagao K. et al. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single-surgeon series // J. Cataract Refract. Surg. 2008. 34. (11). 1834–1841.
18. Sufi A.R., Singh T., Mufti A.A., Rather M.H. Outcome of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome in Kashmir // BMC Ophthalmol. 2012. 6. 12–13.

EFFECT OF CATARACT SURGERY ON INTRAOCULAR PRESSURE IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME

**Boris Eduardovich MALYUGIN, Viktoria Veniaminovna AGAFONOVA,
Malgozhata Zbignevna FRANKOVSKA-GERLYAK, Veronika Stanislavovna CHUBAR,
Natalia Budaevna KHALUDOROVA**

*The S. Fedorov Eye Microsurgery of Minzdrav of Russia
127486, 127486, Moscow, Beskudnikovsky Boulevard, 59a*

MATERIAL AND METHODS. The study was conducted on 258 eyes of 138 patients with cataract and PEX. All patients with cataract and PEX were divided into three study groups: Group 1 with normal IOP before surgery; Group 2 with borderline IOP before surgery (IOP 21–27 mm Hg), Group 3 was comprised of patients with primary open angle glaucoma treated solely with anti-hypertensive drugs. Patients were followed up for 6 months. **RESULTS.** Six months after cataract surgery the most pronounced hypotensive effect was observed in Group 2 and averaged 8.95 mm Hg (Δ IOP 39.85 %) ($p < 0.05$). In Group 1 and Group 3 the decrease in IOP was 5.16 (Δ IOP 6.9 %) and 5.5 (Δ IOP 28.67 %) respectively. **CONCLUSION.** The strong tendency to reduction of IOP post- surgery in all groups was revealed in patients with cataract and PEX six months after surgery. The most pronounced hypotensive effect was observed in patients with cataract and PEX and borderline IOP prior to surgery, Δ average IOP was 39.85 % ($p < 0.05$).

Key words: phacoemulsification, intraocular pressure, pseudoexfoliation syndrome.

Malyugin B.E. – doctor of medical sciences, professor, deputy general director for science

Agafonova V.V. – doctor of medical sciences

Frankovska-Gerlyak M.Z. – candidate of medical sciences, ophthalmologist, researcher of department for surgery and intraocular lens correction

*Chubar V.S. – ophthalmologist, postgraduate student of department for surgery and intraocular lens correction,
e-mail: tius87@mail.ru*

Khaludorova N.B. – ophthalmologist, postgraduate student of department for surgery and intraocular lens correction

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ БИОПСИИ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОБРАЗОВАНИЯМИ В ЛЕГКИХ, ПЛЕВРЕ, ГРУДНОЙ СТЕНКЕ

Александр Сергеевич КУДРЯВЦЕВ¹, Ольга Юрьевна АНИКЕЕВА^{1,2},
Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН^{1,2,3}, Евгений Сергеевич ПОЛОВНИКОВ^{1,2},
Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ^{2,3}

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, корп. 1

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – оценка эффективности трансторакальной пункционной биопсии при опухолях грудной стенки, легкого, плевры, средостения. Трансторакальная пункционная биопсия под контролем компьютерной томографии выполнена у 64 пациентов (44 мужчины и 20 женщин) в условиях местной анестезии, во всех наблюдениях получен материал для патоморфологического исследования. Диагноз верифицирован у 61 пациента. Осложнения возникли у 7 больных и не носили жизнеугрожающего характера. После уточнения диагноза оперированы 24 пациента.

Ключевые слова: опухоль легкого, опухоль плевры, опухоль грудной стенки, трансторакальная биопсия, диагностика опухолей грудной клетки.

Одними из важных задач современной медицины являются ранняя диагностика, эффективное и адекватное лечение заболеваний легких. Проведение качественной дифференциальной диагностики на основе только клинических данных, особенно на начальной стадии развития заболевания, весьма затруднительно и практически невыполнимо [1, 5, 10, 11]. Очаговые периферические образования легких обнаруживаются в 19–25 % случаев при патологических изменениях [7]. При периферическом расположении образования в легком основные методы диагностики не позволяют уточнить диагноз. Получить истинную морфологическую картину процесса в легких путем исследования мокроты, промывных вод бронхов,

материала, полученного в результате бронхобиопсии, зачастую не удается [15]. Каждый из этих методов имеет ограниченные возможности, что приводит к их последовательному применению и увеличивает длительность обследования больного [4, 12–14].

Хирургические методы диагностики, такие как торакотомия, торакоскопия или трансторакальная биопсия, позволяют верифицировать диагноз. При этом трансторакальная биопсия наименее инвазивна и дает возможность получить материал для гистологического, цитологического, бактериологического и других исследований, тем самым позволяя установить правильный морфологический диагноз [2, 8, 9]. Данный метод диа-

Кудрявцев А.С. – торакальный хирург отделения радиотерапии, e-mail: kydas@mail.ru

Аникеева О.Ю. – к.м.н., зав. отделением радиотерапии, ассистент кафедры онкологии лечебного факультета, e-mail: o_anikeeva@nrcr.ru

Дробязгин Е.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, торакальный хирург, эндоскопист отделения торакальной хирургии, ведущий научный сотрудник центра онкологии и радиохимики, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Половников Е.С. – к.м.н., рук. центра онкологии и радиохимики, ассистент кафедры онкологии лечебного факультета, e-mail: e_polovnikov@nrcr.ru

Чикинев Ю.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, торакальный хирург отделения торакальной хирургии, e-mail: chikinev@inbox.ru

гностики патологии легких, предложенный еще в 1912 г., не получил широкого распространения и выполняется в основном в специализированных клиниках и институтах [1]. Использование трансторакальной биопсии является приоритетным, поскольку методика малоинвазивна, сокращает сроки госпитализации больных на этапе диагностики в стационаре [1, 4, 9, 11]. Причина ее недостаточного использования в клиниках заключается в высоком риске и частоте развития осложнений при использовании стандартных способов наведения иглы и собственно биопсии [3, 6, 16, 17].

Цель исследования – оценка эффективности результатов трансторакальной биопсии легкого, плевры и грудной стенки при опухолевых поражениях под контролем компьютерной томографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января 2012 г. по июнь 2014 г. в отделениях радиотерапии и онкологии Новосибирского НИИ патологии кровообращения, на базе кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета и в отделении торакальной хирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы находилось на лечении и обследовании 64 пациента с очаговыми поражениями легких, опухолями плевры и грудной стенки (44 мужчины и 20 женщин в возрасте от 32 до 83 лет). Все пациенты поступили в стационар для верификации диагноза при наличии округлого образования в легочной ткани, прилежащего или близко расположенного к грудной стенке, опухоли грудной стенки, средостения.

У всех пациентов обследование включало в себя сбор анамнеза, изучение жалоб, физикальное обследование, общеклинические исследования,

рентгенографию и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки. У большинства больных (52 человека, 81,25 %) каких-либо специфических симптомов, характерных для поражения легких и средостения, не выявлено, у 12 человек (18,75 %) имелись признаки хронического бронхита. Распределение пациентов по локализации образований представлено в табл. 1. Размер новообразований составил от 9 до 55 мм, распределение пациентов в зависимости от размеров новообразований представлено в табл. 2.

Абсолютными противопоказаниями к пункции были единственное легкое, нарушение системы гемостаза, легочно-сердечная недостаточность III степени, застойные явления в легких и гипертензия в малом круге кровообращения при выраженных митральных пороках сердца.

Во всех случаях пункция проводилась стационарно под МСКТ-контролем. Забор материала осуществлялся в двух вариантах. Перед началом процедуры проводилась топографическая разметка на МСКТ-сканере Toshiba Aquilion LB (Япония), наиболее оптимального для проведения малоинвазивных мероприятий за счет более широкого, чем у большинства диагностических сканеров, окна гентри (90 см). Сканирование выполнялось на свободном дыхании, толщина среза до 3 мм. Определялась топография опухоли, оптимальное место интервенции пункционной иглы для безопасного и информативного забора диагностического материала. После обработки места пункции антисептиком проводилась местная анестезия кожи в месте пункции. Врач-рентгенологом определялись угол оптимального вхождения иглы и глубина залегания опухоли от кожи до центра и периферии опухоли. Для проведения биопсии использовалась игла для биопсии легкого FRANSEEN (Cook Medical, США) размером 18–22 G длиной 15–20 см. После интервенции

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации образований

| Локализация | | n | % |
|---------------------|--------------|----|------|
| Правое легкое | Верхняя доля | 9 | 14,1 |
| | Средняя доля | 3 | 4,75 |
| | Нижняя доля | 15 | 23,4 |
| Левое легкое | Верхняя доля | 13 | 20,3 |
| | Нижняя доля | 12 | 18,7 |
| Плевральная полость | Справа | 3 | 4,75 |
| | Слева | 2 | 3,15 |
| Средостение | Заднее | 2 | 3,15 |
| | Переднее | 5 | 7,8 |

Таблица 2

Размеры новообразований в легких и плевральной полости

| Размер новообразования, мм | n | % |
|----------------------------|----|------|
| Менее 10 | 4 | 6,3 |
| 11–20 | 15 | 23,4 |
| 21–30 | 29 | 45,3 |
| 31–40 | 7 | 10,9 |
| 41–50 | 5 | 7,8 |
| Более 50 | 4 | 6,3 |

иглы ее ход контролировался сканированием области биопсии, при достижении области интереса проводился забор материала. Полученный материал отправлялся на патоморфологическое или цитологическое исследование. После окончания манипуляции выполнялось контрольное МСКТ-сканирование для исключения пневмоторакса и паренхиматозного легочного кровотечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под положительным результатом пункционной биопсии мы понимали получение при пункции материала, который позволил бы установить диагноз. Во всех случаях удалось получить достаточное количество материала, но у трех пациентов при гистологическом исследовании материала верифицировать патологическое состояние не удалось. Результаты цитологического исследования полученного материала представлены в табл. 3.

В процессе проведения вмешательства у семи пациентов возникли осложнения: пневмоторакс (пять человек, 7,8 %), гемоторакс (один человек, 1,6 %) и кровохарканье один человек, 1,6 %). Наименьшее количество осложнений (1) было при размере образований более 2 см. При возникновении пневмоторакса в трех случаях проводилось дренирование плевральной полости с последующей вакуум-аспирацией. У двух пациентов пневмоторакс был апикальным, что не требовало дренирования плевральной полости. Поскольку размеры дефекта легочной ткани были

небольшими, сброс воздуха из плевральной полости прекращался в течение первых суток после выполнения дренирования, что подтверждалось рентгенографией органов грудной клетки, по которой легкие были расправлены. Дренажи удалялись на 2-е сутки после дренирования. Кровохарканье, возникшее после проведения пункции, носило незначительный характер и купировалось в течение суток. Для его купирования пациентам проводилась гемостатическая терапия. Гемоторакс был разрешен при пункции плевральной полости. При повторном рентгеновском контроле рецидива не отмечено.

После уточнения диагноза оперированы 24 пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансторакальная пункция образований легких, грудной стенки и плевры под контролем МСКТ играет важную роль в определении дальнейшей тактики лечения пациентов. Несложная техника выполнения вмешательств, умеренные затраты специалистов, малое число осложнений и небольшая длительность госпитализации в стационаре позволяют более широко использовать данный метод в клинической практике общих торакальных и онкологических отделений. Полученный морфологический материал позволяет выработать тактику дальнейшего лечения, не прибегая к «открытым» или торакоскопическим вмешательствам у большого числа пациентов. Применение трансторакальной биопсии под контролем МСКТ позволило верифицировать диагноз у большинства пациентов (95,3 %). Возникшие осложнения не носили характер тяжелых и не требовали оперативного вмешательства.

Таблица 3

Результаты цитологического исследования трансторакальных пункций

| Результат цитологического исследования | n | % |
|---|----|------|
| Плоскоклеточный рак легкого | 11 | 17,2 |
| Аденокарцинома легкого | 27 | 42,2 |
| Мезотелиома плевры | 3 | 4,75 |
| Тимома типа В | 4 | 6,3 |
| Лимфогранулематозная тимома | 1 | 1,6 |
| Воспалительная миофибробластическая опухоль средостения | 1 | 1,6 |
| Остеобластокластома | 2 | 3,15 |
| Туберкулома легкого | 2 | 3,15 |
| Метастаз рака толстой кишки | 3 | 4,75 |
| Абсцесс легкого | 1 | 1,6 |
| Послевоспалительный легочный фиброз | 3 | 4,75 |
| Саркоидоз | 2 | 3,15 |
| Лимфома | 1 | 1,6 |
| Верификации нет | 3 | 4,75 |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Шолохов В.Н., Сенькин Ю.Г. Оценка метода игольной биопсии под контролем УЗИ при новообразованиях грудной полости и грудной клетки // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. (3). 291.
2. Ищенко Б.И. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. Руководство для врачей. СПб., 2001. 224 с.
3. Нефедов А.В., Золотарев Д.В., Кузьмин О.В. Трансторакальная пункционная биопсия в диагностике туберкулеза легких // Мат. VII Рос. съезда фтизиатров. М., 2003. 124.
4. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Поддубный В.В. Крупноклеточный рак легкого // Рос. онкол. журн. 2006. (1). 53–56.
5. Харченко В.П., Кугельмас М.К., Ингберман Я.Х. и др. Чрескожная пункция под ультразвуковым контролем с экспресс-цитологией в уточнен-

ной диагностике опухолей // Вестн. рентгенологии и радиологии. 1990. (5–6). 161.

6. Шайн А.А. Опухоли грудной клетки. Тюмень: Поиск, 2001. 320 с.

7. Brandman S., Ko J.P. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography // J. Thorac. Imaging. 2011. 26. (2). 90–105.

8. Chakrabarti B., Earis J.E., Pandey R. et al. Risk assessment of pneumothorax and pulmonary haemorrhage complicating percutaneous co-axial cutting needle lung biopsy // Respir. Med. 2009. 103. (3). 449–455.

9. Ghaye B., Dondelinger R.F. Imaging guided thoracic interventions // Eur. Respir. J. 2001. 17. (3). 507–528.

10. Kim H.R., Kim T.H., Chung J.H. et al. The detection of peripheral lung cancer by MAGE A1-6 RT-nested PCR in bronchial washing specimens // Lung Cancer. 2009. 23. 221–222.

11. Lee Y.S., Jin G.Y., Han Y.M. et al. Computed tomography-guided transthoracic needle aspiration biopsy of intrapulmonary lesions: utility of a liquid-based cytopreparatory technique // Act. Cytol. 2008. 52. (6). 665–670.

12. MacMahon H., Austin J.H.M., Gamsu G. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans. A statement from the Fleischner Society // Radiology. 2005. 237. 395–400.

13. Mandarić D., Stojiljković D., Miletić N. et al. Preoperative procedures in diagnosis of central and peripheral lung cancer // Acta Chir. Iugosl. 2006. 53. (3). 35–39.

14. Okuma T., Matsuoka T., Yamamoto A. et al. Frequency and risk factors of various complications after computed tomography-guided radiofrequency ablation of lung tumors // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2008. 31. (1). 122–130.

15. Reddy C., Chilla D., Boltax J. Lung cancer screening: a review of available data and current guidelines // Hosp. Pract. (Minneap). 2011. 39. (4). 107–112.

16. Solli P., Spaggiari L. Indications and developments of video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer // Oncologist. 2007. 12. (10). 1205–1214.

17. Yamagami T., Kato T., Hirota T., Yoshimatsu R. et al. Pneumothorax as a complication of percutaneous radiofrequency ablation for lung neoplasms // J. Vasc. Interv. Radiol. 2006. 17. (10). 1625–1629.

APPLICATION OF TRANSTHORACIC BIOPSY TO DIAGNOSIS VERIFICATION IN PATIENTS WITH TUMORS IN LUNGS, PLEURA, CHEST WALL

**Aleksandr Sergeevich KUDRYAVTSEV¹, Olga Yur'evna ANIKEEVA^{1,2},
Evgenyi Aleksandrovich DROBYAZGIN^{1,2,3}, Evgenyi Sergeevich POLOVNIKOV^{1,2},
Yuri Vladimirovich CHIKINEV^{2,3}**

¹ *Institute of Circulation Pathology n.a. acad. EN Meshalkin of Minzdrav of Russia
630055 Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15 b. 1*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091 Novosibirsk, Krasny av., 52*

³ *Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
630087 Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130*

The objective of the study was the evaluation of transthoracic needle biopsy efficiency at tumors of the chest wall, lung, pleura, mediastinum. Materials and methods: the transthoracic needle biopsy has been carried out under control of computed tomography in 64 patients (42 men, 16 women). All procedures were performed under local anesthesia and in all cases material was obtained for pathologic study. Results: The diagnosis was verified in 61 patients (95,3%). Complications occurred in 7 patients and were not life-threatening nature. 24 patients were operated after diagnosis adjustment.

Key words: pulmonary tumor, pleural tumor, chest wall tumor, transthoracic biopsy, chest wall tumor diagnosis.

Kudryavtsev A.S. – thoracic surgeon, oncologist of department of radiotherapy, e-mail: kudas@mail.ru
Anikeeva O.Yu. – candidate of medical sciences, the head of department of radiotherapy, assistant of department of oncology, e-mail: o_anikeeva@nricp.ru

Droblyazgin E.A. – doctor of medical sciences, professor of department of hospital and children's surgery, thoracic surgeon, endoscopist of department of thoracic surgery, leading researcher of center of oncology and radiosurgery, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Polovnikov E.S. – candidate of medical sciences, head of center of oncology and radiosurgery, assistant of department of oncology, e-mail: e_polovnikov@nricp.ru

Chikinev Yu.V. – doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital and children's surgery, thoracic surgeon of department of thoracic surgery, e-mail: chikinev@inbox.ru

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ В СИБИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Галина Ильинична СИМОНОВА, Светлана Владимировна МУСТАФИНА,
Лилия Валерьевна ЩЕРБАКОВА

ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН
630078, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – оценить распространенность абдоминального ожирения (АО) в популяции г. Новосибирска 45–69 лет, изучить показатели компонентов метаболического синдрома (МС) у лиц с ожирением. Материал и методы. В период с 2003 по 2005 г. в рамках популяционного скрининга обследовано 9360 человек, в том числе 4268 мужчин (45,6 %) и 5094 женщины (54,4 %). Отклик составил 61 %. За АО по критериям NCEP ATR III (2001) принимали значения окружность талии (ОТ) ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, согласно дефинициям МС IDF (2005) – соответственно ≥ 94 см и ≥ 80 см. Результаты. В среднем величина ОТ у мужчин составила 94 см, что достоверно выше, чем у женщин (92 см). С возрастом отмечается рост средних величин ОТ, с максимальными значениями в группе ≥ 65 лет. Распространенность АО составляет 43 % (NCEP ATR III, 2001), 67 % (IDF, 2005). Частота компонентов МС в когорте с АО существенно выше, чем у лиц без АО. Заключение. Средняя величина ОТ у женщин в популяции выше рекомендованных критериев АО. Отмечается высокая распространенность АО в Новосибирске по всем критериям МС. У лиц с АО увеличена частота встречаемости компонентов МС.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, окружность талии, метаболический синдром.

Распространенность ожирения, в том числе абдоминального типа (АО), постоянно увеличивается [9, 10]. В новосибирской популяции 45–64 лет, по данным десятилетнего тренда распространенности избыточной массы тела и ожирения, с 1985–1995 по 2002–2005 гг. произошел 4%-й прирост доли лиц с избыточным весом [2, 6]. Абдоминальный тип ожирения является ключевым звеном метаболического синдрома (МС), однако в настоящее время достаточно дискуссионным является вопрос о единых показателях окружности талии (ОТ) для определения АО в различных регионах [8]. Более того, считается, что прогностическая способность различных степеней АО при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета также может быть различной, и, вероятно, границы определения АО будут различными не только у мужчин и женщин, но и у представителей различных этнических групп [8]. Поэтому в настоящее время остаются актуальными научные исследования по изучению АО в зависимости от региона, национальности и этноса.

Цель исследования – оценить распространенность АО в популяции 45–69 лет крупного промышленного центра Западной Сибири г. Новосибирска, изучить показатели компонентов МС у лиц с абдоминальным ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение нарушений углеводного обмена и метаболического синдрома в качестве дополнительного исследования проведено на популяционной выборке международного проекта HAPIEE (работа поддержана грантами фонда Wellcome Trust (064947/Z/01/Z и WT081081A1A) и Национального Института возраста США (1R01 AG23522-01)). Принципиальные исследователи – акад. РАН Ю.П. Никитин, проф. С.К. Малютина, ответственный исследователь за подпроект «метаболический синдром» – проф. Г.И. Симонова.

Новосибирск – типичный для Сибири крупный индустриальный город с населением около

Симонова Г.И. – д.м.н., проф., зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, заслуженный деятель науки РФ

Мустафина С.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний,
e-mail: svetamustafina@rambler.ru

Щербакова Л.В. – старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

1 450 000 жителей. Уровни и структура общей и сердечно-сосудистой смертности в новосибирской популяции близки к общероссийским. Избранные административные районы являются типичными для Новосибирска по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. На основе избирательных списков по таблицам случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет, проживающих в двух районах города. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН. Объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом НАРИЕЕ. Общая численность жителей двух районов всех возрастов составляет 340 000 человек, в возрасте 45–69 лет – 96 000. В период с 2003 по 2005 г. в рамках популяционного скрининга обследовано 9360 человек, в том числе 4268 мужчин (45,6 %) и 5094 женщины (54,4 %). Отклик составил 61 % от расчетного числа приглашенных [11].

Протокол исследования включал оценку социально-демографических данных, измерение артериального давления (АД), антропометрию (рост, вес, ОТ), определение биохимических показателей: содержания в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы.

Кровь брали из локтевой вены вакутейнером, в положении сидя, после 12-часового голодания. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (–70 °С). Определенные содержания ТГ, ХС ЛПВП, глюкозы в сыворотке крови проводили энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов «Bioscop» (Германия) на биохимическом анализаторе FP-901 «LabSystem» (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (моль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л) (EASD, 2005). Гипергликемию диагностировали при показателях глюкозы плазмы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л по критериям NCEP ATP III (2001) и $\geq 5,6$ ммоль/л по критериям IDF (2005), IDF и АНА/NHLBI (2009).

Измерение АД проводили трехкратно аппаратом фирмы OMRON M 5-I на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 мин между измерениями. Регистрировали среднее значение трех измерений АД. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали по дефинициям МС при уровнях систолического артериального давления ≥ 130 мм рт. ст. или диастолического артериального давления ≥ 85 мм рт. ст., а также у лиц, имеющих нормальные

значения АД на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних двух недель до настоящего обследования.

ОТ измеряли на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см. За АО по критериям NCEP ATP III (2001) принимали значения $ОТ \geq 102$ см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, согласно дефинициям МС IDF (2005) – соответственно ≥ 94 и ≥ 80 см, ВНОК – соответственно > 94 и > 80 см.

Статистическая обработка полученных результатов включала создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента (t), Пирсона (χ^2) (для нормального распределенных признаков). При наличии распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический метод – тест Манна – Уитни для двух независимых выборок. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как относительные величины (%), а также как ($M \pm SD$), где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение ОТ в популяции у мужчин составило 94 см, у женщин определены более низкие значения, $p < 0,001$ (табл. 1). Как в мужской, так и в женской популяциях с увеличением возраста отмечается статистически значимый прирост величины ОТ с достижением максимальных значений в возрасте ≥ 65 лет. Во всех возрастных группах, кроме 50–54 лет, у мужчин ОТ достоверно выше, чем у женщин (см. табл. 1).

Таблица 1

Величина ОТ у мужчин и женщин г. Новосибирска 45–69 лет в зависимости от возраста, $M \pm SD$

| Возраст, лет | Мужчины | Женщины |
|--------------|------------|---------------|
| 45–49 | 92,1 ± 0,5 | 87,8 ± 0,4* |
| 50–54 | 93,9 ± 0,4 | 90,4 ± 0,4 |
| 55–59 | 94,4 ± 0,4 | 92,6 ± 0,4** |
| 60–64 | 93,7 ± 0,4 | 93,5 ± 0,4*** |
| ≥ 65 | 95,5 ± 0,4 | 94,2 ± 0,4*** |
| 45–69 | 94,1 ± 0,2 | 91,9 ± 0,2*** |

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей мужчин: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Таблица 2

Распространенность АО у мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет по критериям NCEP ATP III, IDF и АНА/NHLBI, ВНОК, %

| Возраст, лет | NCEP ATP III (2001) | | Оба пола | IDF (2005); IDF и АНА/NHLBI (2009) | | Оба пола | ВНОК (2009) | | Оба пола |
|--------------|---------------------|---------|----------|------------------------------------|---------|----------|-------------|---------|----------|
| | Мужчины | Женщины | | Мужчины | Женщины | | Мужчины | Женщины | |
| 45–49 | 17,2 | 45,7 | 33,5*** | 41,8 | 69,2 | 57,5 | 39,4 | 66,9 | 55,2 |
| 50–54 | 23,7## | 54,6## | 40,3*** | 48,5## | 77,7### | 64,2*** | 47,0### | 76,9### | 63,1*** |
| 55–59 | 25,9## | 61,2## | 45,0** | 50,8### | 82,4### | 68,0*** | 48,4### | 80,5### | 65,8*** |
| 60–64 | 21,8## | 63,0## | 44,0 | 49,2### | 85,9### | 69,0*** | 46,7### | 84,4### | 67,1*** |
| 65–69 | 27,4## | 65,6## | 47,8 | 54,0 | 87,1### | 71,7*** | 50,8### | 85,6### | 69,4*** |
| 45–69 | 23,7 | 58,5 | 42,6 | 49,4 | 80,9 | 66,5 | 47,0 | 79,3 | 64,6 |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц в возрасте 45–49 лет: ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$.

Распространенность АО по критериям NCEP ATP III (2001) в Новосибирской популяции 45–69 лет составила 43 %, в мужской популяции она значимо ниже, чем в женской (в 2,4 раза). Как у мужчин, так и у женщин распространенность АО увеличивается с возрастом, достигая максимума в возрасте 65–69 лет (табл. 2). По данным, полученным в Чебоксарах, в кустовой выборке мужчин и женщин по критериям NCEP ATP III (2001), из которых 65 % респондентов находились в возрастном диапазоне 40–59 лет, распространенность АО у мужчин составляет 16,4 %, у женщин 27,9 % [5]. Во взрослой популяции Приволжского федерального округа АО по критериям NCEP ATP III (2001) выявлено у 65 % обследованных, что больше полученного нами результата для новосибирской популяции [7]. В Архангельске оценка распространенности АО по критериям NCEP ATP III (2001) показала его наличие у 7,5 % мужчин и 32,5 % женщин в возрастной группе 40–49 лет, в 50–59 лет – у 12,1 и 47,6 %, в 60 лет и более – у 10,6 и 49,8 % соответственно [12].

Использование критериев IDF (2005) и промежуточного консенсуса IDF и АНА/NHLBI (2009) свидетельствует о большей распространенности АО, при этом в мужской выборке она ниже в 1,6 раза, чем в женской ($p < 0,001$), и у представителей обоих полов увеличивается с возрастом (см. табл. 1). По данным С.А. Шальной с соавт., в российской национальной представительной выборке по критериям IDF (2005) отмечается рост АО с возрастом у мужчин и женщин, у последних его распространенность достигает максимума в 60 лет и превышает таковую у мужчин [4]. В Московском регионе у лиц в среднем возрасте (46 лет) АО по критериям IDF (2005) составило у мужчин 44,3 %, у женщин 24,2 % [3]. Определенная нами по критериям ВНОК

распространенность АО составляет 64,6 %, среди мужчин ниже, чем среди женщин, в 1,7 раза ($p < 0,001$), у тех и других увеличивается с возрастом (см. табл. 2).

При наличии АО (согласно критериям NCEP ATP III, 2001) распространенность всех компонентов МС значительно выше, чем у лиц без АО (табл. 3). Так, и у женщин, и у мужчин чаще наблюдаются гипертриглицеридемия (гиперТГ, в 1,3 и 2,4 раза соответственно), АГ (в 1,3 и 1,2 раза соответственно), гипергликемия (по критериям NCEP ATP III (2001) – в 3,3 и 2,4 раза, по IDF (2005), IDF и АНА/NHLBI (2009) – в 1,6 и 1,5 раза соответственно), а также снижение содержания ХС ЛПВП (гипо-ХС ЛПВП – в 2,3 и 2,5 раза соответственно). Аналогичная закономерность получена при АО по критериям IDF (2005), IDF и АНА/NHLBI (2009) и ВНОК (2009) – гиперТГ встречается в 3,5 раза чаще у женщин с АО и в 2,8 раза – у мужчин с АО, АГ – соответственно в 1,5 раза и 1,3 раза, гипергликемия $\geq 6,1$ ммоль/л – в 3,4 и 2,4 раза, гипергликемия $\geq 5,6$ ммоль/л – в 1,8 и 1,5 раза, гипо-ХС ЛПВП – в 2,8 и 2,5 раза.

У обследованных с АО как по критериям NCEP ATP III (2001), так и по критериям IDF (2005) из анализируемых компонентов МС чаще всего встречается АГ, вторым по частоте является гипергликемия $\geq 5,6$ ммоль/л (см. табл. 3). При анализе кустовой выборки военных с АО (IDF, 2005) в Санкт-Петербурге наиболее распространенным компонентом МС также была АГ (78,6 %), на втором месте находилось снижение уровня ХС ЛПВП (54,2 %); нарушения углеводного обмена встречались у 39,1 % больных АО, а гиперТГ – у 35,4 % обследованных [1].

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности АО в сибирской по-

Таблица 3

Распространенность компонентов МС у лиц 45–69 лет г. Новосибирска с АО и без АО, %

| Параметр ОТ | Гипер-ТГ | Гипо-ЛПВП | АГ | Гликемия | |
|-------------|----------|-----------|------|---------------|---------------|
| | | | | ≥ 6,1 ммоль/л | ≥ 5,6 ммоль/л |
| Женщины | | | | | |
| < 88 см | 16,6 | 11,3 | 61,6 | 11,0 | 38,5 |
| ≥ 88 см | 21,6 | 26,5 | 82,2 | 36,2 | 63,5 |
| < 80 см | 10,6 | 8,4 | 53,7 | 7,6 | 31,8 |
| ≥ 80 см | 37,5 | 23,3 | 78,9 | 26,1 | 58,7 |
| Мужчины | | | | | |
| < 102 см | 20,2 | 3,9 | 72,1 | 18,1 | 50,8 |
| ≥ 102 см | 47,8 | 9,6 | 88,4 | 43,2 | 75,2 |
| < 94 см | 14,6 | 3,1 | 67,6 | 14,3 | 45,9 |
| ≥ 94 см | 40,2 | 7,7 | 85,2 | 35,0 | 68,7 |

Примечание. Во всех случаях частота встречаемости соответствующего компонента МС у лиц без АО статистически значимо ($p < 0,0001$) меньше, чем у лиц с АО.

пуляции в сравнении с Московским регионом, Архангельском и Чебоксарами [5, 7, 12]. Достоверный прирост средних значений ОТ и частоты АО с возрастом ведет к увеличению количества лиц с МС. В когорте с АО отмечается более высокая частота компонентов МС, чем среди лиц без него. АО является модифицируемым фактором, поэтому необходимо проведение профилактических программ, направленных на коррекцию ОТ, с более раннего возраста, так как это позволит снизить количество лиц с МС и сахарным диабетом.

ВЫВОДЫ

Среднее значение ОТ в мужской популяционной выборке достоверно больше, чем в женской (94 и 92 см соответственно). С возрастом как у мужчин, так и у женщин отмечается статистически значимый рост средних величин ОТ, с максимальными значениями у лиц старше 65 лет.

Распространенность АО в сибирской популяции 45–69 лет высока и составляет 43 % по критериям NCEP ATR III (2001), 65 % по критериям ВНОК (2009) и 67 % по критериям IDF (2005), IDF и АНА/NHLBI (2009).

Распространенность компонентов МС в когорте с АО существенно выше, чем у лиц без АО. Наиболее часто при АО встречается АГ, реже всего – гипо-ЛПВП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляева О.Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011.

2. Бондарева З.Г., Малютина С.К., Никитин Ю.П. и др. Ишемическая болезнь сердца в женской популяции Новосибирска: результаты 7-летнего проспективного исследования // Кардиология. 1998. (7). 12–15.

3. Бухарова Г.П., Романцова Т.И. Распространенность избыточного веса и ожирения по выборке Московского региона // Ожирение и метаболизм. 2007. (2). 14–16.

4. Деев А.Д., Шальнова С.А. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения) // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008. (6). 60–63.

5. Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А. и др. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин // Профилактич. мед. 2010. (2). 3–8.

6. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в сибире: популяционное исследование в г. Новосибирске // Бюл. СО РАМН. 2011. (5). 100–106.

7. Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д. и др. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2010. (1). 10–14.

8. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome // Circulation. 2009. 120. 1640–1645.

9. Europe's visible epidemic // Bull. World Health Organ. 2013. 91. 549–550. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020813>

10. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2013. 127. e6–e245.

11. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study // BMC Public Health. 2006. 6. ID 255. doi 10.1186/1471-2458-6-255.

12. Sidorenkov O., Nilssen O., Brenn T. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study // BMC Public Health. 2010. 10. ID 23. doi 10.1186/1471-2458-10-23.

PREVALENCE OF ABDOMINAL OBESITY IN THE SIBERIAN POPULATION

**Galina Il'ichna SIMONOVA, Svetlana Vladimirovna MUSTAFINA,
Liliya Valeryevna SHCHERBAKOVA**

*Institute of Internal and Preventive Medicine of SB RAMS
630078, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Purpose: To estimate the prevalence of abdominal obesity (AO) among populations of 45–69 years in Novosibirsk; to study indicators of the metabolic syndrome (MS) components at people with obesity. Materials and Methods: 9360 people including 4268 men (45.6 %) and 5094 women (54.4 %) have been surveyed in the period from 2003 to 2005 in the screening population. The response rate was 61 %. The waist circumference (WC) ≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women have been considered as the AO criteria according to NCEP ATP III, 2001 and WC ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women according to the definitions of MS IDF, 2005. Results: Average value of the WC in female population was 92 cm, in the man's it is reliably less – 94 cm. The reliable growth of average sizes (WC) has been revealed with age both among men and among women with the maximum values in group of ≥ 65 years. The AO prevalence was 43 % by criteria of NCEP ATP III, 2001 and 67 % by criteria of IDF, 2005. The MS components prevalence in a cohort was significantly higher, than among people without AO. Conclusions: the WC average values among women in population was higher than recommended AO criteria. The high prevalence of AO in Novosibirsk by all criteria of MS has been revealed. The MS components prevalence was higher among people with AO.

Key words: abdominal obesity, waist circumference, metabolic syndrome.

Simonova G.I. – doctor of medical sciences, professor, honored scientist of the RF, head of laboratory of clinical population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases

Mustafina S.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of clinical population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases

Shcherbakova L.V. – senior researcher of laboratory of clinical population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ФАГОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОМИЕЛИТОМ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Елена Ивановна КУЗНЕЦОВА, Марина Владимировна ЧЕПЕЛЕВА,
Николай Михайлович КЛЮШИН, Сергей Иванович БУРНАШОВ

ФГБУ «Российский научный центр» «Восстановительная травматология и ортопедия»
им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России
640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

Проведена оценка состояния фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у 50 больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом длинных трубчатых костей. При хроническом остеомиелите, независимо от активности воспалительного процесса, отмечено усиление функционально-метаболической активности нейтрофилов, что связано с общей направленностью действий иммунных клеток – попыткой инактивации и элиминации патогена путем фагоцитоза. В период обострения хронического остеомиелита дополнительно включается альтернативный путь борьбы с инфекционными патогенами – образование нейтрофильных ловушек.

Ключевые слова: остеомиелит, фагоцитарная активность нейтрофилов, нейтрофильные ловушки.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения больных с гнойными осложнениями травм костей, в том числе хронического остеомиелита, несмотря на современные достижения медицины, остается актуальной до настоящего времени [1]. Остеомиелит – инфекционный процесс, протекающий со значительной перестройкой иммунной системы, при которой особенности взаимоотношений между микро- и макроорганизмом в силу экзогенных и эндогенных факторов складываются зачастую неблагоприятно для последнего [3]. Развитие гнойно-воспалительных осложнений травмы во многом определяется функциональным состоянием иммунной системы, в частности, уровнем фагоцитарной активности нейтрофилов крови. Нейтрофилы, благодаря наличию рецепторов к значительному числу эндогенных медиаторов, реагируют на малейшие изменения постоянства внутренней среды. Нейтрофилы традиционно относятся к иммунным клеткам «быстрого реагирования» [4]. Учитывая важную роль ней-

трофилоцитов в противоинфекционной защите, безусловно, возникает вопрос о необходимости исследования данного звена иммунитета у больных с последствиями травм, осложненных остеомиелитом.

Цель настоящей работы – оценка состояния фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови (ФАН) у больных с посттравматическим остеомиелитом (ОМ) длинных трубчатых костей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В дооперационном периоде обследовано 50 пациентов, находившихся на хирургическом лечении в клинике РНЦ «ВТО» им акад. Г.А. Илизарова в период с 2009 по 2013 г. Из них 30 больных (I группа) – со свищевой формой хронического посттравматического остеомиелита бедра ($n = 12$), голени ($n = 13$), плеча ($n = 5$); 20 пациентов (II группа) – с хроническим посттравматическим остеомиелитом бедра ($n = 10$), голени ($n = 10$) в период стойкой ремиссии (не

Кузнецова Е.И. – младший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии, e-mail: citoz@mail.ru

Чепелева М.В. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии, e-mail: Vladi_2000@hotmail.ru

Клюшин Н.М. – д.м.н., зав. лабораторией гнойной остеологии, e-mail: elenka_kgn@mail.ru

Бурнашов С.И. – врач-травматолог-ортопед, зав. отделением гнойной ортопедии № 2, e-mail: elenka_kgn@mail.ru

менее двух лет). Возраст обследованных больных находился в пределах от 35 до 55 лет, длительность заболевания варьировала от 5 до 15 лет. В качестве контрольных использовались иммунологические показатели 21 добровольца аналогичного возраста. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследования, без идентификации личности. Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак.

Применялась стандартная методика изучения фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) [5], основанная на количественном определении поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов по отношению к микробной тест-культуре (*Staphylococcus epidermidis* штамм № 9198 «НИИЭМ» СЗО РАМН). Рассчитывались следующие показатели ФАН:

1. Фагоцитарный показатель (ФП, %) – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе от общего их количества (из 100 подсчитанных клеток).

2. Фагоцитарное число (ФЧ, у. е.) – среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофилом (частное от деления общего числа поглощенных бактерий (Чп) на число клеток, вступивших в фагоцитоз (ФП)). Характеризует поглотительную способность нейтрофилов.

3. Показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) – отношение количества переваренных микробов (Чу) к общему числу поглощенных микробов (Чп), выраженное в процентах (используется для оценки переваривающей функции фагоцитов):

$$\text{ПЗФ} = \frac{\text{Чу}}{\text{Чп}} \times 100 \%$$

4. Количество активных фагоцитов (КАФ, $10^9/\text{л}$) – абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов. КАФ вычисляют исходя из абсолютного содержания лейкоцитов, процента нейтрофилов (Нф) в общем мазке крови и процента фагоцитоза (ФП):

$$\text{КАФ} = \frac{\text{ФП}}{100} \times \text{Нф} (10^9/\text{л}).$$

5. Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП, $10^9/\text{л}$) (фагоцитарная емкость крови) – количество микробов, которое могут поглотить фагоциты 1 литра крови:

$$\text{АФП} = \text{ФЧ} 30 \times \text{Нф} (10^9/\text{л}).$$

Для морфологического исследования использовали мазки крови, окраску препаратов осуществляли по Романовскому – Гимзе.

Метаболическую активность нейтрофилов оценивали в реакции восстановления нитроси-

него тетразолия (НСТ-тест) методом световой микроскопии по методу Park [5] в двух вариантах: спонтанном и стимулированном. В качестве стимулятора использовали микробную тест-культуру *Staphylococcus epidermidis* штамм № 9198 «НИИЭМ» СЗО РАМН. Лизосомальную активность нейтрофилов определяли, используя цитохимическое исследование клеток. Активность миелопероксидазы (МП) определялась по Грехему–Кнолю. Уровень лизосомальных катионных белков (КБ) цитоплазмы устанавливали в реакции с бромфеноловым синим по М.Г. Шубичу. Уровень МП и КБ выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) [5].

Для подсчета нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, %) использовали мазки крови, окрашенные по Романовскому – Гимзе. Определение количества нейтрофильных внеклеточных ловушек, содержащихся в цельной крови, проводили следующим образом. На сухое обезжиренное предметное стекло наносили каплю цельной гепаринизированной венозной крови, затем с помощью чистого шлифовального стекла распределяли кровь по поверхности предметного стекла. Мазки высушивали на воздухе, фиксировали 96%-м этиловым спиртом и окрашивали по Романовскому–Гимзе. Результаты оценивали при помощи световой микроскопии, в мазках подсчитывали процентное содержание внеклеточных ловушек от общего числа зрелых нейтрофильных гранулоцитов, исходя из 100 подсчитанных нейтрофилов [7].

Количественное определение ПЛ-8 осуществлялось методом ИФА на иммуноферментном анализаторе ВЮ-ТЕК Instruments Inc, ELx808 (США) (рег. ФС № 2006/2919 от. 26.12.2006) с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). На проведение клинических исследований получено разрешение комитета по этике ФГБУ «РНЦ» «ВТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Полученные данные обрабатывались с помощью методов непараметрической статистики с использованием U-критерия Вилкоксона и были представлены в виде медиан и интерквартильных размахов. Факторный анализ проводили с помощью программного обеспечения AtteStat. Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для построения исходной корреляционной матрицы использовали коэффициент Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал следующее: у пациентов со свищевой формой остеоми-

Таблица 1

Показатели неспецифической резистентности у больных с остеомиелитом

| Показатель | I группа | II группа | Контрольная группа |
|-------------------------|---|---|--------------------|
| НВЛ, % | 5,0⁺⁺* 4,0÷7,0 | 2,0 1,0÷2,1 | 0,75 0÷1,5 |
| ФП, % | 93,0⁺ 88,5÷94,0 | 89,0⁺ 84,5÷91,5 | 71,5 68,5÷78,0 |
| ФЧ, у.е. | 9,0⁺ 7,5÷10,3 | 8,0 7,0÷9,0 | 7,3 6,8÷8,0 |
| КАФ, 10 ⁹ /л | 3,8⁺ 2,9÷4,7 | 2,7 2,1÷4,6 | 2,3 1,8÷2,8 |
| АФП, 10 ⁹ /л | 45,0⁺* | 24,2 | 24,0 |
| | 32,8÷48,0 | 21,3÷42,5 | 20,0÷29,5 |
| ПЗФ, % | 88,0⁺ 85,0÷90,5 | 86,0⁺ 85,0÷88,0 | 73,2 69,8÷84,3 |
| НСТ-тест (спонт.), % | 7,5 5,5÷11,0 | 7,0 4,3÷15,3 | 5,5 4,3÷6,0 |
| НСТ-тест (стим.), % | 78,0⁺* | 71,0⁺ | 57,0 |
| | 70,0÷86,0 | 57,0÷79,5 | 48,0÷62,3 |
| НСТ-тест, ИС | 10,5 7,2÷13,3 | 9,8 5,3÷12,5 | 11,5 10,1÷12,0 |
| КБ (СЦК) | 2,3⁺ 2,1÷2,4 | 2,3⁺ 2,2÷2,4 | 2,0 1,9÷2,2 |
| МП (СЦК) | 2,2 1,8÷2,5 | 2,1 1,9÷2,3 | 2,0 1,9÷2,3 |
| IL-8, пг/мл | 20,6⁺* | 11,5⁺ | 3,02 |
| | 11,8÷40,0 | 5,7÷33,6 | 0,53÷9,68 |

Примечание. + – $p \leq 0,05$; ++ – $p \leq 0,01$ – относительно показателей контрольной группы; * – $p \leq 0,05$ – относительно показателей I группы.

елита количество нейтрофильных внеклеточных ловушек было достоверно выше, чем в контрольной группе и в группе пациентов с остеомиелитом в период ремиссии (табл. 1). Значения данного показателя в контроле и у больных II группы статистически значимых отличий не имели.

ФП, ПЗФ, КБ у пациентов с остеомиелитом в обеих группах превышали контрольные значения. Более высокими, чем в контроле, были ФЧ, КАФ, АФП, показатели НСТ-теста у пациентов со свищевой формой остеомиелита. Стимулированный НСТ-тест у пациентов I группы, как и во II группе, превышал значения контроля. При этом у пациентов I группы данный показатель был достоверно выше, чем во II группе. Повышенные концентрации IL-8 отмечались у пациентов в обеих исследованных группах, но наиболее высокие значения показателя были выявлены в группе со свищевой формой остеомиелита.

Итогом анализа стали матрицы факторных нагрузок (табл. 2, 3).

Все показатели группировались в ряд факторов, расположенных в порядке уменьшения их

вкладов в общую дисперсию. На основании варимаксного нормализованного вращения во II группе были выделены 4 фактора, имеющие наибольшую значимость и определяющие вариации исследуемых показателей на 76,0 %. В I группе больных иммунологические показатели группировались в 9 основных факторов, 5 из которых имели значимые для рассмотрения результаты и определяли вариации неспецифического звена иммунной системы на 86 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно мнению А.Г. Овдеенко с соавт. (2010), нейтрофилы теряют свои эффекторные функции в острой фазе огнестрельного остеомиелита и не восстанавливают их в хронической фазе. В основе этих нарушений лежит снижение энергетического обеспечения нейтрофилов [6]. О снижении показателей НСТ – теста и других показателей ФАН у пациентов с хроническим остеомиелитом свидетельствуют исследования О.В. Бердюгиной (2009) [2].

Таблица 2

Матрица факторных нагрузок показателей неспецифической резистентности у больных с остеомиелитом в период ремиссии

| Показатель | Фактор I | Фактор II | Фактор III | Фактор IV |
|-------------------------|----------|-----------|------------|-----------|
| ФЧ, у.е. | | | | 0,4 |
| КАФ, 10 ⁹ /л | 0,95 | | | |
| АФП, 10 ⁹ /л | 0,91 | | | |
| ПЗФ, % | | | 0,41 | |
| НСТ-тест (спонт.), % | | -0,91 | | |
| НСТ-тест, ИС | | 0,97 | | |
| МП (СЦК) | | | 0,8 | |
| IL-8, пг/мл | | | | 0,94 |
| % | 27,1 | 24,3 | 13 | 11,5 |

Примечание. Здесь и в табл. 3 в пустых графах коэффициенты корреляции менее 0,4.

Таблица 3

Матрица факторных нагрузок показателей неспецифической резистентности у больных со свищевой формой остеомиелита

| Показатель | Фактор I | Фактор II | Фактор III | Фактор IV | Фактор V |
|-------------------------|----------|-----------|------------|-----------|----------|
| НВЛ, % | 0,54 | | | 0,45 | 0,72 |
| ФП, % | | | 0,77 | | |
| ФЧ, у.е. | | | | | 0,83 |
| КАФ, 10 ⁹ /л | | 0,95 | | | |
| АФП, 10 ⁹ /л | | 0,93 | | | |
| ПЗФ, % | | | 0,81 | | |
| НСТ-тест (спонт.), % | 0,93 | | | | |
| МП (СЦК) | | | | 0,96 | |
| % | 30,8 | 22,0 | 14,3 | 12,30 | 6,7 |

Сведения о фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей в период ремиссии малочисленны. Согласно полученным нами данным, состояние неспецифического звена иммунитета у этой категории пациентов характеризовалось более высокими, чем в контроле, значениями ФП, ПЗФ, НСТ-стим, КБ, IL-8, что в целом свидетельствовало о напряженности иммунного ответа, увеличении количества активных фагоцитов, активации как кислородзависимых (НСТ-тест), так и кислороднезависимых (КБ) механизмов киллинга нейтрофилов. Для пациентов со свищевой формой хронического остеомиелита было характерно повышение КАФ и АФП, обусловленное сопутствующим лейкоцитозом. Значения НСТ-стимулированного, позволяющего оценить функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов, были достаточно высокими. В группе больных со свищевой формой остеомиелита было выявлено достоверное повышение количества нейтрофиль-

ных ловушек. Новая функция нейтрофильных гранулоцитов – внеклеточный захват патогенов путем формирования ими внеклеточных ловушек, представляющих собой нити ДНК с адсорбированными на них антимикробными факторами гранул нейтрофилов, была открыта сравнительно недавно – в 2004 г. Процесс формирования нейтрофилами внеклеточных ловушек является функцией, альтернативной фагоцитозу, а возможно, и более эффективной, так как количество микроорганизмов, поглощенных нейтрофилом при фагоцитозе значительно уступает числу бактерий, задерживаемых в ловушках [10]. Процесс образования нейтрофильных внеклеточных ловушек могут вызывать различные стимулы, включая IL-8, уровень которого достоверно выше, чем в контроле и в группе больных с остеомиелитом в период ремиссии.

Одним из наиболее эффективных способов изучения сложноорганизованных систем, включая систему иммунитета, является использование факторного анализа [9]. В отношении иммунной

системы главные компоненты (факторы) представляют собой совокупность патогенетических влияний, оказывающих наиболее сильное воздействие на элементы системы иммунитета. Патогенетические процессы проявляются на системном уровне как клинические состояния, поэтому одним из вариантов качественных оценок факторов могут служить связи факторов с клинико-нозологическими характеристиками пациентов [8]. С позиций факторного анализа мы попытались рассмотреть хронический посттравматический остеомиелит в период ремиссии и свищевой формы.

Фактор I, определяющий 27,1 % всех возможных состояний неспецифической резистентности у пациентов с остеомиелитом в период ремиссии, включал КАФ (активация нейтрофилов) и АФП (поглотительная функция нейтрофилов), т.е. был связан с эффекторными функциями фагоцитирующих клеток. Фактор II (24,3 % от суммы всех дисперсий) был связан с показателями, характеризующими функционально-метаболическую активность нейтрофилов и демонстрировал отрицательную корреляционную связь между НСТ-тестом и ИС – НСТ, свидетельствующую о сохранении компенсаторных механизмов кислородзависимого киллинга нейтрофилов у пациентов с остеомиелитом в период ремиссии. Фактор III оказывал влияние на МП и ПЗФ, которые находились в линейной корреляции. ПЗФ характеризует переваривающую способность нейтрофилов, которая осуществляется при помощи МП, являющейся ключевым ферментом при образовании ряда активных форм кислорода, необходимо для осуществления кислородзависимого киллинга нейтрофилов. Фактор IV показал прямую линейную зависимость между ФЧ и IL-8. Как известно, IL-8 помимо основного биологического действия, как хемоаттрактанта, способен усиливать адгезивные свойства нейтрофилов, участвуя, таким образом, в процессах поглощения микробных клеток.

У пациентов со свищевой формой остеомиелита фактор I (30,8 % от общей дисперсии) коррелировал с количеством нейтрофильных ловушек и спонтанным НСТ-тестом. Для логического пути формирования НВЛ необходимы активные формы кислорода, которые запускают потерю сегментации ядер нейтрофилов, сопровождающуюся однородным распределением хроматина [11]. Фактор II (общий вклад в общую дисперсию 22 %) объединял КАФ и АФП, фактор III (14,3 % от общей дисперсии) влиял на ФП и ПЗФ. Оба фактора были связаны с эффекторными функциями фагоцитирующих клеток. Фактор IV, охватывающий 12,3 % вклада в общую дисперсию,

влиял на количество нейтрофильных ловушек и МП. МП-фермент, хранящийся в азурофильных гранулах нейтрофила, а также в составе конденсированного хроматина нейтрофильных ловушек [12]. Фактор V (6,68 % от общей дисперсии) демонстрировал прямую линейную зависимость между нейтрофильными ловушками и ФЧ, в связи с тем, что микробная стимуляция дает толчок к образованию нейтрофильных ловушек.

Проведение факторного анализа позволило выявить иммунологические особенности, связанные с клиническими аспектами хронического остеомиелита длинных трубчатых костей. В частности, у пациентов с остеомиелитом в стадии обострения через нейтрофильные ловушки оказались связаны I, IV и V факторы (вклад в общую дисперсию 49,75 %), что подтвердило их патогенетическую значимость в элиминации патогенных микроорганизмов при данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хроническом посттравматическом остеомиелите длинных трубчатых костей, независимо от наличия свища или стойкой ремиссии гнойного процесса, наблюдается усиление функционально-метаболической активности нейтрофилов, что связано с общей направленностью действий иммунных клеток – попыткой инактивации и элиминации патогена путем фагоцитоза. При свищевой форме хронического остеомиелита дополнительно включается альтернативный путь борьбы с инфекционными агентами – образование нейтрофильных ловушек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Амирасланов Ю.А.* Современные принципы хирургического лечения хронического остеомиелита // *Инфекции в хирургии.* 2004. 2. (1). 8–13.
2. *Бердюгина О.В.* Иммунологическое прогнозирование в травматологии и ортопедии. Екатеринбург, 2009. 252 с.
3. *Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А. и др.* Хирургическое лечение остеомиелита. СПб., 2000. 288 с.
4. *Маянский А.Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск, 1989. 344 с.
5. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. М., 1987. 365 с.
6. *Овденко А.Г.* Огнестрельные ранения и огнестрельный остеомиелит конечностей. СПб., 2010. 240 с.
7. *Савочкина А.Ю.* Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, методы обнаружения, биологическая роль: дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2012.

8. Саран П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Клинические аспекты патогенетических влияний, определяющих состояние иммунной системы у пациентов с ургентной хирургической патологией // Бюл. сиб. медицины. 2011. (1). 162–167.

9. Чепелева М.В. Факторный анализ в оценке состояния клеточного иммунитета у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями длинных трубчатых костей и крупных суставов // Клин. лаб. диагностика. 2013. (11). 41–45.

10. Brinkmann V., Laube Br., Abed U. et al. Neutrophil Extracellular Traps: How to Generate and Visualize Them // J. Visualized Experim. 2010. 36. 1724–1727.

11. Ermert D., Urban C.F., Laube B. et al. Mouse neutrophil extracellular traps in microbial infections // J. Innate Immun. 2009. 1. 181–193.

12. Metzler K., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps // J. Cell Biol. 2010. 191. (3). 677–691.

FUNCTIONAL METABOLIC STATE OF NEUTROPHILE PHAGOCYTES IN PATIENTS WITH LONG TUBULAR BONE OSTEOMYELITIS

Elena Ivanovna KUZNETSOVA, Marina Vladimirovna CHEPELEVA, Nikolay Mikhailovich KLYUSHIN, Sergey Ivanovich BURNASHOV

*Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopedics n.a. acad.G.I. Ilizarov of Minzdrav of Russia
640014 Kurgan, M. Ulyanov str., 6*

The state of phagocytic activity of peripheral blood neutrophils was assessed in 50 patients with chronic posttraumatic osteomyelitis of long tubular bones. The increase of neutrophils functional metabolic activity was observed in chronic osteomyelitis regardless of the activity of the inflammation process that was associated with the overall direction effect of the immune cells – an effort of pathogen inactivation and elimination by phagocytosis. During chronic osteomyelitis exacerbation an alternative extra way of controlling infection pathogens is initiated that consists in the formation of neutrophilic traps.

Key words: osteomyelitis, neutrophile phagocytic activity, neutrophilic traps.

Kuznetsova E.I. – junior researcher of clinical laboratory of microbiology and immunology, e-mail: citoz@mail.ru

Chepeleva M.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of clinical laboratory of microbiology and immunology, e-mail: office@ilizarov.ru

Klyushin N.M. – doctor of medical sciences, head of the laboratory of pyogenic osteology and limb defect filling, e-mail: elenka_kgn@mail.ru

Burnashov S.I. – orthopaedic surgeon, head of bone infection department 2, e-mail: elenka_kgn@mail.ru

АНАЛИЗ НАЛИЧИЯ И ДОСТУПНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ К ПРИМЕНЕНИЮ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Наталья Александровна КОНЫШКО, Анна Вячеславовна КРИКОВА

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России
214004, г. Смоленск, ул. Николаева, 19–68

С целью уточнить наличие и доступность гипотензивных препаратов, рекомендованных к применению у беременных женщин, проведено аналитическое исследование нормативной документации и государственных реестров лекарственных средств России, США и ЕС. Установлено, что для лечения беременных с гипертензией легкой и средней степени тяжести целесообразно использовать следующие достаточно широко представленные на российский рынке и доступные препараты: агонисты α_2 -адренорецепторов (метилдофа, или допегит), селективные β -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол), блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, верапамил).

Ключевые слова: гипотензивные средства, беременные женщины.

Многочисленные научно обоснованные рекомендации постулируют выбор гипотензивных препаратов у различных категорий пациентов [3, 6, 7, 9]. Однако частота осложнений артериальной гипертензии, инвалидизации трудоспособного населения и их потомства достаточно высоки. Гипертония является причиной от 5 до 30 % всех смертей в мире. Последние аналитические сведения предсказывают, что показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний будут продолжать повышаться [5, 8]. Экономическими составляющими данной проблемы являются рост покупательской способности трудоспособного населения, особенно женского пола, и расширение фармацевтического рынка. Определена тенденция: с увеличением доходов населения становится выше уровень потребления лекарственных препаратов, что имеет и негативные стороны [4]. Гипертоники вынуждены потреблять на 50 % больше медицинских услуг, чем другие категории пациентов. Объем мирового рынка рецептурных препаратов увеличился на треть за последние 3 года [9]. В США на лечение артериальной гипертензии и ее осложнений выделено 23,74 млрд долларов в год, в Испании – 1,685 млрд. Около половины этих средств связаны с приобретением лекарственных препаратов [9].

В России ситуация осложняется невысокой осведомленностью пациентов об их состоянии и возможных рисках, внушительным списком безрецептурных препаратов, более низкими ком-

плаентностью и эффективностью терапии [1, 2, 4]. В связи с большим количеством представленных на современном фармацевтическом рынке гипотензивных препаратов, с одной стороны, у работников здравоохранения появилась возможность рационального подбора терапии. С другой стороны, имеется ряд факторов, препятствующих адекватным назначениям. Таким образом, одной из значимых целей современной медицины является мониторинг фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических факторов соматической патологии у различных категорий пациентов на региональном уровне.

Цель исследования – на основе анализа нормативной документации [3, 6, 7, 9, 10], Государственного реестра лекарственных средств 2012 г., государственных реестров лекарственных средств США и ЕС уточнить наличие и доступность гипотензивных препаратов, рекомендованных к применению у беременных женщин.

В настоящее время производством лекарственных средств занято свыше 600 предприятий, имеющих лицензии [1]. В Российской Федерации насчитывается 16–19 тыс. аптек и аптечных пунктов. Действуют около 2,5 тыс. оптовых фармацевтических компаний, создавших многоступенчатую и неконтролируемую посредническую сеть движения лекарственных средств от производителя до потребителя [2]. В Государственный реестр лекарственных средств включено 140 тыс. наименований лекарств [1, 2, 4]. Практически от-

Коньшко Н.А. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, e-mail: Nkonyshko@yandex.ru

Крикova А.В. – д.м.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, e-mail: anna.krikova@mail.ru

Таблица

Наличие и стоимость зарегистрированных препаратов β-адреноблокаторов в различных странах

| Международное непатентованное наименование | Фирма-производитель | Торговое название | Диапазон цен, у. е.** |
|--|--|----------------------|-----------------------|
| РФ | | | |
| Атенолол | Lupin (Индия) | Атенова | 0,27–15,00*** |
| | Фармстандарт (РФ) | Атенолол | |
| | BELUPO (Хорватия) | Атенолол Белупо | |
| | Nuscomed (Дания) | Атенолол Никомед | |
| | STADA (Германия) | Атенолол Штада | |
| | Синтез АКО (РФ) | Атенолол АКОС | |
| | Акрихин (РФ) | Атенолол Акри | |
| | Merckle (Германия) | Атенолол-ратиофарм | |
| | Оболенское фармацевтическое предприятие (РФ) | Атенолол ФПО | |
| | Torrent Pharmaceuticals (Индия) | Бетакард | |
| | Верофарм (РФ) | Веро-Атенолол | |
| | M. J. Biopharm (Индия) | Теноном | |
| | AstraZeneca (Великобритания) | Теноретик | |
| | Ircal Laboratories (Индия) | Тенорик | |
| Oxford Laboratories (Индия) | Тенорокс | | |
| Ircal Laboratories (Индия) | Теночек | | |
| Метопролол | AstraZeneca (Швеция) | Беталок | 0,70–21,24*** |
| | AstraZeneca (Швеция) | Беталок ЗОК | |
| | Zentiva (Словакия) | Вазокардин | |
| | Zentiva (Словакия) | Вазокардин ретард | |
| | Berlin Chemie (Германия) | Корвитол 100 | |
| | Berlin Chemie (Германия) | Корвитол 50 | |
| | Polpharma (Польша) | Метокард | |
| | Немофарм (Сербия) | Метопролол | |
| | Ircal Laboratories (Индия) | Метопролола тартрат | |
| | Акрихин (РФ) | Метопролол-Акри | |
| | Merckle (Германия) | Метопролол ратиофарм | |
| | MedPharma (Венгрия) | Сердол | |
| | Egis (Венгрия) | Эгилок | |
| | Egis (Венгрия) | Эгилок ретард | |
| AstraZeneca (Швеция) | Логимакс | | |
| Бисопролол | Ratiofarm (Германия) | Bisoprolol | 12,00–24,00 |
| Европа (Германия) | | | |
| Ацебутолол* | ST-Arcnaimittel (Германия) | Acebutolol | 15,00–27,00 |
| Метопролол | Polpharma (Польша) | Metoprolol | 12,00–20,00 |
| Оксспренолол* | Hinoil (Венгрия) | Oxprenolol | 8,00–14,00 |
| Азия (Израиль) | | | |
| Лабеталол | Leiras (Финляндия) | Labetalol | 4,20–12,00 |
| Метопролол | Polpharma (Польша) | Metoprolol | 12,00–20,00 |
| Пиндолол | Egis (Венгрия) | Pindolol | 17,00–59,00 |
| США | | | |
| Бисопролол | Ratiofarm (Германия) | Bisoprolol | 12,00–24,00 |
| Лабеталол | Leiras (Финляндия) | Labetalol | 4,20–12,00 |
| Метопролол | Polpharma (Польша) | Metoprolol | 12,00–20,00 |

Примечание. * – препараты, не зарегистрированные в РФ; ** – условная единица цены, 1 у. е. = 41,67 руб. (курс евро в августе 2013 г.); *** – диапазон цен представлен на основании данных о ценах на изучаемые лекарственные препараты в аптеках города Смоленска.

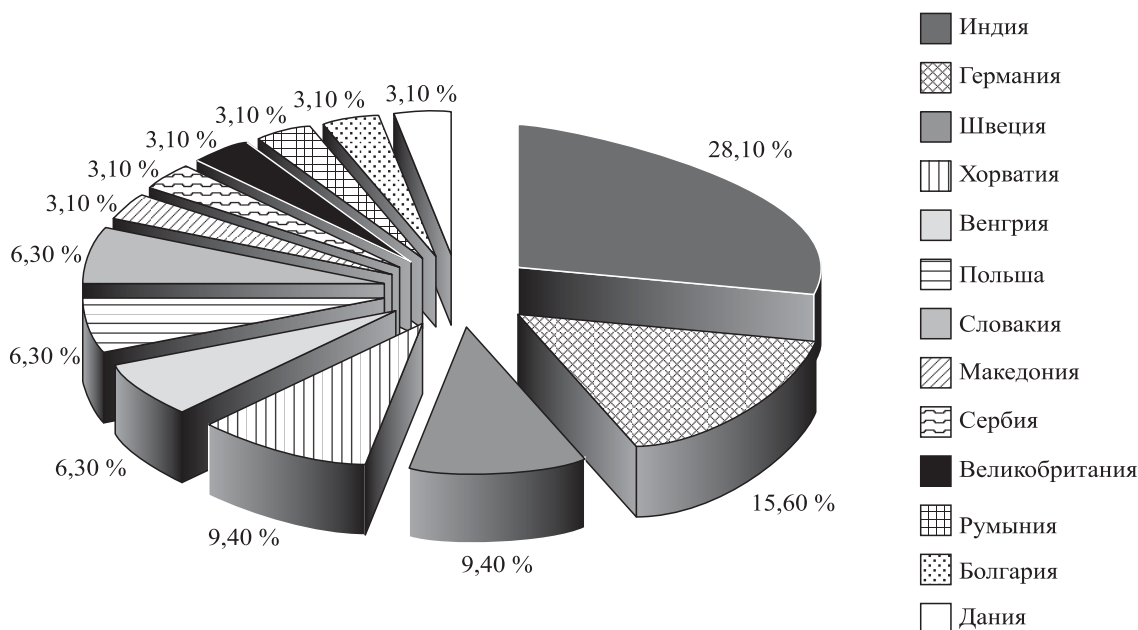


Рис. Доли зарубежных стран-поставщиков β -адреноблокаторов

существует производство субстанций, предприятия на 95–97% используют для производства готовых лекарственных средств импортные компоненты.

Развитие рынка β 1-адреноблокаторов связано одновременно с несколькими факторами: с расширением товарной номенклатуры за счет производства новых препаратов с другими торговыми наименованиями (эгилок, атенова и др.), с производством новых дженериков, а также с открытием и изучением новой группы препаратов – селективных β 1-адреноблокаторов (небиволол). В таблице представлены результаты анализа Государственного реестра лекарственных средств 2012–2014 г., Государственного реестра лекарственных средств США и ЕС 2012 г. Всего зарегистрировано 48 отечественных и зарубежных β -адреноблокаторов, применяемых в России, из них 16 – отечественного производства и 32 – зарубежного. Наиболее доступным по цене и широко представленным различными фирмами производителями является атенолол.

Из 148 наименований лекарственных средств, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств России и разрешенных для применения у беременных женщин, 31 относится к группе β 1-адреноблокаторов (метопролол, атенолол и их синонимы). Препаратов исследуемых групп использовали 2 международных непатентованных названия, под торговыми наименованиями – 31 препарат, изготавливаемые 36 фирмами-производителями в 15 странах мира (российских фирм-производителей – 14, зарубежных фирм-производителей – 22). Таким об-

разом, доля РФ в производстве исследуемых препаратов невелика – всего 19,35%. Большая часть (80,65%) препаратов этой группы производится в других странах. Лидирующее место по поставке препаратов в РФ занимает Индия, также большие объемы поставок данных препаратов имеют Германия, Швеция и Хорватия (см. рисунок).

Применение β -адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии обосновано высокой эффективностью и доступностью этого класса препаратов. β -Адреноблокаторы были первыми из антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью в отношении не только адекватного контроля артериального давления, но и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [9]. Экспертами Рабочей группы по высокому артериальному давлению при беременности Национального института здоровья США и Национального института сердца, легких и крови США рекомендуется использовать препараты длительного действия, плавно снижающие артериальное давление, поскольку отмечено, что колебания гемодинамических параметров в течение суток, происходящие при назначении препаратов короткого действия, ухудшают фетоплацентарный кровоток. В качестве альтернативы метилдопы предлагается использовать лабеталол, в то время как австралийские эксперты рекомендуют из β -адреноблокаторов использовать окспренолол и пиндолол [3, 7].

Согласно рекомендациям ВОЗ, беременным для длительной терапии артериальной гипертензии следует использовать блокаторы β -адрено-

рецепторов, в частности окспренолол, пиндолол, атенолол. Однако прием последнего ассоциируется с задержкой внутриутробного развития плода. Экспертами Европейского общества кардиологов в рекомендациях по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9] отмечается возможность безопасного применения на поздних сроках беременности атенолола, метопролола, пиндолола и окспренолола. Кардиоселективностью, т.е. способностью избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда, обладают бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксолол, небиволол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные β -адренорепоблокаторы, вызывают побочные эффекты и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения [6].

В России при лечении артериальной гипертензии у беременных женщин препаратами выбора являются агонисты α_2 -адренорецепторов метилдопа (допегит), β -адреноблокаторы, в частности пропранолол и атенолол (последний, однако, ассоциируется с задержкой роста плода в условиях длительного использования в течение всей беременности и реже применяется в США и ЕС), лабетолол, α -адреноблокатор гидралазин, антагонист кальциевых каналов нифедипин. У беременных женщин не рекомендуется использовать диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина АП, обладающие тератогенным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лечения артериальной гипертензии рекомендованы к использованию у беременных женщин следующие группы препаратов, представленных на российском рынке: агонисты α_2 -адренорецепторов (клонидин (клофелин), метилдофа (допегит), гуанфацин (эстулик)); агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин (физиотенз, цинт), рилменидин (альбарел, тенаксум)); ганглиоблокаторы (гигроний, бензогексоний); симпатолитики (резерпин, гуанетидин (октадин)); α -адреноблокаторы (доксазозин, празозин); неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол, окспренолол); кардиоселективные β -адреноблокаторы (атенолол, метапролол, талинолол, бисопролол, ацебутолол, небиволол); гибридные адреноблокаторы ($\alpha + \beta$) (карведилол (дилатренд), лабетолол, проксодолол); блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем, исрадипин, нимодипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин); активаторы

калиевых каналов (миноксидил, диазоксид); нитроглицерин, донаторы оксида азота (нитропруссид натрия, молсидомин); ингибиторы фосфодиэстеразы (дибазол, папаверин).

Для лечения беременных с гипертензией легкой и средней степени тяжести целесообразно использовать достаточно широко представленные на российском рынке и доступные агонисты α_2 -адренорецепторов (метилдофа, или допегит), селективные β -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол), блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, верапамил). Польза от применения данных препаратов превосходит возможное побочное действие, и они относительно безопасны – отсутствуют данные о вредном влиянии на плод в поздние сроки беременности, экспериментальные исследования в целом не показали их тератогенного действия у животных и детей, чьи матери принимали такие лекарства. Использование остальных групп препаратов нежелательно при легкой и средней степени тяжести гипертензии у беременных: применение препаратов этих групп связано с определенным риском для плода; побочное действие от их применения превосходит положительный эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варнаховская И. Сердечно-сосудистые препараты на мировом и российском рынках (часть I) // Ремедиум. 2000. (10). 74–80.
2. Гуськов В. Состояние и прогноз фармацевтического рынка Казахстана // БТА аналитика [Электронный ресурс]. 2008. leasing.bta.kz/files/9-farma_main.pdf. 15.05.2010.
3. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии // РМЖ «Кардиология». 2010. (22). 1290–1297.
4. Маркелов М.Ю. Маркетинговый анализ рынка гипотензивных препаратов // Информационные технологии в медицинских и педагогических исследованиях: мат. межрегион. науч.-практ. конф. Курск, 2008. (Ч. 2). 26–27
5. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Ошорова С.Д. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления // Лечащий врач. 2011. (2). 11–15.
6. Национальные рекомендации ВНОК (Всемирного научного общества кардиологов). <http://www.cardiocity.ru/konferentsii-rekomendatsii/natsionalnye-rekomendatsii-vnok-vserossijskogo-nauchnogo-obschestva-kardiologov>.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 918н от 15 ноября 2012 г.

«Об утверждении порядка медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

8. *Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Ермаков Д.А., Ошорова С.Д.* Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медицинских работников // *Врач-аспирант*. 2013. Т. 57, № 2.1. С. 203–212.

9. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.* The seventh report of the Joint National Committee on

prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report // *JAMA*. 2003. 289. 2560–2572.

10. *Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J*. 2011. 32. (24). 3147–3197.

ANALYSIS OF THE AVAILABILITY AND ACCESSIBILITY OF HYPOTENSIVE DRUGS RECOMMENDED FOR USE IN PREGNANT WOMEN

Natalia Aleksandrovna KONYSHKO, Anna Vyacheslavovna KRIKOVA

*Smolensk State Medical Academy of Minzdrav of Russia
214004, Smolensk, Nikolaev str., 19–68*

Aim: To verify the availability and accessibility of hypotensive drugs recommended for use in pregnant women. **Materials and methods.** The analytical study of normative documents and State Registers of drugs in Russia, the US and the EU has been carried out. **Results.** It has been established that for the treatment of pregnant women with hypertension of mild and moderate severity it is advisable to use a fairly represented on the Russian market and available: agonists A2 adrenoreceptor-methyldopa (Dopegita); beta-blockers, selective (bisoprolol, metoprolol); blockers slow calcium channels – nifedipine, verapamil.

Key words: antihypertensive drugs, pregnant women.

Konyshko N.A. – candidate of medical sciences, assistant professor of the faculty therapy chair,
e-mail: Nkonyshko@yandex.ru

Krikova A.V. – doctor of medical sciences, assistant professor of the pharmacy management and economic chair,
e-mail: anna.krikova@mail.ru

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ ОСТРЫМ МЕДИАСТИНИТОМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ^{1,2}, Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН^{1,2},
Татьяна Сергеевна КОЛЕСНИКОВА¹

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Приведены результаты лечения 40 пациентов с вторичным острым медиастинитом. Среди причин его развития первое место занимают флегмоны шеи одонтогенной природы (62,5 %). При воспалительном процессе в средостении предпочтение отдавалось сочетанным внеплевральным способам дренирования. Удовлетворительные результаты лечения получены у 29 (72,5 %) пациентов. Летальный исход наступил у 11 (27,5 %) больных, главным образом вследствие развития сепсиса и прогрессирования медиастинита.

Ключевые слова: вторичный острый медиастинит, флегмона шеи.

На сегодняшний день проблема диагностики и лечения острого медиастинита сохраняет свою актуальность. По данным литературы летальность в случаях поздней госпитализации достигает 50 % и более [2, 3, 5, 7, 10, 11]. Ее первостепенными причинами являются полирезистентная инфекция, а также одновременные и глубокие расстройства системы гомеостаза. В последнее время имеется тенденция к улучшению результатов лечения медиастинита, что связано прежде всего с рекомендациями применять при этой патологии в ранней фазе более агрессивную хирургическую тактику [6]. В поздние стадии заболевания острым медиастинитом эффективность лечения зависит от своевременного выявления гнойников и их адекватной санации [3]. Одна из причин высокой летальности при остром медиастините – сложность ранней диагностики [1]. Также в настоящий момент отсутствует единый взгляд на выбор оперативного доступа и четкие критерии хирургической тактики [3–5, 9].

Цель исследования – определить критерии диагностики и выбор оперативного доступа в лечении вторичного острого медиастинита различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В торакальном отделении ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница за период с 2007 по 2013 г. на лечении находилось 40 пациентов (24 мужчины и 16 женщин) с диагнозом вторичный острый медиастинит, средний возраст больных составил 47 лет. Этиология заболевания была следующей: в 22,5 % случаев (9 человек) тонзиллогенная флегмона, в 62,5 % (25 человек) – одонтогенная флегмона, в 12,5 % случаев (5 человек) – аденофлегмона, у одного пациента (2,5 %) – абсцесс надгортанника. Наличие фоновой патологии выявлено у 19 (47,5 %) пациентов. Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (у 10 (25 %) больных) и сахарный диабет (у 8 (20 %) пациентов), нередко выявлялись нарушения обмена веществ (у 5 (12,5 %) пациентов).

Все пациенты были госпитализированы в экстренном порядке (средний срок госпитализации от момента заболевания составил $4,9 \pm 2,9$ суток). Всем больным осуществлялось комплексное развернутое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, в которое входили

Чикинев Ю.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, торакальный хирург отделения торакальной хирургии, e-mail: chikinev@inbox.ru

Дробязгин Е.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, торакальный хирург, эндоскопист отделения торакальной хирургии, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Колесникова Т.С. – врач-хирург, аспирант кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета

регистрация жалоб больных и данные анамнеза, такие как наличие травм челюстно-лицевой области, органов шеи и грудной клетки, острой прогрессирующей инфекции мягких тканей и органов шеи, грудной клетки, лечебно-диагностические манипуляции на органах шеи и грудной клетки.

При рассмотрении клинической картины у больных острым медиастинитом на первый план выступал болевой синдром. Так, локальные боли в шее встречались у 35 (87,5 %) больных, жалобы на локальные боли в грудной клетке указывали 20 (50 %) больных. У всех пациентов имелась лихорадка выше 37,2 °С, слабость, одышка в покое или при незначительной физической нагрузке, а также лабораторные проявления воспалительного процесса (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы).

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, запись ЭКГ, исследование гемостаза, группы крови и резус-фактора. Также выполнялась рентгенография шеи в боковой проекции для выявления расширения превертебрального пространства, рентгенография органов грудной клетки. Рентгенологически только у 10 пациентов (25 %) определялось расширение тени верхнего средостения, что послужило основанием для установки диагноза острый медиастинит. У большинства пациентов (30 человек) медиастинит диагностирован интраоперационно при ревизии сосудисто-нервного пучка шеи, клетчаточных пространств шеи и средостения.

С 2013 г. в стандарт диагностики острого медиастинита включена компьютерная томография органов грудной клетки, по данным которой удается уточнить локализацию и распространенность воспалительного процесса в средостении. В целом клиническая картина наших пациентов соответствовала диагностическим критериям медиастинита, определенным Estrera с соавт. [8] – клиническое проявление тяжелой инфекции, наличие характерных рентгенологических особенностей, выявление медиастинальной инфекции во время операции или при вскрытии и доказанная причинно-следственная связь между ротоглоточной инфекцией и развитием воспалительного процесса в средостении.

Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства: 9 больным (22,5 %) – дренирование задневерхнего средостения по Разумовскому, 24 (60,0 %) – дренирование заднего средостения по Розанову, Разумовскому, 2 (5,0 %) – дренирование переднего средостения, 5 (12,5 %) – дренирование заднего и переднего средостения.

Большинству пациентов (36) оперативное вмешательство выполнено после непродолжительной предоперационной подготовки. У 4 больных медиастинотомия проведена в сроки от 2 до 7 суток после вскрытия и дренирования флегмоны соответствующей локализации или вследствие прогрессирования инфекционного процесса.

В случае вовлечения в инфекционный процесс клетчатки переднего средостения оперативную технику проводили следующим образом: первым этапом в условиях общего обезболивания осуществляли оперативный доступ к верхнему этажу переднего средостения по Разумовскому (супраугулярный), где выполняли иссечение некротизированных тканей. Вторым этапом путем внебрюшинного, субкисфоидального доступа проводили вскрытие передненижнего средостения и его ревизию, соединяя операционные каналы, из верхнего и нижнего доступов, между собою. В завершение устанавливали систему двухканальных трубок по Каншину из нижнего субкисфоидального доступа.

При развитии воспалительных явлений в клетчатке заднего средостения объем хирургического вмешательства включал следующие этапы. Первым шагом под общим обезболиванием выполняли верхнесрединную лапаротомию, ревизию органов брюшной полости и вскрытие задненижнего средостения по Розанову – Савиных, для чего осуществляли мобилизацию левой доли печени с рассечением переходной складки брюшины над абдоминальным отделом пищевода. По вскрытии нижнего этажа заднего средостения проводили оценку путем его ревизии максимально вверх, до Th3 – Th4 (уровень бифуркации трахеи), и устанавливали дренажную атравматическую систему по Каншину. Дренажи фиксировали к краю диафрагмы кетгутовой лигатурой во избежание его миграции в брюшную полость. С целью избежания инфицирования брюшной полости гнойным экссудатом заднего средостения к диафрагмотомному отверстию подвели тампон-«сигару». Систему дренажных трубок и тампон-«сигару» выводили через верхний угол лапаротомной раны и фиксировали к краю. Брюшную полость послойно ушивали. Следующим этапом, билатеральным, боковым чресшейным разрезом по Разумовскому осуществляли доступ к верхнему этажу заднего средостения. Выполняли ревизию клетчаточных пространств шеи, производили иссечение нежизнеспособных тканей, соединяли между собой операционные каналы. В заключение проводили дренирование задневерхнего средостения по Каншину. Рану послойно ушивали до дренажных трубок. Дренирование средостения осуществляли атравма-

тическими 2- и 3-просветными дренажами для проведения лаважа средостения в послеоперационном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тактика ведения пациентов в послеоперационном периоде была следующей: вакуум-аспирация при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии; ирригация растворов в верхнее средостение в первые часы после операции, в нижнее средостение – с третьих суток после операции. На 5 сутки – удаление резиновых выпускников, подтягивание дренажей из верхнего средостения. На 10 сутки – удаление тампона-«сигары», подтягивание дренажей из нижнего средостения, контрольная рентгенограмма или компьютерная томография органов грудной клетки. Дренажи из средостения удаляли на 10–15 сутки. Критерием удаления дренажа служило наличие отделяемого серозного характера в количестве 5–10 мл. Применение вышеизложенной тактики привело к улучшению состояния с последующим выздоровлением у 29 пациентов (72,5 %). Ревизия и редренирование средостения потребовалось 4 пациентам (10 %). У 11 пациентов в послеоперационном периоде возникли осложнения, их структура приведена в таблице. Летальность составила 27,5 % (11 пациентов), основными причинами летальных исходов оказались сепсис и прогрессирование медиастинита.

Таблица

Структура послеоперационных осложнений

| Вид осложнения | Число пациентов | |
|--|-----------------|-----|
| | <i>n</i> | % |
| Прогрессирование медиастинита | 3 | 7,5 |
| Ларинготрахеит, стеноз трахеи | 1 | 2,5 |
| Пищеводно-бронхиальный свищ | 1 | 2,5 |
| Пищеводно-медиастинальный свищ | 2 | 5 |
| Эвентрация | 1 | 2,5 |
| Перитонит | 1 | 2,5 |
| Тромбоз бедренно-подколенного сегмента | 1 | 2,5 |
| Пневмония | 2 | 5 |
| Сепсис, синдром полиорганной недостаточности | 2 | 5 |
| Аррозивное кровотечение | 2 | 5 |
| Пролежень пищевода | 1 | 2,5 |

Примечание. У части пациентов было несколько осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди причин развития вторичного острого медиастинита первое место занимают флегмоны шеи одонтогенного происхождения.

2. Использование описанного диагностического алгоритма, основанного на анамнестических данных, степени выраженности интоксикационного синдрома, данных рентгенограмм шеи, грудной клетки, компьютерной томографии, интраоперационного обследования, позволяет улучшить качество диагностики острого медиастинита на ранних этапах.

3. Используемая тактико-хирургическая программа лечения больных вторичным острым медиастинитом, включающая выполнение сочетанного внеплеврального дренирования клетчатки средостения (для вскрытия верхнего этажа – чресшейным доступом по Разумовскому, нижнего этажа заднего отдела – по Савиных – Розанову, переднего отдела – субкисфоидалным внебрюшным доступом), позволила добиться удовлетворительных результатов лечения у 72,5 % пациентов (29 человек).

4. Летальность составила 27,5 % (11 человек) вследствие прогрессирования медиастинита и развития сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности.

5. Выявление распространения воспалительного процесса на верхние этажи средостения при ревизии клетчаточных пространств шеи при глубоких флегмонах шеи служит прямым показанием к проведению сочетанного внеплеврального дренирования средостения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бармина Т.Г., Шарифуллин Ф.А., Абакумов М.М. Компьютерно-томографическая диагностика при лечении острого медиастинита // Мед. визуализация. 2005. (3). 42–50.
2. Бобров В.М., Лысенко В.А., Шушков П.В., Быданов В.А. Повреждения пищевода, вызванные инородными телами или инструментами // Вестн. оториноларингологии. 2005. (2). 55–57.
3. Зорькин А.А. Медиастинит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение // Инфекции в хирургии. <http://www.abolmed.ru/img/mediastinitis.pdf>.
4. Зятков И.Н., Чертищев О.А. Возможности эндохирургии в лечении пациентов с медиастинитами // Матер. V Рос. науч. форума «Хирургия 2004». М., 2004. 60–61.
5. Козлов В.А. Одонтогенный медиастинит // Стоматология. 2006. (3). 30–34.
6. Топалов К.П. Вопросы совершенствования медицинской помощи при остром медиастините

те // Здоровоохранение Дальнего Востока. 2006. (6). 71–74.

7. Duda M., Gryga A., Dlouhy M. et al. Lecba perforacni mediastinitidy // Rozhl. Chir. 1996. 75. (1). 31–33.

8. Estrera A.S., Landay M.J., Grisham J.M. et al. Descending necrotizing mediastinitis // Surg. Gynecol. Obstet. 1983. 157. (6). 545–552.

9. Kinzer S., Pfeiffer J., Becker S., Ridder G.J. Severe deep neck space infections and mediastinitis of

odontogenic origin: clinical relevance and implications for diagnosis and treatment // Acta Otolaryngol. 2009. 129. 62–70.

10. Papalia E., Rena O., Oliaro A. et al. Descending necrotizing mediastinitis: surgical management // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. 20. (4). 739–742.

11. Richardson J.D., Carrillo E. Thoracic infection after trauma // Chest Surg. Clin. 1997. 7. (2). 401–427.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE PATIENTS WITH SECONDARY ACUTE MEDIASTINITIS OF DIFFERENT ETIOLOGY

Yuri Vladimirovich CHIKINEV^{1,2}, Evgeny Aleksandrovich DROBYAZGIN^{1,2},
Tatyana Sergeevna KOLESNIKOVA¹

¹ Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² Novosibirsk State Regional Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The results of treatment of 40 patients with secondary acute mediastinitis have been described. The neck cellulitis of odontogenic origin heads the list of reasons for its development (62.5 %). The combined extra pleural drainage methods were preferred in case of inflammatory process. Satisfactory results were obtained in 29 patients (72.5 %). Lethal outcome was in 11 patients (27.5 %) mostly because of sepsis and mediastinitis progression.

Key words: secondary acute mediastinitis, neck cellulitis.

Chikinev Yu.V. – doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital and children's surgery,
e-mail: chikinev@inbox.ru

Drobyazgin E.A. – doctor of medical sciences, associate professor of department of hospital and children's surgery,
e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Kolesnikova T.S. – surgeon, postgraduate student of department of hospital and children's surgery

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Анжелла Жановна ФУРСОВА¹, Мария Михайловна ПУПЫШЕВА²,
Максим Евгеньевич ФИЛИМОНОВ¹, Ольга Геннадьевна ГУСАРЕВИЧ^{1,2},
Надежда Викторовна ЧУБАРЬ¹, Ирина Юрьевна ИСАКОВА¹,
Мария Андреевна ВАСИЛЬЕВА¹

¹ ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения тяжелых форм пролиферативной диабетической ретинопатии и различных видов диабетического макулярного отека в преемственности этапов лечения в виде интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, панретиальной лазеркоагуляции сетчатки и субтотальной задней витректомии с силиконовой тампонадой и эндолазеркоагуляцией. В группу исследования включены 137 пациентов, у которых на 263 глазах диагностирована диабетическая пролиферативная ретинопатия с различными формами макулярного отека. Доказана высокая эффективность предложенной схемы комплексного лечения.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек ранибизумаб, пролиферативная ретинопатия сетчатки, оптическая когерентная томография.

Масштабность и медико-социальная значимость проблемы сахарного диабета (СД) обусловлена нарастающей тенденцией роста численности больных, достигшей в РФ по данным Государственного регистра в 2012 г. более 3 млн человек. По данным Областного диабетологического центра в Новосибирской области на 01.01.2014 зарегистрировано 29 341 больных, из них пациенты с сахарным диабетом I типа составили 1224 человека (4,17 %), II типа – 28 117 человек (95,83 %).

Причиной снижения и потери зрения у больных СД являются пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР), приводящая к рецидивирующим кровоизлияниям в стекловидное тело, тракционной отслойке сетчатки, и диабетический макулярный отек (ДМО) [1]. Лечение данной патологии является сложной проблемой в связи с многообразием форм поражения сетчатки и не-

однозначностью подходов к выбору лечебной тактики [3]. «Золотым стандартом» в лечении поражений сетчатки при СД является ее лазерная коагуляция (ЛКС), направленная на выключение зон ретиальной ишемии, подавление неоваскуляризации и облитерацию сосудов с повышенной проницаемостью, а также на образование хорио-ретиальных сращений, снижающих риск тракционной отслойки сетчатки [5].

Новым этапом в лечении диабетической ретинопатии (ДР) и ДМО стало использование препаратов, угнетающих выработку ангиогенных факторов. В Российской Федерации единственным разрешенным к применению представителем ингибиторов ангиогенеза является ранибизумаб (луцентис, Novartis Pharma AG, Швейцария), который представляет собой фрагмент гуманизованного моноклонального антитела, связыва-

Фурсова А.Ж. – д.м.н., зав. офтальмологическим отделением, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

Пупышева М.М. – клинический ординатор кафедры офтальмологии, e-mail: evromac@mail.ru

Филимонов М.Е. – врач-офтальмолог офтальмологического отделения, e-mail: m-filimonov@yandex.ru

Гусаревич О.Г. – д.м.н., проф., проф. кафедры офтальмологии, куратор офтальмологического отделения, e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

Чубарь Н.В. – врач-офтальмолог офтальмологического отделения, e-mail: nvchubar@mail.ru

Исакова И.Ю. – врач-офтальмолог офтальмологического отделения, e-mail: irina.isackowa@yandex.ru

Васильева М.А. – врач-офтальмолог офтальмологического отделения, e-mail: maryansk@mail.ru

ющегося с фактором роста эндотелия сосудов, который подавляет ангиогенез и снижает сосудистую проницаемость [6]. В случае тяжелых поражений сетчатки при СД (различные стадии ДР с нарушением витреоретинального контакта, ПДР с тяжелыми проявлениями гемофтальма, тракционной отслойкой сетчатки) предварительное введение ранибизумаба является первым подготовительным этапом для дальнейшего эндовитреального вмешательства.

Цель исследования – изучить эффективность комплексного лечения ПДР и ДМО с использованием всех современных методик медикаментозного, лазерного и хирургического лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2013 г. в офтальмологическом отделении ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница пролечено 137 больных (89 женщин и 48 мужчин, 263 глаза) с ПДР, осложненной ДМО, гемофтальмом и тракционной отслойкой сетчатки. Средний возраст больных составил $37,8 \pm 2,3$ года. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию с помощью линзы Ocular Max Field (США) 90 Д, оптическую когерентную томографию (ОКТ) на аппарате Cirrus HD-OCT, модель 400, ZEISS (Германия), А-В сканирование на аппарате Hiscan touch Optikon (Италия), фоторегистрацию глазного дна и флуоресцентной ангиографии на аппарате Retinal Camera TRC, модель MARK II, TOPCON (Япония). Среди пациентов, страдающих СД 1 типа, были одна больная непролиферативной ДР, одна больная препролиферативной ДР и 18 больных пролиферативной ДР, а среди пациенток с СД II типа – соответственно 35, 42 и 40.

В структуре клинических видов ДМО преобладали пациенты с кистозным макулярным отеком (114 глаз, 53,5 %); с губчатым макулярным отеком (48 глаз, 22,53 %) и с тракционным макулярным отеком (29 глаз, 13,6 %). Серозная отслойка отмечена у 10 пациентов, уплотнение задней гиалоидной мембраны – у 12.

Основную группу больных (213 глаз) составили пациенты с различными стадиями ДМО (80,9 %) и 48 человек (50 глаз) с ДМО, осложненным тракционной отслойкой сетчатки и гемофтальмом, которым была проведена инъекция ранибизумаба с целью подавления активности новообразованных сосудов и выполнено эндовитреоретинальное вмешательство (19,1 %).

Все пациенты получили интравитреальные инъекции препаратом ранибизумаб (луцентис)

в один или оба глаза по показаниям. Осуществлялся ежемесячный мониторинг больного с обязательными исследованиями остроты зрения, проведения офтальмоскопии и ОКТ. Интравитреальное введение препарата выполняли в операционной под местной анестезией, доза препарата 2,3 мг (0,23 мл). Побочных эффектов от инъекции ранибизумаба не отмечалось. Между введением двух доз препарата соблюдался интервал не менее 1 мес. Количество инъекций определялось индивидуально в зависимости от результатов лечения и дальнейшей запланированной тактики. При полном отсутствии положительной динамики, подтвержденной визометрией и ОКТ, повторная инъекция не проводилась, поэтому ко второй инъекции было исключено 25 глаз (17 глаз с выраженным уплотнением задней гиалоидной мембраны и 8 глаз с эпимакулярными тракциями). К третьей инъекции в связи с отсутствием положительной динамики было исключено еще 8 глаз (тракционный эпимакулярный синдром и выраженное уплотнение задней гиалоидной мембраны). Таким образом, 3 инъекции с интервалом 1 мес. были проведены 106 пациентам в 210 глаз. 68 больным (119 глаз) на фоне лечения ранибизумабом проведена ЛКС, 65 глаз – панретинальная ЛКС и 54 глаза – ЛКС в макулярной области.

Показанием для проведения ЛКС в макулярной области являлась непролиферативная ДР с макулярным отеком менее 400 мкм, ее выполняли через 2 недели после интравитреального введения луцентиса на фоне максимального уменьшения толщины сетчатки (менее 400 мкм по стандартной методике (фокальная или по типу «решетки»): размер пятна 50–100 мкм, слабый интенсивности, расстояние между очагами 200 мкм на аппарате Quantel Medical (Франция) длина волны 532 нм). При пролиферативной и препролиферативной ДР через 2 недели после интравитреального введения луцентиса проводили панретинальную ЛКС по стандартной методике за 2–3 сеанса с интервалом в 2 недели (размер пятна 300 мкм, линза Mainster 140 град).

48 больным (50 глаз) с тяжелыми диабетическими витреоретинальными пролиферативными проявлениями через 14 дней выполняли оперативное вмешательство по стандартной методике задней трехпортовой витректомии 25G с использованием операционной системы «Stellaris PC» (Baush + Lomb, США).

Мониторинг за состоянием зрительных функций и динамикой изменения толщины сетчатки проводился через 2 и 4 недели после каждой инъекции ранибизумаба. Критериями оценки эффективности лечения служили следующие параметры: повышение остроты зрения, уменьше-

ние толщины сетчатки, уменьшение или исчезновение кистозных изменений в слоях сетчатки, восстановление витреомакулярного интерфейса, исчезновение (или переход в неактивное состояние) неоваскуляризации сетчатки, минимальные непролиферативные изменения оставшейся без воздействия сетчатки.

Изменение качества жизни пациентов на фоне лечения изучали с помощью валидированного в России опросника National Eye Institute Vision Questionnaire 25 (VFQ25), представляющего взгляд пациентов на влияние нарушения зрения на повседневные функции, который состоит из 25 вопросов, сгруппированных по 12 шкалам: общее состояние здоровья, общее зрение, боль в глазах, активность вблизи, активность вдаль, социальное функционирование, психическое здоровье, трудности ролевого функционирования, зависимость, вождение автомобиля, цветовое зрение, периферическое зрение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ эффективности и безопасности комплексного лечения ДМО не вызывает сомнений. Клинически значимого улучшения удалось достигнуть на 84,8 % случаев (206

глаз). Динамика остроты зрения представлена в табл. 1. При анализе динамики толщины сетчатки на фоне лечения клинически значимое ее уменьшение на 30 % и более зарегистрировано в 46,5 % случаев, положительной динамики удалось добиться в 81,5 % (табл. 2); среднее уменьшение толщины сетчатки на фоне лечения составило $287,67 \pm 1,09$ мкм. Дополнительное проведение ЛКС в макулярной области позволило добиться еще большего снижения толщины сетчатки на $123,7 \pm 1,4$ мкм. При выраженных пролиферативных изменениях и наличии тракционного компонента использование задней трехпортовой витрэктомии 25G с силиконовой тампонадой и эндолазеркоагуляцией привело к анатомическому восстановлению структур и повышению остроты зрения у 100 % пациентов, среднее увеличение остроты зрения составило 18,4 %. На фоне лечения ранибизумабом отмечается рост показателей по шкалам опросника VFQ25, что отражает улучшение качества жизни пациентов: повышение общего состояния зрения на 11,6 баллов (с 44,3 до 55,9), активности вблизи – на 26,9 (с 43,3 до 70), активности вдаль – на 26,8 (с 50,8 до 77,6), социального функционирования – на 18,1 балла (с 70 до 88,1), цветового зрения – на 24,1 балла (с 64,1 до 84,2).

Таблица 1

Изменение остроты зрения в зависимости от вида ДМО в результате лечения

| Вид отека | Повышение остроты зрения, число пациентов | | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0 % | на 10 % | на 20 % | на 30 % | на 40 % | Всего |
| Губчатый | 8 | 15 | 18 | 7 | – | 48 |
| Кистозный | 2 | 3 | 16 | 36 | 57 | 114 |
| Серозная отслойка сетчатки | 2 | 2 | 7 | 8 | 10 | 29 |
| Уплотнение задней гиалоидной мембраны | 15 | 27 | – | – | – | 42 |
| Тракции в макулярной области | 10 | – | – | – | – | 10 |
| Всего | 37 (15,2 %) | 47 (19,3 %) | 41 (16,8 %) | 51 (21,0 %) | 67 (27,7 %) | 243 (100 %) |

Таблица 2

Изменение толщины сетчатки в зависимости от вида ДМО в результате лечения

| Вид отека | Уменьшение толщины сетчатки, число пациентов | | | | |
|---------------------------------------|--|------------|------------|--------------------|-------------|
| | 0 % | на 100 мкм | на 200 мкм | на 300 мкм и более | Всего |
| Губчатый | 8 | 17 | 23 | 0 | 48 |
| Кистозный | 0 | 23 | 35 | 56 | 114 |
| Серозная отслойка сетчатки | 0 | 8 | 9 | 12 | 29 |
| Уплотнение задней гиалоидной мембраны | 5 | 15 | 16 | 6 | 42 |
| Тракции в макулярной области | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| Всего | 23 (9,5 %) | 63 (26 %) | 83 (34 %) | 74 (30,5 %) | 243 (100 %) |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная схема комплексного лечения диабетического макулярного отека и пролиферативной диабетической ретинопатии доказала полную эффективность. Ингибиторы ангиогенеза в сочетании с ЛКС являются эффективными методами лечения ПДР и ДМО. Сочетанное применение двух методов лечения позволило улучшить структуру сетчатки и витреомакулярного интерфейса в макулярной области в 220 случаях (90,6 %). Повышение остроты зрения отмечалось в 206 случаях (84,8 %). Отсутствие эффекта было связано с выраженным фиброзом в макулярной области. Проведение дополнительного эндовитреального вмешательства при грубых пролиферативных осложнениях на фоне предварительного введения ингибиторов ангиогенеза позволило повысить остроту зрения и добиться анатомического восстановления сетчатой оболочки и предотвратить полную потерю зрения в 100 случаев. Все пациенты отметили улучшение показателей качества жизни, в том числе и в случае отсутствия повышения остроты зрения. Это сви-

детельствует о необходимости индивидуального подхода и регулярного мониторинга за состоянием сетчатки и зрительных функций у пациентов с диабетической ретинопатией с целью проведения своевременного многоэтапного комплексного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия // Клинические рекомендации «Офтальмология 2006» / ред. Л.К. Мошетова, А.П. Нестеров, Е.А. Егоров. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 139–163.
2. Бресслер Н. Новые стандарты лечения диабетического макулярного отека // V Всерос. семинар «Макула – 2012»: тез. докл. Ростов н/Д, 2012. 198–199.
3. Измайлов А.С. Глазные проявления диабета. С-Пб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 382 с.
4. Измайлов А.С. Особенности ведения диабетической макуло- и ретинопатии // V Всерос. семинар «Макула – 2012»: тез. докл. Ростов н/Д, 2012. 185.

THE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF COMPLEX TREATMENT OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY AND DIABETIC MACULAR EDEMA

Anzhella Zhanovna FURSOVA¹, Maria Mikhailovna PUPYSHEVA²,
Maxim Evgenevich FILIMONOV¹, Olga Gennadiyevna GUSAREVICH^{1,2},
Nadezhda Viktorovna CHUBAR¹, Irina Yurievna ISAKOVA¹, Maria Andreevna VASILYEVA¹

¹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

OBJECTIVE: to study the efficiency of complex treatment of severe proliferative diabetic retinopathy and different types of diabetic macular edema in succession stages of treatment in the form of intravitreal injection of angiogenesis inhibitors, panretinal coagulation of the retina and subtotal vitrectomy with silicone tamponade and endolasercoagulation. 137 patients who have 263 eyes diagnosed with proliferative diabetic retinopathy with various forms of macular edema were included in the study group. The high efficiency of the proposed complex treatment scheme has been proved.

Key words: diabetic macular edema, ranibizumab, proliferative retinopathy, optic coherence tomography.

Fursova A.Zh. – doctor of medical sciences, head of the ophthalmology department, ophthalmologist,
e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

Pupysheva M.M. – postgraduate student, ophthalmologist, e-mail: evromac@mail.ru

Philimonov M.E. – ophthalmologist, e-mail: m-filimonov@yandex.ru

Gusarevich O.G. – doctor of medical sciences, professor of the chair of ophthalmology, ophthalmologist,
e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

Chubar N.V. – ophthalmologist, e-mail: nvchubar@mail.ru

Isakova I.Yu. – ophthalmologist, e-mail: irina.isackowa@yandex.ru

Vasilyeva M.A. – ophthalmologist, e-mail: maryansk@mail.ru

РАЗЛИЧИЯ В ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ rs1625895 У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Елена Николаевна ВОРОПАЕВА¹, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА²,
Михаил Иванович ВОЕВОДА¹, Владимир Николаевич МАКСИМОВ¹,
Ольга Валерьевна БЕРЕЗИНА², Виктор Сергеевич ОВЧИННИКОВ²,
Лилия Валерьевна ЩЕРБАКОВА¹, Татьяна Николаевна БАБАЕВА²

¹ ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН,
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Ранее получены данные, свидетельствующие о прогностическом значении при отдельных гемобластозах rs1625895 гена *TP53*, которые согласовывались с результатами исследований на солидных опухолях. Цель исследования – изучить ассоциацию между rs1625895 гена *TP53* и эффективностью терапии R-СНОР больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Материал и методы. Группу обследования составили 106 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, верифицированных в 2004–2010 гг. и получивших 6–8 курсов R-СНОР. Результаты и обсуждение. На выборке пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой получено подтверждение прогностического значения rs1625895 при агрессивных неходжкинских лимфомах. Показано, что возраст не являлся независимым предиктором выживаемости больных ДВККЛ вне зависимости от пола ($p > 0,05$). Индекс IPI, разработанный до применения ритуксимаба, сохраняет свое прогностическое значение при иммунохимиотерапии у пациентов как мужского ($p = 0,036$), так и женского ($p = 0,018$) пола. Вместе с тем установлено, что только у женщин, больных ДВККЛ, генотип G/G rs1625895 гена *TP53* ассоциирован со статистически значимо меньшей частотой достижения ремиссии, значимым снижением показателей 5-летней выживаемости. Методом регрессии Кокса показано, что у женщин генотип rs1625895 может являться независимым предиктором как общей ($p = 0,005$), так и безрецидивной ($p = 0,003$) выживаемости лишь у женщин.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, прогностические факторы, иммунохимиотерапия, ген *TP53*, ритуксимаб, rs1625895.

Ген *TP53* имеет весьма вариабельную структуру ввиду наличия множества полиморфизмов. Согласно базе dbSNP, в гене *TP53* известно около 750 полиморфизмов, 50 из которых цитируются в базе PubMed. Большинство из них редко встречается в популяции, около двух десятков однонуклеотидных полиморфизмов имеют частоту встречаемости редкого аллеля в популяции более

5 %, а три – rs1042522, rs17878362 и rs1625895 – наиболее хорошо изучены в плане функциональных характеристик, распространенности в популяции и ассоциации с риском опухолей.

rs1625895 (IVS6 +62A>G) расположен в 6 интроне гена *TP53*. Хотя интронные полиморфизмы и не приводят к аминокислотным заменам в структуре кодируемого белка, хорошо известно,

Воропаева Е.Н. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, e-mail: vena.81@mail.ru

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: postatgem@mail.ru

Воевода М.И. – д.м.н., проф., чл.-кор. РАН, директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

Максимов В.Н. – д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Березина О.В. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: ovberezina@mail.ru

Овчинников В.С. – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: black_wizard@mail.ru

Щербакова Л.В. – старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: 9584792@mail.ru

Бабаева Т.Н. – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru

что они могут содержать регуляторные участки. К настоящему времени в некодирующих интронных последовательностях найдено значительное количество связанных с фенотипическими проявлениями полиморфизмов [11]. На данный момент нет сведений о том, что rs1625895 влияет на сплайсинг или связывание факторов транскрипции, а также служит мишенью для регуляторных микроРНК, в то же время сообщается о его влиянии на уровень экспрессии белка p53 [8]. Согласно данным литературы вариант с аллелем G в сравнении с вариантом с аллелем А обуславливает большую способность TP53 индуцировать репарацию ДНК и апоптоз, а следовательно, и поддерживать стабильность генома [12].

D. Mavridou et al. отметили образование вторичной структуры одноцепочечной нити ДНК в виде шпильки во время секвенирования у лиц с гомозиготным генотипом G/G, которая отсутствовала в случае замены гуанина на аденин. Авторы предположили, что возможным механизмом влияния rs1625895 на функцию p53 может быть изменение вторичной структуры пре-мРНК [6].

Ранее нами [1] получены данные, свидетельствующие о прогностическом значении при агрессивных неходжкинских лимфомах (НХЛ) rs1625895 гена TP53, которые согласовались с результатами исследований, проведенных в отношении хронического лимфолейкоза [5], рака легкого [7], желудка [4], а также опухолей головы и шеи [9]. Учитывая небольшую выборку пациентов с НХЛ и разнообразием гистологических вариантов в опубликованном ранее исследовании, представляется актуальным дальнейшее изучение ассоциации rs1625895 с эффективностью

терапии на большей группе больных с отдельными типами НХЛ.

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфизма rs1625895 гена TP53 с эффективностью терапии по протоколу R-СНОР у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу обследования составили 106 пациентов с ДВККЛ, верифицированных в Городском гематологическом центре г. Новосибирска в 2004–2010 гг. Все пациенты получили 6–8 курсов R-СНОР. Из них 60 мужчин и 46 женщин. Средний возраст больных составил $52,5 \pm 11,8$ года. У подавляющего большинства пациентов (82 %) были продвинутые стадии заболевания. Две трети больных имели неблагоприятный прогноз согласно международному прогностическому индексу IPI (табл. 1).

Для генотипирования rs1625895 применялся метод ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов [2].

Эффект противоопухолевой терапии оценивали по критериям: частота ремиссий, 5-летняя общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ). При расчете ОВ началом мониторинга считался момент постановки диагноза, событием – смерть от любой причины, при расчете БРВ – соответственно момент постановки диагноза и рецидив. Пятилетнюю выживаемость пациентов исследовали с помощью анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности выживания Каплана – Майера, кривые выживаемости

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных ДВККЛ

| Характеристика | Мужчины | Женщины | Всего |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Возраст, лет | $50,8 \pm 14,8$ | $54,2 \pm 17,7$ | $52,7 \pm 15,6$ |
| Стадия | | | |
| I | 2 | 2 | 0 |
| II | 6 | 18 | 2 |
| III | 14 | 19 | 5 |
| IV | 38 | 67 | 29 |
| Индекс IPI, баллы | | | |
| 0–1 | 9 | 13 | 4 |
| 2 | 11 | 20 | 9 |
| 3 | 18 | 29 | 11 |
| 4–5 | 22 | 44 | 22 |
| Экстранодальные поражения | 31 | 28 | 59 |
| Симптомы опухолевой интоксикации | 34 | 37* | 71 |
| Размер опухолевого очага более 5 см | 36 | 24 | 60 |

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя у мужчин статистически значимо при $p < 0,01$.

мости сравнивали с помощью непараметрического логрангового критерия. Для прогнозирования риска наступления события для пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами и оценки влияния независимых предикторов на этот риск применялась модель пропорциональных рисков регрессии Кокса. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 приведены результаты генотипирования пациентов. Частота ремиссий в обследованной группе больных ДВККЛ составила 56 %, 5-летняя ОВ – 48 %, БРВ – 44 %. Анализ эффективности терапии пациентов в зависимости от генотипа изучаемого полиморфизма гена TP53 показал, что частота ремиссии в группе больных ДВККЛ, имеющих гомозиготный генотип G/G, статистически значимо ниже, чем в объединенной группе больных с генотипами, имеющими редкий аллель А (G/A и A/A генотипы) (соответственно 50 и 73 %, $p = 0,039$).

Таблица 2

Результаты генотипирования rs1625895 у больных ДВККЛ

| | | |
|---------|-----|--------------|
| Генотип | G/G | 80 (75,5 %) |
| | G/A | 24 (22,6 %) |
| | A/A | 2 (1,9 %) |
| Аллель | G | 184 (86,8 %) |
| | A | 28 (13,2 %) |

Пятилетняя ОВ больных с генотипом G/G была в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с ДВККЛ с гетерозиготным генотипом G/A и гомозиготным генотипом A/A (рис. 1, а). Показатели 5-летней БРВ в группе больных ДВККЛ в зависимости от генотипа не достигали значимых различий (рис. 1, б). Кривые 5-летней ОВ и БРВ пациентов с ДВККЛ у мужчин и женщин были практически идентичными ($p = 0,601$ и $p = 0,722$ соответственно). Но, в отличие от мужчин, у женщин значимо различались кривые выживаемости в зависимости от генотипа rs1625895. ОВ у женщин при генотипе G/G была в 2 раза выше, чем при наличии аллеля А (рис. 2, а), а БРВ – в 2,3 раза (рис. 2, б). У мужчин ОВ составила 38 % в обеих подгруппах.

Методом регрессии Кокса проведен анализ значения для выживаемости пациентов таких факторов, как возраст до 50 и старше 50 лет, генотип rs1625895 и группа прогноза, согласно индексу IPI, отдельно в подгруппах мужчин и женщин (табл. 3 и 4). Показано, что возраст не являлся независимыми предиктором выживаемости больных ДВККЛ вне зависимости от пола ($p > 0,05$). Индекс IPI, разработанный до применения ритуксимаба, сохраняет свое прогностическое значение при иммунохимиотерапии у пациентов как мужского ($p = 0,036$) так и женского ($p = 0,018$) пола. Вместе с тем генотип rs1625895 являлся независимым предиктором как ОВ ($p = 0,005$), так и БРВ ($p = 0,003$) лишь у женщин.

М. Pfreundschuh et al. описали гендерные различия фармакокинетики ритуксимаба, которые могли бы влиять на прогноз пациентов с

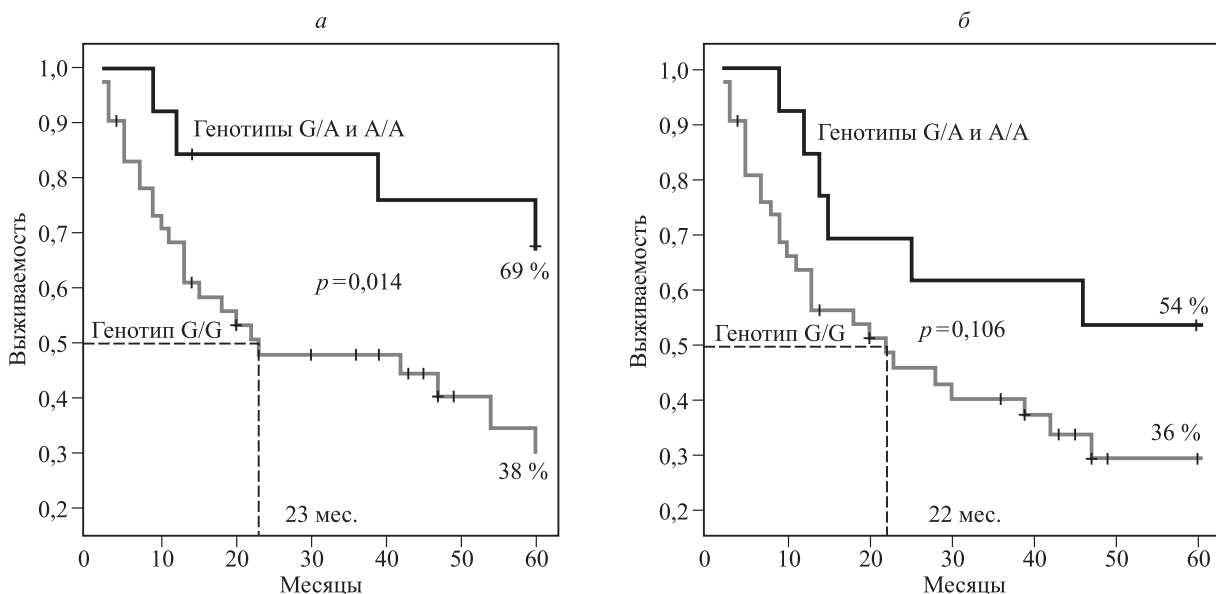


Рис. 1. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость в группе больных ДВККЛ в зависимости от генотипа rs1625895

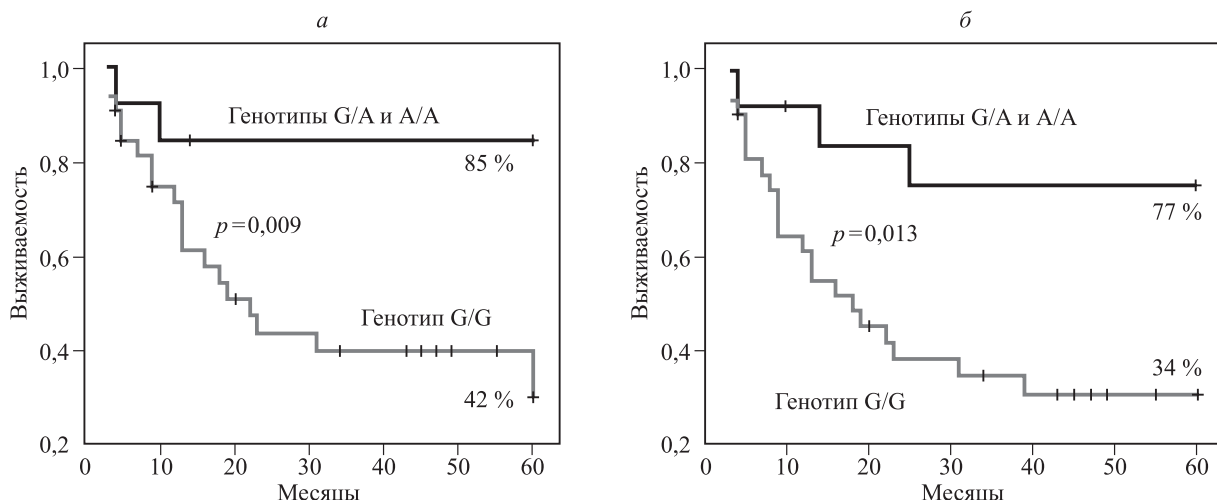


Рис. 2. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость в группе женщин, больных ДВККЛ, в зависимости от генотипа rs1625895

Таблица 3

Анализ предикторов общей выживаемости больных ДВККЛ методом регрессии Кокса

| Характеристика | Мужчины | | | Женщины | | |
|-------------------------|-------------------|------------------|-------------|-------------------|------------------|--------------|
| | Значение <i>p</i> | Отношение рисков | 95 % ДИ | Значение <i>p</i> | Отношение рисков | 95 % ДИ |
| Унивариантный анализ | | | | | | |
| Возраст | 0,944 | 1,024 | 0,522–2,011 | 0,293 | 1,630 | 0,636–4,182 |
| IP1 | 0,030 | 1,477 | 1,039–2,098 | 0,040 | 1,705 | 1,025–2,835 |
| Генотип G/G rs1625895 | 0,504 | 1,328 | 0,577–3,054 | 0,021 | 5,688 | 1,297–24,953 |
| Мультивариантный анализ | | | | | | |
| Возраст | 0,703 | 0,870 | 0,383–1,597 | 0,326 | 1,642 | 0,607–4,401 |
| IP1 | 0,036 | 1,507 | 1,041–2,265 | 0,018 | 1,992 | 1,128–3,532 |
| Генотип G/G rs1625895 | 0,995 | 0,997 | 0,425–2,435 | 0,005 | 9,271 | 1,949–44,624 |

Таблица 4

Анализ предикторов безрецидивной выживаемости больных ДВККЛ методом регрессии Кокса

| Характеристика | Мужчины | | | Женщины | | |
|-------------------------|-------------------|------------------|-------------|-------------------|------------------|--------------|
| | Значение <i>p</i> | Отношение рисков | 95 % ДИ | Значение <i>p</i> | Отношение рисков | 95 % ДИ |
| Унивариантный анализ | | | | | | |
| Возраст | 0,729 | 0,891 | 0,464–1,711 | 0,106 | 2,620 | 0,975–7,045 |
| IP1 | 0,138 | 1,284 | 0,923–1,785 | 0,011 | 1,960 | 1,166–3,293 |
| Генотип G/G rs1625895 | 0,588 | 1,242 | 0,567–2,723 | 0,024 | 4,065 | 1,207–13,698 |
| Мультивариантный анализ | | | | | | |
| Возраст | 0,495 | 0,792 | 0,348–1,484 | 0,103 | 2,248 | 0,983–8,063 |
| IP1 | 0,136 | 1,315 | 0,923–1,908 | 0,007 | 2,176 | 1,212–3,853 |
| Генотип G/G rs1625895 | 0,934 | 1,036 | 0,463–2,474 | 0,003 | 7,096 | 2,109–27,072 |

НХЛ [10]. В частности, показано, что у женщин в пожилом возрасте клиренс ритуксимаба в 1,5 раза ниже, чем у мужчин. Объясняется это тем, что у женщин меньше сердечный выброс и скорость печеночного кровотока, а также активность ферментов печени по сравнению с мужчинами. Ритуксимаб, как известно, метаболизируется в печени, а продукты его распада выводятся с мочой. Однако ни увеличение дозы, ни сокращение интервалов между введениями препарата не приводят к увеличению эффективности терапии, что свидетельствует о наличии дополнительных факторов, определяющих ответ пациентов на иммунохимиотерапию, преодолеть которые не удается путем интенсификации терапии. Одним из таких факторов могут быть индивидуальные генетические особенности пациентов.

В проведенной работе не выявлено прогностического значения при ДВККЛ как пола пациента, так и его возраста самих по себе. Вместе с тем показано, что генотип G/G rs1625895 гена *TP53* имеет неблагоприятное прогностическое значение у лиц женского пола. Сама по себе ассоциация rs1625895 гена *TP53* с прогнозом при новообразованиях была описана ранее [4, 5, 7, 11] и может быть объяснена выполнением белком p53 широкого спектра функций, предотвращающих и/или ингибирующих опухолевый рост [4].

Большой интерес вызывают различия в прогностическом значении rs1625895 у мужчин и женщин, больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. В этой связи представляется интересным следующий факт. Метаанализ 10 эпидемиологических исследований GWAS показал, что rs1625895 гена *TP53* ассоциирован с уровнем глобулина, переносящего половые гормоны SHBG, а эффект его на данный показатель имеет различия в зависимости от пола [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе на выборке пациентов с ДВККЛ получено подтверждение выявленного ранее прогностического значения rs1625895 при агрессивных НХЛ. За счет расширения группы исследования дифференцированно проанализированы результаты терапии R-СНОР у мужчин и женщин, больных ДВККЛ. Установлено, что только у женщин, больных ДВККЛ, генотип G/G rs1625895 гена *TP53* ассоциирован со статистически значимо меньшей частотой достижения ремиссии, значимым снижением показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Методом регрессии Кокса показано, что генотип rs1625895 может являться независимым предиктором выживаемости женщин, больных ДВККЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И. и др. Молекулярно-генетический подход к прогнозированию эффективности терапии больных агрессивными неходжкинскими лимфомами // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (2). 39–43.
2. Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. Интронные полиморфизмы антионкогена *TP53* у пациентов старшей возрастной группы с индолентными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом // Успехи генетологии. 2013. 26. (2). 258–262.
3. Coviello A.D., Haring R., Wellons M. et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation // PLoS Genet. 2012. 8. (7). e1002805.
4. De Feo E., Persiani R., La Greca A. et al. A case-control study on the effect of p53 and p73 polymorphisms on gastric cancer risk and progression // Mutat. Res. 2009. 675. (1-2). 60–65.
5. Kochethu G., Delgado J., Pepper C., Starczynski J. Two germ line polymorphisms of the tumour suppressor gene *p53* may influence the biology of chronic lymphocytic leukaemia // Leuk. Res. 2006. 30. (9). 1113–1118.
6. Mavridou D., Gornall R., Campbell I.G. *TP53* intron 6 polymorphism and the risk of ovarian and breast cancer // Br. J. Cancer. 1998. 77. (4). 676–678.
7. Mechanic L.E., Bowman E.D., Welsh J.A. Common genetic variation in *TP53* is associated with lung cancer risk and prognosis in African Americans and somatic mutations in lung tumors // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007. 16. 214–222.
8. Pangilinan F., Geiler K., Dolle J. Construction of a high resolution linkage disequilibrium map to evaluate common genetic variation in *TP53* and neural tube defect risk in an Irish population // Am J. Med. Genet. A. 2008. 146A. (20). 2617–2625.
9. Paola Galli P. A case-control study on the combined effects of p53 and p73 polymorphisms on head and neck cancer risk in an Italian population // BMC Cancer 2009. 9. 137.
10. Pfreundschuh M., Muller C., Zeynalova S. et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL // Blood. 2014. 123. (5). 640–646.
11. Sribudiani Y., Metzger M., Osinga J. Variants in RET associated with Hirschsprung's disease affect binding of transcription factors and gene expression // Gastroenterology. 2011. 20. (2). 572–582.
12. Wu X., Zhao H., Amos C.I. et al. P53 genotypes and haplotypes associated with lung cancer susceptibility and ethnicity // J. Nat Cancer Inst. 2002. 94. 681–690.

DIFFERENCES BETWEEN PROGNOSTIC VALUE OF rs1625895 IN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

**Elena Nikolaevna VOROPAeva¹, Tatyana Ivanovna POSPELOVA²,
Mikhail Ivanovich VOEVODA¹, Vladimir Nikolaevich MAKSIMOV¹,
Olga Valerevna BEREZINA², Victor Sergeevich OVCHINNIKOV²,
Liliya Valerevna SHCHERBAKOVA¹, Tatyana Nikolaevna BABAeva²**

¹ *Institute of Internal and Preventive Medicine of SB RAMS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Data showing the prognostic value of rs1625895 polymorphism in the *TP53* gene in hematological malignancies were obtained previously. This data are consistent with the results of studies of the solid tumors. The objective of this study was to clarify the association between rs1625895 and the efficiency of R-CHOP therapy in DLBCL patients. Material and methods. 106 DLBCL patients diagnosed in the 2004–2010 were enrolled into the study. All patients received 6–8 courses of R-CHOP therapy as a first-line treatment. Results and discussion. The prognostic value of rs1625895 in aggressive non-Hodgkin's lymphoma was confirmed in the group of patients with diffuse large B-cell lymphoma. It is shown that the age is not independent predictor of survival in patients DLBCL ($p > 0.05$) regardless of gender. Index IPI elaborated before rituximab use retains its prognostic value in patients received immunochemotherapy (both for male $p = 0.036$ and female $p = 0.018$). However, the G/G genotype of rs1625895 polymorphism in the *TP53* gene was shown to be associated with a high probability of R-CHOP therapy failure in DLBCL patients according to the probability of remission as well as 5-year overall ($p = 0.005$) and relapse-free ($p = 0.003$) survivals in female patients.

Key words: DLBCL, prognostic factors, immunochemotherapy, gene *TP53*, rituximab, rs1625895.

Voropaeva E.N. – candidate of medical sciences, researcher of the laboratory of molecular-genetic methods of study of the therapeutic diseases, e-mail: vena.81@mail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: postatgem@mail.ru

Voevoda M.I. – corresponding member of the RAS, doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Maksimov V.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular-genetic methods of study of the therapeutic diseases, e-mail: medik11@mail.ru

Berezina O.V. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: ovberezina@mail.ru

Ovchinnikov V.S. – postgraduate student of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: black_wizard@mail.ru

Shcherbakova L.V. – senior researcher of the laboratory of clinical population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: 9584792@mail.ru

Babaeva T.N. – postgraduate student of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru

ИТОГИ 12-ЛЕТНЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ БОЛЬНЫХ В ПОЗДНЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ НЕУДАЧ ЛЕЧЕНИЯ ИФН- α

Ольга Вениаминовна ЛАЗАРЕВА, Анна Григорьевна ТУРКИНА, Галина Анатольевна ГУСАРОВА, Екатерина Юрьевна ЧЕЛЫШЕВА, Елена Станиславовна ЗАХАРОВА, Олег Александрович ШУХОВ, Анастасия Витальевна БЫКОВА, Светлана Рудольфовна ГОРЯЧЕВА, Тамара Ивановна КОЛОШЕЙНОВА, Татьяна Владимировна ИВАНОВА, Ирина Анатольевна ТИЩЕНКО, Сергей Михайлович КУЛИКОВ

*ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России
125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, 4*

Расширение спектра ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) от 1 (иматиниб) до 2 (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) поколения позволяет добиться подавления Ph⁺-положительного лейкоэмического клона при лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Целью нашего исследования была оценка результатов 12-летней терапии ИТК 1 и 2 поколения у больных в поздней хронической фазе (ХФ) ХМЛ, включая общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, структуру смертности в группе. Общая 12-летняя выживаемость составила 68 %, выживаемость без прогрессирования – 66 %. В течение последних трех лет сохраняется ежегодная летальность от прогрессии ХМЛ – 1,3 % случаев в год. Основной причиной смертности остается прогрессия ХМЛ. Достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) на различных сроках терапии ИТК 1 и 2 поколения было отмечено у 54 (68 %) больных, впервые ПЦО был получен у 10 (30 %) из 34 больных при смене терапии на ИТК-2 поколения. Общая выживаемость у больных с ПЦО к 12 мес. терапии ИТК 1 поколения составила 90 % против 67 % у больных, не достигших ответа к этому сроку ($p = 0,05$). У больных без ПЦО летальность от ХМЛ составляет 80 %. В группе больных в поздней ХФ ХМЛ с неблагоприятным прогнозом (резистентность и непереносимость ИФН) установлена возможность стабильного восстановления остаточного клона Ph⁺-негативных клеток, что ассоциируется с увеличением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Учитывая возможность получения длительных молекулярных ремиссий при терапии ИТК, необходима разработка программы по ведению ремиссии без поддерживающего лечения у больных с полным молекулярным ответом. Прекращение приема ингибиторов тирозинкиназ без наличия стабильного глубокого молекулярного ответа опасно для пациентов и может привести к прогрессированию ХМЛ, вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, поздняя хроническая фаза, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, общая выживаемость, полный цитогенетический ответ, молекулярный ответ.

Лазарева О.В. – к.м.н., научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: stakhino@gmail.com

Туркина А.Г. – д.м.н., проф., рук. научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: turkianna@yandex.ru

Гусарова Г.А. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: galina1966@bk.ru

Челышева Е.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: denve@bk.ru

Захарова Е.С. – к.м.н., врач-гематолог

Шухов О.А. – аспирант научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: shuhov@list.ru

Быкова А.В. – аспирант научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: ivlutaya@mail.ru

Горячева С.Р. – к.м.н., врач-гематолог научно-консультативного отделения химиотерапии с дневным стационаром, e-mail: svgor@blood.ru

Колошейнова Т.И. – к.м.н., врач-гематолог научно-консультативного отделения методов стандартизации терапии

Иванова Т.В. – к.м.н., рук. приемного отделения, e-mail: georggam@gmail.com

Тищенко И.А. – сотрудник информационно-аналитического отдела, e-mail: eto_pro@list.ru

Куликов С.М. – к.т.н., рук. информационно-аналитического отдела, e-mail: smkulikov@mail.ru

Терапия хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ первого (ИТК-1: иматиниб, ИМ) и второго (ИТК-2: нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) поколения позволяет добиться подавления Ph'-положительного лейкомиического клона. Впервые это стало возможно с внедрением в клиническую практику в 80-х годах прошлого столетия ИФН- α . Частота достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) при терапии ИФН- α составила от 6 до 30 % в зависимости от группы риска заболевания [5], общая выживаемость (ОВ) больных с ПЦО через 10 лет наблюдения – 70 % [6].

Международные клинические исследования по оценке эффективности и переносимости ИМ у больных в поздней хронической фазе (ХФ) ХМЛ с резистентностью к предшествующей терапии ИФН- α или ее непереносимостью начаты в 1998 г. В наше исследование включены больные с потерей ПЦО, либо его отсутствием на предшествующем лечении, что является плохим прогностическим признаком при дальнейшей оценке выживаемости [5, 9]. Показано, что частота достижения ПЦО у больных в поздней ХФ ХМЛ через 48 и 60 мес. после терапии ИМ составляет 48 и 57 % соответственно, а 4- и 6-летняя ОВ – 91 и 76 % [1, 4]. Выраженное подавление лейкомиического клона и восстановление Ph'-негативного кроветворения (достижение ПЦО) ассоциировалось с увеличением ОВ. Учитывая расширение спектра ИТК, целесообразно оценить возможность стабильности достижения ПЦО на более поздних сроках терапии при назначения ИТК-2 у больных с резистентностью к предшествующей терапии не только ИФН- α , но и ИМ или ее непереносимостью.

Цель исследования – оценить долгосрочные результаты терапии при лечении ИТК-1 и 2 у пациентов в поздней ХФ ХМЛ: 12-летнюю ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП), проанализировать структуру смертности в представленной группе больных, охарактеризовать терапию ИТК у пациентов в поздней ХФ ХМЛ, продолжающих лечение уже более 12 лет, и частоту достижения ПЦО, большого и полного молекулярного ответов (БМО и ПМО) при терапии ИТК-1 и 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование по изучению эффективности ИМ у больных в поздней ХФ ХМЛ с недостаточной эффективностью предшествующей терапии ИФН- α включено 80 пациентов. Критериями включения были диагноз «Ph'-положительный

ХМЛ», подтвержденный стандартным цитогенетическим исследованием; ХФ ХМЛ; возраст старше 18 лет; резистентность к предшествующей терапии ИФН- α или ее непереносимость; начало терапии ИТК-1 (ИМ) с июля 2000 г. по сентябрь 2001 г. ХФ ХМЛ подтверждали по критериям диагностики фаз [3]. Эффективность и переносимость лечения в ХФ ХМЛ анализировалась у 79 пациентов, одна больная была исключена из анализа, поскольку при рестадировании у нее была установлена фаза акселерации. В ХФ ХМЛ показаниями для начала терапии ИМ были неудачи терапии ИФН- α , который в стандартных дозах (3–5 млн МЕ/м² в сутки или 3–5 млн МЕ/м² 3 раза в неделю) получали все больные, включенные в исследование. Медиана длительности терапии ИФН- α составила 26 мес. (0,5–156).

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Соотношение числа мужчин и женщин было 41:38. Медиана возраста на момент установления диагноза ХМЛ составляла 39 лет (от 15 до 64 лет), к началу терапии ИМ – 44 года (от 21 до 66 лет). Длительность заболевания до начала терапии ИМ у 12 человек (15,1 %) составляла менее 1 года. Большинство больных (65 (82 %) человек) находились в поздней ХФ, из них страдали ХМЛ более 5 лет 17 (21,5 %) пациентов. Распределение больных по группам риска прогностической модели Sokal [16] было следующим: к лицам с низким риском прогрессии заболевания отнесено 50 (63 %) больных, к пациентам с промежуточным и высоким риском – соответственно 15 (19 %) и 14 (18 %).

С 2005 г. появилась возможность назначения ИТК-2 при неэффективности терапии ИМ или при его непереносимости. Тактика терапии больных ИТК-1 (ИМ) и ИТК-2 (нилотиниб и дазатиниб) подробно описана в предыдущих публикациях [4] и методических рекомендациях [3]. Все нежелательные явления оценивали в соответствии с общепринятыми критериями Национального института рака США по шкале NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 [10].

Цитогенетическое исследование проводилось G-дифференциальной окраской хромосом по стандартной методике или, при недостаточном количестве метафаз в костном мозге (менее 15), методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [13, 14] через 6, 12, 18 мес. от начала лечения, далее каждые 6 мес. (при прогрессии или резистентности заболевания – в обязательном порядке). Исследование уровня транскрипта гена *bcr/abl* методом ПЦР в реальном времени стало доступно с января 2005 г. С 2008 г. проведена стандартизация, позволившая представ-

Таблица 1

Характеристика пациентов до начала терапии иматинибом

| Признак | Число больных, n (%) | Характеристика, мес. | |
|--|----------------------|----------------------|----------|
| | | Медиана | Диапазон |
| Длительность заболевания до начала терапии ИМ, мес.: | | 35,1 | 3–157 |
| < 6 | 4 (5,1) | | |
| от 6 до 12 | 8 (10,0) | | |
| от 12 до 36 | 30 (37,9) | | |
| от 37 до 60 | 20 (25,3) | | |
| > 60 | 17 (21,5) | | |
| Предшествующая терапия ИФН- α , мес. | 79 (100) | 26 | 0,5–156 |
| Предшествующая полихимиотерапия продолжительностью более 6 мес. | 29 (34) | – | – |
| Предшествующая терапия миелосаном, мес. | 15 (19) | 3 | 1–24 |
| Число больных после аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток | 4 (5) | – | – |
| Спленомегалия более 0 см ниже края реберной дуги | 13 (16,5) | – | – |
| Лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$ | 25 (31,5) | – | – |
| Тромбоцитоз более $450 \times 10^9/\text{л}$ | 17 (21,5) | – | – |
| Статус по шкале ECOG: | | – | – |
| 0–2 | 79 (100) | | |
| 3–4 | 0 | | |

Примечание. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа, разработавшая шкалу оценки статуса больных, диапазон – разброс значений от минимального до максимального.

лять результаты в международных единицах (International Scale, IS).

Статистическая обработка и анализ данных проводили с помощью пакета SAS v.9.1.3 [17]. Использованы методы описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа, частотного анализа и событийного анализа (анализа выживаемости). Для сравнения оценок выживаемости использовался Лог-Ранг тест.

При анализе ОВ для всей выборки 79 больных цензурирование осуществлялось на дату последнего контакта для еще живых пациентов; событием являлся летальный исход от любой причины ХМЛ и потеря больного из-под наблюдения; точка отсчета – начало терапии первой линии ИТК (дата назначения ИМ). Анализ выживаемости без прогрессирования проводили также на всей выборке с аналогичным принципом цензурирования

и точкой отсчета; событием при анализе данных служил летальный исход от прогрессии основного заболевания до фазы акселерации или бластного криза. Для анализа выживаемости больных в зависимости от достижения цитогенетического ответа к 12 и 18 мес. терапии ИМ оценивали цитогенетический ответ к определенному сроку терапии с дальнейшим анализом выживаемости больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Итоги терапии больных ХМЛ в поздней ХФ, получавших лечение ИТК-1 и 2, подвели в феврале 2014 г., в течение года (с июля 2013 г.) неизвестен статус одного пациента. Длительность различных методов терапии, применяемых в группе, представлена в табл. 2. Живы и полу-

Таблица 2

Характеристика длительности различных режимов терапии больных ХМЛ

| Длительность терапии ХМЛ | Число больных, n (%) | Характеристика, мес. | |
|--|----------------------|----------------------|-----------|
| | | Медиана | Диапазон |
| До ИТК-1 (ИМ) | 79 (100) | 35,1 | 3–157 |
| Длительность ИТК-1 | 79 (100) | 80 | 4,4–155,5 |
| Длительность ИТК-2 (для всех пациентов, переведенных на ИТК-2) | 34 (43) | 57 | 1,5–95 |
| Продолжительность заболевания с момента установления диагноза | 79 (100) | 172,5 | 13,4–310 |

Таблица 3

Характеристика статуса больных в поздней ХФ ХМЛ с учетом проводимой терапии ИТК-1 и ИТК-2

| Характеристика | Характеристика | |
|-----------------------------------|----------------|------|
| | n | % |
| Всего больных | 79 | 100 |
| Умерли: | 24 | 30 |
| прогрессия ХМЛ, в т.ч. | 21 | 26,3 |
| отказ от лечения | 2* | 2,6 |
| сопутствующей патологии | 3 | 3,7 |
| Статус неизвестен | 1 | 1,3 |
| Живы: | 54 | 68,7 |
| продолжают лечение ИТК-1 ИМ | 23 | 29 |
| продолжают лечение ИТК-2 | 25 | 31,7 |
| Наблюдение в ремиссии без лечения | 4 | 5,4 |
| Терапия гидроксимочевинной | 2** | 2,6 |

Примечание. * – двое больных бесконтрольно прекратили лечение ИТК без дальнейшего мониторинга уровня гена *bcr/abl*, что впоследствии привело к прогрессии заболевания и смерти; ** – двое больных получают терапию гидроксимочевинной вследствие резистентности ко всем доступным ИТК.

чают лечение 54 больных, терапию ИМ в качестве первой линии – 23 человека (табл. 3). Большинство пациентов (17) продолжают получать ИМ в начальной дозе 400 мг/сут, 6 – в повышенных дозах (600–800 мг/сут), в сниженной дозе (300 мг/сут) ИМ на данный момент не получает никто из больных. Одна пациентка на сегодняшний день получает ИМ в дозе 400 мг/сут в качестве 4-й линии ИТК после неудач терапии ИМ в первой линии и двух ИТК-2 (первичная цитогенетическая резистентность ко всем видам ИТК, мутации в гене *bcr/abl* не выявлены).

Смена терапии ИМ на ИТК-2 проводилась у 34 (43 %) больных при неудаче терапии ИТК-1 (медиана 141 (35,8–155,5) мес.). Медиана длительности лечения ИТК-2 составляла 57 (1,5–95) мес. Из 34 больных 11 (30 %) получали более двух ИТК (ИМ + 2 или 3 ИТК-2) (трое умерли от прогрессии ХМЛ, один получает гидреа, один прервал лечение). При подведении итогов: живы 25 человек, из них 19 получают ИТК-2 в качестве 2-й линии терапии, шестеро – в качестве 3-й и 4-й линии терапии.

С начала терапии ИМ 12-летняя ОВ больных в поздней ХФ ХМЛ после неудач терапии ИФН- α составила 68 % (рис. 1). Медиана продолжительности жизни с момента диагностики ХМЛ пациентов при терапии как ИТК-1, так и ИТК-2 составила 146,5 (4,4–163) мес., т.е. более 12 лет (0,3–13,5 года), медиана наблюдения (продолжительности заболевания) с момента диагностики

ХФ ХМЛ до февраля 2014 г. – 173 (13–310) мес., один пациент прожил более 25 лет (стаж заболевания – 310 мес.) с момента диагностики ХМЛ (диагноз ХМЛ установлен в 1988 г.).

Прогрессия заболевания до фазы акселерации или бластного криза наблюдалась у 27 (34 %) больных на сроках от 2,5 до 162 мес. (медиана не достигнута) от начала лечения ИТК. Выживаемость без прогрессирования к 12 годам терапии ИМ составила 66 % (см. рис. 1). До 2005 г. больных с признаками прогрессии заболевания до фазы акселерации или бластного криза переводили на цитостатическую терапию, 13 из таких пациентов умерли в короткие сроки (от 3 дней до 1 мес.). С 2005 г., когда стали доступны ИТК-2, больных с признаками гематологической, цитогенетической резистентности и прогрессией ХМЛ переводили на новое лечение. Так, из 14 пациентов в фазе акселерации ХМЛ, сменивших терапию на ИТК-2, 9 человек достигли ремиссии ХМЛ (возврат в ХФ).

За весь период наблюдения из 79 больных умерло 24 (30 %) (рис. 3, б). Ежегодная летальность в нашем исследовании не превышала 7 % (максимальное число смертей отмечено за первые 4 года терапии ИМ) и уменьшалась, составив по 1,3 % на 5–13-й год терапии ИТК. Основной причиной смерти пациентов остается прогрессия заболевания – у 21 из 24 (87,5 %) больных. Известно, что двое из них по причине некомплаентности отказались от проводимого лечения ИМ, что привело к прогрессии ХМЛ. От причин, не связанных с основным заболеванием, скончались 3 из 24 (12,5 %) умерших (3 % от общего числа обследованных), смерть была вызвана сопутствующими заболеваниями: у 2 больных – острое нарушение мозгового кровообращения, у одно-

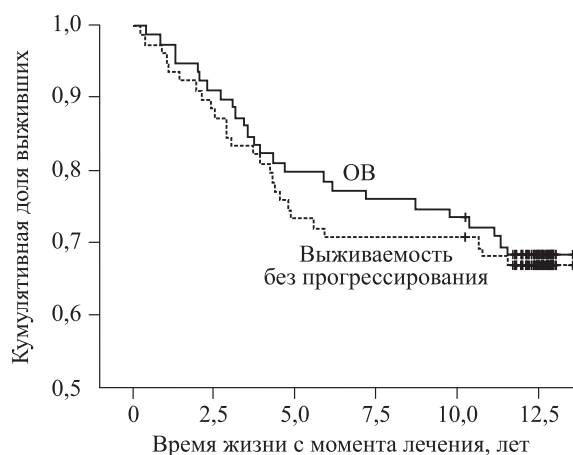


Рис. 1. ОВ и выживаемость без прогрессирования больных ХМЛ до фазы акселерации или бластного криза при терапии ИМ

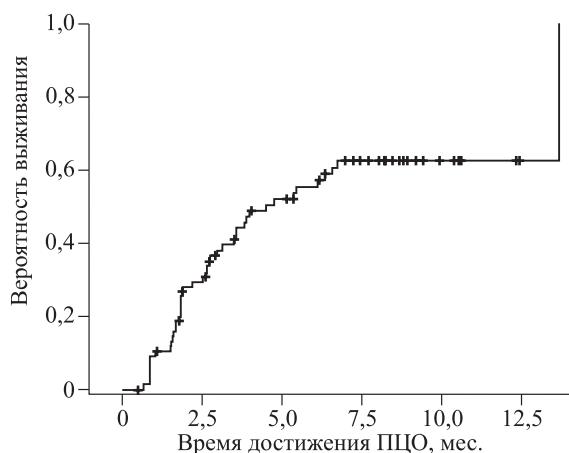


Рис. 2. Вероятность достижения ПЦО от начала терапии ИТК-1

го – опухоль кишечника с метастазами в печень. Среди умерших пациентов 8 получали ИТК-2, из них один – последовательно различные ИТК-2, а также препарат группы аютога-киназ.

Развитие вторых опухолей при терапии ИТК отмечено у 2 больных с длительными сроками наблюдения ($2,5 \pm 1,8$ % случаев) в поздней ХФ ХМЛ. Примечательно, что один пациент жив (1,3 %) (рак желудка *in situ*), продолжает терапию ИМ, сохраняя ПМО, что позволило пациенту пройти лечение второй опухоли. Зарегистрирован один случай (1,3 %) развития второго лейкоза из Ph'-негативных клеток (миелодиспластический синдром) на 13-м году терапии ИТК.

При терапии как ИТК-1, так и ИТК-2 ПЦО достигнут у 54 (68 %) пациентов на различных сроках терапии, в том числе в 44 (55 %) случаях – при терапии ИМ. Медиана времени от начала терапии ИМ до достижения ПЦО составила

30 (4–91) мес. (рис. 2). Однократная потеря ПЦО при терапии ИМ отмечалась у 39 (90 %) человек в первые 2 года лечения. При возобновлении терапии ИМ в прежней или повышенной дозе ПЦО восстановили 34 (64 %) больных. Смена терапии на ИТК-2 позволила восстановить ПЦО. Установлено, что ПЦО отмечается у 17 из 23 больных (75 %), продолжающих терапию ИТК-1 ИМ.

Впервые ПЦО получен при смене терапии на ИТК-2 в качестве второй и даже третьей линии у 10 (29 %) из 34 больных (максимальный срок достижения ПЦО составил 134 мес.). Мониторинг цитогенетического ответа у 54 (68 %) пациентов позволил выявить возможность сохранения остаточных Ph'-негативных клеток у больных ХМЛ с длительными сроками заболевания.

Двенадцатилетняя ОВ больных при достижении или недостижении ПЦО к 12 мес. терапии ИТК составила 90 и 67 % соответственно ($p = 0,05$) (рис. 3, а), к 18 мес. – 89 и 71 % соответственно ($p = 0,06$). За весь период наблюдения от прогрессии ХМЛ умерло 4 больных с ПЦО, включая 2 человек, отказавшихся от лечения, и пациента, умершего от инсульта, таким образом, живы и продолжают наблюдение 93 % больных, когда-либо достигших ПЦО. У пациентов без ПЦО летальность от ХМЛ составляет 80 %; через 10 лет лечения ИТК у больных без ПЦО ежегодный риск прогрессии составляет 1,3 % (см. рис. 3, б).

БМО достигнут у 25 человек из 79 (31,6 %). Количественную оценку минимальной остаточной болезни с помощью ПЦР в реальном времени начали с января 2005 г., поэтому о сроках достижения ПМО и БМО можно говорить условно, соответствующие медианы были одинаковыми – 87

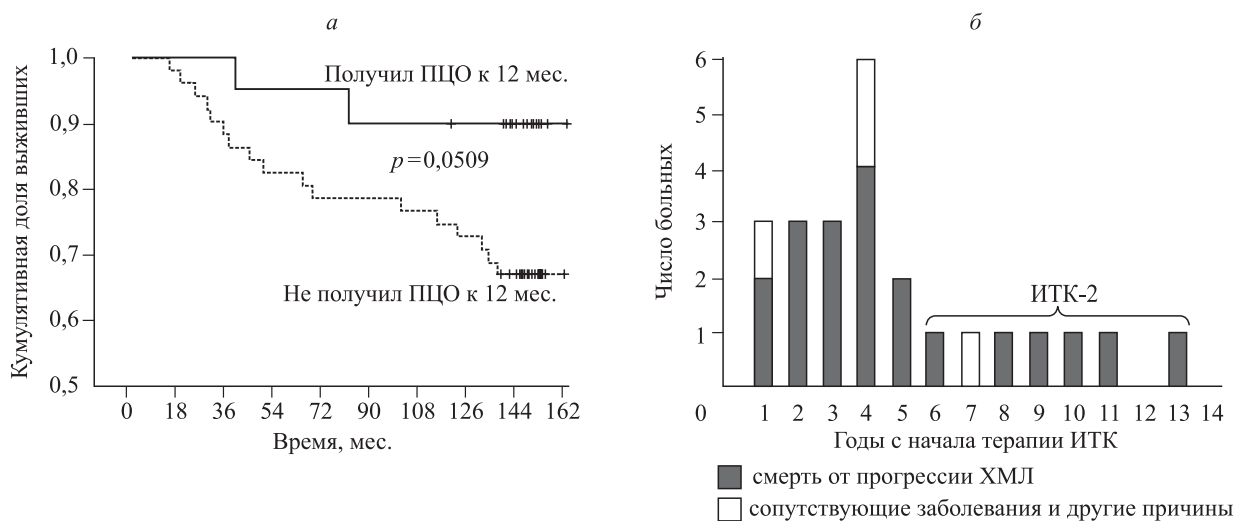


Рис. 3. ОВ больных ХМЛ в зависимости от достижения ПЦО к 12 мес. терапии ИТК (а); частота летальных случаев в зависимости от причины по годам терапии (б)

(48–141) мес. Необходимо отметить, что 12 из 23 пациентов сохраняют ПМО при текущей терапии ИМ, у 7 из 34 отмечался ПМО/БМО при терапии ИТК-2. При терапии ИМ в качестве 1-й линии БМО и ПМО достигнуты соответственно у 25 (32 %) и 12 (15 %) пациентов.

Прием ИТК приостановлен у 4 пациентов с ПМО ($bcr/abl < 0,01$ % IS): у двоих – из-за наличия токсичности 2–3 степени, которая отмечалась на всех ИТК (ИМ, дазатиниб, нилотиниб), и у двоих – по их собственному желанию. Ремиссия без поддерживающей терапии сохраняется у 3 из 4 больных. У одного человека диагностирован рецидив, возобновление лечения ИТК-2 позволило восстановить Ph'-негативное кроветворение. У одного пациента с ПМО и длительной токсичностью 2–3 степени на терапии ИМ (более 12 лет) при прекращении терапии через 6 мес. при контрольном молекулярном исследовании выявлен цитогенетический рецидив. Возобновление лечения ИТК-2 нилотинибом позволило восстановить молекулярную ремиссию (ПМО) через 4 мес. терапии ИТК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование было направлено на оценку эффективности терапии ХФ ХМЛ у больных с резистентностью или непереносимостью ИФН- α . Пациенты включены в исследование в поздней ХФ ХМЛ, что отличало их и полученные результаты от большинства последовавших – у больных в ранней ХФ ХМЛ, получавших терапию ИМ в 1-й линии. Представленные данные подтверждают, что терапия ИТК-1 и 2 увеличивает выживаемость у пациентов с ХФ ХМЛ после неудачи ИФН- α . Промежуточные итоги терапии описанной группы больных подведены в 2011 г., 9-летняя ОВ составляла 75 % [2]. В исследовании STIA 0110 [8] 6-летняя ОВ равнялась 76 %, что несколько ниже по сравнению с данными нашего исследования на 6 году терапии ИМ (80 %); 8-летняя ОВ в исследовании IRIS составила 85 % [7]. И те и другие данные значительно превышают исторические, в которых ежегодная летальность была от 15 до 20 % [11, 15], а средняя продолжительность жизни – от 3 до 4 лет.

Сроки наблюдения за описанной группой пациентов перешагнули 12-летний рубеж. Одной из особенностей выборки является тщательный мониторинг статуса больных при том, что медиана наблюдения с момента диагностики ХФ ХМЛ до февраля 2014 г. составила 173 мес., т.е. более 14 лет, максимальный срок наблюдения за больным – более 25 лет. На сегодняшний день в литературе аналогичных групп с подобными сроками

наблюдения не представлено. Показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования составили 66 и 68 % соответственно. Однако, несмотря на значительное снижение летальности, прогрессия ХМЛ в продвинутые фазы остается ведущей причиной смертей (21 из 24 умерших больных, что составляет 80 % всех летальных случаев), ежегодная летальность сохраняется на уровне 1,3 % на протяжении 6–13 годов терапии ИТК.

Анализ данных показал возможность восстановления Ph'-негативного гемопоэза на поздних сроках терапии ИТК у больных в поздней ХФ ХМЛ: так, ПЦО достигнут у 68 % пациентов, а из 34 больных, переведенных на терапию ИТК-2, – у 29 % (13 % из всей анализируемой группы). Факт достижения ПЦО даже на таких поздних сроках (максимум – 134 мес. терапии ИТК-1 и ИТК-2, или более 11 лет) является важным событием; величина ОВ у больных с ПЦО на 12 мес. терапии ИМ (90 %) достоверно выше, чем у пациентов без ПЦО (67 %).

Среди обследованных имеются случаи прекращения приема ИТК, в большинстве случаев при достижении хороших результатов терапии – глубокого уровня молекулярного ответа ($bcr/abl \leq 0,01$ % IS). Известно, что среди умерших больных 12,5 % прекратили прием препарата, что привело к прогрессии ХМЛ до фазы акселерации и бластного криза. Среди живых пациентов «практика» самостоятельной отмены лечения или нарушение режима приема ИТК также имеется. Бесконтрольные попытки прекратить прием ИТК также ухудшают течение основного заболевания. При этом в исследуемой нами группе все же есть случаи благополучного наблюдения за ремиссией без поддерживающей терапии ИТК строго под контролем гематологов у 7,5 % больных с полным молекулярным ответом ($bcr/abl < 0,01$ % IS). Такие больные требуют особого тщательного контроля молекулярных и, в случае необходимости, других исследований. Мера ответственности за ведение больных с «активной» отменой ИТК высока – это должны понимать как пациенты, так и их врачи.

Анализ отдаленных результатов лечения ИТК больных в поздней ХФ ХМЛ с длительным анамнезом является надежным методом изучения не только продолжительности жизни и выживаемости гематологических больных, но и безопасности, эффективности терапии ИТК. Нарушение комплаентности, начиная с нарушения режима приема препарата вплоть до бесконтрольной отмены терапии ИТК, может привести к негативным последствиям, таким как прогрессия заболевания до фазы акселерации и бластного криза с летальным исходом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИТК высокоэффективно как у больных с впервые диагностированным ХМЛ в ранней ХФ, так и у особой группы пациентов – предпочтенных другими препаратами и начавших лечение ИТК в поздней ХФ. На сегодняшний день таких больных становится меньше в связи с налаженными диагностическими мероприятиями и обеспечением ИТК. Подведение итогов терапии представляет интерес в связи с особенностями группы – для больных с неблагоприятным прогнозом (резистентность и непереносимость ИФН- α) установлена возможность стабильного восстановления остаточного клона Ph'-негативных клеток, что ассоциируется с увеличением ОВ и выживаемостью без прогрессирования. Учитывая возможность получения длительных молекулярных ремиссий при терапии ИТК, необходима разработка программы по ведению ремиссии без поддерживающего лечения у больных с ПМО. Прекращение приема ИТК без наличия стабильного ПМО опасно для пациентов и может привести к прогрессированию ХМЛ, вплоть до летального исхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дружкова Г.А. Ингибитор bcr/abl-тирозинкиназы в лечении больных хроническим миелолейкозом, резистентных к интерферону- α : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
2. Лазарева О.В. Информационные технологии мониторинга и анализа отдаленных результатов терапии больных хроническим миелолейкозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
3. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. СПб.; М., 2013. 10 с.
4. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниб мезилата (Гливек) у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза // *Терапевт. арх.* 2003. 75. (8). 62–67.
5. Allan N., Richards S., Sheperd P. et al. UK Medical Research Council randomized multicenter trial of interferon-alpha in chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response // *Lancet.* 1995. 345. 1392–1397.
6. Bonifazi F., De Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: A study of complete cytogenetic responders // *Blood.* 2001. 98. 3074–3081.
7. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib // *Blood.* 2009. 114. (22). 142.
8. Hochhaus A., Druker B.J., Larson R.A. et al. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2007. 110. Abstr. 25.
9. Kantarjian H., Smith T., O'Brien S. et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy // *Ann. Intern. Med.* 1995. 122. 254–261.
10. National Cancer Institute, Bethesda. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. March 31, 2003.
11. O'Brien S., Kantarjian H., Keating M. et al. Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase // *Blood.* 1995. 86. 3322–3326.
12. Quintas-Cardama A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Cancer Control.* 2009. 16. 122–131.
13. Raanani P., Ben-Bassat I., Gann S. et al. Assessment of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia patients: comparison between the FISH, multiplex and RT-PCR methods // *Eur. J. Hematol.* 2004. 73. 243–250.
14. Reinhold U., Henning E., Leiblein S. et al. FISH for BCR-ABL on interphases of peripheral blood neutrophils but not of unselected white bone marrow cells in CML patents treated with imatinib // *Leukemia.* 2003. 17. 1925–1929.
15. Rodriguez J., Cortes J., Smith T. et al. Determinants of prognosis in late chronic-phase chronic myelogenous leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1998. 16. 3782–3787.
16. Sokal J.E. Prognosis in chronic myeloid leukemia; biology of the disease vs treatment // *Baillieres Clin. Haematol.* 1987. 1. 907–929.
17. SAS Institute Inc. 2004. SAS® 9.1.3, Cary, NC: SAS Institute Inc.

THE RESULTS OF 12 YEARS TREATMENT OF PATIENTS IN LATE CHRONIC PHASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA BY TYROSINE KINASE INHIBITORS AFTER FAILURE IFN- α

**Olga Veniaminovna LAZAREVA, Anna Grigorevna TURKINA,
Galina Anatolevna GUSAROVA, Ekaterina Yurevna CHELYSHEVA,
Elena Stanislavovna ZAKHAROVA, Oleg Aleksandrovich SHUKHOV,
Anastasiya Vitalevna BYKOVA, Svetlana Rudolfovna GORYACHEVA,
Tamara Ivanovna KOLOSHEINOVA, Tatyana Vladimirovna IVANOVA,
Irina Anatolevna TISHCHENKO, Sergei Mikhailovich KULIKOV**

*Hematological Scientific Center of Minzdrav of Russia
125167, Moscow, Novy Zavyalovski pass, 4*

Expanding the range of tyrosine kinase inhibitors (TKI) from the 1st (imatinib) to 2nd generation (nilotinib, dasatinib, bosutinib) allows achieving the suppression of Ph⁺-positive leukemia clone in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML). The aim of our study was to evaluate the results of 12 years treatment by TKIs of the 1st and 2nd generation of patients in late chronic phase (CP) CML including the overall survival (OS) and progression-free survival, mortality in the group structure. Overall 12-year survival was 68 %, progression-free survival was 66 %. The annual mortality from progression of CML remains unchanged during the last 3 years – 1.3 % occurrences per year. The death main cause remains the progression of CML. Achieving of the complete cytogenetic response (CCyR) for various periods of therapy by TKIs of the 1st and 2nd generation was observed in 54 (68 %) patients, firstly CCyR was obtained in 10 (30 %) of 34 patients due to therapy change to the TKI of the 2nd generation. The OS in patients with CCyR at 12 months of TKI-1 was 90 % versus 67 % in patients without response to this term ($p = 0.05$). The mortality of patients without the CCyR was 80 %. The possibility of stable recovery of residual clone Ph⁺-negative cells has been revealed in the group of patients in late CP CML with poor prognosis (resistance and intolerance to IFN). It is associated with the increase in OS and progression-free survival. Considering the possibility of long-term molecular remission during therapy by TKIs, it is necessary to develop the program on conducting remission without maintenance treatment in patients with complete molecular response. The interruption of TKIs intake without deep stable molecular response is dangerous for patients and may lead to the progression of CML up to death.

Key words: chronic myeloid leukemia, late chronic phase, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, overall survival, the prognostic value of a complete cytogenetic response, discontinuation of treatment tyrosine kinase inhibitors, the characteristic of molecular response.

Lazareva O.V. – candidate of medical sciences, researcher of the scientific advisory department of chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: stakhino@gmail.com

Turkina A.G. – doctor of medical sciences, professor, head of the scientific advisory department chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: turkianna@yandex.ru

Gusarova G.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of the scientific advisory department chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: galina1966@bk.ru

Chelysheva E.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher of the scientific advisory department chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: denve@bk.ru

Zakharova E.S. – candidate of medical sciences, doctor-hematologist

Shukhov O.A. – postgraduate student of the scientific advisory department chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: shuhov@list.ru

Bykova A.V. – postgraduate student of the scientific advisory department chemotherapy myeloproliferative disorders, e-mail: ivlutaya@mail.ru

Goryacheva S.R. – candidate of medical sciences, doctor- hematologist of the scientific advisory department chemotherapy day hospital, e-mail: svgor@blood.ru

Kolosheina T.I. – candidate of medical sciences, doctor- hematologist of the scientific advisory department of standardization methods of therapy

Ivanova T.V. – candidate of medical sciences, head of reception ward, e-mail: georggam@gmail.com

Tishchenko I.A. – employee of information analytical department, e-mail: eto_pro@list.ru

Kulikov S.M. – candidate of technical sciences, head of information analytical department, e-mail: smkulikov@mail.ru

МАЛТ-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА И ХРОНИЧЕСКИЙ *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ: КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

**Юлия Владимировна КОСТАЛАНОВА¹, Игорь Леонидович ДАВЫДКИН¹,
Ирина Альбертовна КОРОЛЕВА², Алексей Михайлович ОСАДЧУК¹,
Тарас Алексеевич ГРИЦЕНКО¹**

¹ ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

² ГБОУ ВПО Самарский областной клинический онкологический диспансер
443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50

Цель исследования – определение новых механизмов возникновения МАЛТ-лимфом желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом на основе определения клинико-эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических данных. Материал и методы. Обследовано 49 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет с I и II стадиями МАЛТ-лимфомы желудка субтипов А и В по классификации D. de Jong с отсутствием транслокации t(11;18). Исследовалась экспрессия молекул Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителиальной и лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка. Результаты и обсуждение. Выполненные исследования подтверждают наличие ассоциативной связи между прогрессированием атрофического гастрита, нарастанием выраженности кишечной метаплазии, увеличением случаев дисплазии желудочного эпителия и степени выраженности лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки желудка, конечным этапом которой является формирование МАЛТ-лимфомы желудка. Таким образом, МАЛТ-лимфома желудка, наряду с раком желудка кишечного типа, является конечным звеном прогрессирования хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

Ключевые слова: МАЛТ-лимфома, хронический гастрит, *H. pylori*, лимфоидная гиперплазия.

H. pylori-ассоциированные патологии являются одной из наиболее распространенных болезней современности. Так, инфицированность *H. pylori* населения Сибири варьирует от 71 до 86 % [5]. Приводятся данные о том, что 88 % трудоспособного населения Москвы инфицированы *H. pylori* [1]. По крайней мере, более половины лиц, инфицированных *H. pylori*, страдают хроническим гастритом (ХГ). Существуют также свидетельства о том, что *H. pylori* не может не вызывать воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Предпосылками для возникновения опухолевых заболеваний желуд-

ка, ассоциированных с *H. pylori*, являются нарушения клеточной пролиферации, апоптоза и дифференцировки клеток. Показано, что процессы клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ находятся под контролем генов, экспрессирующих различные регуляторные молекулы [2]. Подробно исследовалась роль Bcl-2, p53, Ki-67 и других регуляторных белков в реализации каскада Корреа, конечным звеном которого является возникновение рака желудка кишечного типа [2, 3, 8]. Доказано, что МАЛТ-лимфома желудка практически всегда развивается на фоне хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита [12]. При

Косталанова Ю.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии,
e-mail: kostalanova@yandex.ru

Давыдкин И.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор, главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, член координационного совета по донорству при Общественной Палате РФ, e-mail: dagi2006@rambler.ru

Королева И.А. – д.м.н., зав. отделением химиотерапии № 2, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Осадчук А.М. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии,
e-mail: maxlife2004@mail.ru

Гриценко Т.А. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии,
врач-гематолог гематологического отделения, e-mail: taras876@mail.ru

этом роль наиболее значимых молекул, регулирующих процесс клеточного обновления (Ki-67, p53, Bcl-2), в СОЖ в возникновении и прогрессировании MALT-лимфом желудка требует дальнейшего изучения [4]. В свою очередь раскрытие новых патогенетических механизмов возникновения MALT-лимфомы желудка, ассоциированной с *H. pylori*, позволит расширить понимание механизмов развития данного заболевания, улучшит показатели его диагностики и лечения.

Цель исследования – определение новых механизмов возникновения MALT-лимфом желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом на основе определения клинико-эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 49 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет с I и II стадиями MALT-лимфомы желудка субтипов А и В по классификации D. de Jong с отсутствием транслокации t(11;18) [10]. Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (ХНГ) в сочетании с лимфоидной гиперплазией (ЛГ) СОЖ I–II степеней, 30 пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (ХАГ) в сочетании с ЛГ I–II степеней и 30 больных с ХАГ в сочетании с ЛГ III–IV степеней. Степень лимфоидной гиперплазии оценивалась по шкале A.C. Wotherspoon [15]. Эрадикация *H. pylori* проводилась в соответствии с Маастрихтскими соглашениями IV (2010) по схеме, включающей омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Химиотерапия MALT-лимфом включала схемы R-СНОР или R-СVP. Части пациентам с недостаточной эффективностью антихеликобактерной терапии применена схема эрадикационной квадротерапии, включающей препараты висмута.

В исследовании применен стандартный набор клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Для топографической диагностики патологических изменений СОЖ применяли хромоэндоскопию с метиленовым синим. *H. pylori*-инфекцию диагностировали с помощью гистологического метода с использованием окраски по Романовскому – Гимза и быстрого уреазного теста.

Общее гистоморфологическое исследование биоптатов и иммуногистохимическое исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Се-

веро-Западного отделения РАМН при научном консультировании засл. деят. науки РФ, проф. И.М. Кветного.

Полученный материал фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине (рН 7,2) в течение 24 ч. Последующую обработку проводили в изопропиловом спирте по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков. С каждого блока выполнены срезы толщиной 4 мкм и окрашены гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического окрашивания серийные парафиновые срезы помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном. Исследования выполняли на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Температурную демаскировку антигенов проводили с использованием 0,01M цитратного буфера рН 6,0 под давлением. С целью блокады эндогенной пероксидазы стекла помещали в 3%-й раствор перекиси водорода на 10 мин, для промывки использовали трис-NaCl-буфер рН 7,6.

В качестве специальных методов применяли иммуногистохимическую верификацию характера экспрессии молекул Bcl-2, Ki-67 и p53 в эпителии СОЖ и лимфоидной ткани в собственной пластинке СОЖ, использовали соответственно Monoclonal Mouse Anti-Human Bcl-2 Oncoprotein (Clone 124, DAKO, Дания; разведение 1:50), Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein (Clone DO-7, DAKO; разведение 1:25) и Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen (Clone MIB-1, DAKO; разведение 1:75), во всех случаях время инкубации 30 мин при комнатной температуре. В качестве вторичных использовали антитела, конъюгированные с полимером, маркированным пероксидазой (универсальный набор DAKO EnVision™). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера (DAKO). Препараты изучали в микроскопе Nikon Eclipse400 (Япония) с использованием встроенной фотокамеры Nikon DXM1200. Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Морфология 5.2 (Видеотест). В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении × 400.

Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии исследуемых молекул измеряли в условных единицах. Указан-

ные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых молекул.

Диагностика MALT-лимфом желудка по стадиям основывалась на классификации Lugano [13]. Эндоскопическое описание MALT-лимфом желудка базировалось на классификации Б.К. Поддубного и соавт. [6, 7]. Морфологические проявления хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита оценивались по классификации OLGA [14]. Гистологическую ремиссию MALT-лимфомы определяли на основании балльной оценки, после выполнения эрадикационной терапии, в соответствии с рекомендациями GELA [IV, B] [9]. У пациентов с баллами 3 и 4 гистологических изменений по шкале A. Wotherspoon, а также MALT-лимфоме желудка (5 баллов изменений) проводили иммуногистохимическое исследование с определением CD20, CD79 α , CD2/CD3, (CD45RO), CD15, CD10, CD23, анализируемые маркеры подбирали с учетом рекомендаций A. Parker et al. [11].

У всех обследованных пациентов с наличием лимфодных фолликулов и изменений, подозрительных на MALT-лимфому (3, 4, 5 баллов по шкале Wotherspoon), выполняли иммуногистохимическое исследование поверхностных IgM и их легких цепей. Для определения к-цепи использовался клон R10-21-F3 (1:25, DAKO), для верификации λ -цепи – клон N10/2 (1:75, DAKO), для определения IgM – клон R1/69 (1:50, DAKO).

Для диагностики клеточных мутаций использовали метод флуоресцентной гибридизации, проводилось морфологическое исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выяснении характера болевого синдрома установлено, что 19 (38,8 %) пациентов отмечали незначительную боль постоянного характера в эпигастральной боли, усиливающуюся после приема пищи. На боль умеренного характера предъявляли жалобы 17 (34,7 %) пациентов, сильную боль – 2 (4,1 %) больных, 11 (22,4 %) больных указывали на наличие дискомфорта в верхней части живота, 16 (32,7 %) – на чувство раннего насыщения. Проведенное сопоставление характера болевого синдрома у пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы желудка показало, что у пациентов со II стадией заболевания частота встречаемости болевого синдрома и его интенсивность достоверно превышали таковые у больных с I стадией болезни ($p < 0,05$).

Восемь (16,3 %) пациентов с MALT-лимфомой предъявляли жалобы на изжогу и 6 (12,2 %) – на тошноту. При этом достоверных различий в ука-

занных клинических признаках между пациентами с I и II стадиями заболевания не наблюдалось ($p > 0,05$). 20 (40,8 %) больных отмечали снижение аппетита, при этом 4 (8,2 %) – вплоть до анорексии. Шесть (12,2 %) пациентов отмечали у себя нечастую рвоту, из них с I стадией MALT-лимфомы – один человек, остальные 5 (10,2 %) – со II стадией. Рвота с прожилками крови определялась у 2 человек – 6,7 % больных со II стадией заболевания, у одного (3,3 %) из них диагностировалась мелена. Необходимо отметить, что явления анорексии и рвота достоверно чаще определялись у пациентов с MALT-лимфомой II стадии ($p < 0,05$). Похудание в течение последних 3 месяцев отмечали 8 (16,3 %) пациентов, данный симптом достоверно чаще регистрировался у больных со II стадией заболевания ($p < 0,05$). Все обследованные, отмечавшие похудание, предъявляли жалобы на общую слабость, частота и выраженность которой у пациентов со II стадией болезни превышали таковые у больных с I стадией MALT-лимфомы ($p < 0,05$). Похудание ассоциировалось с диарейным синдромом, который определялся у 9 (18,3 %) больных и несколько чаще встречался у лиц со II стадией опухоли ($p > 0,05$). Запор верифицировался у 13 (26,5 %) пациентов, при этом существенных различий в частоте его встречаемости у лиц с I и II стадиями заболевания не обнаруживалось ($p > 0,05$). При оценке уровня диспепсического синдрома по ВАШ выявлено, что его интенсивность была достоверно выше у пациентов со II стадией заболевания ($3,67 \pm 0,61$), чем у лиц с I стадией болезни ($5,3 \pm 0,72$). Повышение температуры тела до субфебрильных значений диагностировалось у 2 (4,1 %), потливость в ночное время – у 3 (6,1 %) пациентов, у всех из них была II стадия MALT-лимфомы. Достоверных различий в указанных показателях у больных с I и II стадиями заболевания не отмечалось ($p > 0,05$). У 6,7 % (2) пациентов со II стадией заболевания опухолевидное образование удавалось прощупать через переднюю брюшную стенку в области эпигастрия.

При эндоскопическом исследовании чаще выявлялись язвенная (23 – 46,9 %) и гастритоподобная формы (у 9 человек – 18,4 %) MALT-лимфомы желудка. Реже встречались инфильтративная форма – у 8 (16,3 %) человек, инфильтративно-язвенная – у 5 (10,2 %), полиповидная (экзофитная) – у 2 (4,1 %), смешанная – у 2 (4,1 %). У 19 (38,8 %) пациентов опухоль располагалась в антральном отделе желудка, у 11 (22,4 %) – в теле желудка, у 3 (6,1 %) – в фундальном отделе желудка. У 14 (28,6 %) больных наблюдался мультицентрический рост опухоли с захватом нескольких отделов желудка, как правило, тела

и антрума, у 2 (4,1 %) больных определялось тотальное поражение желудка. При сопоставлении результатов эндоскопического исследования у пациентов с различными стадиями MALT-лимфомы установлено, что у больных со II стадией поражения достоверно чаще регистрировалась инфильтративно-язвенная ($p < 0,05$), но – реже гастритоподобная ($p < 0,05$) форма заболевания. При этом у больных со II стадией MALT-лимфомы чаще верифицировался мультицентрический тип роста опухоли ($p < 0,05$).

Гастритоподобный вариант роста опухоли верифицирован лишь у пациентов с I стадией заболевания (9 человек), при этом у всех этих больных рост опухоли ограничивался СОЖ. У лиц с гастритоподобным вариантом в опухолевом очаге также определялись эрозивные поражения слизистой. При инфильтративной форме роста у 4 из 5 пациентов (80 %) опухолевая инвазия ограничивалась подслизистым слоем, у 1 (20 %) верифицировалось распространение опухоли на мышечный слой и субсерозный слой желудочной стенки. У 60 % (3) пациентов с I стадией заболевания и язвенной формой опухоли ее рост ограничивался подслизистым слоем стенки желудка и у 40 % (2) распространялся на мышечный и субсерозный слой.

У 7 пациентов из 19 (36,8 %) со II стадией заболевания, имеющих язвенную форму новообразования, опухоль ограничивалась слизистым и подслизистым слоями, аналогичная локализация опухоли определялась у одного (100 %) пациента с экзофитной формой и у 2 (66,7 %) больных с инфильтративной формой новообразования. У 12 (63,2 %) из 19 пациентов с язвенной формой опухоли новообразование достигало мышечного и субсерозного слоев, у одного (33,3 %) из 3 пациентов с инфильтративной формой заболевания – мышечного слоя. При инфильтративно-язвенной форме опухоли новообразование всегда распространялось за пределы подслизистого слоя и у 4 (80 %) из 5 пациентов – трансмурально с выходом за пределы органа. У 100 % (2) больных со смешанной формой опухоли верифицировалось глубокое поражение стенки желудка, достигающее мышечного и субсерозного слоев СОЖ. Таким образом, у пациентов со II стадией болезни достоверно чаще регистрировалось глубокое поражение стенки желудка – 66,7 % (20 человек) по сравнению с пациентами с I стадией MALT-лимфомы, у которых в 84,2 % (16) случаев новообразование ограничивалось слизистым и подслизистым слоями ($p < 0,05$).

У всех пациентов со II стадией MALT-лимфомы определялось поражение региональ-

ных лимфатических узлов, у 26 (86,7 %) – парагастральных и у 4 (13,3 %) – мезентериальных.

В целом при эндосонографическом исследовании MALT-лимфома желудка представляла собой гиперэхогенное образование, располагающееся, как правило, в пределах слизистой и подслизистого слоев – у 26 (53,1 %) пациентов. При этом язвенная форма MALT-лимфомы доминировала и верифицировалась у 24 (49 %) пациентов.

У обследованной группы пациентов при гистологическом исследовании определялась диффузная инфильтрация собственной пластинки СОЖ centroцитоподобными клетками и малыми лимфоцитами, диагностировались лимфоэпителиальные повреждения с разрушением железистого эпителия, внутриопухолевые реактивные лимфоидные фолликулы. В некоторых биоптатах верифицировались немногочисленные иммунобластные клетки, проникновение инфильтрата за собственную мышечную пластинку. Необходимо отметить, что лимфоэпителиальные повреждения наблюдались у 42 (85,7 %) пациентов с MALT-лимфомой и лишь у 4 (44,4 %) больных с гастритоподобным вариантом заболевания. У 14,3 % (7 чел.) с MALT-лимфомой определялась ЛГ III–IV степени (III степени – у 2 (4,1 %) и IV степени – у 5 (10,2 %)). Тем не менее у всех пациентов с отсутствием лимфоэпителиальных повреждений в СОЖ при иммуногистохимическом исследовании легких цепей верифицировался моноклональный характер лимфоидного инфильтрата.

Необходимо отметить, что у пациентов с I стадией заболевания при гистологическом исследовании всегда верифицировался субтип А MALT-лимфомы, т.е. чистая мелкоклеточная MALT-лимфома с содержанием крупноклеточного (бластный) компонента в составе опухоли менее 1 %. У таких пациентов определялись скопления центробластов и иммунобластов в СОЖ менее 5 клеток. У пациентов с MALT-лимфомой II стадии, как правило, верифицировался гистологический субтип В, так называемая мелкоклеточная MALT-лимфома с крупноклеточным компонентом. Таких пациентов было 25 (83,3 %) человек. При гистологическом исследовании биоптатов опухолевой лимфоидной ткани в данной когорте больных обнаруживался крупноклеточный компонент в количестве менее 10 % от общего содержания опухолевых клеток. Также определялись скопления центробластов и иммунобластов от 5 до 20 клеток. Еще у 5 (16,7 %) пациентов со II стадией опухоли верифицировался гистологический субтип А.

При исследовании СОЖ за пределами MALT-лимфомы мы наблюдали типичную картину хронического атрофического *H. pylori*-

ассоциированного гастрита. У всех обследованных определялся ХАГ, атрофические изменения верифицировались в слизистой оболочке как антрального отдела, так и тела желудка. Атрофия слизистой оболочки антрального отдела 1 степени определялась у 12 (24,5 %) пациентов, 2 степени – у 16 (32,7 %), 3 степени – у 21 (42,9 %). Атрофический процесс 1 степени в слизистой оболочке тела желудка диагностировался у 15 человек (30,6 %), 2 степени – у 14 (28,6 %), 3 степени – у 20 (40,8 %). Оценка проведенных результатов свидетельствовала о наличии хронического гастрита 2 стадии у 15 (30,6 %) человек, 3 стадии – у 14 (28,6 %) и 4 стадии – у 20 (40,8 %).

У 40 (81,6 %) человек верифицировалась слабая степень лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка и у 9 (18,4 %) – умеренная. У 42 (85,7 %) больных определялась незначительная по степени инфильтрация слизистой оболочки тела желудка и у 7 (14,3 %) – умеренная. При анализе характера инфильтративных изменений у 42 (85,7 %) пациентов определялась 2 степень гастрита, а у 7 (14,3 %) – 3 степень. Также у пациентов с MALT-лимфомой наблюдалась инфильтрация антрального отдела СОЖ нейтрофильными лейкоцитами: у 41 (83,7 %) – I степени и у 8 (16,3 %) – II степени. У пациентов с ХАГ при MALT-лимфоме нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка регистрировалась значительно реже, чем антрального отдела желудка ($p < 0,05$). У 7 (14,3 %) человек диагностировались полные эрозии и у 4 (8,2 %) – неполные. Полипы определялись у 11 (22,4 %) больных. У всех пациентов верифицирована обсемененность *H. pylori* СОЖ: у 30 (61,2 %) – 1 степени и у 19 (38,8 %) – 2 степени.

У пациентов с ХАГ с ЛГ III–IV степени по сравнению с больными ХАГ с ЛГ I и II степени чаще встречалась атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка 3 степени ($p < 0,05$) и реже – атрофия 1 степени ($p < 0,05$). Также у пациентов с ХАГ с ЛГ III и IV степени атрофия слизистой оболочки тела желудка наблюдалась значительно чаще (25 (83,3 %) случаев), чем у больных с ХАГ и ЛГ I–II степени (14 (46,3 %), $p < 0,05$). У пациентов с ХАГ с ЛГ III и IV степени определялась менее выраженная степень инфильтративных изменений антрального отдела желудка ($p < 0,05$), тогда как инфильтрация тела желудка определялась достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у больных с ХАГ с ЛГ I–II степени. При этом выраженность инфильтративных изменений чаще была незначительной, тогда как у лиц с ХАГ I–II – средней степени интенсивности ($p < 0,05$). Также у пациентов с ХАГ и ЛГ III и

IV степени чаще определялась полная кишечная метаплазия и дисплазия эпителия ($p < 0,05$), а степень обсемененности СОЖ *H. pylori* была достоверно меньше, чем у больных ХАГ с ЛГ I и II степени ($p < 0,05$). У пациентов с ХАГ и ЛГ III и IV степени реже верифицировалась I стадия ХГ ($p < 0,05$) и чаще – IV стадия ($p < 0,05$) по сравнению с больными ХАГ и ЛГ I и II степени. В свою очередь у пациентов с ХАГ с ЛГ I и II степени реже диагностировалась 1 степень ХГ ($p < 0,05$) и чаще – 2 степень ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что у пациентов с ХАГ и I–II степени ЛГ стадия гастрита была ниже, а степень выше, чем у лиц с ХАГ и III–IV степени ЛГ ($p < 0,05$).

В свою очередь у пациентов с MALT-лимфомой желудка по сравнению с больными ХАГ и ЛГ III и IV степени определяется прогрессирующее нарастание атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка ($p < 0,05$), недостоверное снижение степени лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка ($p > 0,05$), значительное увеличение частоты встречаемости и выраженности неполной кишечной метаплазии и дисплазии эпителия желудка ($p < 0,05$). При этом стадия ХГ достоверно увеличивалась ($p < 0,05$), что обуславливалось высокой частотой определения ХГ III и IV стадий соответственно у 14 (28,6 %) и 20 (40,8 %) пациентов (рис. 1, табл. 1).

Иммуногистохимические исследования свидетельствовали о нарастании площади экспрессии Ki-67 в эпителиальных клетках по мере усиления атрофических изменений СОЖ, что подтверждает точку зрения о том, что усиление

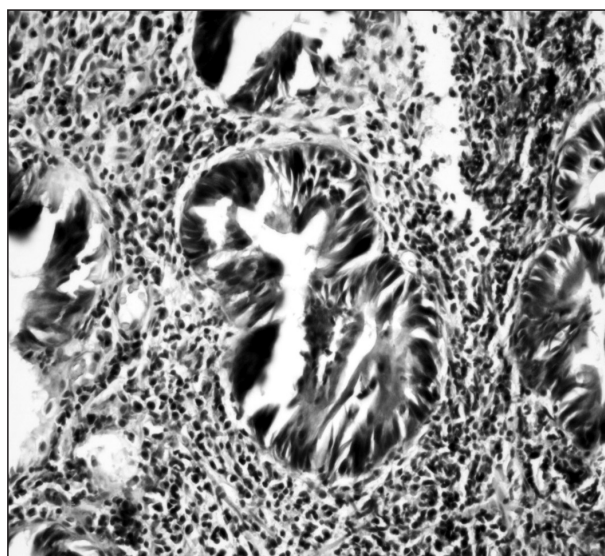


Рис. 1. MALT-лимфома желудка. Инфильтративные изменения СОЖ. Наличие лимфоэпителиальных повреждений. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Таблица 1

Морфологическая характеристика СОЖ у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, лимфоидной гиперплазией и MALT-лимфомой, *n* (%)

| Тип морфологических изменений | ХНГ / ЛГ I–II степени, <i>n</i> = 30 | ХАГ / ЛГ I–II степени, <i>n</i> = 30 | ХАГ / ЛГ III–IV степени, <i>n</i> = 30 | MALT-лимфома, <i>n</i> = 49 |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|-----------------------------|
| Кишечная метаплазия | 0 | 18 (60 %)* | 23 (76,7 %)*, # | 48 (98 %)*, ^ |
| Метаплазия полная | 0 | 16 (53,3 %)* | 20 (66,7 %)*, # | 33 (67,3 %)* |
| Метаплазия неполная | 0 | 2 (6,7 %) | 3 (10 %) | 15 (30,6 %)*, ^ |
| Выраженность кишечной метаплазии: | | | | |
| незначительная | 0 | 12 (40 %)* | 13 (43,3 %) | 12 (24,5 %) |
| умеренная | 0 | 5 (16,7 %)* | 9 (30 %)*, # | 25 (51 %) |
| выраженная | 0 | 1 (3,3 %) | 2 (6,7 %) | 12 (24,5 %)*, ^ |
| Дисплазия: | 0 | 16 (53,3 %)* | 20 (66,7 %)*, # | 45 (91,8 %)*, ^ |
| I степень | 0 | 12 (40 %)* | 10 (33,3 %) | 20 (40,8 %) |
| II степень | 0 | 3 (10 %) | 7 (23,3 %)*, # | 18 (36,7 %) |
| III степень | 0 | 1 (3,3 %) | 3 (10 %) | 7 (14,3 %) |
| Стадия гастрита: | | | | |
| I стадия | 0 | 15 (50 %)* | 5 (16,7 %)*, # | 0*, ^ |
| II стадия | 0 | 11 (36,7 %)* | 14 (46,7 %)* | 15 (30,6 %) |
| III стадия | 0 | 4 (13,3 %)* | 4 (13,3 %)* | 14 (28,6 %) |
| IV стадия | 0 | 0 | 7 (23,3 %)*, # | 20 (40,8 %)* |
| Степень гастрита: | | | | |
| I степень | 5 (16,7 %) | 5 (16,7 %) | 11 (36,7 %)*, # | 24 (49 %)* |
| II степень | 12 (40 %) | 20 (66,7 %)* | 16 (53,3 %)*, # | 17 (34,7 %) |
| III степень | 8 (26,7 %) | 5 (16,7 %) | 3 (10 %) | 8 (16,3 %) |
| IV степень | 5 (16,7 %) | 0* | 0 | 0 |
| Эрозии СОЖ | 2 (6,7 %) | 5 (16,7 %) | 6 (20 %) | 11 (22,4 %) |
| Полные эрозии | 0 | 3 (10 %) | 3 (10 %) | 7 (14,3 %) |
| Неполные эрозии | 2 (6,7 %) | 2 (6,7 %) | 3 (10 %) | 4 (8,2 %) |
| Степень обсемененности СОЖ <i>H. pylori</i> : | | | | |
| I степень | 8 (26,7 %) | 12 (40 %)* | 20 (66,7 %)*, # | 30 (61,2 %)* |
| II степень | 12 (40 %) | 16 (53,3 %)* | 10 (33,3 %)*, # | 19 (38,8 %)* |
| III степень | 10 (33,3 %) | 3 (10 %)* | 0 | 0 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от соответствующих показателей: * – пациентов с ХНГ / ЛГ I–II степени, # – пациентов с ХАГ / ЛГ I–II степени, ^ – пациентов с ХАГ / ЛГ III–IV степени.

пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ прямо пропорционально степени выраженности атрофического процесса. Показано, что площадь экспрессии Ki-67 в СОЖ у пациентов с ХАГ и ЛГ I и II степени достоверно превышает таковую у больных с ХНГ и ЛГ I–II степени ($p < 0,05$), а площадь экспрессии Ki-67 у больных с ХАГ и ЛГ III и IV степени достоверно превышает таковую у больных с ХАГ I и II степени ($p < 0,05$). При этом площадь экспрессии Ki-67 в эпителии СОЖ у пациентов с MALT-лимфомой больше, чем у больных ХАГ с ЛГ как I и II, так и III и IV степени ($p < 0,05$), а оптическая плотность экспрессии Ki-67 у пациентов с ХАГ и ЛГ I–II степени достоверно не отличается от таковой при ХНГ и ЛГ I–II степени (рис. 2). У пациентов с ХАГ и ЛГ III–IV степени и MALT-лимфомой желудка оптическая плотность экспрессии Ki-67

превышала таковую у пациентов с ХНГ и ЛГ I–II степени. При ХАГ и ЛГ I–II степени наблюдалось достоверное увеличение экспрессии p53 в эпителии СОЖ ($p < 0,05$). По мере увеличения степени ЛГ экспрессия p53 усиливалась, достигая максимальных значений у больных с MALT-лимфомой ($p < 0,05$). В свою очередь оптическая плотность экспрессии p53 достоверно превышала соответствующее значение у больных с ХНГ и ЛГ I–II степени только у пациентов с MALT-лимфомой желудка ($p < 0,05$). Площадь экспрессии Bcl-2 в СОЖ достоверно нарастала у пациентов с ЛГ высоких степеней (III–IV) и MALT-лимфомой желудка ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность отмечалась и в нарастании оптической плотности экспрессии Bcl-2.

Проведенные исследования экспрессии p53 и Bcl-2 в эпителии желудка подтверждают точ-

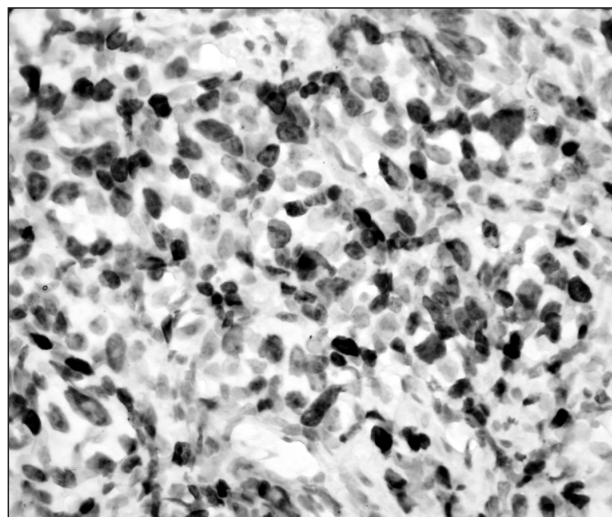


Рис. 2. Высокий уровень экспрессии Ki-67 в MALT-лимфоме желудка. Иммуногистохимический метод. Ув. × 400

ку зрения о достоверном увеличении экспрессии данных молекул по мере нарастания атрофии, что, безусловно, свидетельствует о генетическом изменении продуцирующих их клеток (табл. 2).

Анализ экспрессии маркеров клеточного обновления в лимфоидной ткани СОЖ показал отсутствие достоверных различий между ЛГ I–II степени при ХНГ и ХАГ. У пациентов с ЛГ III–

IV степени определялось достоверное нарастание площади экспрессии и оптической плотности экспрессии Ki-67, площади экспрессии и оптической плотности экспрессии Bcl-2. При MALT-лимфоме верифицировалось статистически значимое увеличение площади экспрессии Ki-67, Bcl-2 и p53 по сравнению с ЛГ III–IV степени, тогда как в увеличении оптической плотности указанных показателей такой закономерности не было. Полученные данные, свидетельствующие о схожести нарушений характера экспрессии молекул Ki-67, p53 и Bcl-2 в лимфоидной и эпителиальной ткани СОЖ у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией, демонстрируют общность механизмов их повреждения (табл. 3).

Выполненные нами исследования подтверждают наличие ассоциативной связи между прогрессированием атрофического гастрита, нарастанием выраженности кишечной метаплазии, увеличением случаев дисплазии желудочного эпителия и степенью выраженности лимфоидной гиперплазии, конечным этапом которой является формирование MALT-лимфомы желудка. Таким образом, MALT-лимфома желудка, наряду с раком желудка кишечного типа, является одним из завершающих этапов прогрессирования ХГ, ассоциированного с *H. pylori*.

Таблица 2

Показатели экспрессии Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителиальных клетках СОЖ у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, лимфоидной гиперплазией и MALT-лимфомой, n (%)

| Показатель | ХНГ / ЛГ I–II степени, n = 30 | ХАГ / ЛГ I–II степени, n = 30 | ХАГ / ЛГ III–IV степени, n = 30 | MALT-лимфома, n = 49 |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Площадь экспрессии Ki-67, % | 18,5 ± 1,6 | 25,6 ± 2,1* | 36,4 ± 2,7*# | 47,7 ± 3,8*#^ |
| Оптическая плотность Ki-67, усл. ед. | 0,28 ± 0,04 | 0,33 ± 0,05 | 0,42 ± 0,07* | 0,46 ± 0,08*# |
| Площадь экспрессии p53, % | 4,3 ± 0,8 | 11,8 ± 1,8* | 16,8 ± 2,2*# | 20,4 ± 3,1*# |
| Оптическая плотность p53, усл. ед. | 0,22 ± 0,03 | 0,25 ± 0,04 | 0,27 ± 0,05 | 0,32 ± 0,05* |
| Площадь экспрессии Bcl-2, % | 1,4 ± 0,6 | 2,0 ± 0,7 | 3,8 ± 0,8*# | 4,7 ± 0,9*# |
| Оптическая плотность Bcl-2, усл. ед. | 0,16 ± 0,04 | 0,18 ± 0,05 | 0,32 ± 0,07*# | 0,34 ± 0,07*# |

Таблица 3

Показатели экспрессии Ki-67, Bcl-2 и p53 в лимфоидной ткани СОЖ у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, лимфоидной гиперплазией и MALT-лимфомой, n (%)

| Показатель | ХНГ / ЛГ I–II степени, n = 30 | ХАГ / ЛГ I–II степени, n = 30 | ХАГ / ЛГ III–IV степени, n = 30 | MALT-лимфома, n = 49 |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Площадь экспрессии Ki-67, % | 4,72 ± 0,34 | 5,14 ± 0,43 | 11,53 ± 0,72*# | 21,1 ± 1,56*# |
| Оптическая плотность Ki-67, усл. ед. | 0,18 ± 0,03 | 0,19 ± 0,03 | 0,27 ± 0,04*# | 0,28 ± 0,04*#^ |
| Площадь экспрессии p53, % | 4,56 ± 0,32 | 4,72 ± 0,34 | 7,3 ± 0,56*# | 9,12 ± 0,64*#^ |
| Оптическая плотность p53, усл. ед. | 0,17 ± 0,03 | 0,22 ± 0,04 | 0,25 ± 0,04* | 0,26 ± 0,04* |
| Площадь экспрессии Bcl-2, % | 5,12 ± 0,36 | 5,63 ± 0,48 | 12,67 ± 0,78*# | 20,2 ± 1,25*#^ |
| Оптическая плотность Bcl-2, усл. ед. | 0,20 ± 0,03 | 0,22 ± 0,04 | 0,28 ± 0,04* | 0,28 ± 0,05* |

ВЫВОДЫ

У пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом наблюдается усиление пролиферативных процессов как в эпителиальной, так и в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка, наряду с возрастанием экспрессии антиапоптозной молекулы Bcl-2 и, вероятно, компенсаторным увеличением экспрессии проапоптозной молекулы p53.

У пациентов с MALT-лимфомой желудка наблюдается максимально выраженная экспрессия молекул Ki-67, p53 и Bcl-2 как в клетках эпителия, так и в лимфоидных структурах слизистой оболочки желудка, достоверно отличающаяся от таковой у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, сопровождающимся лимфоидной гиперплазией. Это свидетельствует о перспективах использования данного метода в дифференциальной диагностике MALT-лимфомы и лимфоидной гиперплазии у пациентов с хроническими гастритами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В. и др. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010. (2). 25–30.
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика, 2003.
3. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. и др. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа // Клин. медицина. 2007. 85. (10). 48–52.
4. Косталанова Ю.В., Королева И.А., Давыдкин И.Л. и др. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2013. (4). 26–29.
5. Курилович С.А., Решетников О.В., Шлыкова Л.Г. Некоторые итоги и перспективы изучения

Helicobacter pylori-инфекции в Западной Сибири // Педиатрия. 2002. (2, Прил.). 65–71.

6. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П. и др. Возможности эндоскопической дифференциальной диагностики экстранодальных В-клеточных лимфом желудка маргинальной зоны MALT-типа // Соврем. онкология. 2006. (1). 25–30.

7. Малихова О.А. Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.

8. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Роль маркеров клеточного обновления (bcl-2, Ki-67) и апоптоза эпителиоцитов в возникновении опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* // Клин. медицина. 2008. (5). 33–38.

9. Copie-Bergman C., Gaulard P., Lavergne-Slove A. et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma // Gut. 2003. 52. 1655–1658.

10. De Jong D., Boot H., van Heerde P. et al. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance // Gastroenterology. 1997. 112. 1466–1474.

11. Parker A., Bain B., Devereux S. et al. Best practice in lymphoma diagnosis and reporting. Specific disease appendix. L., 2012.

12. Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L. et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma // N. Engl. J. Med. 1994. 330. 1267–1271.

13. Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B. et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma // Ann. Oncol. 1994. 5. (5). 397–400.

14. Ruggea M., Correa P., Mariod Di F. et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial // Dig. Liver Dis. 2008. 40. 650–658.

15. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C. et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori // Lancet. 1993. 342. (8871). 575–577.

MALT-LYMPHOMA OF THE STOMACH AND CHRONIC H. PYLORI-ASSOCIATED GASTRITIS: CLINICAL, ENDOSCOPIC, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL COMPARISON

**Yuliya Vladimirovna KOSTALANOVA¹, Igor' Leonidovich DAVYDKIN¹,
Irina Al'bertovna KOROLEVA², Aleksei Mikhailovich OSADCHUK¹,
Taras Alekseevich GRITSENKO¹**

¹ *Samara State Medical University of Minzdrav of Russia
443099, Samara, Chapaevskaya str., 89*

² *Samara Regional Clinical Oncological Dispensary
443031, Samara, Solnechnaya str., 50*

The purpose of the study. Identification of new mechanisms of the stomach MALT-lymphoma occurrence in patients with chronic *H. pylori*-associated with gastritis on the basis of clinical-endoscopic, morphological and immunohistochemical data. Material and methods. 49 patients with the stomach MALT-Lymphoma of I and II stages of A and B subtypes according to D. de Jong classification (1997) without t translocation in age from 60 to 74 years have been examined. The expression of Ki-67, Bcl-2 and p53 in epithelial and lymphoid tissue of the stomach mucosa has been investigated. Results and discussion. The carried out research confirmed the existence of associative relation between progression of atrophic gastritis, increasing intestinal metaplasia severity, increase in gastric epithelial dysplasia numbers and degree of gastric mucosa lymphoid hyperplasia manifestation, which is the final stage of the stomach MALT-lymphoma formation. Thus, MALT-lymphoma of the stomach along with gastric cancer of intestinal type is the final link in the progression of chronic gastritis associated with *H. pylori*.

Key words: MALT-lymphoma, chronic gastritis, *H. pylori*, lymphoid hyperplasia.

Kostalanova Yu.V. – postgraduate student of the chair for hospital therapy with transfusion course,
e-mail: kostalanova@yandex.ru

Davydkin I.L. – doctor of medical sciences, professor, chief hematologist, head of the chair for hospital therapy with transfusion course, e-mail: dagi2006@rambler.ru

Koroleva I.A. – doctor of medical sciences, head of the chemotherapy ward, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru
Osadchuk A.M. – doctor of medical sciences, professor of the chair for hospital therapy with transfusion course,
e-mail maxlife2004@mail.ru

Gritsenko T.A. – doctor of medical sciences, professor of the chair for hospital therapy with transfusion course,
e-mail taras876@mail.ru

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ

Людмила Николаевна ГРИЦАЙ¹, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА¹,
Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА², Алексей Викторович МИШЕНИН²

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 2
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

Качество жизни (КЖ) является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости. Большое значение имеет изучение КЖ больных в онкогематологии, где принципиально изменились подходы в лечении, улучшился прогноз. В данной работе обследовано 36 больных острыми лейкозами. В момент постановки диагноза выявлено снижение показателей КЖ по всем исследуемым шкалам в сравнении с группой контроля. Зарегистрированы существенные отличия показателей КЖ в зависимости от иммуноцитохимического варианта лейкоза и длительности миелотоксического агранулоцитоза. В динамике терапии и в период полной клинико-гематологической ремиссии отмечается улучшение показателей КЖ, однако в сравнении с группой контроля они остаются низкими.

Ключевые слова: качество жизни, острый лейкоз, полихимиотерапия.

В настоящее время имеется много новых данных по оценке качества жизни (КЖ) в многоцентровых онкологических исследованиях, в которых оно выступает как надежный критерий эффективности терапии. На совместной конференции Национального института рака США и Американского общества клинической онкологии постулировано, что КЖ представляет собой второй по значимости критерий оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости, более важным, чем первичный опухолевый ответ [5, 15]. В соответствии с новой парадигмой клинической медицины КЖ является главной целью лечения пациентов при заболеваниях, не ограничивающих продолжительность жизни, или дополнительной – при заболеваниях, уменьшающих ее (главная цель в этой группе – увеличение продолжительности жизни), а в инкурабельной стадии заболевания КЖ является единственной целью лечения [1, 3, 14, 15].

Анализ КЖ при планировании лечения онкологических больных представляется важным не только с позиций необходимости учета индивидуальных черт больного, но и в связи с данны-

ми о высокой корреляции его уровня с показателями выживаемости при ряде злокачественных опухолей [1, 3, 13, 15]. Большое значение имеет изучение КЖ больных в онкогематологии, где принципиально изменились подходы в лечении, улучшился прогноз для больных гемобластозами [2, 4, 6–8]. Изучение КЖ больных гемобластозами до лечения и в процессе терапии позволяет получить исключительно ценную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую полихимиотерапию.

Многоцентровые рандомизированные исследования, выполненные Северной группой по изучению лимфом (Nordic Lymphoma Group), позволили установить, что показатель общего КЖ больных агрессивными лимфомами до лечения – информативный прогностический признак в отношении выживаемости [10, 12]. Возможно, его оценка позволит более точно проводить стратификацию групп риска, требующих различных подходов к планированию противоопухолевой терапии. Динамическое исследование КЖ после лечения позволяет осуществлять длительный мониторинг больного в периоде реабилитации,

Грицай Л.Н. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: dub_31@mail.ru

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии,

e-mail: postatgem@mail.ru

Нечунаева И.Н. – к.м.н., зав. отделением гематологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Мишенин А.В. – врач гематологического отделения, e-mail: post_gem@mail.ru

отслеживать ранние и поздние осложнения заболевания, а также побочные эффекты терапии [16, 17]. На основании данных о КЖ могут разрабатываться комплексные программы реабилитации гематологических больных [9, 10, 11, 13].

При ряде опухолей лимфоидного происхождения удастся добиться высокого процента ремиссий и хороших показателей общей выживаемости больных. В группе больных острыми лейкозами (ОЛ) в настоящее время полная ремиссия достигается у 75–80 % больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), а при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) пятилетняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет, по данным больших кооперативных исследовательских групп, в среднем составляет 35–50 %, варьируя от 10 до 90 % в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли [5].

Эффективность химиотерапии ОЛ зависит от ключевых факторов – специфического цитотоксического воздействия и адекватности сопроводительного лечения. Использование современных интенсивных протоколов химиотерапии, введение новых цитостатических препаратов в лечение ОЛ приводят к увеличению частоты и тяжести осложнений со стороны различных органов и систем, что нередко является причиной смертельных исходов в период проведения полихимиотерапии (ПХТ), а в отдаленный период способствует углублению метаболических и структурных нарушений в органах и определяет длительно сохраняющиеся и имеющие тенденцию к прогрессированию органные и системные изменения, что значительно снижает КЖ больных как на этапах проведения терапии, так и в отдаленном периоде лечения [2].

Целью настоящего исследования явилась оценка КЖ больных ОЛ на всех этапах заболевания: в момент диагностики опухолевого процесса, при проведении индукции-консолидации ремиссии и в период полной клинико-гематологической ремиссии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу обследуемых составили 36 пациентов ОЛ, находившихся на госпитализации и диспансерном учете в Городском гематологическом центре г. Новосибирска, средний возраст $48,1 \pm 4,06$ года. По полу распределение было следующим: 20 (55,6 %) женщин и 16 (44,4 %) мужчин. Среди больных ОЛ миелоидный вариант заболевания был диагностирован у 22 человек (61 %), лимфобластный – у 14 пациентов (39 %). В группе больных с ОМЛ преобладал M_2 -вариант (50,0 %), у пациентов с ОЛЛ чаще регистрировались

В-лимфобластные варианты ОЛ (10 человек, 71,4 %). Пациентам с ОМЛ проводилась ПХТ по протоколам « 7 ± 3 », « 5 ± 2 », малые дозы цитозара, больные ОЛЛ получали программную терапию по протоколу Хельцера, RASOP. Больные были обследованы до лечения на этапе диагностики заболевания, на этапе индукции-консолидации ремиссии (после 2 курса ПХТ) и в период полной клинико-гематологической ремиссии (через 6–12 мес. от начала терапии). Контрольную группу составили 36 человек, представляющих «здоровую» популяцию. Для оценки КЖ использовался унифицированный международный опросник SF-36, содержащий 8 концепций здоровья, которые наиболее часто измеряются в исследованиях и более всего подвержены влиянию заболевания и лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у больных ОЛ выявлено существенное уменьшение всех показателей КЖ в сравнении с группой контроля. Крайне низкие значения у больных в момент диагностики опухолевого процесса регистрировались по шкалам ролевого физического (РФФ) и эмоционального функционирования (РЭФ). Данные шкалы отражают влияние физического и эмоционального функционирования на ролевое функционирование, т. е. на выполнение обычной будничной деятельности (включая большие затраты времени на выполнение разного вида работ, уменьшение объема работ, снижение ее качества). Низкие значения у больных ОЛ также выявлены и по шкалам жизнеспособности (В), общего здоровья (ОЗ), социального функционирования (СФ), физического функционирования (ФФ), психического здоровья (ПЗ) и боли (Б) (рис. 1). Выявленные изменения, вероятнее всего, обусловлены особенностями клинических проявлений в данной группе больных: синдром опухолевой интоксикации встречался у 31 пациента (86,1 %), в 91,6 % случаев регистрировался анемический синдром, геморрагический синдром выявлен у 58,3 % обследуемых, также в клинике отмечались лимфопролиферативный (52,7 %), неврологический (33,3 %) и бронхолегочный (19,4 %) синдромы.

Положение о прогностических факторах при ОЛ разработано сравнительно недавно, с момен-

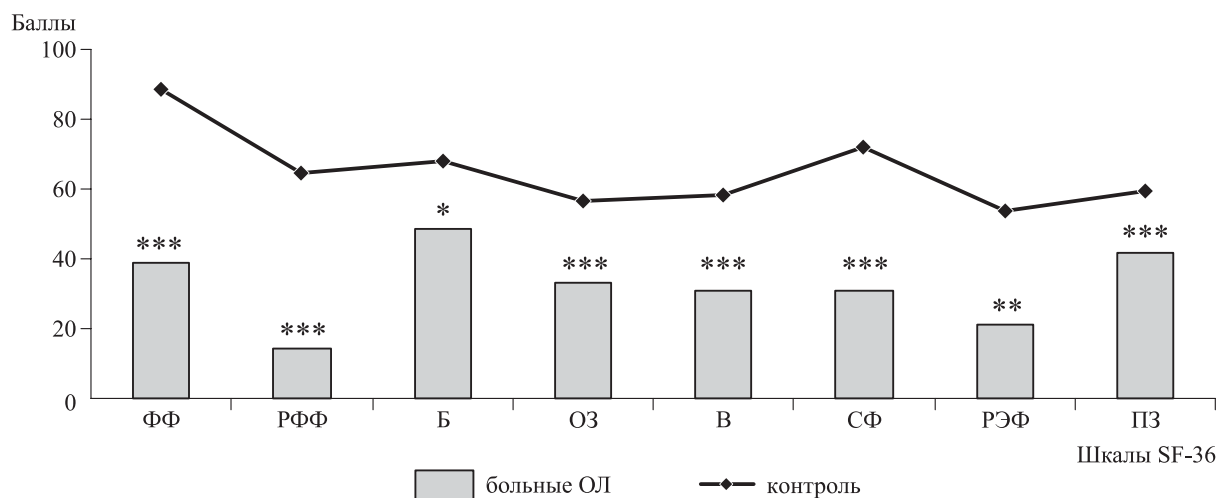


Рис. 1. Качество жизни больных ОЛ до начала лечения. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,01$, ** – при $p < 0,001$, *** – при $p < 0,0001$)

та появления адекватной химиотерапии. К ним относится возраст больного, который является вторым универсальным фактором риска при ОЛ (чем моложе пациент, тем лучше прогноз), а также иммуноцитохимический вариант опухоли. К фактору неблагоприятного прогноза относят пациентов с ОЛ в возрасте 60 лет и более [4]. Учитывая это, проанализированы изменения показателей КЖ больных ОЛ в зависимости от возраста и иммунологического варианта лейкоза.

Сравнительный анализ показателей КЖ выявил их достоверное снижение у лиц старше 60 лет относительно больных моложе 60 лет по шкалам физического функционирования, боли, социального функционирования и психического здоровья в 1,5 раза (табл. 1). У пациентов с ОЛ с разными иммуноцитохимическими вариантами

заболевания отмечены статистически значимые различия по шкалам физического функционирования, боли, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования и психического здоровья (табл. 2): показатели КЖ у пациентов с ОМЛ были статистически значимо меньше, чем у больных ОЛЛ, что, вероятно, связано с многообразной клинической картиной в дебюте заболевания – наличием анемического синдрома (у 59,4 и 32,1 % больных соответственно), геморрагического синдрома (у 30,5 и 25,2 % обследуемых соответственно), оссалгического синдрома (у 19,4 и 8,2 % пациентов соответственно), выраженного синдрома опухолевой интоксикации у 100 % больных. Выявленные изменения не противоречат литературным данным, свидетельствующим о более низких показателях КЖ у пациентов с

Таблица 1

Качество жизни больных ОЛ в зависимости от возраста до начала лечения, баллы

| Показатель | Контроль | | Больные ОЛ | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Старше 60 лет, $n = 14$ | Моложе 60 лет, $n = 22$ | Старше 60 лет, $n = 13$ | Моложе 60 лет, $n = 23$ |
| Физическое функционирование | 75,0 ± 4,9 | 86,3 ± 2,1 | 36,4 ± 6,9* | 50,3 ± 6,1****# |
| Ролевое физическое функционирование | 44,4 ± 9,1 | 77,2 ± 5,9 | 19,3 ± 5,19* | 21,1 ± 9,2***** |
| Боль | 53,0 ± 7,2 | 74,7 ± 4,7 | 50,1 ± 6,6 | 64,0 ± 6,0*****,# |
| Общее здоровье | 46,2 ± 5,9 | 63,2 ± 3,4 | 35,6 ± 6,4** | 37,9 ± 5,6**** |
| Витальность | 45,7 ± 6,7 | 67,0 ± 2,7 | 29,4 ± 4,4*** | 36,9 ± 7,4**** |
| Социальное функционирование | 69,6 ± 7,9 | 82 ± 4,4 | 26,0 ± 5,1*** | 35,8 ± 5,3*****,# |
| Ролевое эмоциональное функционирование | 38,0 ± 10,9 | 63,7 ± 8,7 | 20,2 ± 5,7* | 23,0 ± 8,0***** |
| Психическое здоровье | 56 ± 6,6 | 68,1 ± 3,7 | 38,0 ± 5,8** | 47,0 ± 5,11*.,# |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,03$, ** – при $p < 0,05$, *** – при $p < 0,01$, **** – при $p < 0,001$, ***** – при $p < 0,0001$), группы больных ОЛ старше 60 лет (# – при $p < 0,05$)

Таблица 2

Качество жизни больных ОЛ в зависимости от иммуноцитохимического варианта заболевания до начала лечения, баллы

| Показатель | Контроль | Больные ОЛ | |
|--|------------|---------------------|---------------------|
| | | Больные ОЛЛ, n = 16 | Больные ОМЛ, n = 20 |
| Физическое функционирование | 88,6 ± 6,1 | 43,8 ± 6,0** | 32,8 ± 7,3***,## |
| Ролевое физическое функционирование | 64,5 ± 6,2 | 17,2 ± 6,7*** | 14,2 ± 6,79*** |
| Боль | 67,8 ± 4,4 | 57,8 ± 6,48** | 34,2 ± 8,5***,#### |
| Общее здоровье | 56,7 ± 3,1 | 43,8 ± 6,42** | 31,3 ± 5,21***,## |
| Витальность | 58,4 ± 3,8 | 34,1 ± 5,6** | 23,5 ± 6,2***,# |
| Социальное функционирование | 71,8 ± 4,5 | 34,9 ± 6,5** | 26,1 ± 5,49***,## |
| Ролевое эмоциональное функционирование | 53,7 ± 7,2 | 28,5 ± 9,1* | 18,1 ± 6,83#### |
| Психическое здоровье | 59,5 ± 3,4 | 46,1 ± 3,6* | 34,8 ± 4,78***,### |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,01$, ** – при $p < 0,001$, *** – при $p < 0,0001$), группы больных ОЛЛ (# – при $p < 0,03$, ## – при $p < 0,05$, ### – при $p < 0,01$, #### – при $p < 0,001$).

миелобластными вариантами лейкозов по сравнению с лимфобластными [6].

В период проведения курсов индукции-консолидации ремиссии у больных ОЛ показатели КЖ по всем исследуемым шкалам сохранялись достоверно низкими в сравнении с группой контроля. В большей степени у пациентов с ОЛ страдало ролевое физическое и эмоциональное функ-

ционирование, по данным шкалам выявлены крайне низкие значения (РФФ – $21,8 \pm 7,7$ балла, $p < 0,0001$; РЭФ – $19,4 \pm 7,21$ балла, $p < 0,001$). Также низкие значения показателей КЖ регистрировались по шкалам физического функционирования, боли, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования и психического здоровья (рис. 2).

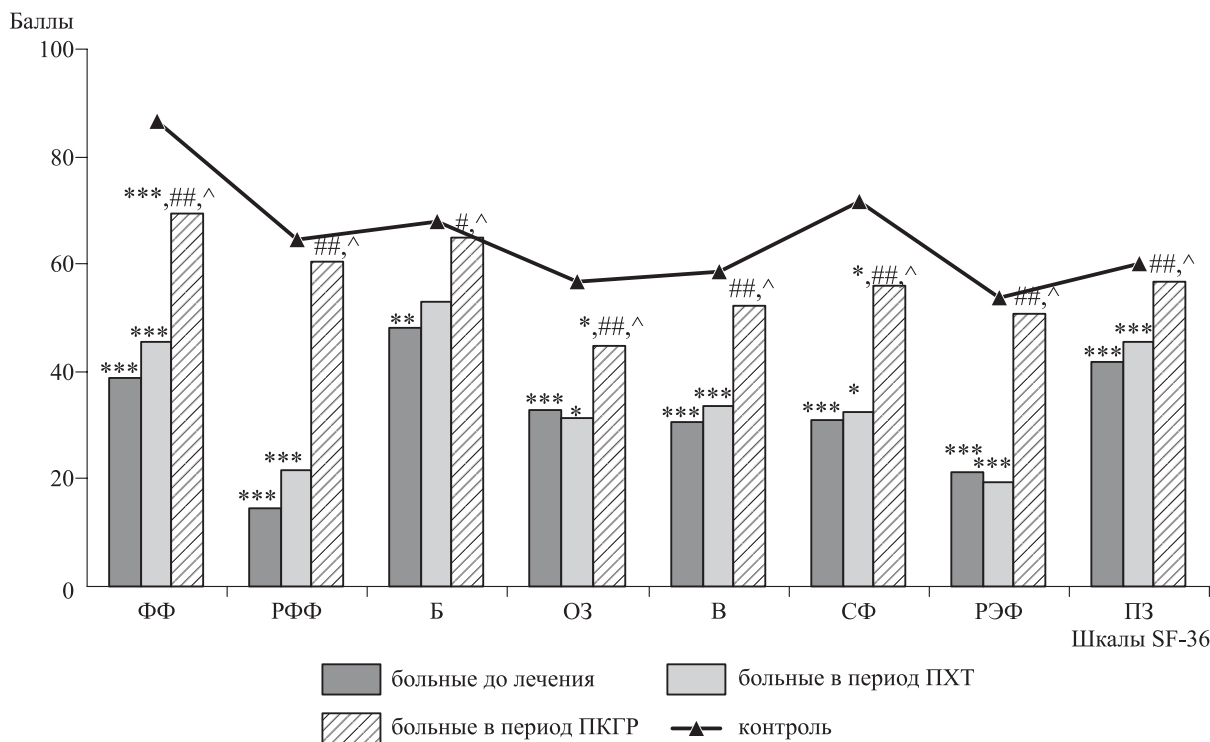


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни больных ОЛ. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,03$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), группы больных ОЛ до лечения (# – при $p < 0,01$, ## – при $p < 0,001$), группы больных ОЛ в период ПХТ (^ – при $p < 0,001$)

Полученные данные свидетельствуют о том, что в период проведения курсов индукции-консолидации ремиссии у больных ОЛ показатели КЖ по большинству исследуемых шкал фактически не изменяются и сохраняются значительно более низкими, чем в группе контроля. Выявленные изменения, вероятнее всего, обусловлены развитием цитостатической депрессии кроветворения у 100 % больных, усугублением эндогенной интоксикации и иммунодепрессии у 100 % обследуемых, присоединением бактериальных инфекций у 96,7 % больных ОЛ, вирусных инфекций у 87,4 % обследуемых, грибковых осложнений у 76,4 % пациентов с ОЛ, у 100 % больных обусловлен развитием геморрагического синдрома, а также угрожающих жизни осложнений, таких как бактериально-септический шок (35,6 % больных), энтеропатия (25,6 % обследуемых), что, безусловно, оказывает влияние на физическую, эмоциональную, психическую и социальную сферы жизнедеятельности пациентов.

Использование интенсивных программ противоопухолевой терапии у пациентов с ОЛ направлено на полную эрадикацию опухолевого клона, что закономерно приводит к развитию цитотоксической депрессии кроветворения. Длительность миелотоксического агранулоцитоза (МТА) является определяющим фактором в развитии осложнений у больных ОЛ [5]. Проанализированы показатели КЖ у больных ОЛ в зависимости от длительности МТА, продолжительность

которого в целом по группе варьировала от 10 до 25 суток. Пациенты были разделены на 2 группы: больные, у которых длительность МТА составляла менее 14 суток, и больные, у которых длительность МТА была более 14 суток.

Пациенты, длительность МТА у которых превышала 14 суток, характеризовались более низкими показателями КЖ в сравнении с больными, у которых МТА был менее 14 суток по шкалам боли ($32,9 \pm 9,2$ и $50,1 \pm 6,8$ балла соответственно, $p < 0,001$), общего здоровья ($22,4 \pm 6,6$ и $40,7 \pm 5,3$ балла соответственно, $p < 0,03$), социального функционирования ($18,2 \pm 8,8$ и $48,3 \pm 10,3$ балла соответственно, $p < 0,05$) и психического здоровья ($38,9 \pm 3,4$ и $54,2 \pm 5,5$ балла соответственно, $p < 0,03$). Клинически значимое уменьшение показателей КЖ (изменения в 5 и более баллов) выявлены по шкалам физического функционирования ($34,5 \pm 12,0$ и $58,2 \pm 8,37$ соответственно), ролевого физического функционирования ($9,1 \pm 9,1$ и $37,5 \pm 11,6$ балла соответственно), витальности ($30,0 \pm 7,7$ и $43,5 \pm 7,8$ балла соответственно) и ролевого эмоционального функционирования ($9,1 \pm 9,1$ и $33,2 \pm 11,0$ соответственно) (рис. 3).

Выявленные изменения, по-видимому, связаны с развитием большего числа осложнений (в 100 % случаях у пациентов с длительностью МТА более 14 суток регистрировались бактериальные инфекции, у 91,3 и 89,4 % обследуемых отмечались соответственно грибковые и вирус-

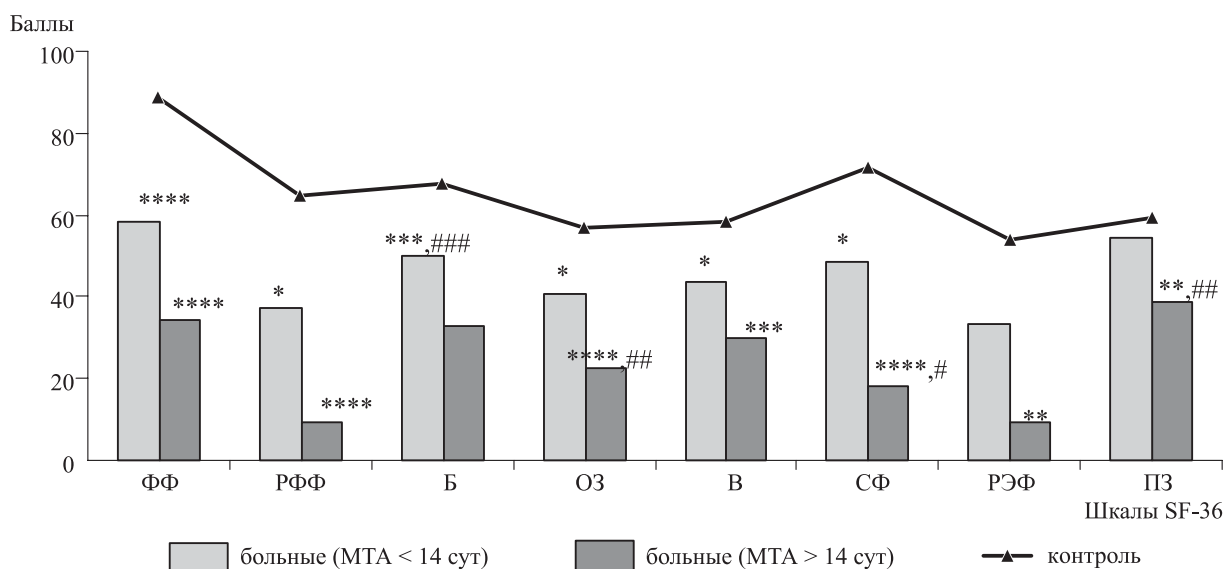


Рис. 3. Качество жизни больных ОЛ в период индукции-консолидации ремиссии в зависимости от длительности МТА. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,03$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$, **** – при $p < 0,0001$), группы больных ОЛ с длительностью МТА менее 14 сут (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,03$, ### – при $p < 0,001$), группы больных ОЛ в период ПХТ (^ – при $p < 0,001$)

ные инфекции, бактериально-септический шок регистрировался у 35,6 % больных, энтеропатия – у 25,6 % обследуемых), достаточно длительным ограничением социальной активности (в период МТА больные находятся в боксированных палатах, большую часть времени проводят в одиночестве, значительно ограничены в общении с близкими, друзьями, коллегами), развитием тревожных состояний у большинства пациентов.

В период полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) отмечено достоверное повышение показателей КЖ у больных ОЛ по сравнению с группой больных до лечения по всем исследуемым шкалам (см. рис. 2). Улучшение КЖ у больных ОЛ в период ПКГР, вероятнее всего, связано с уменьшением количества госпитализаций, выраженности стресса, вызванного заболеванием и лечением, надеждой большинства пациентов на выздоровление. В то же время следует отметить, что показатели КЖ у больных ОЛ в период ПКГР по шкалам физического функционирования, общего здоровья и социального функционирования сохранялись достоверно низкими по сравнению с данными контроля, что требует обязательного проведения социальной и медицинской реабилитации больным, получавшим программную полихимиотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение КЖ у больных ОЛ раскрывает многоплановую картину болезни: позволяет понять, что традиционные критерии оценки терапевтической эффективности, опирающиеся на широкий спектр лабораторных и инструментальных показателей, отражают лишь физическую составляющую картины болезни, тогда как КЖ дает представление об основных сферах жизнедеятельности пациента: физической, психологической, духовной, социальной, финансовой. Наряду с традиционными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями, метод оценки КЖ позволяет решать многие проблемы гематологии – обеспечения более глубокого наблюдения за больным в динамике лечения, оценки эффективности проводимой терапии и необходимости коррекции терапевтической программы, определения прогноза заболевания, а также разработки реабилитационных программ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ионова Т.И. Концептуальные и методологические аспекты исследования качества жизни в онкогематологии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2009.
2. Грицай Л.Н. Качество жизни больных лимфомами и лейкозами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007.
3. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов / Ред. М.И. Лосева. Новосибирск, 2005. 347 с.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е изд., перераб. и доп.) / Ред. Ю.Л. Шевченко. М., 2012. 528 с.
5. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Ред. В.Г. Савченко. М., 2012. 1056 с.
6. ASCO. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines // J. Clin. Oncol. 1996. 14. (3). 671–679.
7. Andrade V., Sawada N.O., Barichello E. Quality of life in hematologic oncology patients undergoing chemotherapy // Rev. Esc. Enferm. USP. 2013. 47. (2). 355–361.
8. Dancey J., Zee B., Osoba D. Quality of life scores: An independent prognostic variable in a general population of cancer patients receiving chemotherapy // Can. Med. Assoc. J. 1996. 10. 225–230.
9. Hwang S.S., Scott C.B., Chang V.T. et al. Prediction of survival for advanced cancer patients by recursive partitioning analysis: Role of Karnofsky performance status, quality of life, and symptom distress // Cancer Invest. 2004. 22. 678–687.
10. Kim S.H., Kim I.R., Kim S.H., Lee S. Health-related quality of life in Korean lymphoma survivors compared with the general population // Ann. Hematol. 2014. 93. (9). 1531–1540.
11. Jerkeman M., Kaasa S., Hjermstad M. et al. Health-related quality of life and its potential prognostic implications in patients with aggressive lymphoma: A Nordic Lymphoma Group Trial // Med. Oncol. 2001. 18. (1). 85–94.
12. Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology / Eds. A. Novik, S. Salek, T. Ionova. Genoa: Forum service editore, 2012.
13. Novik A.A., Ionova T.I., Povsun A.S. et al. Early impact of chemotherapy on quality of life of malignant lymphoma patients // Ann. Oncol. 2000. (Suppl. 3). 182.
14. Pulgar A., Alcalá A., Reyes Del Paso G.A. Psychosocial predictors of quality of life in hematological cancer // Behav. Med. 2013. Sep 2. [Epub ahead of print]
15. US Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Available from U.S. FDA, Clinical Medical, 2009.
16. Uyl-de Groot C.A., Hagnbeek A., Verdonck L.F. et al. Cost-effectiveness of ABMT in comparison

with HOP chemotherapy in patients with intermediate and high-grade malignant non-Hodgkins lymphoma (NHL) // Bone Marrow Transplant. 2001. 16. 463–470.

17. Williams G.H. Assessing patients wellness: new perspectives on quality of life and complains // Am. J. Hypertens. 2003. 11. (Pt. 2). 186S–191S.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA IN THE DYNAMICS OF THERAPY

**Lyudmila Nikolaevna GRITSAY¹, Tatyana Ivanovna POSPELOVA¹,
Irina Nikolaevna NECHUNAEVA², Aleksey Viktorovich MISHENIN²**

¹ *Novosibirsk State Medical University, of Minzdrav of Russia
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Novosibirsk City Hospital № 2
630051, Russia, Novosibirsk, Polzunova str., 21*

The quality of life (QoL) is the second criterion of evaluation of antineoplastic therapy results in order of importance after survival rate. Therefore, it's highly important to study QoL of patients with oncohematological diseases, approaches in treatment of which have been dramatically changed. This has led to the improvement in prognosis for such patients. 36 patients with acute leukemia have been examined. It has been shown that the patients' quality of life was decreased according to all evaluation scales by the time of setting the diagnosis in comparison with the control group. Furthermore, the significant differences in QoL have been revealed in dependence to the immunocytochemical variant of leukemia and duration of mielotoxic agranulocytosis. It has been also shown that there were improvements in QoL during the treatment course and in the period of complete clinical and hematological remission. However, in comparison to the control group, the QoL indicators remained low.

Key words: quality of life, acute leukemia, chemotherapy.

Gritsay L.N. – candidate of medical sciences, assistant professor of department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: dub_31@mail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: postatgem@mail.ru

Nechunaeva I.N. – candidate of medical sciences, head of the department of hematology, e-mail: post_gem@mail.ru

Mishenin A.V. – hematologist of the department of hematology, e-mail: post_gem@mail.ru