



№ 3 (36), 2011 г.

# ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ

**Главный редактор:**

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН (г. Екатеринбург)

**Заместители главного редактора:**

В.Г. Климин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.М. Кутепов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
Б.Г. Юшков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

**Ответственный секретарь:**

С.Л. Леонтьев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

**Редакционная коллегия:**

Н.А. Агаджанян, академик РАМН (г. Москва); Ф.И. Бадаев, д.м.н. (г. Екатеринбург);  
А.Б. Блохин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); В.Н. Большаков, академик РАН (г. Екатеринбург);  
О.В. Бухарин, член-корреспондент РАН, академик РАМН (г. Оренбург);  
А.М. Дыгай, академик РАМН (г. Томск); В.Н. Журавлев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
Н.В. Зайцева, член-корреспондент РАМН (г. Пермь); Ю.М. Захаров, академик РАМН (г. Челябинск);  
О.П. Ковтун, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Новицкий В.В., академик РАМН (г. Томск);  
М.И. Прудков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); К.В. Судаков, академик РАМН (г. Москва);  
Р.М. Хайтов, академик РАМН (г. Москва); М.В. Черешнева, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
В.И. Шевцов, член-корреспондент РАМН (г. Курган);  
А.П. Ястребов, член-корреспондент РАМН (г. Екатеринбург)

**Редакционный совет:**

Я.Б. Бейкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.А. Белкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
С.А. Берзин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Ф.Х. Камилов, д.м.н., профессор (г. Уфа);  
Б.А. Кацнельсон, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Л.А. Ковальчук, д.б.н. (г. Екатеринбург);  
С.А. Коротких, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.В. Кузьмин, д.м.н. (г. Екатеринбург);  
Л.П. Ларионов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Г.И. Ронь, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
С.В. Сазонов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

# Содержание

## Общественное здоровье и организация здравоохранения

- Захарова Н.А., Даффи С.В., Маккай Д., Громут И.П., Котляров Е.В.* Методы повышения качества скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в условиях северных регионов России ..... 4
- Лебедев И.А., Белявский А.Р., Анищенко Л.И., Акинина С.А., Иванова Н.Е., Кольцов В.С., Соколова А.А., Шалыпин В.Г.* Инфаркт мозга в Ханты-Мансийском автономном округе: заболеваемость, смертность, структура и факторы риска..... 7
- Ярмошенко И.В., Коньшина Л.Г., Селезнев А.А., Екидин А.А.* Анализ эффектов облучения сотрудников базы хранения торийсодержащего монацитового концентрата ..... 10

## Клинический опыт

- Давыдова Н.С., Конторович М.Б., Зислин Б.Д.* Мониторинг параметров респираторной механики и объема альвеолярной вентиляции при высокочастотной струйной искусственной вентиляции лёгких ..... 14
- Малкова О.Г., Медведева С.Ю., Leiderman И.Н.* Взаимосвязь нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом..... 17
- Матвейчук Н.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А.* Вопросы лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии с использованием нейропептидного препарата у пациентов пожилого возраста ..... 23
- Пионтек А.А., Левит А.Л., Клейн А.В., Михайлов А.В., Идов Э.М.* Тепловая кардиоплегия при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда ..... 26
- Подгорбунских А.Д., Левит Д.А., Малкова О.Г., Левит А.Л.* Выбор ингаляционного анестетика при комбинированной анестезии при операциях на толстом кишечнике..... 29
- Пулатов А.Р., Марков И.В.* Клинические и рентгенологические исходы болезни Легг-Кальве-Пертеса ..... 32
- Серов Н.А., Ковалева Н.Б., Постникова Т.Н., Крохина Н.Б.* Лечение хронического гепатита С: варианты и результаты ..... 36

## Общая патология и патологическая физиология

- Баранов А.В., Бочаров М.И., Роцевская И.М.* Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы человека на кратковременную нормобарическую гипоксию..... 39
- Бузова Е.В., Ронь Г.И., Белоконовова Н.А., Осягина В.А.* Роль ротовой жидкости в процессах де- и реминерализации твердых тканей зуба у пациентов с лучевой терапией челюстно-лицевой области в анамнезе ..... 41
- Мазур М.В., Шорохов Ю.В., Роцевский М.П., Роцевская И.М.* Кардиоэлектрическое поле крыс линии вистар в период реполяризации желудочков при окклюзии и реперфузии левой коронарной артерии ..... 43
- Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Варламова Н.Г., Вахнина Н.А., Канева А.М., Кочан Т.И., Марков А.Л., Паршукова О.И., Потолицына Н.Н., Шадрина В.Д.* Влияние техногенного загрязнения атмосферного воздуха на организм подростков..... 45
- Терецук М.А., Волкова Л.И., Злоказов В.Б.* Особенности метаболических и эндокринных нарушений у пациентов с хроническими болезнями почек и их роль в патогенезе неврологических осложнений ..... 48
- Филиппова Е.С.* Гистотопография ушек сердца плода человека на 15-28 неделе развития ..... 51
- Шилко В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А.* К патогенезу фетального алкогольного синдрома..... 55

## Методики

- Агафонов Ю.А., Михальский К.С., Мурзакаев А.М.* Особенности взаимодействия с ортофосфорной кислотой поверхности дентина после обработки борами различной видовой принадлежности..... 59
- Амонов Ш.Ш., Прудков М.И., Гульмуратов Т.Г., Орлов О.Г.* Первый опыт хирургического лечения эхинококкоза печени с использованием операции из минидоступа ..... 65
- Астахов Ал.А., Давыдова Н.С.* Увеличение объёмрегуляторных и вазомоторных влияний как механизм адаптации гемодинамики к увеличению преднагрузки у здоровых..... 67

## Public health and the public health services organisation

- Zakharova N.A., Duffy S.W., Mackay J., Gromut I.P., Kotlyarov E.V.* Methods of the quality improving for the breast cancer screening program in northern territory of Russia ..... 4
- Lebedev I.A., Belyavskiy A.R., Anishchenko L.I., Akinina S.A., Ivanova N.F., Koltsov V.S., Sokolova A.A., Shalyapin V.G.* Epidemiology, structure and risk factors for ischemic stroke in Khanty-Mansi autonomous district according to the population register data ..... 7
- Yarmoshenko I.V., Konshina L.G., Seleznev A.A., Ekidin A.A.* Analysis of health effects among personnel of thorium monazite concentrate storage facility..... 10

## Clinical experience

- Davydova N.S., Kontorovich M.B., Zislin B.D.* Monitoring of respiratory mechanics parameters and alveolar ventilation volume at the artificial high-frequency jet lung ventilation ..... 14
- Malkova O.G., Medvedeva S.Y., Leiderman I.N.* Relationship of lipid metabolism and endothelial dysfunction in patients with severe sepsis..... 17
- Matveychuk N.V., Myakotnykh V.S., Borovkova T.A.* Questions of treatment associated cardiovascular diseases with the use of neuropeptide drug in elderly patients ..... 23
- Piontek A.A., Levit A.L., Kleyn A.V., Mikhailov A.V., Idov E.M.* Warm blood cardioplegia during aortic valve replacement in patients with myocardial hypertrophy ..... 26
- Podgorbunskih A.D., Levit D.A., Malkova O.G., Levit A.L.* The selection of inhalation anesthetic during combined anesthesia during operations on the colon ..... 29
- Pulатов A.R., Markov I.V.* Clinical and radiological outcomes of Legg-Calve-Perthes disease..... 32
- Serov N.A., Kovaleva N.B., Postnikova N.B., Krokhina N.B.* The treatment of the chronic hepatitis C: variants and results ..... 36

## The general pathology and pathological physiology

- Baranov A.V., Bocharov M.I., Roshchevskaya I.M.* The compensatory reaction of the human cardiovascular system to acute normobaric hypoxia ..... 39
- Buzova E.V., Ron G.I., Osyagina V.A., Belokonova N.A.* The role of oral fluid in the process of de- and remineralization of dental hard tissues in patients with radiation therapy of maxillo-facial region in history ..... 41
- Mazur M.V., Shorohov Y.V., Roshchevsky M.P., Roshchevskaya I.M.* Cardioelectric field during ventricular repolarization under occlusion and reperfusion of the left coronary artery descending in wistar rats ..... 43
- Solonin Iu.G., Boiko E.R., Varlamova N.G., Vakhnina N.A., Kaneva A.M., Kochan T.I., Markov A.L., Parshukova O.I., Potolitsyna N.N., Shadrina V.D.* Influence of technogenic pollution of atmospheric air on organism of adolescences ..... 45
- Tereshchuk M.A., Volkova L.I., Zlokasov V.B.* Metabolic and endocrinology changes in patients with chronically renal failure and there role in complications of nervous system ..... 48
- Filippova E.S.* The hystotopography of the atrial appendages in fetuses at 15–28 weeks of gestation ..... 51
- Shilko V.In., Malahova Zh.L., Bubnov A.A.* To the pathogenesis of fetal alcohol syndrome ..... 55

## Technique

- Agafonov U.A., Mikhalsky K.S., Murzakaev A.M.* Peculiarities of interactions with orthophosphoric acidic surfaces of dentine after preparation with different kinds of burrs..... 59
- Amonov Sh.Sh., Prudkov M.I., Gulmuradov T.G., Orlov O.G.* The first experience surgical treatment echinococcosis cysts with mini-approach ..... 65
- Astakhov Al.A., Davydova N.S.* Increase volume of regulatory and vasomotor influences as the mechanism of adaptation of the hemodynamics to increase in preloading at healthy ..... 67
- Kovalchuk L.A., Chernaya L.V., Nikonov G.I., Titova E.A.* The amino acid pool of the medical leech (*Hirudo medicinalis* L) salivary gland secretion..... 71

<i>Ковальчук Л.А., Черная Л.В., Никонов Г.И., Титова Е.А.</i> Исследование аминокислотного спектра секрета слюнных желез медицинской пиявки ( <i>Hirudo medicinalis</i> L.) .....	71
<i>Косова А.А., Слободенюк А.В., Лыков И.А., Быстрый Г.П.</i> Математическая модель прогнозирования динамики изменений эпидемического процесса токсокароза .....	74
<i>Ураков А.Л., Уракова Т.В., Уракова Н.А., Кашковский М.Л., Решетников А.П., Юшков Б.Г., Бакуринских Е.А., Забокрицкий Н.А., Бакуринских А.А., Порошина Д.В.</i> Микроосвещенность, изотермичность и увлажненность операционного поля как факторы безопасности в офтальмологии и стоматологии.....	76
<i>Уракова Н.А., Ураков А.Л., Гаускнехт М.Ю., Юшков Б.Г., Забокрицкий Н.А., Бакуринских М.А., Бакуринских А.Б.</i> Трансабдоминальное ультразвуковое исследование устойчивости плода к внутриутробной гипоксии .....	80

### **Иммунология, микробиология, генетика**

<i>Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М., Кукушкина М.П.</i> Этиологическая значимость микроскопического исследования мокроты у детей с острой и хронической бронхолегочной патологией.....	84
<i>Жумаев Л.Р.</i> Оценка эндотоксемии и активности лизосомальных ферментов полиморфно-ядерных нейтрофилов при воспалительных заболеваниях слюнных желез .....	88
<i>Тирская Ю.И., Долгих Т.И., Рудакова Е.Б., Белкова Т.Н.</i> Стратификация риска внутриутробной инфекции на основании клинико-лабораторного мониторинга .....	90
<i>Удильов В.С., Борзунов В.М., Русяков Д.В., Кузнецов П.Л., Шершнева А.А.</i> Эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С генотипа 1 при низкой вирусной нагрузке препаратами альтевир и рибавирин .....	94

### **Фармакология и токсикология**

<i>Серёгина Е.К., Ларионов Л.П., Башкирова И.Б.</i> Биологическая безопасность и фармакологическая активность новых адаптогенных фармацевтических композиций .....	97
--	----

### **Психопатология, психиатрия**

<i>Гилева О.Б.</i> Особенности электроэнцефалограммы при когнитивной нагрузке у школьников 12-13 лет г. Екатеринбурга.....	99
--	----

### **Научные обзоры и лекции**

<i>Вахлова И.В., Бердышева О.И., Каминская Л.А.</i> Современные представления о роли свободных жирных кислот в нарушении липидного и углеводного обмена у детей с ожирением (обзор литературы) .....	104
<i>Коротовских Л.И.</i> Внематочная беременность как проблема современной гинекологии (обзор литературы) .....	107

<i>Kosova A.A., Slobodenyuk A.V., Lykov I.A., Bystrai G.P.</i> A mathematical model predicting the dynamics of changes in the epidemic process of toxocarosis.....	74
--	----

<i>Urakov A.L., Urakova T.V., Urakova N.A., Kashkovskiy M.L., Reshetnikov A.P., Yushkov B.G., Bakurinskikh E.A., Zabokritsky N.A., Bakurinskikh A.A., Poroshina D.V.</i> Microlight exposure, isothermal and moisture of operative field as factors of safety in ophthalmology and stomatology.....	76
---	----

<i>Urakova N.A., Urakov A.L., Gauskneht M.Yu., Yushkov B.G., Zabokritsky N.A., Bakurinsky M.A., Bakurinsky A.B.</i> Transabdominal ultrasonic research of viability of the fetus to intrauterine hypoxia .....	80
--	----

### **Immunology, microbiology, genetics**

<i>Boronina L.G., Samatova E.V., Blinova S.M., Kukushkina M.P.</i> The etiological importance of sputum microscopic research in children with acute and chronic bronchopulmonary pathology.....	84
---	----

<i>Jumaev L.R.</i> Estimation endotoxemia and activities lysosomal ferment`s polymorphic-nucleus neutrophiles under inflammatory diseases of the salivary ferries .....	88
---	----

<i>Tirskaya J.I., Dolgikh T.I., Rudakova E.B., Belkova T.N.</i> Stratification risk of prenatal infection relying on clinic-laboratory monitoring .....	90
---	----

<i>Udilov V.S., Borzunov V.M., Rusljakov D.V., Kuznecov P.L., Shershneva A.A.</i> Efficiency of the combined antiviral therapy of the chronic hepatitis from the genotype 1 at low virus loading preparations altevir and ribavirin .....	94
---	----

### **Pharmacology and toxicology**

<i>Seryogina E.K., Larionov L.P., Bashkirova I.B.</i> Biological safety and pharmacological activity of new pharmaceutical compositions containing adaptogens .....	97
---	----

### **Psychopathology, psychiatry**

<i>Gileva O.B.</i> Electroencephalogram indicators under the cognitive loading at pupils of 12-13 years of Yekaterinburg .....	99
--	----

### **Reviews and lectures**

<i>Vahlova I.V., Berdysheva O.I., Kaminskaya L.A.</i> Modern concepts of the role of free fatty acids violation metabolism of obesity in children (literature review) .....	104
---	-----

<i>Korotovskikh L.I.</i> Extra-uterine pregnancy as the problem of modern gynecology (the literature review) .....	107
--	-----

*Захарова Н.А., Даффи СВ, Маккай Д., Громут И.П., Котляров Е.В.*  
**МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ  
 ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
 В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ**

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, г. Ханты-Мансийск, Россия

**Резюме.** Основной целью настоящей работы явилось изучение динамики основных показателей скрининга рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре с 2007 по 2009 гг. и определение основных методов для улучшения в будущем качества реализации вышеуказанных профилактических мероприятий. Стратегия скрининговой программы: возраст – старше 40 лет, интервал – 2 года, 2 проекции каждой молочной железы, одно прочтение снимков. При поддержке Гранта ESMO Fellowship for Translational Research for Eastern Europe, funded by Susan G. Komen for the Cure® оценены основные показатели скрининга. В период 2007–2009 гг. обследовано 92576 женщин в округе. Выявлено 227 случаев рака молочной железы. Охват скрининговой маммографией женского населения в возрасте старше 40 лет составил около 30%. К 2009 году доля профилактических обследований от общего количества выполненных маммографий выросла на 18,3%. Для улучшения качества реализации скрининга проводится работа по увеличению охвата женского населения округа обследованием, планируется улучшение и оптимизация процесса сбора информации о реализации программы, учет раунда скрининга и интервального рака. Планируется использовать систему CAD (computer-aided detection). Будет возможна компьютерная оценка рентгенологической плотности молочных желез (фактора риска развития рака молочной железы). Таким образом, в дальнейшем в Югре планируется продолжение реализации скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы, определены основные пути повышения качества программы.

**Ключевые слова:** маммография, скрининг, рак молочной железы.

#### Введение

Для большинства локализаций злокачественных новообразований существует строгая зависимость между стадией заболевания (определяемой размером первичной опухоли и распространенностью процесса) и продолжительностью жизни после выявления и лечения [1]. Для таких новообразований возможность ранней диагностики может быть мерой профилактики в плане выявления поздних стадий и, следовательно, внесет значительный вклад в снижение смертности от данного заболевания. Научные исследования доказали, что показатель смертности от рака молочной железы среди женщин, регулярно обследуемых в рамках маммографического скрининга, снизился почти на 30% [2].

В настоящее время в Великобритании, Израиле, странах Западной Европы и Северной Америки успешно реализуются скрининговые программы по ранней диагностике рака молочной железы [3].

На территории России наиболее обширная скрининговая программа по ранней диагностике рака молочной железы в настоящее время проводится в Москве, полномасштабный скрининг реализуется с 2004 года [4].

С 7 февраля 2007 года на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (далее – Югра) была внедрена скрининговая программа по ранней диагностике злокачественной опухоли молочной железы [5].

#### Материалы и методы

При построении организационной системы для проведения скрининговых мероприятий были учтены особенности Югры. Регион расположен на сравнительно большой территории – 534,8 км<sup>2</sup>, характерна крайне низкая плотность населения – в среднем 2,7 на км<sup>2</sup>. Населенные пункты удаленно расположены друг от друга.

Онкологическая служба для оказания лечебно-диагностической помощи населению для всех 22 муниципальных образований Югры представлена тремя онкологическими центрами: в Ханты-Мансийске, Сургуте – на базе Окружных больниц, и Нижневартовске – самостоятельно в виде онкологического диспансера. В остальных ЛПУ онкологи осуществляют в большей степени первичное обследование пациентов при подозрении на злокачественное новообразование, диспансерный прием излеченных от рака. Таким образом, организация массового маммологического приема для женщин в округе в настоящий момент до-

статочно затруднительна. Поэтому к участию в скрининге для направления на обследование было решено привлечь акушеров женских смотровых кабинетов (в том числе в фельдшерско-акушерских пунктах) и гинекологов женских консультаций, так как к данной категории медицинских работников достаточно регулярно обращается на прием наибольший поток женщин.

С учетом того, что основная цель скрининга – выявление рака молочной железы, то в качестве метода обследования была выбрана маммография. Стандарт обследования – по две проекции каждой молочной железы – прямая и косая. Возрастная группа включила в себя женщин в возрасте старше 40 лет. Интервал между обследованиями определили как 2 года. Своевременность выполнения обследования осуществляется по базе данных рентген-лаборантом кабинета маммографии.

Сроки сбора информации о ходе реализации программы при внедрении в 2007 году были определены в виде ежеквартальных отчетов по количеству проводимых обследований. В начале 2008 года отчетная форма включила в себя информацию о выявленной при скрининге патологии. С 2009 года введен ежегодный отчет с включением обезличенных данных по женщинам с выявленным при скрининге раком молочной железы.

Реализация скрининга в настоящее время контролируется как Департаментом здравоохранения округа, так и правительством Югры.

#### Результаты

Анализ заболеваемости раком молочной железы среди женского населения Югры в возрасте старше 40 лет в период 2002–2010 гг. выявил неуклонный рост данного показателя. В то же время отмечено снижение смертности от данной патологии в указанной возрастной группе (Рис. 1).

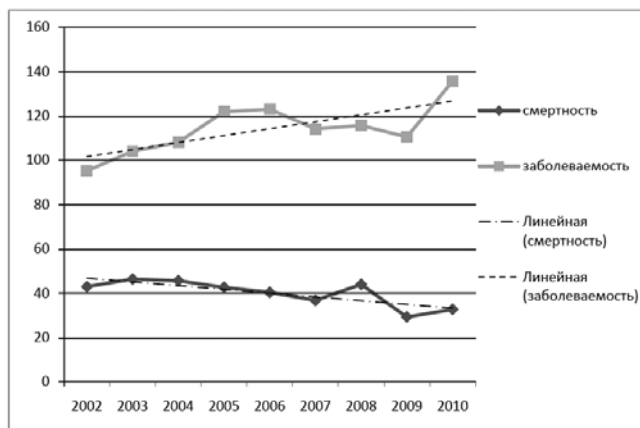


Рисунок 1. Анализ заболеваемости и смертности женщин Югры в возрасте старше 40 лет в период 2002–2010 гг. (на 100000 женского населения указанной возрастной группы)

В рамках маммографического скрининга в период 2007–2009 гг. на территории Ханты-Мансийского автономного округа было обследовано с использованием мобильного и стационарного оборудования 92576 женщин.

С первых месяцев проводился контроль реализации маммографического скрининга на территории округа. Отмечен рост активности профилактической маммографии на 18,3% за три года. К 2009 году доля профилактических обследований от общего количества выполненных маммографий достигла 70%.

Охват скрининговой маммографией женского населения в возрасте старше 40 лет составил в целом по Ханты-Мансийскому автономному округу около 30%. Указанный показатель был оценен по каждому муниципальному образованию [6] и сопоставлен с «грубым» показателем

заболеваемости раком молочной железы среди женщин старше 40 лет (Рис. 2). Расчеты выявили проблемные территории с заболеваемостью выше, чем по округу в целом, и относительно малым охватом целевого населения профилактическим обследованием.

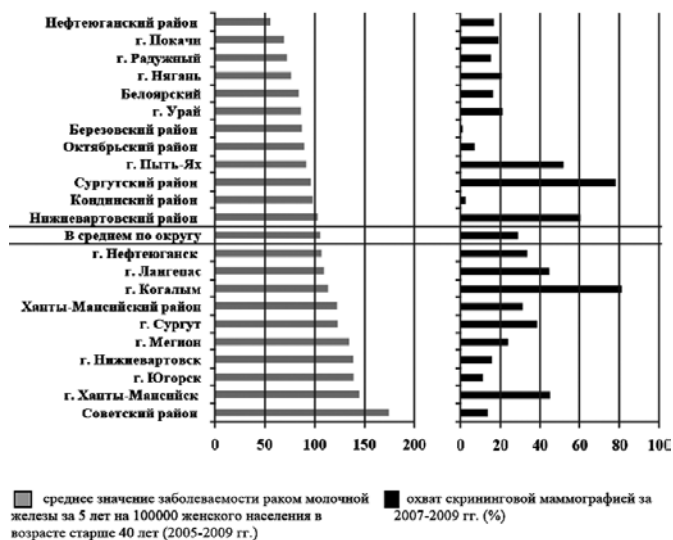


Рисунок 2. Заболеваемость раком молочной железы («грубый показатель») и охват скринингом женского населения старше 40 лет по муниципальным образованиям Югры.

Оценены критерии, определяющие качество реализуемых мероприятий за период 2007–2009 гг. Показатель выявления рака молочной железы при скрининге составил 2,5 на 1000 обследованных – 227 случаев злокачественного новообразования из 92676 обследованных женщин. Чувствительность скринингового теста (маммографии) составила 74%. Из 92576 женщин, прошедших маммографический скрининг, 8372 (9%) были рекомендованы к дополнительному обследованию в связи с выявленной очаговой патологией.

На рисунке 3 представлена динамика изменений патоморфологических характеристик рака молочной железы, выявленного в период с 2002 по 2009 год. В качестве независимых критериев были определены размеры первичной опухоли – более 2 см, 1–2 стадии, 4 стадия рака молочной железы. Отмечена тенденция к росту количества выявленных новообразований в 1 стадии, а также размерами менее 2 см, без учета состояния регионарных лимфатических узлов, а также слабый тренд к снижению количества рака молочной железы, диагностированного в 4 стадии.

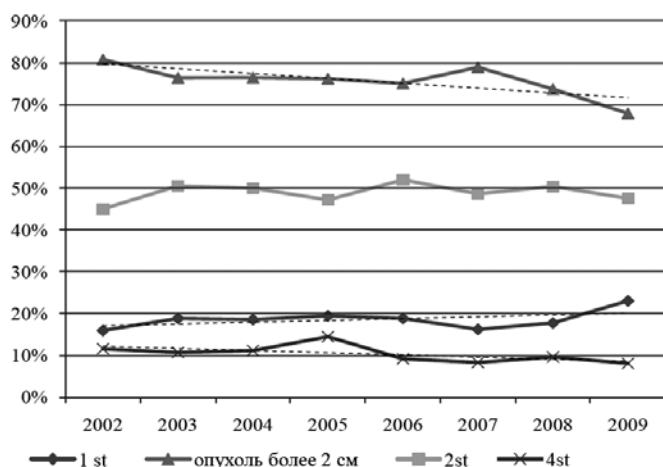


Рисунок 3. Динамика изменений характеристик рака молочной железы, выявленного в период 2002–2009 гг. в Югре.

Было проведено изучение стадий рака молочной железы, выявленного в ходе скрининга, и по обращаемости (симптоматического) за период 2007–2010 гг. в округе. Анализ данных демонстрирует наличие большего количества ранних стадий заболевания среди злокачественных опухолей, выявленных при профилактической маммографии (Рис. 4).

## Заключение

Таким образом, проведен анализ результатов скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы, внедренной с 2007 года на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Выявлен рост заболеваемости раком молочной железы в Югре среди женщин в возрасте старше 40 лет. Одной из причин этого является увеличение численности женского населения указанной возрастной группы в округе, наблюдающееся в связи с уменьшением оттока из региона жительниц по достижении пенсии. Другим важным фактором является популяризация и активное привлечение женщин к обследованию молочных желез благодаря реализуемому маммографическому скринингу.

Территориальные особенности округа, а именно: большая площадь и малая плотность населения, наличие труднодоступных населенных пунктов пока не позволяют достигнуть 70% охвата целевого населения профилактическим обследованием (минимальная величина по международным критериям).

Сравнение стадий рака молочной железы за период 2007–2010 гг. выявило, что среди скрининговых раков I стадия заболевания диагностирована в 2 раза чаще (34%), чем по обращаемости (16,7%).

Показатель выявляемости рака молочной железы при скрининге составил 2,5 на 1000 обследованных. Для повышения эффективности диагностики ранних стадий заболевания планируется установка систем оцифровки аналоговых маммограмм, что позволит использовать систему CAD (computer-aided detection). Согласно исследованиям, прочтение снимков одним рентгенологом в сочетании с использованием CAD практически эквивалентно по качеству двойному чтению снимков [7]. На оцифрованном изображении также возможна оценка рентгенологической плотности молочных желез при значении выше 50% – фактора риска развития рака молочной железы [8, 9]. Последнее позволит выделить под наблюдение онколога группу женщин повышенного риска по указанной патологии для индивидуализации скрининга.

Исследование также позволило определить пути усовершенствования некоторых этапов скрининга. Помимо работы, направленной на увеличение охвата женского населения округа скрининговым обследованием, оптимизируется процесс сбора информации для упрощения составления ежегодных отчетов на основе действующих электронных сетей в ЛПУ.

Таким образом, в дальнейшем в Югре безусловно планируется продолжение реализации скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы, определены основные пути повышения качества программы.

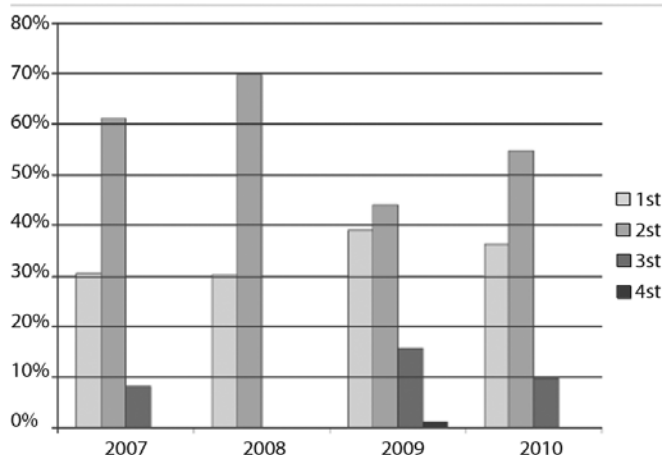
## Благодарность

Мы благодарны ESMO and Fund Susan G Komen for the Cure® за поддержку данного исследования – Fellowship for Translational Research for Eastern Europe, 2009.

## ЛИТЕРАТУРА

- Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли. Маммология 1997; 3: С. 3-12.
- Tabar L, Fagerberg CJG, Duffy S, Day NE, Gad A, Grøntoft O. Update of the Swedish two-country program of mammographic screening for breast cancer. Radiol Clin N Am 1992; 1: 187-209.
- IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7: Breast Cancer Screening. 2002. P 53.
- Сдвижков А. Борисов В., Васильева И., и др. Скрининг рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2008; 2: С. 72.
- Захарова Н., Котляров Е. Опыт организации скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы в условиях северных регионов России. Российский онкологический журнал 2010; №3.
- Boncz I, Sebestyen A, Dobrossy L, Pentek Z, Budai A, Kovacs A, Dozsa C, Ember I: The organization and results of first screening round of the Hungarian nationwide organized breast cancer screening programme. Ann Oncol 2007; 18: 795-99.
- Breast Cancer, под редакцией Michael J. Michell, Cambridge. Cambridge University Press, 2010, С. 62.
- Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, Astrahan M, Siozon CC, Pike MC: Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. 2003. 12:332-338.
- Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, Dos Santos Silva I: Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations

## Скрининговый рак молочной железы



## Симптоматический рак молочной железы

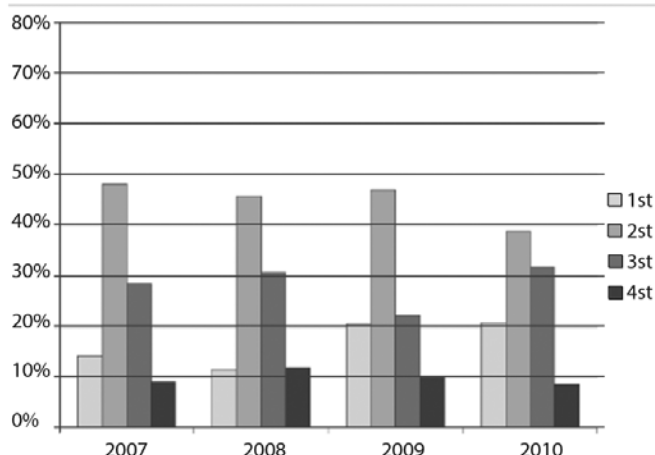


Рисунок 4. Сравнительная характеристика скринингового и симптоматического рака молочной железы, выявленного в Югре в период 2007–2010 гг.

in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*. 2005. 14: 1052-1059.

*Zakharova N.A, Duffy S.W, Mackay J, Gromut I.P, Kotlyarov E.V.*

### METHODS OF THE QUALITY IMPROVING FOR THE BREAST CANCER SCREENING PROGRAM IN NORTHERN TERRITORY OF RUSSIA

**Abstract.** The main aim of this study is to evaluate changes of the main rates for the Breast Cancer Screening Program in the Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug – Ugra during 2007-2009 years, and to determine the methods in order to improve the quality of mammography screening in future. The programme parameters are: age – over 40 years old; screening interval - every 2 years; 2-view mammography; single reading. Within the ESMO Fellowship for Translational Research for Eastern Europe, funded by Susan G. Komen for the Cure®, we have evaluated the quality of the Breast Cancer Screening Programme in Ugra. During the period 2007-2009 there are 92576 women have been screened in the region. There are 227 breast cancer cases have been detected within screening program. The coverage rate estimated as 30%. During the period 2007–2009 years the percentage of screening mammography increased from 51% to 70% among all mammography inspections. Now the first task is to improve uptake among the target population in our region. Also we have to organize a comprehensive screening data capture system, to collect more detailed data on the screening process. We are planning to implement the CAD (computer-aided detection) system for mammography equipment. Thus, in the future in Ugra is planned to continue the Breast Cancer Screening Program, also have been identified the key ways for the improving of the quality of screening.

**Key words:** mammography, screening, breast cancer.

Авторская справка

Захарова Наталья Александровна

Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, кандидат медицинских наук, онколог Межрайонного онкологического центра

Даффи Стивен В.

Cancer Research UK, Центр Эпидемиологии, Математики и Статистики, Wolfson Институт Превентивной Медицины, Бартс и Лондонская Школа Медицины и Стоматологии, Queen Mary Университет, Лондон, Великобритания

Маккай Джеймс

Исследовательский отдел факультета Генетики, Эволюции и Окружающей среды, Колледж при Университете Лондона, Великобритания; онколог, консультант в области клинической генетики в онкологии

Громут Ирина Петровна

Окружная больница, Ханты-Мансийск; главный внештатный рентгенолог Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, врач-рентгенолог

Котляров Евгений Васильевич

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский Автономный Округ – Югра, Россия; доктор медицинских наук, профессор, проректор по последипломному образованию, зав. кафедрой общей хирургии и онкологии

Россия, г. Ханты-Мансийск. Ханты-Мансийский автономный округ – Югра.

Окружная клиническая больница. Межрайонный онкологический центр

e-mail: scr-ugra@yandex.ru

Authors

Zakharova Natalia A.

State Clinical Hospital, Oncology Center, Khanty-Mansiysk, Ph D, medical oncologist

Duffy Stephen W.

Cancer Research UK, Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom. Professor of Cancer Screening

Mackay J.

Research Department of Genetics, Evolution and Environment Faculty, University College London, United Kingdom; Consultant Clinical Genetic Oncologist

Gromut Irina P.

State Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; Chief of Radiology Service in Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, General radiologist

Kotlyarov Evgeniy V.

Khanty-Mansiysk Medical Academy, Khanty-Mansiysk; Professor in Medicine, Chief of the Russia, Khanty-Mansiysk. Hunts-Mansiysky autonomous region – Jugra. A district hospital Postgraduate educational Department and Department of Oncology The interdistrict oncologic center  
e-mail: scr-ugra@yandex.ru

Лебедев И.А., Белявский А.Р., Анищенко Л.И., Акинина С.А., Иванова Н.Е.,  
Кольцов В.В., Соколова А.А., Шалыпин В.Г.

## ИНФАРКТ МОЗГА В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТНОМНОМ ОКРУГЕ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РИСКА

Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск, Россия;

ФГУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова», Санкт-Петербург, Россия;

Департамент здравоохранения правительства Ханты-Мансийского автономного округа, г. Ханты-Мансийск, Россия;

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, г. Ханты-Мансийск, Россия

**Резюме.** Изучены и проанализированы эпидемиологические показатели ишемического инсульта среди жителей Ханты-Мансийского автономного округа, полученные на основании популяционного регистра, проводившегося на изучаемой территории в 2004–2007 гг. При анализе полученных данных установлено, что заболеваемость и смертность среди жителей автономного округа достоверно ниже аналогичных показателей по Российской Федерации. Выявлено статистически значимое снижение заболеваемости и смертности при инфаркте мозга за исследуемый промежуток времени. Определены достоверные различия заболеваемости и ранней летальности среди мужского и женского населения изучаемого региона при отсутствии значимого различия показателя смертности. Изучены факторы риска развития ишемического инсульта в исследуемой популяции.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, заболеваемость и смертность при ишемическом инсульте.

### Актуальность

Мозговой инсульт является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всём мире. По данным ВОЗ, ежегодно инсульт развивается более чем у 5,6 млн. человек. Каждый год от инсульта и его последствий погибает около 4,6 млн. человек. Заболеваемость инсультом в мире варьирует от 1 до 5 случаев на 1000 населения. Уровни заболеваемости и смертности Российской Федерации (РФ) одни из самых высоких в мире.

Снижение заболеваемости и смертности от инсульта невозможно без оценки эпидемиологических показателей и изучения особенности развития и протекания данного заболевания в разных географических регионах [2, 5, 11, 12].

Одним из важнейших моментов в снижении распространённости цереброваскулярной патологии является уменьшение влияния на организм человека регулируемых факторов риска развития инсульта [1, 12, 13].

Проблема предупреждения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) имеет большое значение в регионах с тяжёлыми климатическими условиями, вызывающими большую распространённость сердечно-сосудистых заболеваний. К числу таких регионов относится Ханты-Мансийский автономный округ (ХМАО), входящий в состав Тюменской области.

Клинико-эпидемиологическое исследование ишемического инсульта, проводившееся в крупнейшем городе автономного округа Сургуте в 1985–1990 гг. выявило регионально-обусловленные особенности развития и исхода заболевания. К этим особенностям относится, в первую очередь, ранний возраст (30–39 лет), при котором развитие инфаркта мозга становится реальным, и то, что заболеваемость мозговым инсультом в изучаемый промежуток времени равнялась заболеваемости в городах европейской части РФ с большим средним возрастом населения. При этом исходы ишемических инсультов были относительно благоприятными, отмечался значительный процент случаев течения заболевания по типу малого инсульта с восстановлением трудоспособности пациентов, что объясняется преобладанием развития инфаркта мозга у лиц молодого и среднего возраста на фоне артериальной гипертензии, имевшей место у 80% пациентов, при отсутствии выраженного атеросклеротического поражения экстра- и интракраниальных артерий. При оценке динамики заболеваемости ишемическим инсультом было выявлено увеличение данного показателя – до 5% в год [1, 8, 9].

### Цель исследования

Изучить заболеваемость ишемическим инсультом и смертность при данном заболевании, проанализировать структуру и факторы риска инфарктов мозга среди жителей Ханты-Мансийского автономного округа.

### Материал и методы исследования

С января 2004 г. по декабрь 2007 г. в ХМАО методом регистра проводилось эпидемиологическое исследование, охватывающее всё население региона, составившее, по официальным данным, в последний год исследования 1 505 248 человек. Около 91% населения автономного округа проживает в городах. Средний возраст жителей округа в 2007 г. равнялся 33,4 года, что приблизительно на пять лет меньше, чем аналогичный показатель по РФ. За четыре года исследования среди жителей ХМАО зарегистрировано 6515 новых случаев мозгового инсульта, из которых 5265 случаев составили инфаркты мозга, что равнялось 80,8% от общего количества инсультов. Полученное соотношение ишемических и геморрагических инсультов соответствовало 4,5:1. Средний возраст пациентов, перенесших инфаркт мозга, равнялся 59,2±0,2 годам, что достоверно больше аналогичного показателя у больных с геморрагическим инсультом и преходящими нарушениями мозгового кровообращения, составившими при том и другом виде ОНМК 57,0±0,4 лет. В 55% случаев ишемический инсульт встречался у мужчин, в 45% случаев – у женщин.

Исходя из числа инсультов и демографических данных, рассчитаны эпидемиологические показатели инфаркта мозга среди жителей изучаемого субъекта РФ. Сравнение полученных эпидемиологических показателей в ХМАО между мужчинами и женщинами, а также с соответствующими показателями по России, проводилось на основе расчета 95% доверительных интервалов (ДИ, указаны в скобках), по методам Клоппера-Пирсона и Пуассона. Полученные интервалы были одинаковыми с точностью, намного превышавшей представленные диапазоны. Достоверность различия значений оценивалась по общепринятой в медико-биологических исследованиях методике ( $p < 0,05$ ).

### Результаты

Заболеваемость инфарктом мозга, рассчитанная на всё население автономного округа, более чем в четыре раза превысила заболеваемость геморрагическим инсультом и составила 88,4 (70,9–108,9) случаев на 100 тыс. жителей в год. Стандартизованный по полу и возрасту (мировой стандарт) показатель ежегодной частоты новых случаев ишемического инсульта среди жителей региона в возрасте 20 лет и старше равнялся 183,2 (156,7–209,7) на 100 тыс. населения. Смертность при изучаемом типе инсульта соответствовала 12,7 (5,73–19,7) случаям 100 тыс. жителей в год. Стандартизованный показатель смертности среди лиц в возрасте 20 лет и старше был равен 29,5 (18,9–40,1) на 100 тыс. населения изучаемого региона в год. Ежегодная частота новых случаев инфаркта мозга у мужчин почти вдвое превышала аналогичный показатель у женщин ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1  
Заболеваемость, смертность (стандартизованные показатели среди жителей старше 20 лет) и летальность при ишемическом инсульте

Показатель	Значение	ДИ
Общая заболеваемость (на 100 тыс.)	183,2	156,7–209,7
Заболеваемость среди мужчин (на 100 тыс.)	261,4	229,7–293,1
Заболеваемость среди женщин (на 100 тыс.)	140,3	117,1–163,5
Общая смертность (на 100 тыс.)	29,5	18,9–40,1
Смертность среди мужчин (на 100 тыс.)	38,7	26,6–50,9
Смертность среди женщин (на 100 тыс.)	25,0	15,2–34,7
Общая летальность (%)	14,3	---
Летальность среди мужчин (%)	12,6	---
Летальность среди женщин (%)	16,7	---

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Заболееваемость ишемическим инсультом (не стандартизованные показатели) среди жителей ХМАО с учётом пола и возраста

Показатель	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70 и более лет
Оба пола (ДИ)	4,7 (1,4-11,3)	16,2 (9,3-26,3)	86,5* (69,3-106,8)	230,5* (201,7-262,2)	544,0* (499,4-591,6)	950,5* (891,3-1012,6)
Среди мужчин (ДИ)	5,6 (1,9-12,6)	19,9 (12,1-30,9)	102,3* (83,4-124,2)	279,2* (247,4-313-9)	726,2* (674,5-780,8)	1633,3* (1555,6-1713,8)
Среди женщин (ДИ)	3,8 (0,9-10,1)	12,4 (6,4-21,6)	71,2* (55,6-89,8)	185,8* (160,0-214,5)	412,8* (374,0-454,5)	698,9* (648,1-752,5)

Примечание: ДИ – доверительный интервал ; \* достоверное увеличение показателя по сравнению со значением предыдущего года

Сравнение значений стандартизованных показателей заболеваемости и смертности при ишемическом инсульте за каждый год исследования с такими же показателями предыдущего года выявило их последовательное снижение с достоверностью различия в 2005 г. и в 2007 г.

При анализе изучаемых эпидемиологических показателей в зависимости от возраста установлено их увеличение в каждом последующем десятилетии. Определены достоверные увеличения заболеваемости в каждой последующей возрастной группе относительно предыдущей, начиная с возраста 40 лет. Уровень двадцативосьмисуточной летальности у женщин статистически значимо превышал аналогичный уровень у мужчин (табл. 2, рис. 1).

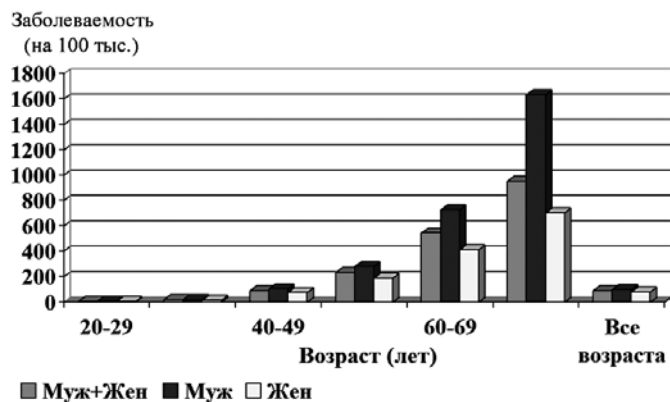


Рис. 1. Заболеваемость ишемическим инсультом среди мужчин и женщин в различных возрастных группах

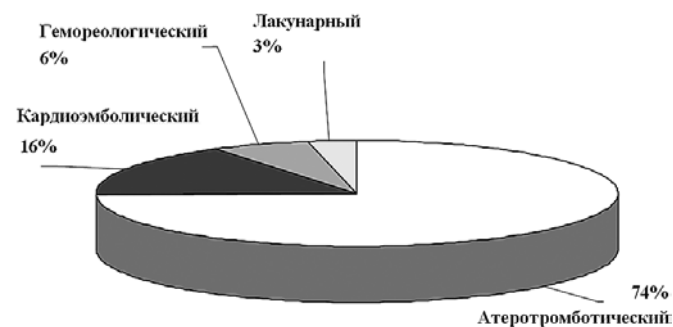


Рис. 2. Структура патогенетических подтипов ишемического инсульта среди жителей ХМАО

Частота повторных инсультов равнялась 20,2%. Уровень встречаемости повторных ишемических инсультов у женщин (21,2%) достоверно превышал такой же уровень у мужчин (19,4%). В 9,8% случаев инфаркта мозга полный регресс неврологической симптоматики наблюдался в течение 21 дня от начала заболевания, т.е. инсульты были малыми. Полушарные поражения отмечены в 65,1% наблюдений, ствольные - в 13,0%, в остальных случаях локализация процесса не была установлена. Среди полушарных инсультов правополушарные поражения наблюдались в 44,4% наблюдений, левополушарные поражения - в 55,6%. У 62,0% больных диагноз был подтвержден КТ или МРТ исследованием, в 5,9% случаях было проведено ликворологическое исследование.

Около 55% пациентов на момент наступления инсульта официально не работали или являлись пенсионерами. У 17,1% больных работа

была связана с физическими нагрузками, 9,6% пациентов имели «кабинетный» характер работы. В остальных случаях трудовая деятельность лиц, перенесших ишемический инсульт, осталась не установленной, 3,1% больных работали на территории ХМАО вахтовым методом.

При анализе структуры ишемических инсультов установлено, что наиболее часто встречаемым патогенетическим подтипом (74%) являлся атеротромботический, кардиоэмболический механизм развития имел место у 16% больных. Гемореологический характер ишемии отмечен у 6% пациентов. Только в 3% случаев установлен лакунарный инфаркт мозга. Различия встречаемости отдельных патогенетических подтипов инфаркта мозга с аналогичными показателями среди жителей РФ объясняются неточностью введения данных в анкету регистра врачами-терапевтами и фельдшерами лечебных учреждений отдаленных районов автономного округа (рис. 2).

При исследовании частоты встречаемости факторов риска развития инфаркта мозга выявлено, что артериальная гипертония имела место у 91,3% больных, липидемические нарушения у 54,9% пациентов. Курение на момент развития инсульта отмечено в 36,4% случаев, заболевания сердца в анамнезе имели место в 34,3% наблюдений. Злоупотребляли алкоголем за несколько дней до развития инсульта 23,8% больных, 22,4% пациентов связывали развитие заболевания с острой стрессовой ситуацией или с длительным психоэмоциональным напряжением. Мерцательная аритмия наблюдалась у 15,7%, а сахарный диабет у 15,6% больных. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен в 9,2% случаев (рис. 3).



Рис. 3. Распространенность факторов риска у больных с ишемическим инсультом

## Обсуждение

При анализе эпидемиологических показателей ишемического инсульта среди жителей ХМАО в 2004–2007 гг. установлены их относительно невысокие значения. Показатели заболеваемости и смертности при инфарктах мозга за исследуемый промежуток времени были достоверно более низкими, чем по РФ, что, очевидно, связано с меньшим средним возрастом жителей изучаемого региона. При оценке динамики частоты новых случаев инфаркта мозга и смертности при данном заболевании установлено достоверное снижение этих показателей за четыре года исследования. Обращает на себя внимание почти двукратное преобладание стандартизованного показателя заболеваемости ишемическим инсультом среди мужского населения автономного округа над таким же показателем среди женского населения при отсутствии статистически значимого различия уровней смертности у представителей обоего пола и достоверного преобладания ранней летальности у женщин. Структура инфаркта мозга по локализации очага поражения соответствовала аналогичной структуре, полученной в клинично-эпидемиологических исследованиях НАБИ, проведенных в



различных регионах РФ. Наиболее распространёнными патогенетическими подтипами ишемического инсульта в ХМАО, как и по РФ, являлись атеротромботические и кардиоэмболические варианты. Каждый десятый ишемический инсульт был малым, с полным регрессом неврологического дефицита в течение 21 дня.

Обращает на себя внимание факт достоверного повышения заболеваемости инфарктом мозга среди постоянных жителей ХМАО обоего пола по достижении возраста 40 лет и статистически значимого повышения частоты новых случаев ишемического инсульта с каждым последующим десятилетием. Данный факт соответствует результатам ранее проведённого исследования в крупнейшем городе автономного округа Сургуте в 1985–1990 гг. и в административном центре ХМАО – г. Ханты-Мансийске в 1995–1999 гг.

Наиболее значимым фактором риска инфаркта мозга являлась артериальная гипертония, частота её встречаемости значительно, почти двукратно, превышала частоту второго по распространённости фактора – липидемических нарушений. Распространённость остальных факторов риска была в три и более раза меньше распространённости артериальной гипертонии.

Сопоставляя распространённость факторов риска ишемического инсульта и кровоизлияний в головной мозг, установлено, что артериальная гипертония при геморрагическом инсульте встречалась несколько чаще, – в 92,9% случаев, при этом расчёт достоверности различия дал неустойчивый результат ( $p=0,08$ ). Сопоставление частоты встречаемости курения не дало достоверных различий. Остальные факторы риска значительно чаще, в 1,5-3 раза, встречались при ишемическом инсульте.

#### Выводы

1. Заболеваемость и смертность при ишемическом инсульте в Ханты-Мансийском автономном округе достоверно ниже аналогичных показателей по Российской Федерации, что, очевидно, связано с меньшим средним возрастом населения изучаемого региона.

2. Значительное преобладание заболеваемости у мужчин над аналогичным показателем у женщин говорит о необходимости проведения скрининговых медицинских осмотров среди работников нефтегазодобывающих и транспортных предприятий автономного округа с выявлением лиц с факторами риска инсульта и проведением последующих профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения.

3. Частота инфарктов мозга среди всех видов инсультов в ХМАО близка к аналогическому показателю по РФ.

4. Распространённость основного фактора риска ишемического инсульта, артериальной гипертонии, незначительно отличалась от такой распространённости при внутричерепных нетравматических кровоизлияниях. Остальные факторы риска достоверно чаще встречались при инфарктах мозга, за исключением курения, частота встречаемости которого при всех видах инсульта была одинаковой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов А.Н., Кравцов Ю.И. Эпидемиология и факторы риска ишемического инсульта в Среднем Приобье по данным проспективного исследования. // Неврологический журнал. 1998. Т.3, №2, с. 39-42.

2. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Москва, изд. «Бином», 1999, 671с.

3. Ворлоу Г.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж., Сандеркок П.А.Г., Бамфорд Ж.М., Вордлау Ж. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб., «Политехника», 629с.

4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина. 2001. 328с.

5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. // Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Выпуск 8, с.4-9.

6. Гусев Е.И., Шимриг Г., Хаас А., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Доржиева Н.Н., Галанов Д.В. Банк данных по ишемическому инсульту – основные результаты. // Неврологический журнал. 2002. Т.7, №4, с. 8-12.

7. Джеймс Ф. Тул Сосудистые заболевания головного мозга. / Перевод с англ. / Под ред. акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт / Руководство для врачей : 6 изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с. : ил.

8. Кравцов Ю.И., Багданов А.Н. Микшина В.С. Сравнительная клиническая характеристика ишемических инсультов с обратимым и стойким неврологическим дефицитом. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991, т. 91, №7, с.10-12.

9. Кравцов Ю.И., Багданов А.Н. Эпидемиология и факторы риска ишемического инсульта в Среднем Приобье. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991, т. 91, №7, с.6-9.

10. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосуди-

стые заболевания головного мозга. СПб., изд. «Гиппократ», 1998. 160 с.

11. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орёл. 2006. 296 с.

12. Скворцова В.И., Крылов В.В. / Под ред. / Геморрагический инсульт. - М. : ГЭОТАР- 2005. 168 с.

13. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Автореф. дис. д-ра. мед. наук. М. 1999.

*Lebedev I.A., Belyavskiy A.R., Akinina S.A., Anishchenko L.I., Ivanova N.F., Koltsov V.S., Sokolova A.A., Shalyapin V.G.*

## EPIDEMIOLOGY, STRUCTURE AND RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE IN KHANTY-MANSI AUTONOMOUS DISTRICT ACCORDING TO THE POPULATION REGISTER DATA

**Abstract.** Epidemiologic indices of ischemic stroke among the inhabitants of the Khanty-Mansi autonomous district obtained on the basis of the Population Register formed on the territory under study in 2004 through 2007 were studied and analyzed. The analysis revealed that morbidity and mortality in ischemic stroke among the inhabitants of the autonomous district were significantly lower than similar indices for the Russian Federation. Significant differences of morbidity and early lethality rates among male and female inhabitants of the district were found, as well as absence of those for mortality index. Significantly lowered morbidity and mortality indices in brain infarction were found in the population under study during the period studied. Risk factors for ischemic stroke development among the inhabitants of the autonomous district were studied as well.

**Key words:** ischemic stroke, morbidity and mortality in ischemic stroke.

Авторская справка

Лебедев Илья Аркадьевич  
Белявский Аркадий Романович  
Анищенко Людмила Ивановна  
Акинина Светлана Андреевна  
Шалапин Владимир Григорьевич

Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск

Иванова Наталия Евгеньевна, ФГУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова», г. Санкт-Петербург

Кольцов Всеволод Станиславович, Департамент здравоохранения правительства Ханты-Мансийского автономного округа

Сokolova Azalia Aysarovna, Ханты-Мансийский государственная медицинская академия

Россия, 188640, Ленинградская область, Всеволожский район, пос. Бугры, ул. Школьная, д. 3, кв. 105, e-mail: lebedef@inbox.ru

Authors

Lebedev Ilya A.  
Belyavsky Arkady R.  
Anishchenko Lyudmila I.  
Akinina Svetlana A.  
Shalyapin Vladimir G.

Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk

Ivanova Natalia E., Federal State Institution «Russian A.L. Polenov Research Neurosurgical Institute»

Koltsov Vsevolod S., Health Department of Khanty-Mansi Autonomous Region Government

Sokolova Azalia A., Khanty-Mansi State Medical Academy

Russia, 188640, Leningrad Region, Vsevolozhsk District, Bugry, Town-ship, 3 Shkolnaya Str., Apartment 105, e-mail: lebedef@inbox.ru

*Ярмошенко И.В., Коньшина Л.Г., Селезнев А.А., Екидин А.А.*  
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ ОБЛУЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ БАЗЫ ХРАНЕНИЯ  
 ТОРИЙСОДЕРЖАЩЕГО МОНАЦИТОВОГО КОНЦЕНТРАТА**

Институт промышленной экологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** На основе архивных материалов ОГУ «УралМонацит» и медико-статистических данных проведен анализ эффектов облучения для здоровья части сотрудников базы хранения торийсодержащего монацитового концентрата за период с 1960 по 1997 год. По результатам проведенного исследования не наблюдается достоверное увеличение смертности от злокачественных новообразований и снижения продолжительности жизни среди работников.

**Ключевые слова:** радиоактивность, облучение, злокачественные новообразования.

#### Введение

В Краснофимском районе Свердловской области с 1960 г. на отдельной площадке осуществляется хранение значительного количества монацитового концентрата. В настоящее время база хранения концентрата принадлежит ОГУ «УралМонацит». Хранящийся материал содержит около 5% тория-232, что обуславливает его высокую радиоактивность (средняя удельная активность тория-232 примерно 200 Бк/г). Общая масса монацитового концентрата, поступившего на хранение, достигает 82 000 тонн. Радиоактивный материал, расфасованный в ящики, находится в 19 деревянных амбарах и четырех металлических ангарах, которые построены в 1940-х и 1970-х годах соответственно. Проекты помещений не предусматривали использования их в качестве хранилищ радиоактивных веществ и не обеспечивали защиту персонала от внутреннего и внешнего облучения инженерными методами. В последние годы проводится реконструкция складских сооружений.

Радиационное воздействие на персонал при обращении с монацитом происходило за счет внешнего  $\gamma$ -облучения, внутреннего облучения от ингаляционного поступления  $^{220}\text{Rn}$  (торон),  $^{222}\text{Rn}$  (радон) и их дочерних продуктов, а также пыли монацита [1]. Уникальность базы хранения монацитового концентрата с точки зрения обеспечения радиационной безопасности персонала определяется существенным ингаляционным поступлением торона и его дочерних продуктов. В первые 30 лет хранения концентрата соблюдение действовавших норм радиационной безопасности контролировалось только по данным внешней дозиметрии – с использованием радиометров, с 1973 регулярно на основе термолюминесцентных методов. Измерения эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона и торона с применением аспирационных методов начали проводиться в 1990-х годах, а объемная активность (ОА) торона – только в 2004 г. В связи с отсутствием прямых измерений уровень внутреннего облучения в ранний период работы предприятия может быть оценен только приблизительно. Нельзя исключать, что для части персонала суммарное внешнее и внутреннее облучение превышало действовавшие нормативы.

Всесторонние данные об уровнях воздействия ионизирующего излучения на персонал предприятия были получены за последние пятнадцать лет в результате специальных обследований [2]. По характеристикам радиационных факторов территории базы хранения была подразделена на три зоны. К первой зоне отнесены складские сооружения, вторая включает территорию вокруг складов, где выполняются работы по обслуживанию сооружений, в третьей зоне находятся административные и производственные помещения, удаленные от складов. Уровни воздействия различных источников облучения, характерные для пяти сценариев облучения в этих зонах базы хранения, представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, внутри складских помещений наблюдаются экстремально высокие уровни  $\gamma$ -излучения, ОА и эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) торона. Достаточно высокие уровни радиационного воздействия остаются и во второй зоне.

Несмотря на то, что база хранения несопоставима по радиационной опасности с крупными предприятиями ядерно-топливного цикла, тем не менее, с конца 1980-х годов она вызывает значительную озабоченность в обществе. Плановые работы по радиологическому мониторингу и радиационному контролю позволили продемонстрировать реальный уровень опасности объекта. Результаты этих исследований убедили специалистов в отсутствии

угрозы для населения и окружающей среды в случае безаварийной работы объекта [2].

Однако до настоящего времени оставались без ответа острые вопросы о влиянии профессионального облучения на здоровье работников базы хранения. Особое беспокойство было выражено некоторыми общественными организациями относительно предполагаемых катастрофических последствий работы с монацитом в первые годы существования базы хранения, когда операции складирования материала выполнялись вручную, без использования дополнительной техники и средств индивидуальной защиты. Так, в докладе Красноуфимской общественной экологической организации «Сокол» (2006 г., текст доклада размещен в интернете по адресу [http://baikal.babr.ru/ggf6/doclad\\_kr.doc](http://baikal.babr.ru/ggf6/doclad_kr.doc)) говорится, что по рассказам очевидцев «в течение небольшого времени умерли все, кто разгружал монацитовый песок».

В связи с этим в работе была поставлена задача оценить медицинские последствия радиационного воздействия на персонал предприятия на основе доступных медико-демографических и архивных данных о раннем периоде работы базы хранения.

#### Материал и методы исследования

На основе архивных материалов предприятия ОГУ «УралМонацит» был создан регистр работников предприятия за период с 1960 по 1997 г. В регистр вошли записи о 438 работниках. Базой формирования регистра послужили данные штатного расписания, которые сохранились в архиве предприятия. Кроме того, для части работников имелись такие архивные материалы, как формуляры кадровой службы, упоминания в книгах приказов, данные индивидуального дозиметрического контроля. В регистре учтены перечисленные в приказах по предприятию лица, участвовавшие в разгрузке материала вручную в первые годы функционирования базы хранения, в том числе те, кто не являлись штатными работниками предприятия и привлекались по договорам подряда. В архивных материалах имеются существенные пробелы, поэтому для части записей регистра отсутствуют достоверные даты принятия на работу и увольнения с предприятия. На основе имеющихся сведений лица, включенные в регистр, в сумме проработали на базе хранения более 54 тысяч недель.

Для членов регистра проведена оценка доз профессионального облучения. В расчетах использованы оценки времени пребывания различных категорий работников на рабочих местах, данные прижизненного индивидуального дозиметрического контроля и современные оценки уровней радиационного воздействия на рабочих местах. Коллективная накопленная эквивалентная доза внешнего облучения в регистре работников предприятия составляет 24 Зв при максимальной индивидуальной 0,33 Зв. Коллективная эквивалентная доза на легкие от внешнего и внутреннего облучения составляет 91 Зв при максимальной индивидуальной 1,3 Зв. В связи с тем, что для многих лиц из регистра невозможно определить точные сроки работы на предприятии, приведенные оценки доз облучения могут быть занижены. В расчет не включен период 1960–1962 г., когда проводились интенсивные работы по разгрузке поступавшего материала и обустройству мест хранения. Для этого периода отсутствуют достоверные данные для восстановления уровней радиационного воздействия на рабочих местах. Всего по архивным данным в разгрузке монацита, которая проводилась в это период вручную, участвовали 65 человек.

Для анализа эффектов облучения использованы архивные данные о причинах смерти в населенных пунктах Красноуфимского района, расположенных в 10-километровой зоне вокруг базы хранения монацита (Александровское, Березовая Роща, Калиновка, Ключики, Колмаково, Криулино, Крылово, Подгорная, Приданниково, Усть-Баяк, Чувашково, Шиловка). Всего собраны сведения о причинах смерти 4 679 жителей Красноуфимского района в период с 1960-2005 г. в возрасте на момент смерти старше 17 лет. На этой основе сформирован регистр причин смерти населения 10-километровой зоны вокруг базы хранения монацита.

По данным созданного регистра были установлены причина

смерти и возраст на момент смерти для 101 работника базы хранения молицитового концентрата. Эта группа составила группу облученных (работники предприятия). Для каждого члена группы облученных из оставшихся записей регистра 10-километровой зоны подбирались группа сравнения из лиц, не подвергавшихся профессиональному облучению (группа необлученных). Группа необлученных формировалась по полу и году рождения (в интервале  $\pm 3$  года от года рождения работника предприятия), в группу не включались лица, умершие в возрасте младше, чем возраст, в котором работник предприятия начал работу на базе хранения (в случае, если точная дата начала работы неизвестна, использовалась дата наиболее раннего упоминания среди работников). На этапе анализа из группы необлученных исключались записи, касающиеся лиц с низким социальным статусом (безработные, не имеющие профессиональной квалификации) и инвалидов, которые составляют 8% регистра причин смерти 10-километровой зоны.

Проведено сравнение структуры причин смерти в группе работников предприятия и групп необлученных. Для анализа причины смерти были разбиты на четыре класса: болезни системы кровообращения (I00 – I99 по МКБ-10), злокачественные новообразования (C00 – C97), травмы и отравления (S00 – T98), другие причины смерти (включает все причины смерти, не относящиеся к трем предыдущим классам). В группах необлученных, сформированных для каждого члена группы работников предприятия, рассчитывался экстенсивный показатель смертности:

$$r_{i,j} = \frac{m_{i,j}}{M_i},$$

где  $r_{i,j}$  – вклад причины  $j$  в общую смертность,  $m_{i,j}$  – число умерших от  $j$ -ой причины смерти и  $M_i$  – численность  $i$ -ой группы необлученных. Затем рассчитывались ожидаемые экстенсивные показатели смертности,  $E_j$ , четырех классов причин смерти как средние значения величин  $r_{i,j}$ :

$$E_j = \frac{\sum_{i=1}^N r_{i,j}}{N},$$

где  $N=101$  – численность группы работников предприятия. Рассчитывались наблюдаемые в группе облученных экстенсивные показатели смертности для четырех классов причин смерти,  $O_j$ :

$$O_j = \frac{n_j}{N},$$

где  $n_j$  – число умерших от  $j$ -ой причины смерти в группе облученных. Для сравнения ожидаемых и наблюдаемых экстенсивных показателей смертности по четырем классам причин смерти рассчитывались величины  $O_j/E_j$ , для которых дисперсии оценивались по формуле:

$$\text{Var} \left( \ln \left( \frac{O_j}{E_j} \right) \right) = \frac{1}{n_j} - \frac{1}{N}.$$

На втором этапе анализа проведено сравнение возрастов на момент смерти в группе работников предприятия и группах необлученных. В каждой группе необлученных рассчитывались средние возраста на момент смерти от всех причин смерти, а также от причин смерти, отнесенных к одному из классов причин смерти с лицом из группы облученных. Затем рассчитывались величины недожития, как разницы возрастов на момент смерти:

$$\Delta A_i = A_i - l_i \text{ и } \Delta a_{i,j} = a_{i,j} - l_i,$$

где  $\Delta A_i$  и  $\Delta a_{i,j}$  – недожитие лица из группы работников предприятия до среднего возраста  $A_i$  на момент смерти в группе необлученных и среднего возраста  $a_{i,j}$  на момент смерти в группе необлученных от  $j$ -ой причины смерти соответственно,  $l_i$  – возраст на момент смерти работника предприятия. Для полученных величин недожития рассчитывались медианные значения. Для оценки значимости медианных величин недожития рассчитывались доли отрицательных

значений величин недожития,  $p(\Delta A_i < 0)$  и  $p(\Delta a_{i,j} < 0)$ , и использовался критерий знаков. Также рассчитывалась суммарная продолжительность жизни в группе облученных  $\sum_i l_i$ , которая сравнивалась с ожидаемой величиной  $\sum_i A_i$ .

Дисперсия  $\sum_i l_i$  оценивалась по формуле:

$$\text{Var} \left( \sum_{i=1}^N l_i \right) \approx N \cdot \text{Var}(l_i).$$

## Результаты

Как указывалось ранее, группа работников базы хранения молицитового концентрата, сформированная в данной работе, состояла из 101 человека, из которых 22 женщины и 79 мужчин. На рис. 1 представлены некоторые демографические характеристики группы. Работники базы хранения, рассмотренные в работе, в основном относятся к довоенному поколению (88%). Медианный возраст смерти в группе составил 62 года. Основная часть работников была принята на работу в 1960-х годах, в период реорганизации предприятия и завоза основной части хранящегося материала. Суммарная продолжительность жизни после принятия на работу составила 2,5 тысячи лет. В группе облученных 40 % записей относятся к работникам рабочих специальностей, 34% – служащие вневедомственной охраны и подразделения пожарной охраны, 16% – административно-управленческий персонал. В группе 27 человек принимали участие в разгрузке материала вручную в 1960–1962 г. Как видно из рис. 1 для большинства членов группы облученных сформированы группы сравнения численностью не менее 100 человек.

Результаты расчетов ожидаемых и наблюдаемых экстенсивных показателей смертности в группе работников предприятия приведены в табл. 2. Из данных, представленных в табл. 2, видно, что наблюдаемая структура причин смерти работников базы хранения молицитового концентрата мало отличается от ожидаемой. По результатам расчета критерия  $\chi^2$  различия структуры наблюдаемых и ожидаемых показателей не является статистически значимой ( $\chi^2=0,012$ ,  $df=3$ ,  $p=0,99$ ), пары экстенсивных показателей смертности по классам причин смерти также не различаются ( $p>0,1$ ).

Можно было предполагать, что в группе с повышенным уровнем профессионального облучения в первую очередь будет наблюдаться увеличение смертности от злокачественных новообразований. В рассмотренной группе зафиксировано всего 15 смертей от злокачественных новообразований, в то же время при отсутствии профессионального облучения можно было ожидать 14 случаев – такое увеличение не является статистически значимым ( $p=0,42$ ).

Для 30 человек из группы облученных можно достаточно надежно рассчитать эффективную дозу облучения за весь период работы на предприятии. Коллективная эффективная доза для этой группы составляет 6,2 Зв. Учитывая коэффициент ущерба  $5,7 \cdot 10^{-2}$  чел./Зв [3], радиационный ущерб в этой группе умерших составляет 0,35 случая преждевременной смерти. Если принять, что для группы работников численностью 101 человек коллективная доза составит 21 Зв, ожидаемый радиационный ущерб составит 1,2 случая. Эта величина сопоставима с результатами оценки дополнительных случаев радиационно-индуцированных злокачественных новообразований в группе облученных настоящего исследования.

В табл. 3 представлены результаты сравнения возрастов на момент смерти работников предприятия и в группах необлученных. Среди других причин смерти злокачественные новообразования оказались единственным классом причин для которого установлено снижение среднего возраста на момент смерти, однако величина недожития не является статистически значимой ( $p=0,3$ ) В целом по группе облученных медиана величины недожития является отрицательной –0,63 года, что соответствует более высокому возрасту на момент смерти среди работников предприятия. В то же время средняя величина недожития составляет 1,9 года. С учетом того, что медиана недожития не отличается значимо от нуля ( $p=0,7$ ), эти результаты не являются противоречивыми. Как видно из табл. 3 наибольшее снижение возраста на момент смерти наблюдается для причин смерти, отнесенных к травмам и отравлениям. Если исключить эти случаи из рассмотрения, среднее недожитие в группе облученных снизится до 0,4 года. Суммарная наблюдаемая продолжительность жизни работников предприятия составила  $6\ 107 \pm 297$  лет, при этом ожидаемая величина 6 297 лет, разница

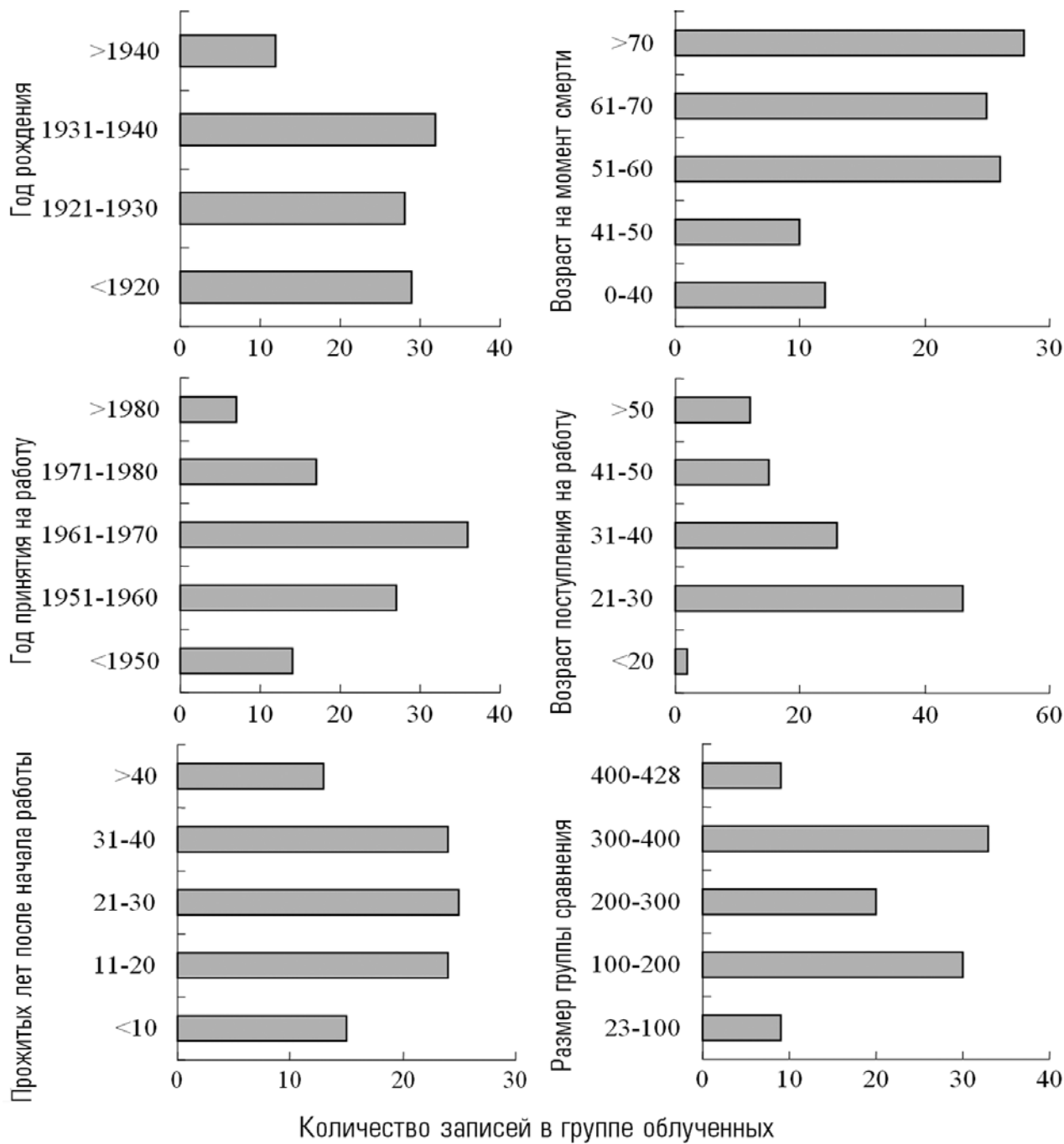


Рис. 1. Некоторые характеристики группы облученных

этих величин не является статистически значимой ( $p=0,11$ ). После исключения класса причин смерти травмы и отравления суммарная наблюдаемая продолжительность жизни в группе составила  $5427 \pm 234$  лет (ожидаемая величина  $5456$  лет,  $p=0,4$ ).

В группе работников предприятия 27 записей относятся к работникам, привлекавшимся для разгрузки монацитового концентрата вручную в начале 1960-х годов. Структура смертности работников из этой выборки приведена в табл. 4 (другие причины смерти включают травмы и отравления).

Приведенные величины принципиально не отличаются от структуры смертности группы работников предприятия в целом и группы необлученных. Однако заметно некоторое увеличение доли смертей от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований, причем вклад этих причин от контроля к наиболее облученной группе увеличивается. Суммарная продолжительность жизни после участия в работах на разгрузке в этой группе 779 лет. Из 27 человек 22 умерли после 1973 года и 13 человек после 1988, то есть в период более 10 и 25 лет соответственно после

окончания выполнения погрузочно-разгрузочных работ вручную. Суммарная продолжительность жизни в группе  $1633 \pm 141$  (ожидаемая величина  $1658$  лет,  $p=0,36$ ), что соответствует среднему возрасту на момент смерти  $60,5$  лет.

#### Обсуждение результатов и выводы

База хранения монацитового концентрата в Красноуфимском районе Свердловской области представляет собой радиационно-опасный объект, требующий пристального внимания к обеспечению безопасности персонала и окружающей среды. Условия хранения материала, которое проводится с начала 1960-х годов, не обеспечивали надежной защиты от облучения на рабочих местах. В то же время физические свойства монацита и условия хранения препятствуют неконтролируемому переносу радиоактивного вещества и загрязнению окружающей среды.

Можно ожидать, что за продолжительный период времени, в течение которого проводится обращение с торийсодержащим материалом на базе, могли реализоваться эффекты облучения для здоровья персонала предприятия. Согласно современным подходам к

Таблица 1

Средние характеристики источников радиационного воздействия на территории базы хранения монацитового концентрата

Место измерений	Мощность дозы внешнего облучения мкЗв/ч	ОА радона, Бк/м <sup>3</sup>	ЗРОА радона, Бк/м <sup>3</sup>	ОА торона, Бк/м <sup>3</sup>	ЗРОА торона, Бк/м <sup>3</sup>
внутри склада	87	270	135	3800	190
в непосредственной близости от склада	43	85	12	230	30
на расстоянии 1–3 м от склада	12	20	11	230	11
на расстоянии более 20 м от склада	0,02	20	10	0,4	10
внутри помещений, удаленных от складов	0,01	80	60	10	10

Таблица 2

Сравнение ожидаемой и наблюдаемой структуры причин смерти работников предприятия

Класс причин смерти	Oj	Ej	Oj/Ej (90-й доверит. интервал)
болезни системы кровообращения	0,564	0,547	1,03 (0,85–1,24)
злокачественные новообразования	0,149	0,135	1,10 (0,73–1,55)
травмы и отравления	0,158	0,201	0,79 (0,50–1,26)
другие причины смерти	0,129	0,117	1,10 (0,61–1,87)

Таблица 3

Возраст на момент смерти и недожитие работников предприятия в зависимости в класса причин

Класс причин смерти	Средний (медианный) возраст на момент смерти, лет	Медиа-на недожития (p-значение)	p( $\Delta A_{ij} < 0$ ) или p( $\Delta a_{ij} < 0$ )
болезни системы кровообращения	64,2 (66)	-1,6 (0,2)	0,60
злокачественные новообразования	61,0 (58)	2,7 (0,3)	0,33
травмы и отравления	42,5 (42)	-7,1 (0,2)	0,69
другие причины смерти	65,7 (66)	-0,82 (0,9)	0,54
Все причины	60,5 (62)	-0,63 (0,7)	0,48

Таблица 4

Структура причин смерти 27 работников предприятия, привлекавшимся для разгрузки монацитового концентрата вручную в начале 1960-х годов

	Группа-27	Облученные	Необлученные	(Oj/Ej)27*
болезни системы кровообращения	0,593	0,564	0,547	1,08
злокачественные новообразования	0,185	0,149	0,135	1,37
другие причины смерти	0,222	0,287	0,318	0,69

\* – значения статистически не значимы.

оценке риска среди работников предприятия при тех уровнях воздействия, которые приведены в настоящей работе, могли произойти только единичные случаи радиационно-индуцированных онкологических заболеваний. По результатам проведенного исследования не обнаружены статистически значимые эффекты облучения среди работников.

Однако, несмотря на то, что рассмотренная в работе группа работников предприятия по дозе облучения и численности заведомо недостаточна для достоверной оценки избыточной смертности, с определенной степенью достоверности можно утверждать, что облучение не привело к катастрофическому росту онкологической смертности и сокращению продолжительности жизни персонала предприятия. В том числе этот вывод относится к работникам, принимавшим участие в разгрузочных работах в начальный период существования предприятия.

Таким образом, в целом оценки доз облучения персонала соответствуют наблюдаемым эффектам, а сам ожидаемый ущерб является предсказуемым с точки зрения современного понимания эффектов облучения для здоровья человека. Результаты исследования выявили некоторое статистически незначимое увеличение доли смертей от ЗН в группе облученных. Малая численность группы не позволяет подробно изучить смертность от болезней сердечно-сосудистой системы, пищеварения и органов дыхания. По всем рассмотренным показателям структуры смертности и возраста на момент смерти отсутствуют достоверные различия с величинами, которые можно было ожидать при отсутствии профессионального облучения. Существенная неопределенность полученных результатов также связана с отсутствием сведений о жизненном статусе 337 (76,9% всего коллектива) бывших работников предприятия «Урал-монацит». Помимо численности группы к источникам неопределенности в данном исследовании можно отнести ограниченность использованных архивных данных о причинах смерти жителей региона и неполноту архивов предприятия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Екидин А.А., Павлюк А.В., Жуковский М.В., Ярмошенко И.В., Михеев А.А. Радиоэкологический мониторинг пункта хранения монацитового концентрата // Технадзор, 2010, №1 (38). С. 42-43.
2. Екидин А.А., Жуковский М.В., Онищенко А.Д., Ярмошенко И.В. и др. Радиационное воздействие на персонал и окружающую среду пункта хранения монацита / Проблемы радиоэкологии и пограничных дисциплин. Вып. 10, 2007 г. С. 153-200.
3. СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)» (утв. Пост. Гл. гос. сан. врача РФ 7 июля 2009 г. N 47).

*Yarmoshenko I.V., Konshina L.G.,  
Seleznev A.A., Ekidin A.A.*

## ANALYSIS OF HEALTH EFFECTS AMONG PERSONNEL OF THORIUM MONAZITE CONCENTRATE STORAGE FACILITY

**Abstract.** Using archive documents of thorium monazite storage facility and data of medical and demographic statistics the analysis of health effects for personnel of the facility was conducted for period 1960-1997. By results of the analysis no significant excess of cancer mortality as well as no longevity decline were detected among the personnel.

**Key words:** radioactivity, exposure, malignant neoplasm.

Авторская справка  
Ярмошенко Илья Владимирович  
e-mail: ivy@ecko.uran.ru

Коньшина Лидия Геннадьевна  
e-mail: lida@ecko.uran.ru

Селезнев Андриан Анатольевич  
e-mail: seleznev@ecko.uran.ru

Екидин Алексей Акимович  
e-mail: ekidin@ecko.uran.ru

Институт промышленной экологии УрО РАН, г. Екатеринбург  
Россия, 620219, г. Екатеринбург, ГСП-594, ул.Софьи Ковалевской, 20

Authors  
Yarmoshenko I.V.

Konshina Lidia G.

Seleznev A.A

Ekidin Aleksey A

Institute of Industrial Ecology Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg Russia, 620219, Ekaterinburg, GSP-594, Sophy Kovalevskoy St., 20

Давыдова Н.С., Конторович М.Б., Зислин Б.Д.

## МОНИТОРИНГ ПАРАМЕТРОВ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕХАНИКИ И ОБЪЕМА АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ПРИ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТРУЙНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург;

ОАР ГБУЗ СО Противотуберкулёзный диспансер, г. Екатеринбург, Россия; ООО «Тритон ЭлектроникС», г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Работа содержит результаты клинических исследований величин пикового, среднего, альвеолярного и конечно-эспираторного давлений в дыхательных путях при проведении высокочастотной струйной искусственной вентиляции лёгких, их корреляционных связей и динамике концентрации углекислого газа в выдыхаемой порции дыхательной газовой смеси. Приведены методики исследований, обсуждены их результаты, сделан вывод о возможности их практического применения при мониторинге параметров респираторной механики и объёма альвеолярной вентиляции в режиме реального времени при проведении высокочастотной струйной искусственной вентиляции лёгких.

**Ключевые слова:** высокочастотная струйная искусственная вентиляция лёгких, мониторинг, альвеолярное давление, объём альвеолярной вентиляции.

Высокочастотная струйная инъекционная искусственная вентиляция лёгких (ВЧС ИВЛ), несмотря на предоставляемые этим методом значительные преимущества над традиционной (конвективной) искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ), мало используется в рутинной практике анестезиологии и реаниматологии. Причиной этому является недостаточное знакомство практических врачей с возможностями метода, недостаток аппаратуры на рынке для проведения ВЧС ИВЛ и, главное, несовершенство большинства представленных ВЧС-респираторов: отсутствие качественного кондиционирования дыхательной смеси и полноценного мониторинга респираторной механики, газового состава вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси. Между тем, к мониторингу параметров респираторной механики при ВЧС ИВЛ должны предъявляться те же требования, что и к аппаратуре для конвективной ИВЛ [1].

Всё вышеизложенное определило актуальность предпринятых нами клинических исследований, целью которых было создание респиратора ВЧС ИВЛ, отвечающего всем современным требованиям. Задачами проведённых исследований являлись выяснение основных физиологических механизмов эффективности ВЧС ИВЛ и разработка методов мониторинга параметров респираторной механики, пригодных для использования в создаваемом аппарате.

**Цель исследования** – изучение направленности и характера изменений показателей респираторной механики, происходящие при изменении режимов и отдельных параметров ИВЛ, физиологических механизмов этих изменений.

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе отделения анестезиологии и реанимации клиники лёгочной хирургии ГБУЗ СО ПТД, г. Екатеринбург как проспективное контролируемое сравнительное рандомизированное исследование и основана на изучении особенностей и направленности изменений показателей респираторной механики и газообмена.

Исследования проводили у взрослых пациентов в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде. Критерии включения в исследование диктовались отсутствием у пациентов тяжёлой хронической сопутствующей патологии, серьёзно влияющей на физиологию газообмена и кровообращения.

Для исключения флуктуаций в измерениях, связанных как с индивидуальными различиями пациентов, так и возможными погрешностями в работе контрольно-измерительной аппаратуры, регистрация различий в физиологических параметрах при разных режимах ВЧС ИВЛ проводилась у одних и тех же пациентов. Таким образом, один и тот же пациент находился сразу и в исследуемой, и в контрольной группе, что исключало разнородность получаемых данных в разных группах.

Такой дизайн исследования позволил обеспечить рандомизацию и внутреннюю валидность исследования и свести к минимуму субъективность в отборе пациентов. В исследования были включены паци-

енты, сопоставимые по антропометрическим данным, перенёвшие сегментарные резекции лёгких по поводу очагового туберкулёза лёгких и не отягощённые интеркуррентной соматической патологией, которым в ближайшем послеоперационном периоде проводилась ВЧС ИВЛ при непременном сохранении нормокапнии под контролем газового состава крови. Величины давления в дыхательных путях и autoPEEP исследованы у 39 пациентов, альвеолярной вентиляции – у 6 пациентов.

Пиковое (PIP) и конечно-эспираторное (PEEP) давления регистрировали датчиком на уровне присоединения коннектора к интубационной трубке так же, как и в аппаратах для проведения конвективной ИВЛ. Среднее давление в дыхательных путях (Pmean), отражающее уровень альвеолярного давления, рассчитывали процессором аппарата интегрированием кривой давления всего дыхательного цикла.

Измерение autoPEEP осуществляли во время искусственной экспираторной паузы (кратковременная изоляция дыхательного контура от атмосферы), при перекрывании линии выдоха непосредственно перед началом следующего аппаратного вдоха, что позволяет получить истинные величины альвеолярного давления (рис. 1).

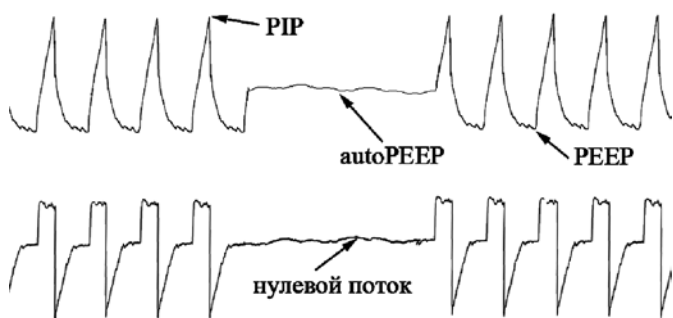


Рис. 1. Регистрация альвеолярного давления (autoPEEP).

Технология, основанная лишь на периодической регистрации, не позволяет обеспечить мониторинг autoPEEP в режиме реального времени [2].

### Результаты и обсуждение.

Мы сопоставили величины среднего и альвеолярного давлений при различных частотах струйной вентиляции (рис. 2).

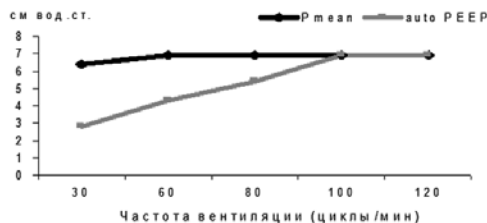
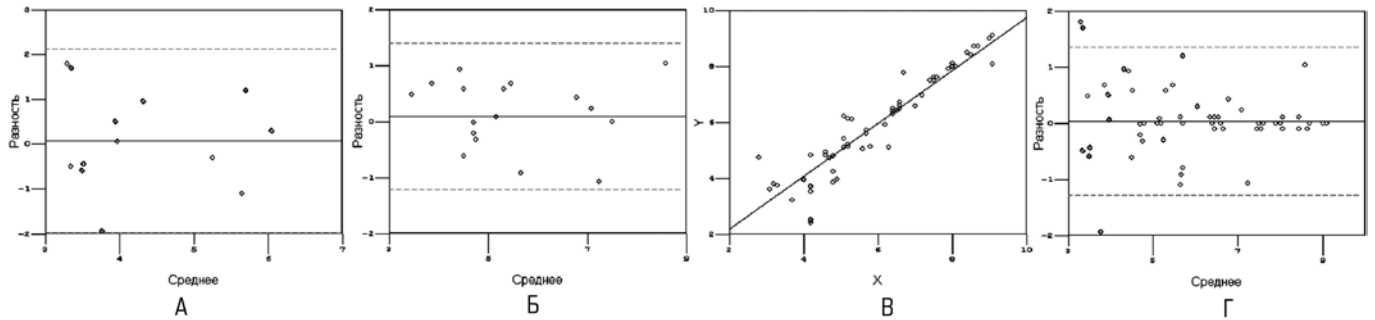


Рис.2. Среднее (Pmean) и альвеолярное (autoPEEP) давления при разных I:E

При разных соотношениях I:E частоты, при которых Pmean и autoPEEP оказываются равными, несколько отличаются. Но всегда, при любых соотношениях I:E, при  $f = 100$  autoPEEP = Pmean, что имеет большое практическое значение.

По мере возрастания частоты вентиляции величины Pmean и autoPEEP сближаются и различия между ними прогрессивно сокращаются. При частотах 100 и 120 циклов в минуту различия в вели-



ВЧС ИВЛ		Различия величин Pmean – autoPEEP (см H2O)			R
f мин-1	I:E	M±SD	Max	Min	
60	1:1-1:3 (n=39)	0,07±1,0	1,8	-1,94	0,6 (P=0,002)
80	1:1-1:3 (n=39)	0,004±0,6	0,97	-1,07	0,9 (P=0,000)
100	1:1-1:3 (n=39)	0,02±0,07	0,1	-0,1	0,99 (P=0,000)
120	1:1-1:3 (n=18)	0,08±0,19	0	-0,1	0,99 (P=0,000)

Рис. 3. Разность значений и корреляционные связи Pmean и autoPEEP при частотах вентиляции 60-120 мин<sup>-1</sup> (А – частота 60 мин<sup>-1</sup>, Б – 80 мин<sup>-1</sup>, В и Г – частота 60-120 мин<sup>-1</sup>)

Таблица 1.

Разность средних значений и корреляционные связи Pmean и autoPEEP после коррекции

ВЧС ИВЛ		Различия величин Pmean – autoPEEP (см H <sub>2</sub> O)					R
F	I:E	P mean • K	autoPEEP	Δ Pmean-autoPEEP	Max	Min	
60 n=39	1:1	6,14±1,46	6,16±1,48	-0,02±0,07	0	-0,1	0,9 (P=0,000)
	1:2	4,98±1,23	4,96±1,23	0,015±0,07	0	-0,1	0,9 (P=0,000)
	1:3	3,9±1,13	3,88±1,09	0,015±0,09	0,2	-0,1	0,9 (P=0,000)
	1:1-1:3	5,0±1,55	5,0±1,56	-0,002±0,08	0,2	-0,1	0,9 (P=0,000)
80 n=39	1:1	7,47±3,37	7,51±3,38	-0,038±0,05	0	-0,1	0,9 (P=0,000)
	1:2	7,54±1,8	7,58±1,74	0,046±0,01	0	-0,2	0,9 (P=0,000)
	1:3	6,5±1,72	6,67±1,67	-0,015±0,07	0	-0,2	0,9 (P=0,000)
	1:1-1:3	7,17±2,4	7,20±2,39	-0,03±0,074	0	-0,2	0,9 (P=0,000)
100 n=39	1:1	13,99±4,76	13,98±4,75	-0,008±0,09	0,2	-0,1	0,9 (P=0,000)
	1:2	11,88±5,3	11,88±5,3	0±0,1	0,1	-0,2	0,9 (P=0,000)
	1:3	9,7±4,97	9,73±4,95	-0,031±0,06	0	-0,1	0,9 (P=0,000)
	1:1-1:3	11,86±5,19	11,87±5,18	-0,008±0,09	0,2	-0,2	0,9 (P=0,000)

нах Pmean и autoPEEP полностью нивелируются и составляют соответственно 0,02±0,07 и 0,08±0,19 см вод.ст. (рис. 3), и в 94,5% случаев они не превышают 0,1 см вод.ст.

При f = 60 и 80 мин<sup>-1</sup> различия составляют довольно значительные величины. В 17% случаев при f=60 и в 11% случаев при f=80 мин<sup>-1</sup> различия Pmean и autoPEEP превышали 2 см вод.ст. Поскольку эти различия однонаправлены (Pmean > autoPEEP), возможно ввести корректирующий коэффициент (K), равный средней величине различий Pmean и autoPEEP в зависимости от отношения I:E, что уменьшило разницу этих параметров до 1,26 см вод. ст. и 1,06 см вод.ст. соответственно.

Корректность алгоритма была проверена на независимой выборке при 117 сопоставлениях у 13 пациентов (рис. 4). Различия в величинах Pmean и autoPEEP при частотах 60-100 мин<sup>-1</sup> не превышали ±0,2 см вод. ст., т.е. практически совпадали, что позволило обеспечить мониторинг autoPEEP в режиме реального времени регистрацией Pmean при наиболее используемых частотах вентиляции.

В респираторе предусмотрена опция регистрации альвеолярной вентиляции (V<sub>A</sub>), рассчитываемой процессором респиратора по формуле:

$$V_A = V_E - V_D,$$

где V<sub>E</sub> – объём минутной вентиляции, V<sub>D</sub> – объём дыхательного мёртвого пространства.

V<sub>E</sub> определяется на основе измерения дыхательного объёма (V<sub>T</sub>), который рассчитывается путём интегрирования кривой скорости потока в фазе выдоха.

V<sub>D</sub> определяется известным уравнением Бора:

$$V_D = (PaCO_2 - P_E CO_2) \cdot V_T / PaCO_2$$

где V<sub>D</sub> – дыхательное (или функциональное) мёртвое пространство, V<sub>T</sub> – дыхательный объём, PaCO<sub>2</sub> – напряжение двуокиси углерода в арте-

риальной крови, P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub> – напряжение двуокиси углерода в смешанном альвеолярном газе [3].

В специальных исследованиях нами ранее было установлено, что при частотах, близких к 100 циклам в минуту, анатомическое мёртвое пространство как не участвующая в газообмене часть дыхательного объёма практически исчезает. Поэтому в уравнении Бора при частотах 100 мин<sup>-1</sup> и выше величина дыхательного мёртвого пространства будет отражать объём исключительно альвеолярного мёртвого пространства (VAD)

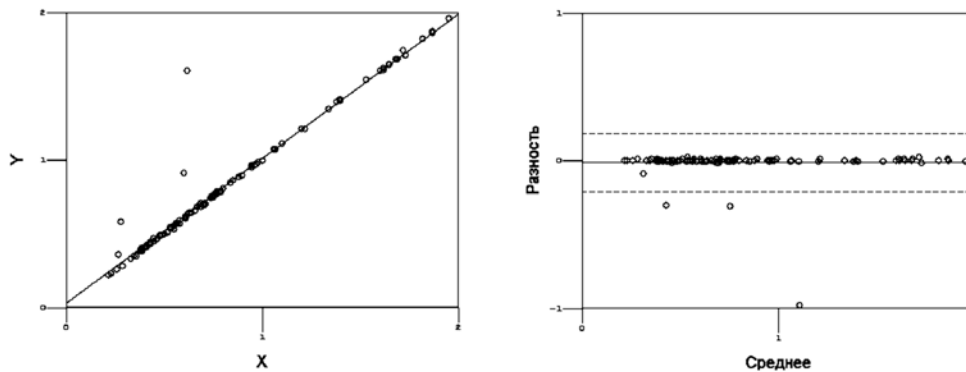
Напряжение CO<sub>2</sub> в конечно-экспираторной фракции дыхательного газа незначительно отличается от PaCO<sub>2</sub>. Этим различием можно пренебречь, и в уравнении Бора заменить PaCO<sub>2</sub> на P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>. Тогда:

$$V_D = (P_{ET} CO_2 - P_E CO_2) \cdot V_T / P_{ET} CO_2$$

Решение этого уравнения требует определения концентрации CO<sub>2</sub> в смешанном альвеолярном газе (P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>). Сделать это несложно путём интегрирования кривой капнограммы во время искусственной паузы. Но, поскольку кривая капнограммы side stream не может быть в режиме реального времени синхронизирована с кривой потока, регистрация P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub> таким способом содержит непредсказуемую ошибку.

Мы предположили, что при высоких частотах вентиляции величины напряжения углекислоты в смешанном альвеолярном газе будут близки к полусумме (Σ/2) напряжения CO<sub>2</sub> в инспираторном и экспираторном газе (P<sub>I</sub>CO<sub>2</sub> + P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>/2), величины которых точно фиксируются капнограммой.

Предположение было проверено определением содержания углекислоты в смешанном альвеолярном газе прямым способом: с помощью двух безинерционных неревверсивных лепестковых клапанов были разделены потоки вдоха и выдоха, что исключало их перемешивание и обеспечило возможность получения каждого выдыхаемого объёма без



ВЧС ИВЛ			Различия величин Pmean – autoPEEP (см H <sub>2</sub> O)					R
f	I:E	K	Pmean K M±SD	autoPEEP M±SD	Δ Pmean-autoPEEP M±SD	Max.	Min.	
60 n=39	1:1	0,663	5,7±0,5	5,6±0,4	0,11±0,74	1,2	-0,69	0,3 (P=0,04)
	1:2	0,623	4,19±0,7	4,17±0,3	0,02±0,6	0,75	-0,69	0,6 (P=0,02)
	1:3	0,571	3,41±0,5	3,45±0,4	0,045±0,5	0,51	-0,45	0,5 (P=0,01)
	1:1 – 1:3			4,4±1,1	4,38±1,0	0,025±0,59	1,26	-0,69
80 n=39	1:1	0,857	7,18±0,3	7,16±0,5	0,02±0,5	0,32	-0,64	0,35 (P=0,05)
	1:2	0,770	5,1±0,55	5,3±0,35	0,17±0,6	0,67	-0,57	0,8 (P=0,01)
	1:3	0,726	4,5±0,2	4,7±0,7	0,2±0,6	0,5	-1,06	0,6 (P=0,03)
	1:1 – 1:3			5,6±1,2	5,6±1,2	0,007±0,56	0,67	-1,06

Рис 4. Различия Pmean и autoPEEP при частотах вентиляции 60-100 мин<sup>-1</sup>

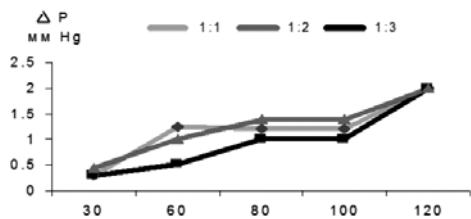
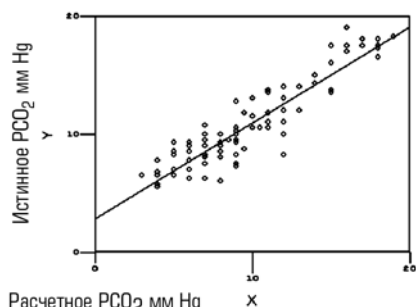
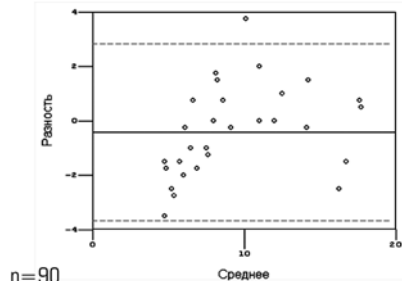


Рис 5. Различия расчетной и истинной величин P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub> (ΔP)



Расчетное PCO<sub>2</sub> мм Hg  
n=90  
R=0.92 (P=0.000)



n=90  
ΔP<sub>M</sub> = -0.44 ± 1.6 мм Hg  
(M ± SD)

Рис 6. Результаты сравнительного определения смешанного альвеолярного газа расчетным и прямым способом.

потерь. К каналу выдоха подсоединялся 5-литровый мешок и в него собирался весь газ выдоха до заполнения мешка, в котором и определялось напряжение двуоксида углерода [4].

Сравнительное исследование величин смешанного PCO<sub>2</sub>, полученных при расчете по капнограмме и при прямом определении, было предпринято у 6 пациентов. PCO<sub>2</sub> регистрировалось при частотах 30, 60, 80, 100 и 120 циклов в минуту при I:E 1:1, 1:2, 1:3.

В результате исследования установлено, что, независимо от частоты вентиляции и продолжительности фаз дыхательного цикла, различия в величинах PCO<sub>2</sub> (ΔP), полученных расчетным путём и прямым измерением, составили не более 2 мм рт.ст. при высокой тесноте корреляционных связей (рис. 5).

Это позволило нам предпринять статистическую обработку ΔP всего массива, без учета частоты вентиляции и продолжительности фаз дыхательного цикла (рис. 6).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что расчетная величина P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub> при ВЧС ИВЛ может быть использована в алгоритме для расчета альвеолярной вентиляции.

#### Заключение

Результатом проведенных исследований стало создание аппарата ВЧС ИВЛ, возможности респираторного мониторинга которого, помимо прочего, включают регистрацию в режиме реального времени величины autoPEEP и объёма альвеолярной вентиляции, что повышает безопасность пациентов, качество и эффективность респираторной поддержки как компонента интенсивной терапии в самых тяжёлых случаях. Проведённые исследования также позволяют утверждать, что ВЧС ИВЛ сегодня является полноценной альтернативой традиционной (конвективной) вентиляции лёгких у пациентов с хирургической патологией лёгких как во время оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде при необходимости проведения респираторной поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер, А.П. Высоочастотная вентиляция лёгких / А.П.Зильбер, И.А.Шурыгин.- Петрозаводск.: Изд-во Петрозаводского ун-та, 1997.- 131с.
2. Зислин, Б.Д. Новые возможности мониторинга параметров механики дыхания при высокоочастотной струйной вентиляции лёгких / Б.Д.Зислин, М.Б.Конторович // Вестн. интенсивной терапии.- 2006. - № 6. - с.30-32
3. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы Пер.с англ. / Дж. Уэст - М.; Мир, 1988. - 225 с.: ил.
4. Knopp T.G. Gas mixing in the airways of dog lungs during high-



*Davydova N.S., Kontorovich M.B., Zislin B.D.*  
**MONITORING OF RESPIRATORY MECHANICS  
PARAMETERS  
AND ALVEOLAR VENTILATION VOLUME  
AT THE ARTIFICIAL HIGH-FREQUENCY JET  
LUNG VENTILATION**

Конторович Михаил Борисович  
БГУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», отделение анестезиологии и реанимации  
Россия, 620100, г. Екатеринбург, ул. Чапаева, 9

Зислин Борис Давидович  
ООО «Тритон ЭлектроникС», директор по науке

Authors  
Davydova Nadejda S.  
Ural state medical academy. Department of anesthesiology and resuscitation of postgraduate formations  
Russia, 620219, Yekaterinburg, Repina str., 3  
e-mail: usma@usma.ru

Kontorovich Mikhail B.  
Antituberculosis clinic, anesthesiology and resuscitation department  
Russia, 620100, Yekaterinburg, Chapayeva str., 9

Zislin Boris D.  
Limited liability company Triton Electronic Systems, chief of Science department.

**Abstract.** Work contains results of clinical researches of sizes peak, mean, alveolar and end-expiratory pressures in air ways at the artificial high-frequency jet lung ventilation, their correlation communications and dynamics of concentration of carbonic gas in an exhaled portion of respiratory gas mixture. Procedures of researches are resulted, their results are discussed, the conclusion is drawn on possibility of practical application at monitoring of parameters of respiratory mechanics and volume of alveolar ventilation in a real time mode at artificial high-frequency jet lung ventilation.

**Key words:** Artificial high-frequency jet lung ventilation, monitoring, alveolar pressure, volume of alveolar ventilation.

Авторская справка  
Давыдова Надежда Степановна  
ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра анестезиологии и реаниматологии последипломного образования

УДК 611.382-008.9:616.94

*Малкова О.Г., Медведева С.Ю., Лейдерман И.Н.*  
**ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ**

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург, Россия;  
Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург, Россия;  
Институт иммунологии и физиологии УРОРАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Эндотелий играет ключевую роль в развитии воспалительного, протромботического и антифибринолитического компонентов сепсиса. Развитие тяжелого сепсиса приводит к прогрессированию повреждения эндотелия вследствие прямой эндотелиальной травмы эндотоксина или в результате отрицательных эффектов провоспалительных цитокинов на эндотелиальные клетки, что сопровождается морфологическими изменениями эндотелия. Исследования уже установили связь между системным воспалением и нарушениями липидного обмена. Тем не менее, в доступной литературе практически не рассматриваются вопросы взаимосвязи нарушений функций эндотелиальных клеток и дислипидотеинемии при сепсисе.

**Целью** нашего исследования явилось проведение морфологической оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом при различных вариантах нарушений липидного обмена.

**Материалы и методы.** В исследование включено 140 человек с тяжелым сепсисом различной этиологии. Для оценки тяжести течения системной воспалительной реакции (СВР) были исследованы сывороточные уровни цитокинов – IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ , из показателей липидного обмена изучались холестерин (ХС), триглицериды (ТГ),  $\beta$ -липопротеины и их фракции (липопротеины высокой плотности – ЛПВП, липопротеины низкой плотности – ЛПНП и липопротеины очень низкой плотности – ЛПОНП) в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки интенсивной терапии. Для морфологического исследования брался биопсийный материал салъника, который фиксировался в 10% нейтральном формалине и после соответствующей проводки по спиртам заливался в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3–5 микрон окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону и Вейгерту. Проводилась гистологическая и гистохимическая оценка препарата.

**Результаты.** У пациентов с высоким исходным уровнем ТГ были более выражены процессы липолиза со значительными изменениями всех оболочек сосудистой стенки и, в первую очередь, эндотелия. Это сопровождалось тромбообразованием и в крайне тяжелых случаях очаговым замещением жировой ткани соединительной. Последнее является признаком активирования липолиза и может быть дополнительным свидетельством прогрессирующей иммунной ареактивности. У больных без нарушений липидного

обмена прослеживается четкая морфологическая картина гипервоспаления с характерными признаками эндотелиального повреждения с преобладанием проявлений системной воспалительной реакции (СВР). Возможно, высокий уровень ТГ в сочетании с низким уровнем ЛПВП, низким ХС и высокими ЛПОНП могут свидетельствовать о преобладании иммуносупрессивной составляющей СВР у пациентов с тяжелым сепсисом, что значительно повышает риск неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** тяжелый сепсис, липидный обмен, повреждение эндотелия.

*«Все элементы Вселенной имеют взаимосвязь,  
все существа в этом мире связаны между собой»  
Парацельс из Гонгейма*

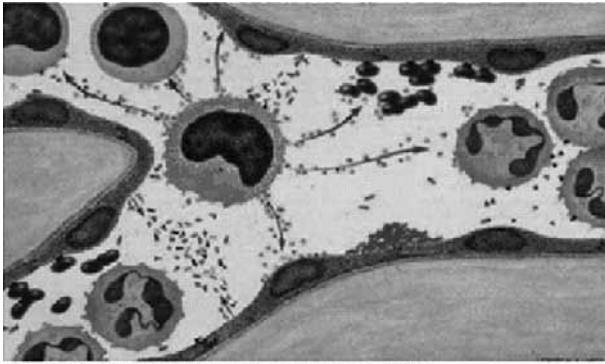
**Введение**

Сердечно-сосудистая система, первоначально описанная Харви в семнадцатом веке и далее Мальпиги, рассматривалась как простой насос и устройство в виде трубок для передачи кислорода и питательных веществ к периферическим органам. Эндотелием как функционально активной структурой долгое время пренебрегали. Имеющиеся в сегодняшнем научном арсенале данные позволяют рассматривать эндотелий уже в качестве отдельного многофункционального органа, играющего роль во многих гомеостатических процессах [1, 2].

Гистологически эндотелий состоит из одного слоя клеток (ЭК) на границе циркулирующей крови и сосудистой стенки всех кровеносных сосудов. Он составляет около 1013 ячеек весом до 1,5 – 1,8 кг и площадью около 4000-7000 м<sup>2</sup>, что эквивалентно шести футбольным полям или теннисным кортам (эдакий «Уимблдон» со всеми запасниками) [3, 4, 5, 32]. ЭК представляют собой плоские клетки, имеющие толщину около 0,5  $\mu$ м, длину 100  $\mu$ м и ширину 10  $\mu$ м, напоминающие по форме таблетки. Сложенные в мозаику таким образом, что их длинная ось ориентирована в направлении потока крови, они прикрепляются к базальной мембране, богатой коллагеном и гликопротеинами, образуя сложную взаимосвязь с сосудистой матрицей, и выровне-

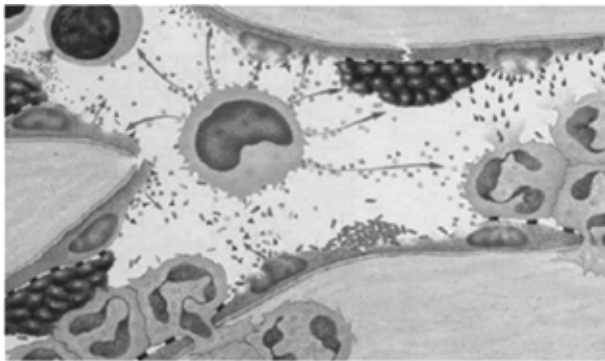
ны в очень тонкий и хрупкий слой, называемый гликокаликсом [6, 7, 8]. Его основная роль – роль антикоагулянта – обусловлена наличием отрицательного электрического заряда, который отталкивает циркулирующие тромбоциты [9, 10, 11]. Многочисленные исследования на животных показали, что уничтожение гликокаликса приводит к повышению проницаемости капилляров [12, 13, 14].

Эндотелий играет ключевую роль в развитии воспалительного, протромботического и антифибринолитического компонентов сепсиса. При сепсисе повреждение эндотелия происходит, когда в ответ на инфекцию из моноцитов и макрофагов высвобождаются провоспалительные медиаторы (рис. 1) [15, 16]. Разрушение эндотелия способствует накоплению лейкоцитов и тромбоцитов в месте повреждения, а затем приводит к перемещению воспалительной жидкости и клеток из крови в интерстициальное пространство (рис. 2) [6, 16, 17].



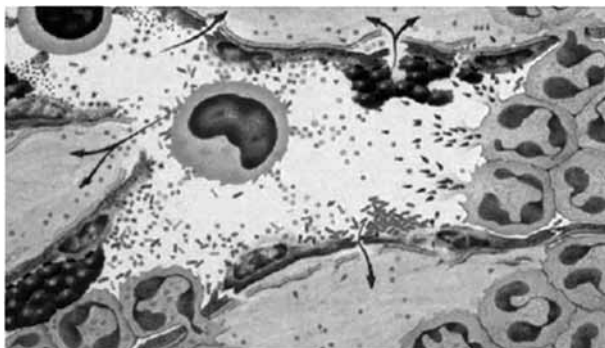
Adapted from Bone, with permission. Artist: L. Kibiuk

Рисунок 1. Выделение медиаторов воспаления из моноцитов (в центре, слева) в ответ на инфекцию стимулирует накопление нейтрофилов и активацию тромбоцитов. Выделение тканевого фактора эндотелиальными клетками приводит к прямой стимуляции внешнего пути свертывания [16].



Adapted from Bone, with permission. Artist: L. Kibiuk

Рисунок 2. Продолжающееся высвобождение медиаторов воспаления при сепсисе нарушает целостность эндотелия и увеличивает проницаемость микрососудов. Адгезия молекул на эндотелиальных клетках способствует присоединению тромбоцитов и нейтрофилов с формированием микротромбов. Нейтрофилы также мигрируют через межэндотелиальные промежутки и накапливаются в подклеточном пространстве [16].



Adapted from Bone, with permission. Artist: L. Kibiuk

Рисунок 3. При тяжелом сепсисе прогрессирующее повреждение эндотелия приводит к повышению проницаемости микрососудов и формированию микротромбов с нерациональным распределением кровотока. Утечка жидкости из внутрисосудистого пространства способствует дальнейшему повреждению клеток и гемодинамики [16].

Развитие тяжелого сепсиса приводит к дальнейшему прогрессированию повреждения эндотелия, что закономерно вызывает его дисфункцию (рис. 3) вследствие прямой эндотелиальной травмы эндотоксина или в результате отрицательных эффектов провоспалительных цитокинов на ЭК [18].

Сепсис сопровождается морфологическими изменениями эндотелия. Инъекции липополисахарида (ЛПС) у животных приводят к отеку эндотелия и уменьшению его связи с базальной мембраной [19, 20]. Поражения ЭК при сепсисе включают ядерную вакуолизацию, протрузию и цитоплазматическую фрагментацию. Время наступления этих изменений варьирует от нескольких минут до нескольких часов. Это явление также наблюдается и у людей [21, 22, 23].

После долгого периода нахождения в тени эндотелий, наконец, вызывает заслуженный интерес у клиницистов. «Маэстро кровообращения» — так именовал его нобелевский лауреат британский фармаколог Дж. Вейн.

Функциональную значимость эндотелия по-прежнему трудно понять, так как он обладает большой степенью пластичности и неоднородности. Mutunga с соавт. показали, что количество циркулирующих ЭК выше у септических пациентов, чем у здоровых людей, особенно в случае развития септического шока. Медиаторы воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-1, интерферон и др.) и гипоксия увеличивают апоптоз ЭК [23, 24, 25, 26, 27]. Разрушение эндотелиального барьера способствует прохождению клеток, медиаторов воспаления и плазмы в интерстициальное пространство. Быстрый рост сосудистой проницаемости для альбумина (около 6 часов) влияет на легочную и системную циркуляцию гетерогенно [28]. Кроме того, введение эндотоксина (ЛПС) индуцирует повышение сосудистой проницаемости независимо от онкотического и гидростатического давления, что указывает на нарушение клеточных мембран [29].

Известно, что важным компонентом клеточных мембран являются липиды. Исследования уже установили связь между системным воспалением и нарушениями липидного обмена. Известно, что ЭК окисляют жирные кислоты в митохондриях, активно взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Холестерин же является необходимой составляющей всех клеточных мембран. Внесосудистые триглицериды в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), хиломикронах обрабатываются эндотелиальной липазой, обеспечивая энергетическим субстратом ткани (в частности, мышцы) [30, 31].

Тем не менее, в доступной литературе практически не рассматриваются вопросы взаимосвязи нарушений функций ЭК и дислипидемии при сепсисе.

Целью нашего исследования явилось проведение морфологической оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом при различных вариантах нарушений функций ЭК и дислипидемии.

#### Материалы и методы

Нами проведено проспективное открытое контролируемое исследование на базе реанимационно-анестезиологического отделения Свердловской областной клинической больницы №1, в которое было включено 140 человек с тяжелым сепсисом различной этиологии после разрешения Этического комитета больницы.

Критерии включения были определены в соответствии с клинико-лабораторными критериями сепсиса, утвержденными согласительными конференциями РАСХИ (2004, 2008, 2010), и предполагали: наличие очага инфекции; признаки синдрома системной воспалительной реакции; наличие и степень выраженности полиорганной недостаточности в соответствии с критериями A. Vaue, 2000.

Критерии исключения: рефрактерный шоковый синдром, декомпенсированная сопутствующая патология сердца, легких, печени и почек, ОНМК, беременность, мезентериальный тромбоз, ТЭЛА, терминальное состояние пациента, онкологические заболевания, сахарный диабет.

Динамика тяжести состояния пациентов проводилась по шкалам APACHE II и SOFA.

Для оценки тяжести течения системной воспалительной реакции (СВР) были исследованы сывороточные уровни цитокинов – IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ .

Из показателей липидного обмена изучались холестерин (ХС), триглицериды (ТГ),  $\beta$ -липопротеины и их фракции (липопротеины высокой плотности – ЛПВП, липопротеины низкой плотности – ЛПНП и липопротеины очень низкой плотности – ЛПОНП). Клиническая интерпретация уровней липидов сыворотки крови проводилась согласно рекомендациями Европейского Общества Атеросклероза (European Atherosclerosis Society, 1987) и в соответствии с Рекомендациями NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001).

Все указанные выше параметры контролировались в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки интенсивной терапии. Количественную оценку концентрации в плазме крови данных показателей проводили ферментативным колориметрическим методом (закрытая автоматическая система «Cobas Integra – 800»).

Для морфологического исследования брались биопсийный материал сальника, который фиксировался в 10% нейтральном формалине и после соответствующей проводки по спиртам заливался в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3–5 микрон окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Ги-

зону и Вейгерту. Проводилась гистологическая и гистохимическая оценка препарата.

Все данные исследований пациентов зафиксированы в электронных базах данных Microsoft Excel 2003. Математический расчет и статистическая обработка выполнены с использованием блока статистических программ. Полученный материал был подвергнут обработке методом описательной статистики с вычислением средних величин, ошибки средней величины и стандартного отклонения.

#### Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил  $42,3 \pm 13,7$  лет; средний к/д РАО –  $11,9 \pm 5,7$  суток; средняя длительность ИВЛ –  $9,4 \pm 5,5$  суток. Исходная тяжесть состояния оценивалась по шкалам APACHE II и SOFA –  $17,7 \pm 4,3$  баллов и  $6,7 \pm 3,3$  балла соответственно. Общая летальность составила 52%, 28-суточная летальность – 46,4%.

Все пациенты с тяжелым сепсисом, независимо от этиологии, исходно демонстрировали низкий уровень ХС, который в среднем составил  $2,16 \pm 0,75$  ммоль/л ( $N=3,8-5,2$  ммоль/л).

В зависимости от уровня ТГ ( $N < 2,3$  ммоль/л) все пациенты были разделены на 2 группы:

I группа. С высоким уровнем ТГ ( $n=50$ ,  $3,27 \pm 1,29$  ммоль/л);

II группа. С нормальным уровнем ТГ ( $n=90$ ,  $1,19 \pm 0,54$  ммоль/л),  $p=0,001$  (достоверные отличия между группами по уровню ТГ).

Достоверных отличий по возрасту, средней длительности пребывания в ОРИТ и стационаре, средней продолжительности ИВЛ между группами мы не получили (Табл. 1).

Таблица 1

#### Характеристика пациентов

Показатель	I группа -ТГ ↑ (n=50)	II группа – ТГ норма (n=90)	p
Средний возраст, лет	$42,54 \pm 14,71$	$42,57 \pm 16,05$	0,991
Средний к/д ОРИТ, сутки	$11,38 \pm 8,37$	$11,83 \pm 6,62$	0,727
Средний к/д ИВЛ, сутки	$9,73 \pm 8,49$	$9,26 \pm 6,47$	0,714
Средний к/д в стационаре, сутки	$19,3 \pm 15,4$	$23,8 \pm 12,5$	0,068
APACHE II, баллы	$18,8 \pm 4,5$	$17,2 \pm 4,3$	0,04
SOFA, баллы	$7,5 \pm 2,5$	$5,9 \pm 2,9$	0,001
Летальность общая, %	66	42,2	<0,001
28-суточная летальность, %	56	40	<0,001

p- достоверность между группами

#### Нарушения липидного обмена и цитокинов в зависимости от уровня ТГ

Показатель	Группы	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки	14 сутки
ТГ, ммоль/л	ТГ ↑	$3,27 \pm 2,58$	$3,22 \pm 1,04$	$3,12 \pm 1,16$	$3,36 \pm 1,7$	$3,52 \pm 1,65$	$2,77 \pm 0,91$
	ТГ N	$1,19 \pm 0,54$	$1,36 \pm 0,73$	$1,64 \pm 0,67$	$1,77 \pm 1,08$	$2,22 \pm 1,42$	$2,17 \pm 1,24$
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,003
ХС, ммоль/л	ТГ ↑	$2,55 \pm 1,02$	$2,53 \pm 1,02$	$2,53 \pm 1,11$	$2,83 \pm 1,11$	$2,51 \pm 1,03$	$2,92 \pm 1,07$
	ТГ N	$1,91 \pm 0,82$	$1,79 \pm 0,79$	$1,89 \pm 0,83$	$1,86 \pm 0,77$	$2,15 \pm 0,85$	$2,15 \pm 0,99$
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,028	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	ТГ ↑	$0,33 \pm 0,15$	$0,37 \pm 0,18$	$0,34 \pm 0,16$	$0,4 \pm 0,21$	$0,48 \pm 0,6$	$0,51 \pm 0,34$
	ТГ N	$0,44 \pm 0,21$	$0,39 \pm 0,17$	$0,35 \pm 0,19$	$0,39 \pm 0,22$	$0,43 \pm 0,25$	$0,51 \pm 0,28$
	p	0,001	-	-	-	-	-
ЛПНП, ммоль/л	ТГ ↑	$1,21 \pm 0,81$	$1,48 \pm 1,12$	$1,09 \pm 1,08$	$1,37 \pm 1,11$	$1 \pm 1,15$	$1,38 \pm 0,91$
	ТГ N	$1,11 \pm 0,63$	$0,9 \pm 0,6$	$0,84 \pm 0,51$	$0,86 \pm 0,58$	$1 \pm 0,83$	$1,07 \pm 1,01$
	p	-	0,0001	0,066	0,0001	-	-
ЛПОНП, ммоль/л	ТГ ↑	$3,06 \pm 2,11$	$1,43 \pm 0,36$	$2,39 \pm 1,3$	$2,06 \pm 0,85$	$1,78 \pm 0,81$	$1,61 \pm 0,22$
	ТГ N	$0,7 \pm 0,32$	$0,67 \pm 0,21$	$1,05 \pm 0,69$	$1,09 \pm 0,72$	$1,74 \pm 1,43$	$1,36 \pm 0,61$
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	-	0,006
TNF-α, нг/мл	ТГ ↑	$6,23 \pm 6,33$	$5,34 \pm 5,66$	$5,53 \pm 5,91$	$14,1 \pm 9,95$	$9,6 \pm 5,4$	-
	ТГ N	$4,15 \pm 4,51$	$4,02 \pm 4,06$	$2,95 \pm 2,85$	$10,2 \pm 7,48$	$12,8 \pm 2,5$	-
	p	0,026	-	0,0001	0,011	0,0001	-
IL-8, нг/мл	ТГ ↑	$168,5 \pm 119,6$	$140 \pm 99,8$	$183,7 \pm 144,4$	$154,6 \pm 115,9$	$257,2 \pm 192,3$	-
	ТГ N	$133,5 \pm 103,9$	$132,1 \pm 98,5$	$137,1 \pm 123,9$	$213 \pm 161,9$	$188,5 \pm 191,1$	-
	p	-	-	0,047	0,026	0,044	-
IL-4, нг/мл	ТГ ↑	$3,84 \pm 4,24$	$2,96 \pm 3,41$	$4,09 \pm 4,05$	$10,77 \pm 0,76$	$11,55 \pm 0,85$	-
	ТГ N	$2,99 \pm 3,54$	$2,8 \pm 2,88$	$3,27 \pm 3,52$	$10,84 \pm 2$	$11,68 \pm 0,69$	-
	p	-	-	-	-	0,014	-

p- достоверность между группами

Достоверная разница по исходной тяжести состояния пациентов I и II групп по шкалам APACHE II и SOFA, а также по показателю летальности позволили нам рассматривать высокий уровень ТГ как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым сепсисом.

При сравнительном изучении показателей липидного обмена выявлены следующие нарушения (таблица 2). По уровню ТГ между группами сохранялась достоверная разница на всех этапах исследования. Несмотря на то обстоятельство, что в целом в обеих группах ХС был ниже нормальных величин, в I группе показатели ХС были достоверно выше на протяжении всего периода изучения.

ЛПВП были ниже нормы ( $N > 1,5$  ммоль/л) в среднем в 4-5 раз в обеих группах, при этом в I группе исходно этот показатель был достоверно ниже. Известно, что ЛПВП как потенциально противовоспалительная фракция липопротеинов (ЛП) являются мощным защитным фактором за счет их способности связываться с эндотоксином (ЛПС). Поэтому исходно низкие значения этого показателя можно рассматривать как отражение тяжести острой воспалительной реакции и, возможно, как фактор риска развития тяжелого сепсиса, свидетельствующий об истощении резервов связывания ЛПС. Снижение уровня ЛПВП сопровождалось исходным повышением концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 ( $N$  до 2 нг/мл) более чем в 2-3 раза в обеих группах с дальнейшим его ростом к 7-10 суткам.

ЛПНП по уровню плазменных показателей также были снижены в 2,5-3,5 раза в сравнении с нормальными показателями ( $N=2,5-4,0$  ммоль/л). Однако, в I группе в 3-и, 5-е и 7-е сутки концентрации ЛПНП была достоверно выше. ЛПНП (окисленные и гликолизированные формы) являются одной из основ развития эндотелиальной дисфункции, как потенциально провоспалительная фракция ЛП крови. Они в меньшей степени связываются с ЛПС, при массивной эндотоксинемии оказывают цитотоксическое и повреждающее действие на эндотелиальные клетки, влияют на фиксацию к ним макрофагов, провоцируют развитие спазма и эндотелиальной дисфункции, способствуют увеличению проницаемости эндотелия, прогрессированию ПОН.

Физиологический смысл роста ЛПОНП заключается в создании первого барьера защиты от бактериальной инвазии. Можно предположить, что рост этой проатерогенной фракции ЛП провоспалительно-го характера может свидетельствовать о высокой степени активности воспалительного процесса у пациентов с тяжелым сепсисом. В нашем исследовании исходно и на всех этапах исследования уровень ЛПОНП превышал нормальные значения в 2-3 раза и был достоверно выше в I группе на 1-7 сутки.

Дисбаланс в изменении уровней провоспалительных фракций ЛП –

Таблица 2

снижение ЛПНП и рост ЛПОНП – сопровождался в нашем исследовании значительным ростом концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8 и умеренным ростом концентрации провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ . Достоверно более высокие значения провоспалительных цитокинов выявлены в I группе (Табл. 2).

Результаты сравнительного морфологического исследования, проведенного у пациентов с высокими и нормальными значениями ТГ, представлены ниже.

При гистологическом исследовании в сальнике у пациентов II группы (с нормальными ТГ) определялись очаговые некрозы жировой ткани без перифокальной клеточной реакции и полнокровные сосуды. Умеренная клеточная инфильтрация была представлена в основном клетками лимфоидного ряда и макрофагами (рис. 4).

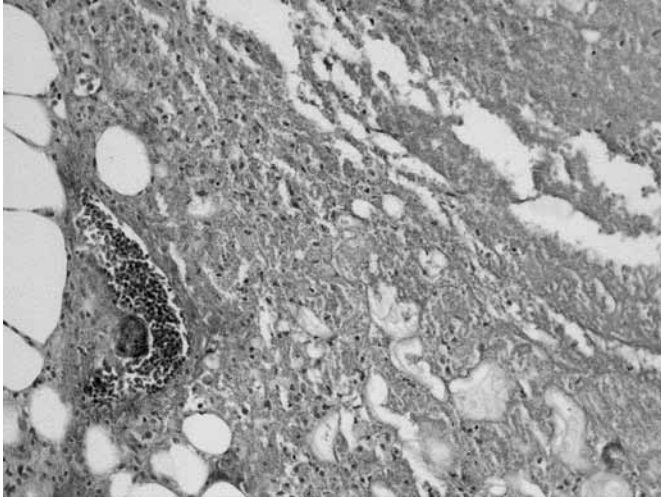


Рисунок 4. Больная Ч. (II группа – с нормальными ТГ). Некроз жировой ткани сальника, полнокровие и капилляростаз в сосудах микроциркуляторного русла. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. x 200.

В ряде случаев в жировой ткани сальника обнаруживалась диффузная и очаговая инфильтрация полиморфоядерными лейкоцитами. Определялось полнокровие сосудов микроциркуляции с частичным разрушением структур сосудистой стенки (рис. 5).

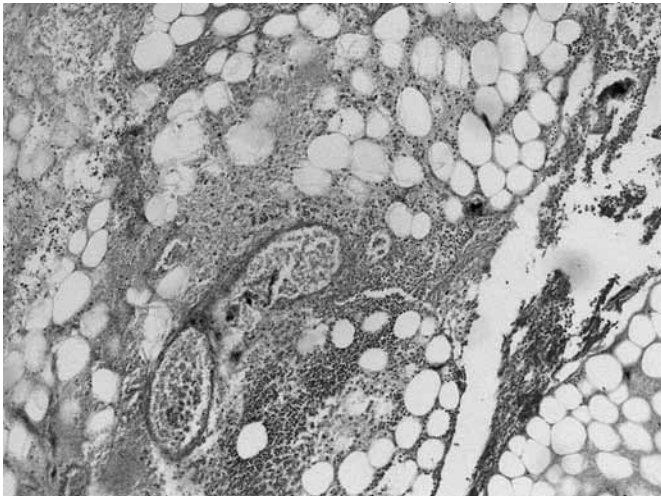


Рисунок 5. Больной К. (II группа). Очаговые лейкоцитарные инфильтраты. Лейкостаз и лейкодиapedез в сосудах микроциркуляторного русла. Дистрофические изменения клеток эндотелия, плазматическое пропитывание стенки сосуда. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. x 200.

В сосудах более крупного калибра определяется набухание клеток эндотелия с очаговой десквамацией их, разрушение волокнистых структур средней оболочки сосуда, периваскулярной лимфолейкоцитарной инфильтрацией (рис. 6, 7).

В сосудах сальника среднего и более крупного калибра наряду с разрушением клеток эндотелия обнаруживались изменения эластических структур сосудистой стенки в виде их набухания и фрагментации.

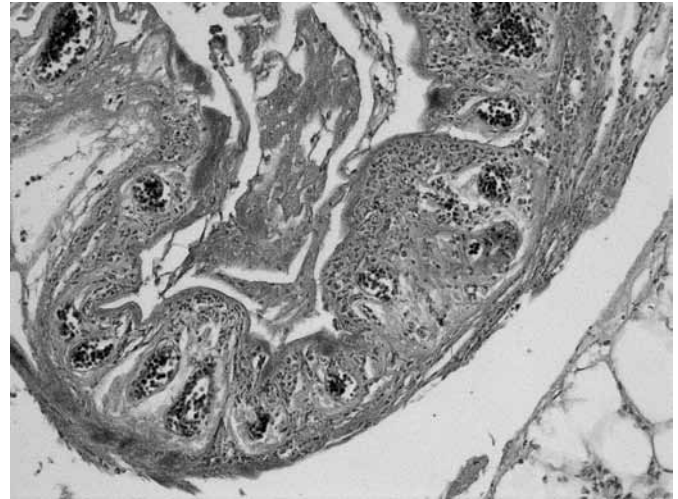


Рисунок 6. Больной К. (II группа). Дистрофические изменения эндотелия. Некроз эндотелиальных клеток. Субэндотелиально – лейкоцитарная инфильтрация. Набухание коллагеновых волокон средней оболочки сосуда. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. x 200.

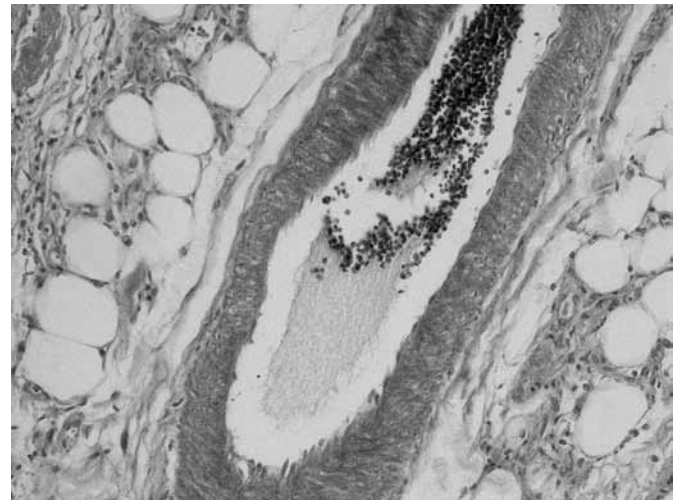


Рисунок 7. Больной К (II группа). Десквамация клеток эндотелия, полнокровие сосуда с явлениями капилляростаза. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. x 200.

Также в ряде случаев определялись признаки формирования красных тромбов в сосудах венозного коллектора сальника (рис. 8, 9).

В группе пациентов с высокими ТГ также видны полнокровные сосуды и частичное разрушение сосудистой стенки, которые сопровождаются формированием периваскулярных, преимущественно круглоклеточных, инфильтратов. Деструкция стенки сосуда протекает в данном случае по типу некроза эндотелия и плазматического пропитывания стенки с разрушением волокнистых структур средней и адвентициальной оболочек (рис. 10, 11).

При крайне тяжелом варианте течения тяжелого сепсиса, который сопровождался повышением ТГ в 3–4 и более раз, отмечается замещение жировой ткани сальника соединительной тканью с выраженным клеточным компонентом и формирующимися волокнистыми структурами разной степени зрелости (рис. 12), полнокровными капиллярами, тонкими коллагеновыми волокнами и большим количеством клеток фибробластического дифферона (рис. 13).

#### Заключение

Таким образом, нами установлена связь между изменениями липидного обмена и степенью повреждения всех структур сосудов сальника.

У пациентов с высоким исходным уровнем триглицеридов были более выражены процессы липолиза со значительными изменениями всех оболочек сосудистой стенки и, в первую очередь, эндотелия. Это сопровождалось тромбообразованием и в крайне тяжелых случаях очаговым замещением жировой ткани соединительной. Последнее является признаком активирования липолиза и может быть дополнительным свидетельством прогрессирующей иммунной ареактивности.

У больных без нарушений липидного обмена прослеживается четкая

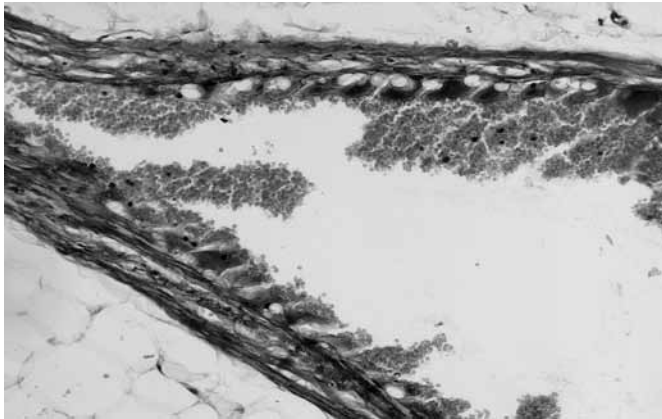


Рисунок 8. Больной К. (II группа). Нарушение эластических структур стенки сосуда среднего калибра сальника. Окр. По Вейгерту и ван- Гизону. Ув.х 200.

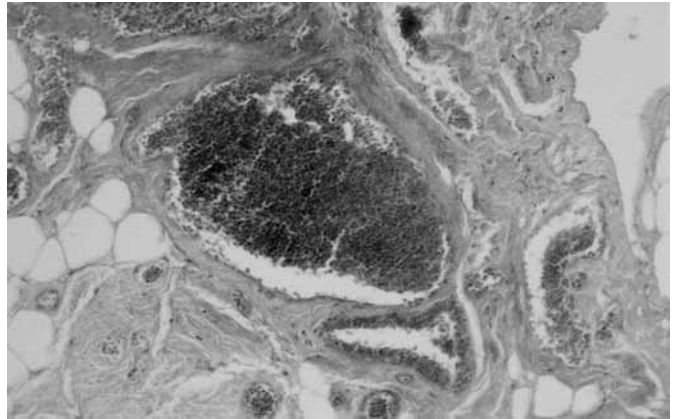


Рисунок 11. Больная П. (I группа). Некроз эндотелия, признаки тромбоза. Окр. гематокилиной и эозином. Ув.х 200.

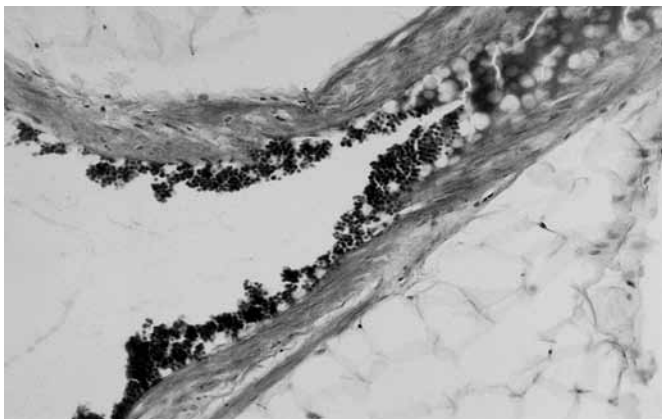


Рисунок 9. Больной К. (II группа). Эндотелий дистрофически изменен. Признаки капилляростаза и формирования красных тромбов. Окр. гематокилиной и эозином. Ув.х 200. среднего калибра сальника. Окр. По Вейгерту и ван- Гизону. Ув.х 200.

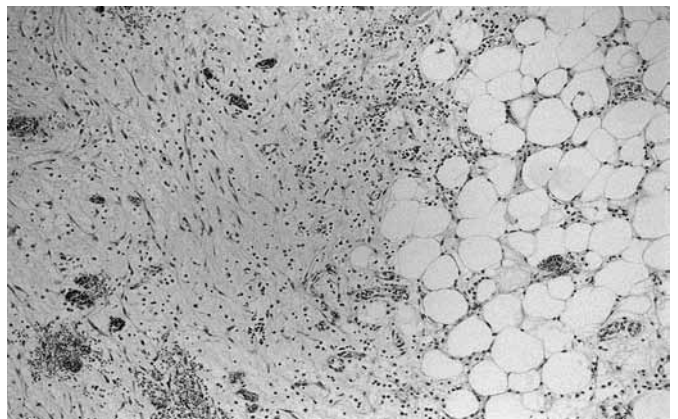


Рисунок 12. Больная Д. (I группа). Очаговое замещение жировой ткани сальника рыхлой соединительной тканью. Преобладают функционально активные фибробласты, в небольшом количестве определяются гемосидерофаги. Окр. гематокилиной и эозином. Ув.х 200.

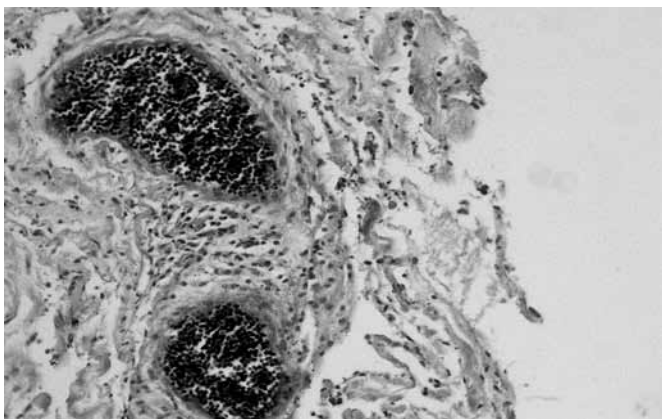


Рисунок 10. Больная Н. (I группа – с высокими ТГ). Признаки тромбоза, периваскулярные круглоклеточные инфильтраты. Окр. гематокилиной и эозином. Ув.х 200.

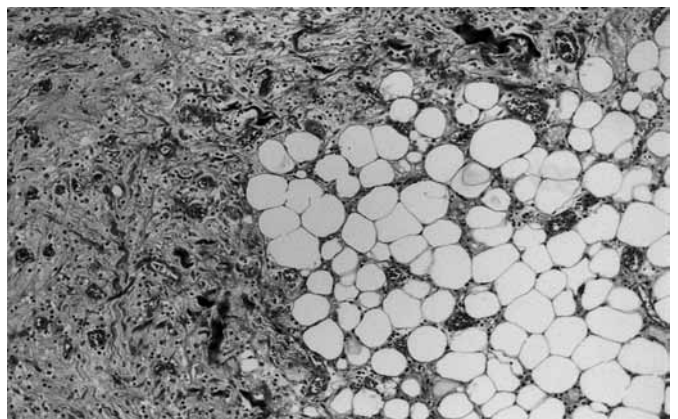


Рисунок 13. Больная Д (I группа). Очаг рыхлой соединительной ткани в сальнике с формирующимися волокнистыми структурами (коллагеновыми (малиновые) и эластическими (черные) волокнами). Окр. По Вейгерту и ван- Гизону. Ув.х 200.

морфологическая картина гипервоспаления с характерными признаками эндотелиального повреждения с преобладанием проявлений системной воспалительной реакции.

Возможно, высокий уровень триглицеридов в сочетании с низким уровнем липопротеинов высокой плотности, низким холестерином и высокими липопротеинами очень низкой плотности могут свидетельствовать о преобладании иммуносупрессивной составляющей системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелым сепсисом, что значительно повышает риск неблагоприятного исхода. Это предположение подтверждается достоверными отличиями по уровню 28-суточной летальности: 56% в группе с высоким исходным уровнем триглицеридов против 40% в группе с нормальным исходным уровнем триглицеридов ( $p < 0,001$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. H. Ait-Oufella, E. Maury, S. Lehoux, B. Guidet, G. Offenstadt (2010). The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med*, 36 (8) : 1286-1298.
2. Aird WC (2001). Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med*. 29(7 suppl):S28-S35. [Medline]
3. Wolinsky H, Katz D, Markle R, Mills J, Brem S, Wassertheil-Smoller S (1980) Hydrolase activities in the rat aorta. IV. Relation between clearance rates of circulating 125I-labeled lowdensity lipoproteins and levels of tissue hydrolase activity. *Circ Res* 47:433-442
4. Augustin HG, Kozian DH, Johnson RC (1994) Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays* 16:901-906

5. Hack CE, Zeerleder S (2001). The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med.* 29(7 suppl): S21–S27. [Medline]
6. Gross PL, Aird WC (2000). The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 26:463–478. [Medline]
7. Aird WC (2007): Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 100:158-173.
8. Aird WC (2007): Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circ Res* 100:174-190.
9. Luft JH (1966) Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc* 25:1773–17844
10. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG (2007) The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 454:345–359
11. Sugahara K, Mikami T, Uyama T, Mizuguchi S, Nomura K, Kitagawa H (2003) Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate. *Curr Opin Struct Biol* 13:612–620
12. Henry CB, Duling BR (1999) Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am J Physiol* 277:H508–H514
13. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF (2006) Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology* 104:1223–1231
14. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA (2003) Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1541–1547
15. Ruth Kleinpell Advances in Treating Patients With Severe Sepsis Role of Drotrecogin Alfa (Activated) \ Critical Care Nurse. 2003;23: 16-29
16. Bone RC. Sepsis syndrome, I: the diagnostic challenge. *J Crit Illn.* 1991;6:526–527, 529
17. Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med.* 2001;29(7 suppl):S36–S41. [Medline]
18. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med.* 2001;345:408–416. [Medline]
19. Reidy MA, Schwartz SM (1983) Endothelial injury and regeneration. IV. Endotoxin: a nondenuating injury to aortic endothelium. *Lab Invest* 48:25–34
20. Leclerc J, Pu Q, Corseaux D, Haddad E, Decoene C, Bordet R, Six I, Jude B, Vallet B (2000) A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med* 28:3672–3678
21. Lee MM, Schuessler GB, Chien S (1988) Time-dependent effects of endotoxin on the ultrastructure of aortic endothelium. *Artery* 15:71–89
22. Wang P, Wood TJ, Zhou M, Ba ZF, Chaudry IH (1996) Inhibition of the biologic activity of tumor necrosis factor maintains vascular endothelial cell function during hyperdynamic sepsis. *J Trauma* 40:694–700
23. Mutunga M, Fulton B, Bullock R, Batchelor A, Gascoigne A, Gillespie JJ, Baudouin SV (2001) Circulating endothelial cells in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 163:195–200
24. Polunovsky VA, Wendt CH, Ingbar DH, Peterson MS, Bitterman PB (1994) Induction of endothelial cell apoptosis by TNF alpha: modulation by inhibitors of protein synthesis. *Exp Cell Res* 214:584–594
25. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J (1999) Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 55:2322–2337
26. Stefanec T (2000) Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest* 117:841–854
27. M. Mutunga, A. Gascoigne, A. Batchelor, R. Bullock, B. Fulton, J. Gillespie and S. V. Baudouin. (2000) The detection of circulating endothelial cells in human septic shock. *Br. J. Anaesth.* 84 (5): 665
28. Heckel K, Kiefmann R, Dorger M, Stoeckelhuber M, Goetz AE (2004) Colloidal gold particles as a new in vivo marker of early acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L867–L878
29. Parrillo JE (1993) Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328:1471–1477
30. Kees Schoonderwoerd, Hans Stam (1992). Lipid metabolism of myocardial endothelial cells. *Molecular and Cellular Biochemistry* 116 (1-2): 171-179
31. Sandeep T. Laroia, Apar Kishor Ganti, Archana T. Laroia, Ketki K. Tendulkar (2003). Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding. *International Journal of Cardiology.* 88 (1):1-9.
32. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево». ПРИРОДА № 5, 2000 г.

## Malkova O.G., Medvedeva S.Y., Leiderman I.N. RELATIONSHIP OF LIPID METABOLISM AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS

**Abstract:** The endothelium plays a key role in the inflammatory, prothrombotic, antifibrinolytic components and sepsis. The development of severe sepsis leads to the progression of endothelial damage due to direct endothelial injury or endotoxin from the negative effects of pro-inflammatory cytokines in endothelial cells, which is accompanied by morphological changes in the endothelium. Investigations have already established a link between systemic inflammation and lipid metabolism. Nevertheless, the available literature, are not considered the linkages between disorders of the endothelial cells and dyslipoproteinemia in sepsis.

The aim of our study was to conduct a morphological evaluation of endothelial dysfunction in patients with severe sepsis with different types of lipid metabolism.

**Materials and methods.** The study included 140 patients with severe sepsis of various etiologies. To assess the severity of the systemic inflammatory response were investigated serum levels of cytokines – IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ ; of the indicators of lipid metabolism were studied cholesterol, triglycerides,  $\beta$ -lipoproteins and their fractions (HDL, LDL and VLDL) in the 1st, 3rd, 5th, 7th, 10th and 14th days of intensive therapy. For the morphological study of biopsy material was taken gland, which was detected in 10% neutral formalin and after the appropriate wiring of spirits poured into paraffin blocks. Slices thickness of 3-5 microns were stained with hematoxylin and eosin, by van Gison and Weigert. Carried out histological and histochemical evaluation of the drug.

**Results.** In patients with high baseline triglycerides were more pronounced lipolysis processes with significant changes of the vascular wall and membranes, primarily the endothelium. This was accompanied by thrombosis and in extreme cases focal fat replacement connector. The latter is a sign of activation of lipolysis and may be further evidence of progressive immune areactivity. In patients without disorders of lipid metabolism is a clear picture of the morphological hallmarks gipervospaleniya with endothelial damage with a predominance of the manifestations of the systemic inflammatory response (SVR). Perhaps the high levels of triglycerides combined with low HDL cholesterol, low cholesterol and high VLDL may indicate the predominance of part of the RAF immunosuppressivnoy in patients with severe sepsis, which greatly increases the risk of adverse outcome.

**Key words:** severe sepsis, lipid metabolism, endothelial damage.

Авторская справка

Малкова Ольга Геннадьевна  
Свердловская областная клиническая больница №1, к.м.н., старший ординатор  
Россия, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185, ГУЗ СОКБ 1, РАО  
e-mail: olga.malkova@mail.ru

Лейдерман Илья Наумович

Уральская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП, д.м.н., профессор  
Россия, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3  
e-mail: inl@urmail.ru

Медведева Светлана Юрьевна

Институт иммунологии и физиологии УрОРАН  
Россия, 620219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91  
e-mail: ig-danilova@yandex.ru

Authors

Malkova Olga G.  
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1  
Russia, 620102, Ekaterinburg, Volgogradskaya street, 185, ICU  
e-mail: olga.malkova@mail.ru

Leiderman Iliya N.

Ural State Medical Academy, Department of Anesthesiology and Intensive Care  
Department of Advanced Studies and postgraduate training  
Russia, 620219, Ekaterinburg, Repina street, 3  
e-mail: inl@urmail.ru

Medvedeva Svetlana Y.

Institute of Immunology and Physiology Ural Branch Russian Academy of Sciences  
Russia, 620041, Ekaterinburg, Pervomayskaya street, 91  
e-mail: ig-danilova@yandex.ru

*Матвейчук Н.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А.*  
**ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ  
 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА  
 У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** С целью определения эффективности использования полипептидного препарата Церebroлизин в лечении больных пожилого возраста, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией, проведено сравнительное клиническое, нейропсихологическое, лабораторное и инструментальное исследование двух групп больных с различной ведущей и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией – либо с преобладанием дисциркуляторной энцефалопатии при сопутствующей ишемической болезни сердца (n=120), либо с преобладанием клинических проявлений ишемической болезни сердца при сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатии (n=110). Обнаружилось положительное влияние Церebroлизина как на нарушенные функции центральной нервной системы, так и на сердечную деятельность. Первые механизмы действия церebroлизина достаточно изучены, вторые – положительное влияние на клинические проявления коронарной патологии могут быть обусловлены двумя причинами: 1) улучшением регуляторных влияний на сердечную деятельность со стороны церебральных образований; 2) прямым воздействием нейропептидного препарата на нейронный аппарат пейсмекерной, проводящей систем сердца. Предлагается использовать нейропептидные препараты, в частности церebroлизина, у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая патология, пожилой возраст, церebroлизин, эффективность лечения.

В настоящее время очень важной видится проблема лечения и предотвращения прогрессирования сочетанной сердечно-сосудистой патологии у пациентов пожилого возраста. Особенно это касается цереброваскулярной патологии при сопутствующих ей коронарных заболеваниях, а также коронарной патологии, сопровождающейся цереброваскулярными расстройствами. С целью повышения эффективности лечения и профилактики прогрессирования такого рода сочетанной сердечно-сосудистой патологии решено было использовать препарат, воздействующий на механизмы регуляции репаративной активности центральной нервной системы (ЦНС), которая оказывается нарушенной при сосудистых поражениях. Имеющиеся данные указывают на два возможных подхода к увеличению восстановительного потенциала ЦНС. Первый основан на создании условий, благоприятствующих росту аксонов, второй связан с замещением разрушенных клеточных структур новыми, функционально полноценными клетками [5]. В отношении первого подхода имелись единичные работы, показывавшие позитивный эффект ноотропов не только при цереброваскулярной, но и при коронарной патологии. Подобного рода эффекты, в частности, отмечались в отношении пирacetам (ноотропила) при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда [6,8], и были в свое время апробированы в нашей клинике. Данный факт послужил побудительным мотивом к использованию второго пути – возможного замещения разрушенных клеточных структур новыми, функционально полноценными клетками, причем как в структурах головного мозга, так и в нейрональных образованиях сердца.

Известно, что большинство клеток головного мозга имеют рецепторы к факторам роста, которые стимулируют регенерацию нейронов и пролиферацию глиальных клеток. К пептидным нейротрофическим факторам роста относятся фактор роста нервов (Nerve Growth Factor - NGF), основной фактор роста фибробластов, цилиарный и глиальный нейротрофические факторы, нейротрофический фактор головного мозга, инсулиноподобный фактор роста, нейротропин-3. Они поддерживают нейрональное выживание, индуцируют спраунтинг, обеспечивают направление роста нейронов. Это дает основание стимулировать нарушенные функции ЦНС путем введения названных факторов в организм в качестве медикаментозных препаратов [10,11]. Учитывая имеющиеся взаимосвязи, биохимическое и морфологическое единство нейрональных структур головного мозга и сердца [9], для лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии, поражающей как структуры головного мозга, так и сердца, был выбран препарат церebroлизин («ЭВЕР Нейро фарма»). Церebroлизин представляет собой концентрат низкомолекулярных (не более 10.000 дальтон) биологически активных нейропептидов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Препарат обладает органо-специфическим мультимодальным действием на головной мозг, обеспечивая метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность, аналогичную действию NGF

[15]. В доступной литературе и руководствах нам не удалось найти противопоказаний к применению церebroлизина у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) [3], как и не удалось найти сведений о каком-либо влиянии церebroлизина на сердечную деятельность в условиях нормы и патологии.

**Цель исследования** – определение эффективности использования нейропептидного препарата Церebroлизин в лечении больных пожилого возраста, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

#### **Материалы и методы**

Наблюдались 230 больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, но с различным ведущим диагнозом в выделенных двух группах: 1-я группа (n=120) – лица пожилого возраста (m=66,88±2,76 лет) с ведущим диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) I-II ст. и сопутствующим ИБС: стенокардией I-3 функционального класса (ФК); 2-я группа (n=110) – также лица пожилого возраста (m=65,5±2,98 лет) с ведущим диагнозом ИБС: стенокардии I-3 функционального класса (ФК) и сопутствующим ДЭ I-II ст. Среди наблюдавшихся больных не было перенесших инсульты, инфаркты миокарда, страдающих отчетливыми психическими расстройствами, нарушениями зрения и слуха.

Церebroлизин применялся в составе комплексной, отвечающей современным стандартам лечения терапии по следующей методике: 20 мл внутривенно на 200 мл физиологического раствора 115 пациентам обеих групп (60 – 1-й группы, 55 – 2-й), 10 ежедневных инъекций на курс стационарного лечения. Группой контроля служили также 115 больных этих же обеих групп, но не получавшие в комплексной терапии церebroлизин.

Для изучения эффективности использования церebroлизина как при хронической цереброваскулярной патологии, так и при коронарных заболеваниях, были проведены сравнительные клинические, нейропсихологические, лабораторные и инструментальные исследования в динамике до и после курса лечения.

#### **Результаты и их обсуждение**

Как следует из табл. 1, в процессе лечения у пациентов обеих исследуемых групп отмечена субъективная положительная динамика (p>0,05). Единственным негативным фактом явилось увеличение частоты нарушений сна, что пациенты объясняли изменением окружающей обстановки, пребыванием в общих палатах и прочими индивидуальными причинами. Но, при применении препаратов нейротрофического действия обращает на себя внимание достоверное (p<0,05) улучшение самочувствия больных 2-й группы, с преобладающими коронарными жалобами. Они отмечали значительное уменьшение головных болей, головокружений, «шума» в голове и ушах, повышение работоспособности и увеличение толерантности к выполнению бытовых нагрузок, в том числе и в плане уменьшения частоты и выраженности коронарных проявлений, возникавших ранее в ответ на указанные нагрузки. Полученные результаты оказались в определенной степени неожиданными потому, что именно у этих пациентов ведущими жалобами на момент поступления в стационар являлись коронарные боли, а клинические субъективные проявления ДЭ выступали на «второй план». Это свидетельствует о том, что используемый нами церebroлизин оказал также и благоприятное воздействие на ведущую в данном случае коронарную патологию. Ранее, как уже указывалось, подобного рода эффекты отмечались только в отношении пирacetам при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда [6, 8]. Нейропептидные препараты в этом плане исследованы не были.

Все больные отмечали некоторое улучшение памяти на текущие события, причем более в подгруппах, лечившихся с использованием церebroлизина. Данные результаты требовали подтверждения, поэтому было проведено нейропсихологическое тестирование по известной шкале Mini-mental scale examination (MMSE), или мини-тест оценки психического состояния [12]. В 1-й группе наблюдений до лечения число баллов составило 26±0,5; в дальнейшем у пациентов, не получавших нейротрофическую терапию, оно осталось прежним, у больных же, лечившихся с использованием церebroлизина, количество баллов составило 27±0,5. Во 2-й группе число баллов выразилось в цифрах 28±0,5 до лечения и после, независимо от присутствия или отсутствия церebroлизина в схеме лечения.

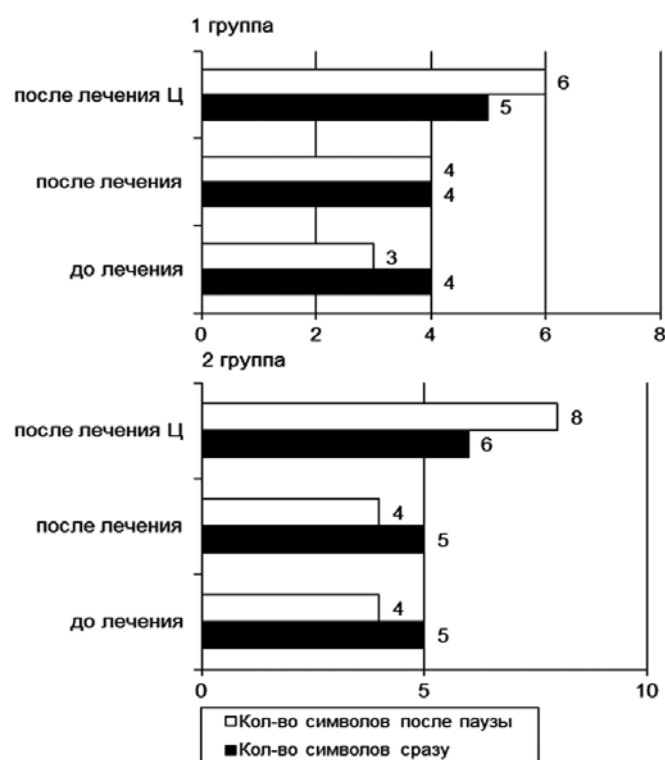
Разумеется, шкала MMSE не являлась в данном случае достоверным критерием за счет большой статистической ошибки, культуральных различий

## Изменение субъективных неврологических симптомов в процессе лечения

Варианты субъективной неврологической симптоматики	Группы наблюдений, n=230											
	1-я группа, n=120						2-я группа, n=110					
	до лечения n=120; 100%		после лечения без церебролизина n=60; 50%		после лечения церебролизином n=60; 50%		до лечения n=120; 100%		после лечения без церебролизина n=55; 50%		после лечения церебролизином n=55; 50%	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Головная боль	120	100	50	83,3	49	81,6	110	100	48	87,2	32	58,8*
Головокружение	120	100	51	85	34	56,7*	95	87	32	58,2*	22	56,4*
Нарушения памяти	120	100	54	90	36	60*	86	78,2	39	70,1	29	52,7*
Нарушения сна	58	48,3	34	56,7	32	53,3	56	50,9	30	54,5	29	52,7
Снижение работоспособности	120	100	54	90	49	81,7	110	100	50	90,1	24	43,6*
Шум в голове и в ушах	120	100	52	86,7	50	83,3	75	68,2	39	70,1	35	63,6

Примечание: \* -  $p < 0,05$

исходных (т.е. соответствующих норме) показателей, а также в связи с влиянием на них образовательного уровня пациентов [13,14], поэтому, в дополнение к ней, было проведено тестирование по методике А.Р. Лурия (1974) [7]. Результаты представлены графически на рис. 1.



Примечание: «Ц» - церебролизин

Рис. 1. Сравнительные результаты нейropsychологического тестирования по методике А.Р. Лурия (1974).

Как следует из данных, представленных на рис. 1, только у больных 1-й и 2-й групп, получавших терапию церебролизин, выявлено значительное улучшение способности не только к непосредственному запоминанию и воспроизведению символов, но и к их отсроченному воспроизведению после «пустой» паузы. При этом количество воспроизведенных после паузы символов несколько увеличилось, что, согласно данной методике, может являться признаком улучшения мнестических функций.

Разумеется, изменение субъективной неврологической симптоматики должно было отразиться и на объективном неврологическом статусе. Изменение частоты выявления объективных неврологических нарушений в процессе лечения представлено в табл. 2.

Определенные изменения со стороны объективной неврологической симптоматики произошли у представителей обеих сравниваемых групп наблюдений – как с преобладанием неврологических, так и с преобладанием коронарных жалоб. Но у тех и у других более значительные позитивные перемены ( $p < 0,05$ ) определялись среди лиц, получавших в комплексной терапии церебролизин. В основном эти позитивные изменения касались умень-

шения частоты выявления глазодвигательных расстройств, нарушений чувствительности на лице, нарушений мелкой моторики, мышечного тонуса, частоты проявлений нистагма и дисметрии при выполнении координаторных проб, симптомов орального автоматизма. Особое внимание привлекло снижение числа больных, у которых до лечения отмечались отчетливые вегетативные расстройства, одним из проявлений которых были кардиалгии. При этом во 2-й группе наблюдений, у больных с преобладанием коронарных жалоб, позитивная динамика вегетативных расстройств на фоне лечения церебролизином была представлена даже ярче, чем у представителей 1-й группы – с ведущими в анамнезе неврологическими жалобами. Больные отмечали урежение эпизодов кардиалгий, нарушений сердечного ритма, которым удалось снизить привычные дозы коронаролитиков. Указанный факт подтверждает наше предположение о возможном позитивном влиянии нейропептидов и содержащегося в них фактора роста нервов на сердечно-сосудистую деятельность при коронарной патологии. Можно рассматривать, вероятно, два аспекта указанного положительного эффекта церебролизина: а) опосредованно, через прямое воздействие на заинтересованные в регуляции сердечной деятельности структуры головного мозга лимбико-ретикулярного комплекса; б) прямо, через нейропротективное действие непосредственно на синаптическую сеть миокарда, пейсмейкерную и проводящую системы сердца. Данное предположение определенным образом перекликается с ранее выдвинутой гипотезой о тесной связи не только вегетативных образований сердца и головного мозга, но и определенной зависимости деятельности синусового узла сердца от характера биоэлектрической активности головного мозга [1, 2, 8].

Нами были проведены дополнительные исследования сравнительных характеристик состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности (ПОЛ/АОА) системы крови у 196 больных (табл. 3) и показателей стволовых вызванных потенциалов (ВП) головного мозга в динамике у 118 больных (табл. 4-6).

У представителей 1-й группы наблюдений с преобладанием клинических проявлений хронической цереброваскулярной патологии до лечения значимое повышение уровней диеновых конъюгатов (ДК), перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ) и фермента АОА пероксидазы ( $p < 0,05$ ) при нормальных значениях фермента АОА каталазы свидетельствовало о неспецифической активации системы ПОЛ/АОА головного мозга при истощении в целом процессов резистентности на фоне полиорганной патологии. При лечении с использованием церебролизина показатели ПОЛ/АОА, в частности ДК, ПРЭ и пероксидазы, пришли к норме, что свидетельствует о нормализации процессов ПОЛ. У представителей 2-й группы основным значимым отличием от результатов, полученных при обследовании пациентов 1-й группы до лечения, являлось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей ПРЭ и фермента АОА пероксидазы от границ референтных значений. После лечения с использованием церебролизина ПРЭ и показатели пероксидазы нормализовались. У больных обеих групп (1-я и 2-я), в лечении которых не использовался церебролизин, столь отчетливых позитивных изменений в показателях ПОЛ/АОА не произошло, хотя некоторые позитивные тенденции имели место. Полученные данные свидетельствуют о высоком антиоксидантном потенциале церебролизина, что совпадает с данными литературы [3, 5].

При сравнительном анализе динамики показателей ВП были использованы наиболее информативные значения первичных исследований с наибольшими отклонениями от нормальных [4]. Таковыми оказались показатели соотношения амплитуд пиков V/1 при исследовании акустических ВП (АВП) (табл. 4), средние величины латентности пиков P100 при исследовании зрительных ВП (ЗВП) (табл. 5) и средние величины латентности когнитивного



## Изменение объективных неврологических симптомов в процессе лечения

Варианты неврологических расстройств	Группы наблюдений, n=230											
	1-я группа, n=120						2-я группа, n=110					
	до лечения n=120		после лечения без церебролизина n=60		после лечения с церебролизинном n=60		до лечения n=120		после лечения без церебролизина n=55		после лечения с церебролизинном n=55	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Нарушения черепно-мозговой иннервации</b>												
глазодвигательные расстройства	120	100	60	100	42	70	110	100	55	100	39	70,1*
асимметрия лица	18	15	18	15	18	15	9	8,2	4	7,3	4	7,3
сенсорные расстройства на лице	15	12,5	7	11,6	5	8,3*	8	7,3	4	7,3	2	3,6
нарушения глотания	3	2,5	1	1,7	1	1,7	1	0,8	0	0	0	0
<b>Двигательные нарушения</b>												
нарушения мелкой моторики, неуверенность движений, тремор	120	100	54	90	42	70	95	86,3	45	81,8	37	67,3*
нарушения мышечного тонуса	23	19,17	10	16,67	6	10*	18	16,36	8	14,55	4	7,27*
<b>Вестибуло-координаторные нарушения</b>												
нистагм	67	55,8	33	55	32	53,3	52	47,3	25	45,5	23	41,8
атаксия	23	19,2	10	16,7	5	8,3*	17	15,5	8	14,6	4	7,3*
дисметрия в координаторных пробах	94	78,3	43	71,7	25	41,7*	86	78,2	39	70,9	25	45,5*
<b>Нарушения рефлекторной сферы</b>												
повышение сухожильных рефлексов	46	38,3	23	38,3	21	35	34	30,9	17	30,9	15	27,3*
пирамидные патологические рефлексы	7	5,83	3	5	0	0*	2	1,82	1	1,82	0	0
симптомы орального автоматизма	68	56,7	24	40	18	30*	62	56,4	25	45,5	17	30,9
Вегетативные нарушения	120	100	54	90	42	70	110	100	50	90,9	36	65,5*

Примечание: \* – p&lt;0,05

Таблица 3

## Показатели ПОЛ/АОА в динамике в группах сравнения

Показатели ПОЛ/АОА, n=196	Группы	Лечились с использованием церебролизина, n=104		Лечились без использования церебролизина, n=92	
		До лечения, n=56	После лечения, n=48	До лечения, n=44	После лечения, n=48
Хемилюминесценция индуцированная (отн. ед.)	1-я	0,090±0,0002	0,089±0,0002	0,090±0,0002	0,090±0,0002
	2-я	0,097±0,0002	0,095±0,0002	0,097±0,0002	0,096±0,0002
Хемилюминесценции амплитуда (отн. Ед.)	1-я	114,08±3,28	114,05±3,28	114,08±3,28	114,07±3,28
	2-я	114,68±3,25	114,65±3,25	114,68±3,25	114,69±3,25
ДК (отн. ед.)	1-я	2,255±0,03	1,746**±0,03	2,255±0,03	2,2±0,03
	2-я	1,867±0,05	1,52*±0,05	1,867±0,05	1,9±0,05
Каталаза (мкКат/г/Нб)	1-я	2,78±0,08	2,71±0,08	2,78±0,08	2,75±0,08
	2-я	2,94±0,09	2,90±0,09	2,94±0,09	2,95±0,09
Пероксидаза (мкКат/г/Нб)	1-я	41,62±1,2	34,95**±1,2	41,62±1,2	39,44±1,2
	2-я	25,7±0,75	31,25**±0,75	25,7±0,75	28,11±0,75
ПРЭ (отн. ед.)	1-я	3,25±0,13	3,0**±0,13	3,25±0,13	3,18±0,13
	2-я	2,22±0,06	2,29**±0,06	2,22±0,06	2,32±0,06

Примечания: \* – p&lt;0,05; \*\* – p&lt;0,01

потенциала Р300 (табл. 6).

Полученные результаты, с одной стороны, подтвердили наше предположение о существовании отчетливых неврологических проблем у больных с преимущественно кардиологическими субъективными проявлениями сердечно-сосудистой патологии; с другой стороны, результаты исследований показали возможность эффективного лечения и профилактики как цереброваскулярных, так и коронарных нарушений с помощью препаратов нейропептидной группы, в частности церебролизина.

**Выводы**

Таким образом, обнаружилось неоднозначное позитивное влияние нейропептидного препарата церебролизин как на нарушенные функции ЦНС, так и на сердечную деятельность. Если первые механизмы действия церебролизина достаточно изучены, то вторые, позитивно влияющие на клинические проявления коронарной патологии, ИБС, требуют уточнения. По нашему мнению, подобного рода положительный эффект обусловлен двумя причинами: а) улучшением регуляторных влияний на сердечную деятельность со стороны центральных образований, а также позитивным влиянием церебролизина на эмоциональный компонент реагирования на сердечно-сосудистые расстройства; б) прямым воздействием церебролизина на нейрональный аппарат пейсмекерной, проводящей систем сердца. Оба факто-

ра могут являться побудительным моментом к использованию нейропептидных препаратов, в частности церебролизина, у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Антофьев В.Ф., Гузовский Е.В., Мякотных В.С. Характеристика биоэлектрической активности структур головного мозга у пациентов с различными видами тахикардий // Кардиология. - 1992. - №4. - С. 17-20.
- Бейн Б.Н. Эпилепсия: вегетативно-сосудистые и микроциркуляторные расстройства. - Киров: Кировская областная типография, 1997. - 183 с.
- Виленский Б.С., Виноградов О.И., Кузнецов Л.Н. Повторное курсовое назначение Церебролизина - новое направление реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт // РМЖ. - 2008. - № 16 (12). - С. 1658-1662.
- Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга. - М.: Медицина, 2003. - 242 с.
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал // Успехи физиол. наук. - 2005. - № 36, Т. 2. - С. 1-25.
- Лещинский Л.А., Пименов Л.Т., Федоров В.С. Лечебное применение пирасетама у больных инфарктом миокарда // Кардиология. - 1987. - №2. - С.

Таблица 4

Динамика соотношений амплитуд пиков V/I при исследовании АВП

Группы наблюдений, n=118	До лечения		После лечения	
	Справа	Слева	Справа	Слева
1-я группа, n=43	0,39±0,41	0,39±0,37	0,41±0,42	0,42±0,38
2-я группа «А», n=35	0,35±0,16	0,35±0,17	0,45±0,17	0,47±0,18
2-я группа «Б», n=40	0,69±0,27	0,70±0,32	0,70±0,27	0,70±0,32
Норма	0,73±0,48	0,73±0,48	0,73±0,48	0,73±0,48

Таблица 5

Динамика средних величин латентности пиков P100 при исследовании ЗВП

Группы наблюдений, n=118	До лечения		После лечения	
	Справа	Слева	Справа	Слева
1-я группа, n=43	121±0,28	121±0,28	118±0,27	118±0,27
2-я группа «А», n=35	108±0,49	114±0,17	108±0,49	113±0,17
2-я группа «Б», n=40	110±3,2	110±3,2	110±3,2	110±3,2
Норма	110±3,2	110±3,2	110±3,2	110±3,2

Таблица 6

Динамика средних величин латентности когнитивного потенциала P300

Группы наблюдений, n=118	До лечения		После лечения	
	Справа	Слева	Справа	Слева
1-я группа, n=43	478±0,22		418±0,18*	
2-я группа «А», n=35	382±0,5		356±0,49*	
2-я группа «Б», n=40	351±0,49		351±0,49	
Норма	350		350	

Примечание к табл. 4-6: \* – p&lt;0,05.

46-49.

7. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. - М.: Педагогика, 1974. - 312 с.
8. Мясотных В.С., Стариков А.С., Хлызов В.И. Нейрососудистая гериатрия. - Екатеринбург: УИФ Наука, 1996. - 320 с.
9. Шуклин А.В. Распределение NO-синтазы во внутрисердечных нервных ганглиях человека // Кардиология. - 2006. - № 8. - С. 26-28.
10. Blesch A. Neurotrophic factors in neurodegeneration // Brain Pathol. - 2006. - Vol. 16 (4). - P. 295-303.
11. Bracham C.R., Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic consolidation hypothesis // Neurobiol. - 2005. - Vol. 76. - P. 99-125.
12. Folstein M., Folstein S., Mc Hugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. - 1975. - Vol. 12. - P. 189-198.
13. Petersen R.S. Current concepts in mild cognitive impairment // Arch.

Neurol. - 2001. - Vol. 58. - P. 1985-1992.

14. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // Research and practice in AD. - 2005. - Vol. 10. - P. 24-32.

15. Tapu M., Tapu F., Stovicek O. The efficacy of cerebrolysin in vascular dementia // J. of Neurological Sciences. - 2009. - Vol. 283 (1-2). - P. 286.

Matveychuk N.V., Myakotnykh V.S., Borovkova T.A.

## QUESTIONS OF TREATMENT ASSOCIATED CARDIOVASCULAR DISEASES WITH THE USE OF NEUROPEPTIDE DRUG IN ELDERLY PATIENTS

**Abstract.** To determine the effectiveness of the polypeptide drug Cerebrolysin in treating elderly patients suffering from concomitant cardiovascular disease, a comparative clinical, neuropsychological, laboratory and instrumental study of two groups of patients with different leading and accompanying cardiovascular pathology – either with a predominance of dyscirculatory encephalopathy in coronary heart disease (n=120) or with a predominance of clinical manifestations of coronary heart disease with concomitant dyscirculatory encephalopathy (n=110). Found a positive effect Cerebrolysin as a violation of the central nervous system, and on cardiac function. The first mechanism of action Cerebrolysin sufficiently studied, the latter - positive impact on the clinical manifestations of coronary artery disease may be caused by two factors: 1) improving the regulatory influences on cardiac activity of the cerebral structures, and 2) the direct impact of the drug on neuronal apparatus pacemaker, conducting system of the heart. Encouraged to use drugs, in particular cerebrolysin in patients with concomitant cardiovascular disease.

**Key words:** cardiovascular disease, advanced age, cerebrolysin, the effectiveness of treatment.

Авторская справка

Матвейчук Наталья Владимировна

Мясотных Виктор Степанович, e-mail: vmyakotnykh@yandex.ru

Боровкова Татьяна Анатольевна

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кафедра гериатрии Россия, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, кафедра гериатрии

Authors

Matveychuk Natalia V.

Myakotnykh Viktor S., e-mail: vmyakotnykh@yandex.ru

Borovkova Tatyana A.

Ural state medical academy, Department of geriatric.

Russia, 620905 Ekaterinburg, Soboleva Street, 25, Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars, Department of geriatric.

УДК 617-089.5:616.126.52-089

## Пионтек А.А., Левит А.Л., Клейн А.В., Михайлов А.В., Идов Э.М. ТЕПЛОВАЯ КАРДИОПЛЕГИЯ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА

ГУЗ Свердловская областная клиническая больница №1, отделение анестезиологии-реаниматологии,

Центр сердца и сосудов им. М.С. Савичевского, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Отсутствие единства по вопросу о выборе температурного режима защиты миокарда побудило нас сравнить тепловую и холодную кровяную кардиоплегию при протезировании аортального клапана. С 2007 года выполнено 54 операций в условиях тепловой кардиоплегии по коррекции изолированных аортальных пороков. Наряду с стандартными биохимическими показателями, маркерами повреждения миокарда, показателями центральной гемодинамики, мы исследовали морфологию миокарда. Среди всех полученных данных наибольший интерес представляют результаты электронномикроскопического исследования: выраженность деструктивно-дистрофических изменений структуры миокарда меньше при использовании холодной кровяной кардиоплегии. Наличие этих изменений подчеркивает значение гипотермии для защиты миокарда при протезировании аортального клапана у больных с гипертрофией миокарда.

**Ключевые слова:** кардиология, гипертрофия миокарда, электронномикроскопическое исследование, миофибриллы, митохондрии.

### Введение

Температурный режим кардиоплегии является важным компонентом защиты миокарда и предметом дискуссий. Наиболее сложной является кардиопротекция при гипертрофии миокарда у больных с аортальными пороками, количество операций у которых увеличивается во всем мире и в нашей стране. [3, 7, 10]

Одно из первых упоминаний о тепловой кардиоплегии относится к 1957 году, когда группа Lillihei сделала сообщение об использовании раствора Melrose для ретроградной перфузии сердца через коронарный синус, когда была применена кровяная перфузия в сочетании с введением раствора цитрата калия. Однако высокие концентрации калия до 245 мэкв/л оказались токсичными. Возрождение тепловой кровяной кардиоплегии (ТККП) произошло в начале 90-х годов XX века в виде непрерывной ретроградной тепло-вой кровяной кардиоплегии [1].

За 20 лет были отмечены такие преимущества ТККП как большая частота спонтанного восстановления сердечной деятельности, более низкие уровни

маркеров повреждения миокарда, снижение объема и продолжительности адреномиметической поддержки, уменьшение потребности в антиаритмической терапии, уменьшение потребности в применении внутриаортальной баллонной контрпульсации, уменьшение количества пери- и послеоперационных инфарктов миокарда, снижение летальности. [2, 5, 6]

Однако многие исследователи приводят данные, свидетельствующие о повышении потребности в инотропной поддержке в интраоперационном периоде, более высоких уровнях тропонина I в послеоперационном периоде, повышении уровней миокардиального лактата, глицерола, КФК-МВ во время ИК и через 24 часа, снижении уровней внутриклеточного глутамата и АТФ в раннем постперфузионном периоде при тепловой кровяной кардиоплегии [4, 8, 9, 11, 12]. Отсутствие единства по вопросу о выборе температурного режима кардиоплегии при протезировании аортального клапана у больных с гипертрофией миокарда побудило нас предпринять настоящее исследование.

#### Цель исследования

Сравнить тепловую кровяную кардиоплегию (ТККП) и холодовую кровяную кардиоплегию (ХККП) как варианты защиты миокарда при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда в условиях искусственного кровообращения.

#### Дизайн исследования

Открытое контролируемое рандомизированное исследование.

#### Материалы и методы

С 2007 по октябрь 2009 года в клинике было выполнено 249 операций по коррекции изолированных аортальных пороков, из них в условиях ТККП 72, в условиях ХККП 177.

Критерии включения: все больные подлежащие оперативной коррекции аортального порока старше 18 лет. Критерии исключения: признаки системного воспаления, мультифокальный атеросклероз, ОНМК/ПНМК в анамнезе, сахарный диабет с инсулинопотребностью.

После разрешения Этического комитета больницы больные, вошедшие в исследование (54 человека), были разделены на 3 равные группы (табл.1): 1 группа – тепловая кровяная анте-ретроградная кардиоплегия (ТККП1), 2 группа – тепловая кровяная антеградная кардиоплегия (ТККП2), 3 группа – холодовая кровяная кардиоплегия (ХККП).

Таблица 1.

#### Характеристика пациентов

	ТККП1	рТ1 Т2	ТККП2	рТ2 X	ХККП	рТ1 X
Всего	18		18		18	
Пол	9м 9ж		10м 8ж		9м 9ж	
Возраст (лет)	54,06±8,79	p>0,05	52,56±8,74	p>0,05	56,67±7,78	p>0,05
EF %	66,22±6,70	p>0,05	63,19±7,81	p>0,05	63,09±12,3	p>0,05
NYHA (ф.кл.)	2,5±0,62	p>0,05	2,56±0,70	p>0,05	2,39±0,5	p>0,05
ИММ (г/м <sup>2</sup> )	222,74±95,23	p>0,05	249,14±76,82	p>0,05	247,77±87,34	p>0,05
Сопутствующая патология	94,40%		88,89%		83,30%	

Всем пациентам проведена стандартная премедикация (бензодиазепины внутрь накануне и утром перед операцией, наркотический анальгетик и атропин внутримышечно). Обезболивание по принятой в клинике методике, на основе фентанила (5–7 мкг/кг/мин) и изофлюрана 0,5–0,8 МАС. На время искусственного кровообращения (ИК) тотальная внутривенная анестезия – фентанил в той же дозе и мидазолам (дормикум) 10 мг/час. ИВЛ аппаратом ADU AS/5, ДО – 7 мл/кг, ЧД – 10 в мин., FiO<sub>2</sub> – 0,55. ПДКВ – 0 см вод.ст.

Методика ИК. Нормотермическое искусственное кровообращение проводилось на аппарате Stockert III с температурой в пищеводе 36–37°C, оксигенаторами Affinity, Cariox 25, D903 артериальная ловушка с размером пор 40 м. Заполнение бескровное 1,7–1,8 литра включая гепарин и антибиотик. Расчетная объемная скорость перфузии – 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Газоток: 1:2 объемной скорости перфузии FiO<sub>2</sub> 0,5–0,7. Регуляция КЩС в режиме а-стат. Канюляция сосудов: раздельно верхняя и нижняя полые вены, дуга аорты выше устья коронарных артерий.

Методика кардиоплегии. Во всех случаях используются системы доставки кардиоплегии Dideco, два 6-дюймовых насоса. Соотношение перфузат: фармакологическая часть – 4:1. При ХККП температура плевического раствора 10°C, при ТККП 36–37°C.

Мониторинг обеспечивается системой Datex-Ohmeda AS/5. Непрерывно мониторируются ЭКГ, инвазивное артериальное давление, центральное венозное давление, периферическая сатурация, динамика сегмента ST. Методом префульмональной термодилуции определяется показатель центральной гемодинамики, и оценивается кислородный транспорт. Проводится стандартный мониторинг периода ИК. Дополнительные исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2.

#### Дополнительные исследования

Время	Исследование
До ИК	Исследование центральной гемодинамики, кислородного транспорта КФК, АСаТ, АЛаТ, лактат, мочевины.
После ИК	Исследование центральной гемодинамики, кислородного транспорта, лактат.
Через 6 часов	КФК, Тропонин Т.
Через 18 часов	Исследование центральной гемодинамики, кислородного транспорта КФК, Тропонин Т, АСаТ, АЛаТ, лактат, мочевины.

Забор материала правого предсердия для ультраструктурного исследования производился непосредственно перед снятием зажима с аорты. Фиксация в 2,5% растворе глотарового альдегида.

Кроме того, мы оцениваем качественное и количественное восстановление сердечной деятельности после ИК, длительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТ, кровопотерю, осложнения, летальность. Полученные результаты обработаны с использованием методов вариационной статистики.

#### Результаты и их обсуждение

Длительность искусственного кровообращения, пережатия аорты, характеристика восстановления эффективной сердечной деятельности после снятия зажима с аорты приведены в таблице 3.

При тепловой антеградной кардиоплегии длительность пережатия аорты и ИК была достоверно меньше, чем при остальных методах кардиоплегии. При этом различий между 1 и 3 группами не отмечалось.

Спонтанное восстановление эффективной сердечной деятельности чаще имело место при тепловой кардиоплегии, а наилучший результат отмечался при антеградном способе введения. Также при тепловой кардиоплегии была меньше потребность в электрической дефибриляции сердца (ЭДС) и в электрокардиостимуляции (ЭКС).

При ХККП дозы адреналина на момент восстановления сердечной деятельности были достоверно выше, чем при тепловой кардиоплегии.

Достоверных различий между группами по длительности ИВЛ и срокам пребывания в ОРИТ не отмечалось. В каждой группе произошло по одному нежизнеугрожающему осложнению: в двух пароксизм мерцательной аритмии и в одной пневмоторакс.

Таблица 3

#### Длительность искусственного кровообращения и характер восстановления гемодинамики при различных вариантах кардиоплегии

	ТККП1	рТ1 Т2	ТККП2	рТ2 X	ХККП	рТ1 X
ИК (мин.)	116,0±26,9	p<0,005	90,17±16,41	p<0,05	108,0±29,28	p>0,05
Пережатие Ао (мин.)	99,0±25,36	p<0,005	74,05±13,61	p<0,05	88,0±23,66	p>0,05
Спонт. восстановление (чел.)	11(61,11%)	p>0,05	13(72,22%)	p<0,005	2(11,11%)	p<0,01
Ср. количество ЭДС (разряд)	0,78±1,11	p>0,05	0,56±1,04	p<0,005	2,22±2,07	p<0,05
ЭДС (разряд/чел.)	1,27	p>0,05	0,77	p<0,001	2,5	p<0,05
Ср. количество ЭКС (случай)	0,11±0,24	p>0,05	0,06±0,5	p>0,05	0,11±0,24	p>0,05
Адреналина (мкг/кг/мин)	0,053±0,014	p>0,05	0,049±0,005	p<0,001	0,146±0,166	p<0,001
Длительность ИВЛ (мин.)	429,44±135,87	p>0,05	545,0±272,22	p>0,05	569,44±282,01	p>0,05
Койко-день в ОРИТ (час.)	24,11±7,68	p>0,05	22,61±5,62	p>0,05	25,56±9,12	p>0,05
Осложнения	1		1		1	
Летальность	0		0		0	

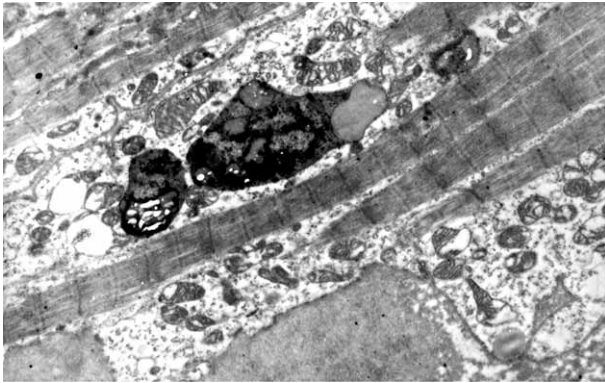


Рис. 1 Миокард при ТККП1. В расширенной и резко просветленной саркоплазме большое количество аутофагосом. Импрегнация четырехоксидом осмия, увеличение  $\times 10000$ .

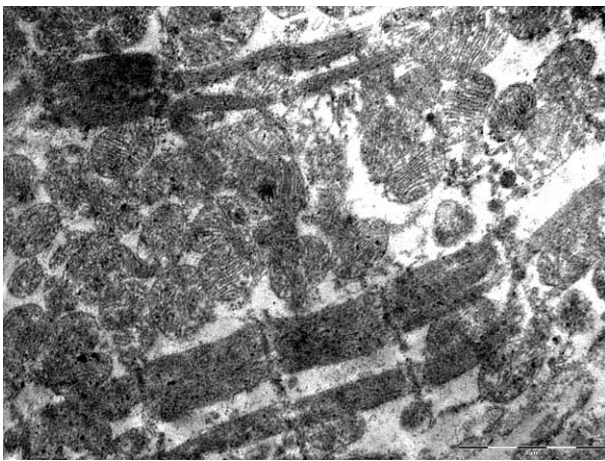


Рис. 2 Миокард при ТККП2. А и Z полосы и миофибриллы выражены удовлетворительно, отечная саркоплазма, набухание матрикса митохондрий. Импрегнация четырехоксидом осмия, увеличение  $\times 10000$ .

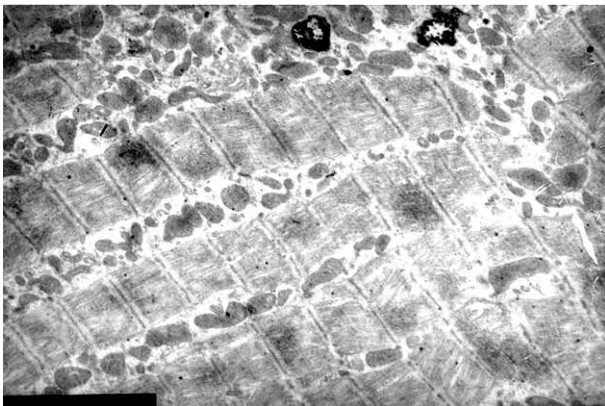


Рис. 3 Миокард при ХККП. Миофибриллы с хорошо выраженными функциональными структурами, в саркоплазме повышено осмиофильные митохондрии и мелкие аутофагосомы. Импрегнация четырехоксидом осмия, увеличение  $\times 10000$ .

Показатели центральной гемодинамики существенно не отличались в зависимости от метода кардиopleгии, однако некоторые из них были более благоприятными при тепловой кардиopleгии. Так, индекс систолического объема кровотока (SVI) после ИК был достоверно выше на 24% при антеградной ТККП по сравнению с холодной (p<0,05). Также при антеградной ТККП достоверно выше в этот период был индекс работы левого желудочка (LVSWI) по сравнению с анте-ретроградной тепловой и холодной кардиopleгией на 26,9% (p<0,05) и на 33% (p<0,005), соответственно. Различий между анте-ретроградной ТККП и ХККП мы не получили. Индекс работы правого желудочка (RVSWI) был достоверно выше после ИК при антеград-

ной ТККП, чем при анте-ретроградной ТККП на 26,8% (p<0,05), через 18 часов после операции при холодной ККП выше по сравнению с анте-ретроградной ТККП на 39,3% (p<0,05).

Уровни тропонина Т как кардиоспецифического фермента достоверно не различались. Однако нами установлена достоверная прямая корреляция между длительностью ишемии и пиковым значением Тропонина Т, через 18 часов, после операции в 1 и 2 группах (ТККП) (r=0.573 p<0,05 и r=0.656 p<0,005 соответственно), что может свидетельствовать о снижении кардиопротективных свойств тепловой защиты при удлинении времени ишемии. Уровень лактата после ИК был достоверно выше (p<0,05) при ретро-антеградной ТККП на 18,2% по сравнению с антеградной ТККП.

Полученные нами инструментальные и лабораторные данные вряд ли могли свидетельствовать о преимуществах того или иного из обсуждаемых методов кардиopleгии. Это обстоятельство явилось основанием для оценки морфологии миокарда.

При электронномикроскопическом исследовании миокарда с анте-ретроградной подачей кардиopleгического раствора – ТККП1 (рис. 1) обнаружены существенные изменения ультраструктур. Состояние миофибрилл свидетельствует об их относительной функциональной сохранности. Полоски А, I, M, N, Z, прослеживаются достаточно четко, но в некоторых участках как бы «размыты». В большинстве миофибрилл можно различить молекулярные нити миозина и актина. Однако местами имеется их локальное разволокнение. Отмечается резко выраженное просветление и увеличение объема саркоплазмы. В ней между миофибриллами беспорядочно располагаются многочисленные митохондрии с нарушением двуконтурности мембран, частичным лизисом крист и просветлением матрикса. Во многих полях зрения обнаружилось большое количество аутофагосом.

При антеградной подаче кардиopleгического раствора – ТККП2 (рис. 2) отмечается удовлетворительная выраженность А и Z полосок, неравномерная четкость миофибрилл и некоторое снижение количества гранул гликогена. В расширенной вследствие отека саркоплазме определяются митохондрии с набухшим матриксом и нечеткими кристами. Строма миокарда также отекает, разволокнена.

А в группе ХККП (рисунок 3) изменения ультраструктур выражены меньше. Структура миофибрилл (полоски А, I, M, N, Z, молекулярные нити миозина и актина) более четкая, окружающая миофибриллы саркоплазма не так резко расширена. Располагающиеся в ней митохондрии в большинстве своем гиперхромные, что говорит о напряженности энергетических процессов в них. Вместе с тем, встречаются митохондрии с просветленным матриксом, нарушением двуконтурности мембран и разрушением крист, также встречаются единичные аутофагосомы.

Таким образом, несмотря на лучшее восстановление сердечной деятельности после тепловой кардиopleгии, уровень маркеров повреждения миокарда не отличался в зависимости от способа кардиopleгии. Однако имеются данные, свидетельствующие о снижении кардиопротективных свойств тепловой защиты при удлинении времени ишемии. Центральная гемодинамика продемонстрировала некоторые преимущества антеградной тепловой кардиopleгии. Морфологическая картина изменений структуры миокарда при электронной микроскопии лучше при использовании холодной кровяной кардиopleгии, что подтверждает преимущества протективного действия гипотермии при выраженной гипертрофии миокарда. Тем не менее, ни при одном из обсуждаемых способов кардиopleгии не было отмечено жизнеугрожающих осложнений во время и после операции, и все больные были выписаны из стационара.

#### Заключение

Полученные нами данные не позволяют сделать вывод о преимуществах тепловой кардиopleгии при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда независимо от способа подачи кардиopleгического раствора. Представленные данные подчеркивают значение гипотермии для защиты миокарда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Вольгушев В.Е. Нормотермическая кардиохирургия: история, достижения, перспективы. *Анналы хирургии*, №6, 2005 г., с.11-17.
- 2/9. Assessment of the myocardial protective effect of antegrade warm blood cardioplegia by measuring the release of biochemical markers/ K. Kawahito, J. Mohara, Y. Misawa [et al.] *Surg Today*. 1999; 29(4): 322-326.
- 3/3. Continuous retrograde blood cardioplegia ensures prolonged aortic cross-clamping time without increasing the operative risk/ E. Bezon, J. E. Choplain, A. A. Khalifa [et al.] *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5 (2006) 403-407
- 4/11. Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis during bypass

surgery with cold blood or Calafiore cardioplegia/ J. Poling, W. Rees, V. Mantovani [et al.] Eur J Cardiothorac Surg 30 (2006) 597-603

5/4. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia/ A. M. Calafiore, G. Teodori, A. Mezzetti [et al.] Ann Thorac Surg 1995;59:398-402

6/5. Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery - do we have to change?/ U. F. W. Franke, S. Korsch, T. Wittwer [et al.] Eur J Cardiothorac Surg. 23 (3) 341-346, 2003

7/8. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia?/ S. Jacob, A. Kallikourdis, F. Sellke [et al.] (электронный ресурс) Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008 May;7(3):491-8.

8/6. Is repeated administration of blood-cardioplegia really necessary?/ T. Ghazy, O. Allham, A. Ouda [et al.] (электронный ресурс) Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009 May; 8(5):517-21.

9/2. Myocardial injury in hypertrophic hearts of patients undergoing aortic valve surgery using cold or warm blood cardioplegia/ R. Ascione, M. Caputo, W. J. Gomes [et al.] Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:440-446

10/12. Salerno T. A. Warm heart surgery: reflections on the history of its development. J Card Surg 2007;22:257-259

11/7. The effect of cold and warm blood cardioplegia on intracellular substrates in patients with hypertrophic hearts/ W. J. Gomes, R. Ascione, M. S. Suleiman [et al.] Rev Bras Cir Cardiovasc, Apr./June 2000, vol.15, No 2, p.160-168.

12/10. Warm versus cold blood cardioplegia-is there a difference?/ H. Matsuura, H. L. Lazar, X. Yang [et al.] J Thorac Cardiovasc Surg.1993 Vol 105, 45-51

*Piontek A.A., Levit A.L., Kleyn A.V.,  
Mikhailov A.V., Idiv E.M.*

## WARM BLOOD CARDIOPLEGIA DURING AORTIC VALVE REPLACEMENT IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL HYPERTROPHY

**Abstract.** Lacking unity in choosing conditions of temperature for myocardial protection during aortic valve replacement, we're incited to compare warm and cold cardioplegia. 46 aortal valve surgeries in conditions of warm cardioplegia were performed since 2007. We examined myocardial morphology parallel with standard biochemical values, markers in cardiovascular disorders, central hemodynamics values. Among all data received results of electron microscopic study attract the most interest showing that the intensity of destructive and

dystrophic changes of myocardial structure are lower in cold blood cardioplegia. Presence of such changes put in doubt advisability of warm blood cardioplegia during aortic valve replacement in patients with myocardial hypertrophy.

**Key words:** cardioplegia, myocardial hypertrophy, electron microscopic (microscopical) study, myofibrils, mitochondria.

Авторская справка

Пионтек Алексей Андреевич

ГУЗ СОКБ № 1, Отделение анестезиологии-реаниматологии, врач

Левит А.Л.

ГУЗ СОКБ № 1, Отделение анестезиологии-реаниматологии, д.м.н. профессор, зав. отделением

Клейн А.В.

МУ Клинико-диагностический центр, Электронно-микроскопическая лаборатория, к.м.н., врач.

Михайлов А.В.

ГУЗ СОКБ №1, Кардиохирургическое отделение № 1, д.м.н. профессор, зав. отделением.

Идов Э.М.

ГУЗ СОКБ №1, Центр сердца и сосудов им. М.С. Савичевского, д.м.н. профессор, зав. центром.

Россия, г. Екатеринбург, 620102 Екатеринбург ул. Волгоградская 185

e-mail: kalipsol@inbox.ru

Authors

Piontek A. A.

Yekaterinburg regional hospital № 1, Savichevsky Heart vessels center.

Department of anesthesiology.

Levit A. L.

Yekaterinburg regional hospital № 1, Savichevsky Heart vessels center.

Department of anesthesiology.

Kleyn A. V.

The Clinicodiagnostic center, Elektronno-microscopical laboratory.

Mikhailov A. V.

Yekaterinburg regional hospital № 1, Savichevsky Heart vessels center

Cardiac surgery department №1

Idov E. M.

Yekaterinburg regional hospital №1, Savichevsky Heart vessels center

Volgogradskaya St. 185, Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russian federation, 620102

УДК 617-089.5-032

## Подгорбунских А.Д., Левит Д.А., Малкова О.Г., Левит А.Л. ВЫБОР ИНГАЛЯЦИОННОГО АНЕСТЕТИКА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ТОЛСТОМ КИШЕЧНИКЕ

ГУЗ Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Целью представленной работы была сравнительная оценка влияния различных ингаляционных анестетиков на течение операционного и ближайшего послеоперационного периодов у пациентов при операциях на толстом кишечнике в условиях сбалансированной анестезии. В группе пациентов, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства в условиях сбалансированной анестезии по поводу опухолей толстого кишечника, было проведено проспективное исследование уровней маркеров операционного стресса – гликемии и кортизола. Было показано, что сбалансированная анестезия ингаляционными анестетиками и эпидуральной блокадой способствует адекватной защите пациентов при операциях на толстом кишечнике и поддержанию стабильной гемодинамики. Наиболее стабильный уровень кортизола и гликемии, как показателей ответа организма на операционную травму, отмечался при использовании ксенона и севофлурана. С учетом течения ближайшего послеоперационного периода именно ксенон и севофлуран можно считать анестетиками выбора при операциях на толстом кишечнике. Использование современных ингаляционных анестетиков в сочетании с эпидуральной анестезией снижает необходимость применения опиатов и, таким образом, уменьшает депрессию сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов, особенно старшей возрастной группы, во время и после анестезии.

**Ключевые слова:** ингаляционная анестезия, эпидуральная анестезия, колоректальная хирургия.

### Введение

Вопросы адекватности анестезиологической защиты при операциях по-

вышенной травматичности, к которым можно отнести операции на толстом кишечнике, занимают особое место в практической анестезиологии. Сбалансированная анестезия способствует торможению афферентного потока болевой импульсации на разных уровнях его распространения во время операции и в раннем послеоперационном периоде [5, 11]. Использование современных ингаляционных анестетиков в сочетании с эпидуральной анестезией снижает необходимость применения опиатов и, таким образом, уменьшает депрессию сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов, особенно старшей возрастной группы, во время и после анестезии [4, 6]. Кроме того, опиаты усугубляют послеоперационный иммунный дисбаланс, связанный с повреждением тканей во время операции, гемотрансфузиями, гипергликемией, гипотермией [7, 8].

Публикаций, посвященных сравнительной оценке эффективности ингаляционных анестетиков как компонента сбалансированной анестезии при травматичных операциях на толстом кишечнике, особенно у пациентов группы старше 60 лет, недостаточно. Это обстоятельство явилось основанием для настоящего исследования.

**Цель представленной работы** заключается в сравнительной оценке влияния различных ингаляционных анестетиков на течение операционного и ближайшего послеоперационного периодов у пациентов при операциях на толстом кишечнике в условиях сбалансированной анестезии.

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе Областной клинической больницы №1 г. Екатеринбурга. После разрешения Этического комитета больницы проведено проспективное исследование у 95 пациентов, которым выполнялись пла-

новые оперативные вмешательства по поводу опухолей толстого кишечника.

Исходная тяжесть состояния больных соответствовала 2–3 функциональному классу по классификации ASA. У 98% наблюдалась сопутствующая патология со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы (табл. 1).

Средний возраст пациентов составил  $64,8 \pm 7,5$  лет (от 55 до 80 лет). Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила  $132,2 \pm 20,9$  мин.

Таблица 1

Характеристика сопутствующей патологии

Нозология	Абс.	%
АГ 2-3	75	45,2
ИБС	24	33,3
Нарушения сердечного ритма	11	14,3
ПИКС	7	11,9
ОНМК, ЦВБ	3/8	4,7
ХОБЛ, ДН1-2	5	4,7

Всем пациентам проводилась стандартная премедикация, использовались методы профилактики ТЭЛА. Сбалансированная анестезия заключалась в комбинации внутривенной, эпидуральной и ингаляционной анестезии.

Перед операцией в условиях операционной выполнялась пункция и катетеризация эпидурального пространства в положении сидя на уровне Th<sub>10-11-12</sub> с проведением тест – дозы лидокаином 80 мг для идентификации положения катетера.

Индукция была однотипной во всех группах: внутривенно кетамин 1–1,5 мг/кг, фентанил 3–4 мкг/кг, реланиум 0,14 мг/кг. Миоплегия осуществлялась ардуаном в дозе 0,04–0,05 мг/кг с последующей интубацией трахеи.

ИВЛ («Chirana venar») проводилась по полузакрытому контуру низкими потоками газов в режиме нормовентиляции (PaCO<sub>2</sub> = 30–38 мм рт. ст., выдоха CO<sub>2</sub> = 30–35 мм. рт. ст., SaO<sub>2</sub> = 98–99%). Мониторинг газовой смеси проводился приставкой IRMA (фторотан, севофлоран, изофлоран, закись азота) и Инсофт (кислород и ксенон).

Исход из свежего потока газов (Ofgf) 4–6 л/мин, содержание кислорода во вдыхаемой газонаркотической смеси (Fi O<sub>2</sub>) 0,4–0,5 л/мин, (Xe – 0,6 л/мин, севофлоран – 2,5 об %, фторотан – 2,5 об %, закись азота – 0,6 л/мин, изофлоран – 0,5–0,6 об %), проводилась стабилизация системы подачи газов в течение 4–5 минут. Период насыщения до первой хирургической стадии наркоза составлял в среднем 6–8 минут. В это время внутривенно вводился анальгетик фентанил (1–2 мкг/кг) и в эпидуральное пространство местный анестетик нарופן в дозе 2–3 мг/кг/час шприцевым дозатором.

Осуществлялся контроль параметров вентиляции с установкой концентрации анестетика на вдохе и выдохе, МАК (минимальной альвеолярной концентрации): севофлоран – 0,4–0,5 объемных % (об. %); ксенон – 65% (O<sub>2</sub>/Xe-1:2); фторотан – 0,6–0,8; изофлоран – 0,4–0,5; закись азота – 68% (в режиме нормовентиляции O<sub>2</sub>/NO<sub>2</sub>-1:2). [1–3, 10]

При использовании ингаляционных анестетиков фторотана и закиси азота на травматичном этапе операции (мобилизация опухоли и ее выделение) по показаниям дополнительно вводился фентанил в дозе 1–1,5 мкг/кг.

За 10 мин до окончания операции переходили к MFA ингаляционного анестетика – газоток O<sub>2</sub> 0,4–0,5 л/мин. По окончании операции газоток увеличивался до 6–8 л/мин при O<sub>2</sub> = 100% с отключением подачи ингаляционного анестетика.

В зависимости от используемого ингаляционного анестетика все пациенты были разделены на пять групп:

- 1 группа. С использованием севофлорана (МАК=0,4–0,5) – 20 больных.
- 2 группа. С использованием ксенона (МАК=0,4) – 15 больных.
- 3 группа. С использованием фторотана (МАК=0,6–0,8) – 20 больных.
- 4 группа. С использованием закиси азота (МАК=0,6) – 20 больных.
- 5 группа. С использованием изофлорана (МАК=0,5) – 20 больных.

Критериями адекватности анестезии были избраны традиционные показатели гемодинамики, уровень кортизола, лактата и гликемии, БИС-мониторинг.

Неинвазивный мониторинг гемодинамики проводили на всех этапах операции с измерением артериального давления (АД), среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Контроль искусственной вентиляции легких проводили по периферической сатурации (SpO<sub>2</sub>), газовому составу артериальной крови и КОС (исходно, травматичный этап операции, конец операции), а также с помощью

капнографии.

Исследование газов крови и КОС (кислотно-основного состояния крови), лактата проводилось электродселективным методом на аппарате «Cobas» (фирма La Rosh). Уровень лактата контролировался исходно и в конце оперативного вмешательства.

Уровень гликемии и кортизола исследовался у всех больных на 4 этапах: до оперативного вмешательства (на операционном столе); во время травматичного этапа (во время мобилизации опухоли); после операции (после ушивания операционной раны); на 1-е сутки после операции.

Концентрацию кортизола в сыворотке крови определяли электрохимиколюминисцентным методом аппаратом «Элексус 20–10» (Германия). Нормальной концентрацией кортизола в сыворотке при использовании этой технологии считаются значения в диапазоне 150–660 нмоль/л.

Все данные исследований пациентов зафиксированы в электронных базах данных Microsoft Excel 2003. Математический расчет и статистическая обработка выполнена с использованием компьютерной программы Biostat. Полученный материал клинико-лабораторных данных был подвергнут обработке методом описательной статистики с вычислением средних величин, ошибки средней величины и стандартного отклонения. Для оценки достоверности различий оценивался характер распределения величин и по итогам оценки распределения рассчитывался критерий Стьюдента. Изменения считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Достоверных отличий между группами по возрасту и сопутствующей патологии, длительности операции не наблюдалось (табл.2).

Таблица 2

Характеристика пациентов и длительности операции

Группы	Средний возраст	ASA 2-3	Продолжительность операции мин.
Фторотан (n=20)	$64,2 \pm 7,8$	9-10 (53%)	$129,3 \pm 24,6$
Севоран (n=20)	$63 \pm 9,4$	10-8 (46%)	$135,2 \pm 28,1^*$
Ксенон (n=15)	$67,2 \pm 6,9$	8-7 (53%)	$131,8 \pm 18,7$
Закись азота (n=20)	$65,6 \pm 11,1$	9-9 (50%)	$131,5 \pm 15,2^{**}$
Изофлоран (n=20)	$64 \pm 8,16$	7-13(65%)	$133,3 \pm 18$

Несмотря на исходные различия значений САД, на травматичном этапе вмешательства и после операции отличий между всеми группами выявлено не было (табл.3).

Таблица 3

Изменения САД в группах с различными ингаляционными анестетиками

Группы	Этапы операции		
	Исходно	Травматичный этап	После операции
Фторотан	$111,7 \pm 12,2$	$87,8 \pm 13,3$	$90,6 \pm 11,7$
Ксенон	$107,3 \pm 15,1^{**}$	$93,4 \pm 12,4$	$98,3 \pm 11,2$
Севоран	$103,9 \pm 10,8^*$	$93,2 \pm 13,9$	$85,45 \pm 10,8$
Изофлоран	$105,2 \pm 12$	$87,86 \pm 8,86$	$84,5 \pm 10,4$
Закись азота	$107,1 \pm 5,8^{***}$	$91,8 \pm 9,9$	$90,3 \pm 7,9$

\* –  $p=0,001$ ; \*\* –  $p=0,025$ ; \*\*\* –  $p=0,005$

Таблица 4

Изменения ЧСС в группах с различными ингаляционными анестетиками

Группы	Этапы операции		
	Исходно	Травматичный этап	После операции
Фторотан	$88 \pm 11,4$	$79,4 \pm 11,5$	$75,4 \pm 12,8$
Ксенон	$85 \pm 8,7$	$68,2 \pm 9,6$	$74,5 \pm 11,5$
Севоран	$86,9 \pm 11,9$	$81,2 \pm 9$	$78,3 \pm 11$
Изофлоран	$89,3 \pm 8$	$79,1 \pm 9,2$	$72,4 \pm 10,2$
Закись азота	$92,3 \pm 6,43$	$77,3 \pm 7,8$	$73,7 \pm 9,8$

При анализе ЧСС (табл. 4) в группе ксенона исходно значение этого показателя было достоверно ниже в сравнении с группой изофлорана ( $p=0,054$ ) и не отличалось от других групп. На травматичном этапе ЧСС в группе ксенона была достоверно ниже по сравнению с группами севофлорана ( $p=0,002$ ) и фторотана ( $p=0,0001$ ) и не отличалась от группы закиси азота. Между группами закиси азота, севофлорана и фторотана отли-

чий не выявлено. После операции ЧСС в группе севофлорана была достоверно выше по отношению к остальным группам (ксенон –  $p=0,046$ , фторотан –  $p=0,035$ , закись азота –  $p=0,012$ ), между которыми различий не отмечалось.

В целом, существенных изменений исследуемых показателей гемодинамики в зависимости от используемого анестетика во время и после операции не отмечалось. При применении ксенона частота сердечных сокращений во время и после операции была ниже, чем в других группах.

Результаты исследования уровня кортизола в сыворотке крови представлены на рисунке 1.

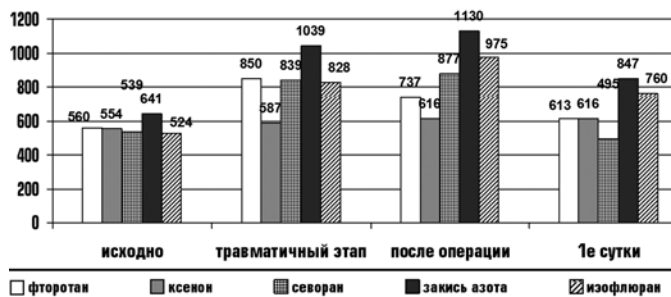


Рис. 1. Изменение уровня кортизола в зависимости от используемого ингаляционного анестетика.

Уровень кортизола во время травматического этапа операции достоверно повышался в группе фторотана по сравнению с исходными значениями и концом операции ( $p=0,000$ ). В группе ксенона достоверных отличий по данному показателю на всех этапах исследования не выявлено. В группе севофлорана на травматическом этапе хирургического вмешательства произошло достоверное повышение кортизола ( $p=0,05$ ), которое сохранялось к концу операции ( $p=0,02$ ). Аналогичная динамика по кортизолу выявлена и в группе закиси азота ( $p=0,0001$  и  $p=0,002$  соответственно).

При сравнении сывороточных концентраций кортизола на этапах исследования между группами мы выявили достоверное повышение сывороточного кортизола на всех этапах в группах севофлорана ( $p=0,01$ ), закиси азота ( $p=0,001$ ) и изофлюрана ( $p=0,0001$ ) в сравнении с группой ксенона. В группе фторотана ( $p=0,001$ ) кортизол был достоверно выше, чем в группе ксенона, на травматическом этапе, но к концу вмешательства достоверных отличий между группами ксенона и фторотана не отмечено.

В целом, в группе ксенона уровень кортизола имел самые стабильные значения на всех исследуемых этапах и в первые сутки после операции, находясь в пределах нормальных значений.

Уровень гликемии в ответ на операционную травму увеличивается за счет стимуляции симпатoadреналовой системы. Повышение концентрации глюкозы в крови во время операции прямо пропорционально травматичности хирургического вмешательства [9, 12].

Исходно по уровню гликемии различий между группами выявлено не было (рис.2). На травматическом этапе операции концентрация глюкозы в сыворотке крови достоверно повышалась при использовании фторотана ( $p=0,0001$ ), севофлорана ( $p=0,004$ ) и закиси азота ( $p=0,015$ ). В группе ксенона достоверных отличий не выявлено.

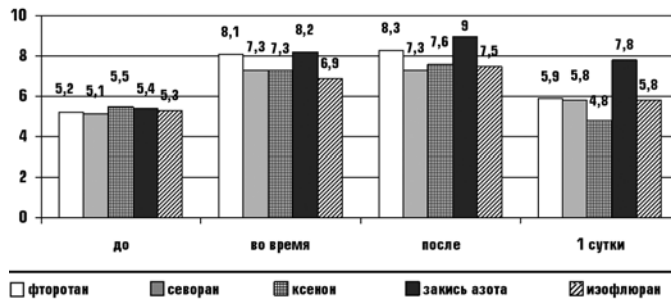


Рис. 2. Сравнение уровня гликемии в зависимости от используемого ингаляционного анестетика.

К концу операции сохранялось достоверное повышение уровня гликемии в группах фторотана ( $p=0,0001$ ), севофлорана ( $p=0,0001$ ), закиси азота ( $p=0,0001$ ) по сравнению с исходными значениями. В группе ксенона достоверной динамики не выявлено.

На 1-е сутки после операции достоверно более высокие значения гликемии по сравнению с исходными данными сохранялись только в группе закиси азота ( $p=0,004$ ). В остальных группах гликемия возвращалась к исходным значениям.

Таким образом, более благоприятная ситуация по изменению уровня гликемии во время проведения оперативного вмешательства выявлена в группе с использованием ксенона. Наиболее худший вариант по степени выраженности стрессовой гипергликемии отмечен в группе с применением фторотана и закиси азота. Причем, в группе закиси азота повышенный уровень гликемии сохранился и на 1-е сутки после операции.

Достоверных отличий по уровню лактата артериальной крови, газов крови и кислотно-основному состоянию между группами на основных этапах исследования мы не выявили.

Для оценки качества раннего послеоперационного периода мы исследовали частоту появления послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) [11], времени появления болевого синдрома, необходимость в дополнительном обезболивании, длительность ИВЛ после окончания операции (табл. 5). При использовании ксенона и севофлорана не отмечалось клинических признаков пареза желудочно-кишечного тракта, перистальтика кишечника восстанавливалась через 8 часов после операции. В группе ксенона, севофлорана и изофлюрана не наблюдалась послеоперационная тошнота и рвота.

Таблица 5

Характеристика послеоперационного периода

Группы	Сброс по зонду на 1-е сут	ПОТР, %	Мышечная дрожь, озноб, %	Длительность ИВЛ, мин	Первое обезбоживание, мин
Фторотан	30%	15%	3%	187 ± 52,7	305 ± 128
Ксенон	-	-	-	166 ± 42,9	402 ± 108
Севофлан	-	-	-	182 ± 8,9	379 ± 137
Закись азота	15%	10%	-	234 ± 135,6	370 ± 162
Изофлюран	15%	-	3%	169 ± 49,8	564 ± 116

ПОТР – послеоперационная тошнота, рвота

Сбалансированная анестезия обеспечивает не только надежную защиту пациента во время оперативного вмешательства от хирургического стресса, но и благоприятное течение раннего послеоперационного периода. Больные не испытывали при опросе дискомфорта в раннем послеоперационном периоде, связанного с анестезией или операцией. Наибольшее количество осложнений выявлено в группе фторотана, где чаще встречаются такие осложнения как ПОТР, озноб, а также более ранняя, по сравнению с остальными группами, потребность в обезболивании наркотическими анальгетиками.

#### Заключение

Сбалансированная анестезия ингаляционными анестетиками и эпидуральной блокадой при операциях на толстом кишечнике способствует адекватной защите пациентов от операционной травмы.

Наиболее стабильный уровень кортизола и гликемии, как показателей ответа организма на операционную травму, отмечался при использовании ксенона и севофлорана. С учетом течения ближайшего послеоперационного периода именно ксенон и севофлюран можно считать анестетиками выбора при операциях на толстом кишечнике.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Буров Н.Е., Молчанов И.В. Методика низкопоточной ксеноновой анестезии // Анестезиология и реаниматология, 2003. - №3. – С. 31-34.
- Буров И.В., Межин В.Ю., Полехин А.Е., Жибилов Е.В. Оптимизация комбинированной анестезии для обеспечения полостных онкологических операций // Anesth.medi.ru / 2003год.
- Вабищевич А.В. Низко и малопоточная анестезия // Русский медицинский журнал, 2004 г. - №4. – С. 76-77.
- Пашеев В., Баялиева А. Ж, Шпанер З.Я.. Влияние современных ингаляционных анестетиков на прекодиционирование и защиту миокарда // Вестник интенсивной терапии, 2007 г. - №4. – С. 67-75.
- П. Фентон (Блантайр, Малави) Ингаляционные анестетики // [http://www.ua.arh.ru/06/06\\_09.htm](http://www.ua.arh.ru/06/06_09.htm) // [http://www.rusanesth.com/farm\\_log/inhal.htm](http://www.rusanesth.com/farm_log/inhal.htm)
- Осипова НА, Петрова ВВ, Маршутина, НВ Любичев НИ Место парацетамол в мультиmodalной послеоперационной анальгезии // электр вариант [www.rmj.ru/articles\\_4358.htm](http://www.rmj.ru/articles_4358.htm).
- J.De Mone. The Effect of Epidural Anesthesia on Oncologic Outcomes After Surgery for Colon and Rectal Cancer. University of Massachusetts Medical School. 2004-6-1
- Gottschalk Antje „Ford Justin G.,Regelunc Cerdic C. et al. Association between Epidural Analgesia and Cancer Recurrence after Colorectal Cancer Surgery // Anesthesiology, USA, July 2010. V113. S27-34.
- Reis FM, Ribeiro-de-Oliveira A Jr, et al. // Изменения пролактина и глюкозы в плазме, индуцированные хирургическим стрессом: единая или

двойственная реакция? / Life Sci. 1996;58(2):155-61.

10. Torok P, Kolnik J, Candik P. et al. Ведение анестезии низкими потоками газов / методические рекомендации. Отдел разработок наркотко-дыхательной техники Chirana Medicare, a.s. Stara Tura, Datex-Ohmeda vz. Messer. Словакия – 2002 г. С.1-8.

11. Eger EI II, Eisenkraft JB, Weiskroff RB. The pharmacology of inhaled Anesthetics / 2002r (USA). S268-271.

12. J P Desborough. The stress response to trauma and surgery / Br. J. of Anaesthesia 2000j Vol85, No1. S.109-117.

*Podgorbunskih A.D., Levit D.A.,  
Malkova O.G., Levit A.L.*

## THE SELECTION OF INHALATION ANESTHETIC DURING COMBINED ANESTHESIA DURING OPERATIONS ON THE COLON

**Abstract.** The purpose of this study was to assess the comparative effect of various inhalation anesthetics on the course of surgical and immediate postoperative period in patients during the surgery on the colon in balanced anesthesia. In the group of the patients undergoing elective surgical intervention for tumors of the colon accompanied by balanced anesthesia there was conducted a prospective study of the level of the operative stress markers, which were levels of glycemia and cortisol. It has been demonstrated that balanced anesthesia with

inhaled anesthetics and epidural blockade contributes to adequate protection of patients during the surgery on the colon and maintains stable hemodynamics. The most stable levels of cortisol and glucose, as indicators of response of the body on the surgery trauma were noted in using of xenon and Sevoran. In view of the immediate post-operative period, xenon and sevoflyuran could be considered as the anesthetics of choice during the surgery on the colon.

**Key words:** inhalation anesthesia, epidural analgesia, colorectal surgery.

Авторская справка

Подгорбунских Александр Дорофеевич, e-mail: ostep4@olympus.ru

Левит Дмитрий Александрович, e-mail: d78@inbox.ru

Малкова Ольга Геннадьевна, e-mail: olga.malkova@mail.ru

Левит Александр Львович, e-mail: lal@okb1.ru

ГУЗ Свердловская областная клиническая больница №1, РАО, г. Екатеринбург  
Россия, 620000, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Authors

Podgorbunskih Alexander D.

Levit Dmitry A.

Malkova Olga G.

Levit Alexander L.

Sverdlovsk regional hospital №1, Ekaterinburg  
620102, Ekaterinburg, Volgogradskaya street, 185

УДК 616.718.19-002.4-053.2-089.168-036.8

## Пулатов А.Р., Марков И.В. КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ ЛЕГГ-КАЛЬВЕ-ПЕРТЕСА

ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, отделение детской ортопедии, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме:** Клинико-рентгенологический анализ исходов болезни Легг-Кальве-Пертеса (до 5 лет) показал, что большинство пациентов имеют благоприятное клиническое течение болезни, несмотря на заметное снижение сферичности головки бедра. В динамике от 1 года до 5 лет после наступления исхода БЛКП определялось постепенное ремоделирование тазобедренного сустава, что проявлялось увеличением доли пациентов с хорошим исходом болезни.

**Ключевые слова:** болезнь Легг-Кальве-Пертеса, классификация Stulberg, классификация Iowa hip score.

### Введение

Оценкой исходов болезни Легг-Кальве-Пертеса (БЛКП) в ближайший и отдаленный период занимались многие авторы [2-14]. Ряд исследователей сообщают о соответствии клинической и рентгенологической картины [2-5]. Вместе с тем, по мнению других авторов, клиническая оценка у большинства пациентов в отдаленные сроки может отличаться от рентгенологической [6-10]. Так, Kelly et al [10], оценивая исходы БЛКП спустя 19-24 года после начала болезни, нашли, что 80% имеют хороший клинический и рентгенологический исход, 11% – хороший клинический и плохой рентгенологический и 9% – плохой клинический и рентгенологический. Пациенты не имеют клинических симптомов БЛКП, несмотря на заметное нарушение сферичности головки.

Аналогичные данные сообщают Eaton и O'Hara [13] – уплощенная головка бедра часто сопутствует хорошей клинической функции. Ratliff [11, 12] показал, что явление несферичной конгруэнтности при БЛКП сочетается с небольшими жалобами и хорошей функцией в сроке до 50 лет после начала заболевания.

Lecuire [3] анализируя отдаленные результаты БЛКП, выявил, что в сроке 50 лет после начала постановки БЛКП только пятая часть пациентов перенесла эндопротезирование тазобедренного сустава, несмотря на то, что большинство пациентов имело деформированную головку бедра (3-4 тип по Stulberg). Это свидетельствует о хорошей клинической картине у пациентов в долгосрочном периоде оценки исхода. Yrjonen et al [2] также нашел, что спустя 30-35 лет после постановки диагноза БЛКП, только 4% пациентов потребовали операции эндопротезирования тазобедренного сустава. Аналогичные данные получены Perpich et al. [4], Gower and Johnston [14] они наблюдали хорошие клинические результаты у пациентов с несферичной головкой бедра.

Клиническая картина благоприятного развития БЛКП находится в противоположности с другими заболеваниями, такими как врожденный вы-

вих бедра и юношеский эпифизеолиз головки бедра, при которых нелеченные формы болезни в подавляющем большинстве заканчиваются необходимостью эндопротезирования тазобедренного сустава [3].

После прохождения «светлого промежутка» развития исхода БЛКП ухудшение клинического состояния пациентов с БЛКП, по данным Lecuire, возникает в период от 34 до 50 лет после начала заболевания

По данным Yrjonen et al. [2], рентгенологические и клинические признаки остеоартрита возрастают в интервале от 20 до 40 лет после начала БЛКП, развитие деформирующего остеоартроза тазобедренного сустава развивается у большинства пациентов в возрасте 60-70 лет. Данные MacAndrew and Weinstein [9] показали, что в возрасте 55,5 лет количество пациентов с хорошей клинической картиной уменьшается до 40%.

Целью настоящей работы была оценка корреляции клинической рентгенологической картины болезни Легг-Кальве-Пертеса в отдаленный период после наступления исхода.

### Материалы и методы

Материалом исследования послужили клинико-рентгенологические данные 60 пациентов с БЛКП, которые лечились консервативно в ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» последние 10 лет. Стадии заболевания оценивались по классификации С.А. Рейнберга [1].

Возраст детей на момент постановки диагноза составлял от 5 до 11 лет. 82% пациентов составляли мальчики и 18% – девочки. Пациенты наблюдались с момента установки диагноза (не позднее второй стадии) до завершения 4 стадии и далее в срок 1-3-5 лет после наступления исхода.

Оценки исходов заболевания проводилась по двум системам. Клиническая оценка результатов лечения пациентов проводилась по системе Iowa hip score [15]. Мы использовали следующую интерпретацию данной системы оценки [4]: 100-90 – хороший результат, менее 90 баллов – плохой результат.

Рентгенологическая оценка исходов БЛКП проводилась по классификации Stulberg [6], которая разделяет 5 типов деформации головки бедра. При 1-2 типе сферичность головки сохранена. При 3-4-5 типе головка бедра уплощена в разной степени.

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной статистики и критерия хи-квадрат. Уровень статистической значимости составил 0,01.

### Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования было обнаружено, что значение клинического результата с ухудшением рентгенологического исхода имеет увеличивающуюся дисперсию. Таким образом, все пациенты с 1-2 типом



по Stulberg имели хорошие клинические исходы, а пациенты с 3-4 типом могли иметь и хорошие и плохие клинические исходы (рис. 1).

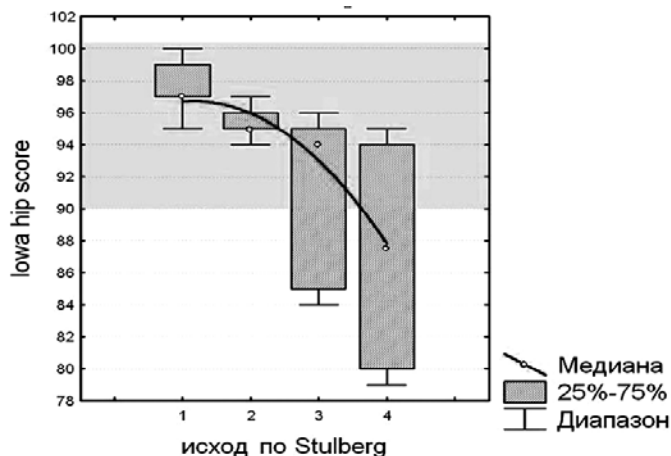


Рисунок 1. Распределение клинических исходов Iowa hip score по рентгенологическим исходам Stulberg (серый фон показывает зону хороших клинических исходов)

Учитывая приведенные данные, пациенты с БЛКП согласно двум системам оценки были разделены нами на три группы:

1. Хороший клинический и рентгенологический исход БЛКП (Stulberg 1-2, Iowa 100-90)- тип А.
2. Хороший клинический и плохой рентгенологический исход БЛКП (Stulberg 3-4, Iowa 100-90) – тип В.
3. Плохой клинический и рентгенологический исход БЛКП (Stulberg 3-4, Iowa менее 90), тип С.

В сроке 1-3-5 лет пациенты с типом исхода А составили 60-65-72% от об-

щего количества, с типом В – 33-28-21%, с типом С – 7-7-6% (рис. 2).

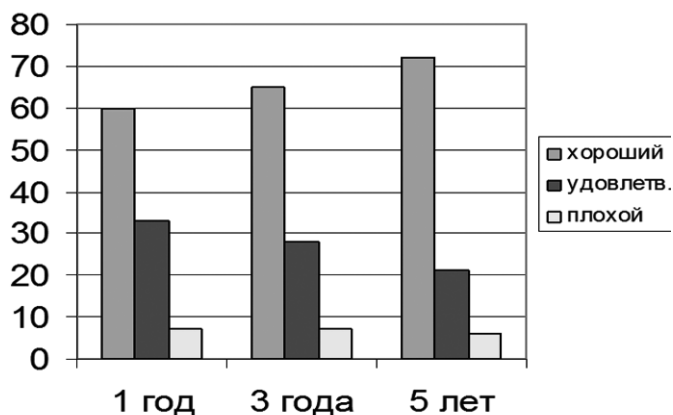


Рисунок 2. Распределение типов БЛКП в течение 5 лет после наступления исхода.

Установлено, что с 1 до 5 лет от наступления исхода БЛКП возрастает количество хороших исходов за счет уменьшения удовлетворительных. Доля плохих исходов за 5 лет имеет небольшую тенденцию к уменьшению. Динамики изменения среднего значения Iowa hip score у пациентов не происходит. В группе Iowa 100-90 при оценке исхода БЛКП результат составил:  $94,5 \pm 1,7$  баллов – через 1 год,  $94,0 \pm 1,6$  баллов – через 3 года,  $94,7 \pm 1,6$  баллов – через 5 лет. В группе Iowa <90 значения составили:  $82,0 \pm 2,8$  баллов – 1 год,  $82,7 \pm 2,7$  баллов – 3 года,  $82,9 \pm 2,6$  баллов – 5 лет.

Таким образом, с увеличением возраста ребенка определялось увеличение количества пациентов со сферичной конгруэнтностью (с 60 до 72%), уменьшение пациентов с несферичной конгруэнтностью суставом (1-2 тип). В динамике от 1 года до 5 лет доля пациентов с неконгруэнтными су-

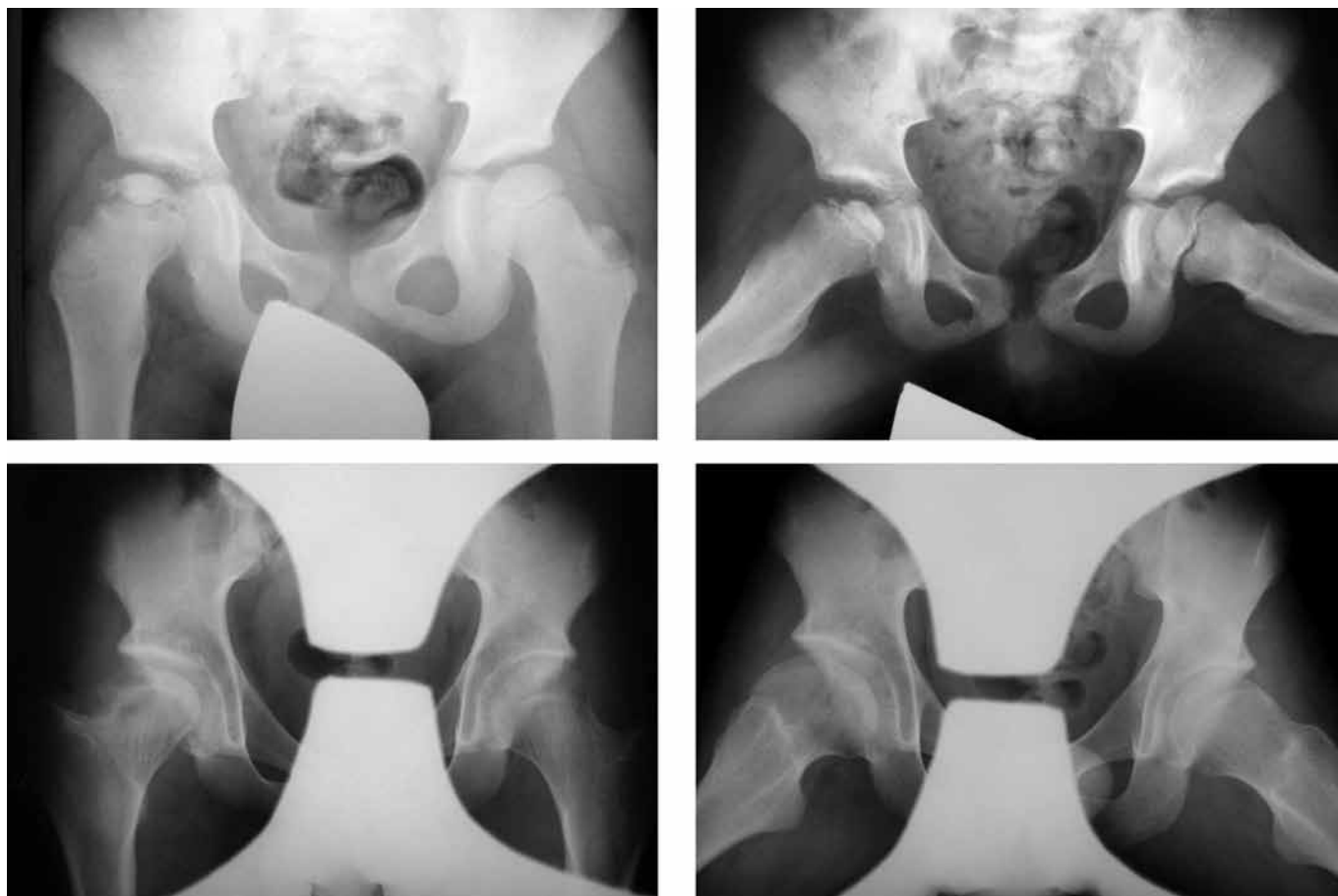


Рисунок 3 – Рентгенограммы пациента Г., на стадии импрессионного перелома (верхний ряд). Рентгенограммы пациента спустя 5 лет после наступления исхода БЛКП -14 лет (нижний ряд). Определяется 2 тип по Stulberg и 94 балла по Iowa hip score– тип исхода БЛКП А.



Рисунок 4. Рентгенограммы пациента С. на момент поставки диагноза БЛКП, в стадию импрессионного перелома (верхний ряд). Рентгенограммы пациента через 5 лет после наступления исхода БЛКП в 13 лет (нижний ряд). Определяется 4 тип по Stulberg и 94 балла по Iowa hip score – тип исхода БЛКП В.

ставами практически не изменилась.

Хороший клинический и рентгенологический исход БЛКП (Stulberg 1-2, Iowa 100-90) (рис.3)

Пациент Г., №263673, в 7 лет поставлен диагноз: болезнь Пертеса справа 2 стадии. В течение болезни ходил с костылями, получал консервативное лечение. При оценке состояния спустя 5 лет после наступления исхода не предъявляет жалоб на тазобедренный сустав. Ходит без хромоты. В динамике от 1 до 5 лет сферичность головки бедра сохранялась (по классификации Stulberg - на 1 году определялся 2 тип, на 5 году – 2 тип).

Хороший клинический и плохой рентгенологический исход БЛКП. (Stulberg 3-4, Iowa 100-90) (рис. 4)

Пациент С., №104847, в 7 лет поставлен диагноз: болезнь Пертеса слева 2 стадии. От оперативного лечения родители отказались. В течении болезни ходил с костылями, получал консервативное лечение. При оценке состояния спустя 5 лет после наступления исхода не предъявляет жалоб на тазобедренный сустав. Ходит без хромоты. Укорочение левой нижней конечности составляет 1,5 см. Движения в тазобедренном суставе были в удовлетворительном объеме. В динамике от 1 до 5 лет сферичность головки бедра улучшалась (по классификации Stulberg на 1 году определялся 4 тип, на 5 году – 3 тип).

Плохой клинический и рентгенологический исход БЛКП (Stulberg 3-4, Iowa менее 90) (рис. 5).

Пациентка О., №103789, в 10 лет поставлен диагноз: болезнь Пертеса слева 2 стадии. В течение болезни ходила с костылями, но режим нарушала. При оценке состояния спустя 5 лет после наступления исхода предъявляет жалобы на боли в области тазобедренного сустава после нагрузки. Ходит без хромоты. Укорочение левой нижней конечности составляет 1,5 см. Движения в тазобедренном суставе были в ограниченном объеме, в первую очередь, отведение и внутренняя ротация. Ходит без дополнительной опоры. В динамике от 1 до 5 лет сохранялось уплощение головки бедра. (по классификации Stulberg на 1 году определялся 4 тип, на 5 году – 4 тип).

Наши данные свидетельствуют о том, что большинство пациентов с не-

сферичной головкой бедра не имеют жалоб и неблагоприятной клинической картины в возрасте 12–14 лет. Сферичность головки бедра улучшается в период исхода БЛКП в течение 5 лет, доля плохих исходов изменяется незначительно. Основываясь на полученных данных, мы разделили клинко-рентгенологические исходы БЛКП на три типа: компенсированный, субкомпенсированный (временно компенсированный), декомпенсированный.

Полученные данные о расхождении клинической и рентгенологической картины у части пациентов с БЛКП согласуются с результатами других исследователей [3, 4, 10–14].

#### Выводы

Большинство пациентов с БЛКП имеют компенсированный благоприятный исход болезни, несмотря на заметное снижение сферичности головки бедра. В динамике от 1 года до 5 лет после наступления исхода БЛКП определяется постепенное ремоделирование тазобедренного сустава, что проявляется увеличением доли пациентов со сферичной головкой бедра. Полученные данные позволили разделить исходы БЛКП на три типа: компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. В 2-х томах. М., 1964. 572 с.
2. Poor prognosis in a typical Perthes' disease: radiographic analysis of 19 hips after 35 years / T.Yrjonen, M.Poussa, V.Hoikka, K.Osterman // Acta Orthop. Scand. 1992. 63. 399:402.
3. Lecuire F. The long-term outcome of primary osteochondritis of the hip (Legg-Calvé-Perthes' disease) // J.Bone Jt.Surg. Br. 2002. 84-B. 636:640.
4. Perpich M., McBeath A., Kruse D. Long-term follow-up of Perthes disease treated with spica casts // J.Pediatr.Orthop. 1983. 3. 160:164.
5. Ippolito E., Tudisco C., Farsetti P. The long-term prognosis of unilateral Perthes' disease // J. Bone Jt.Surg. Br. 1987. 69. 243:250.

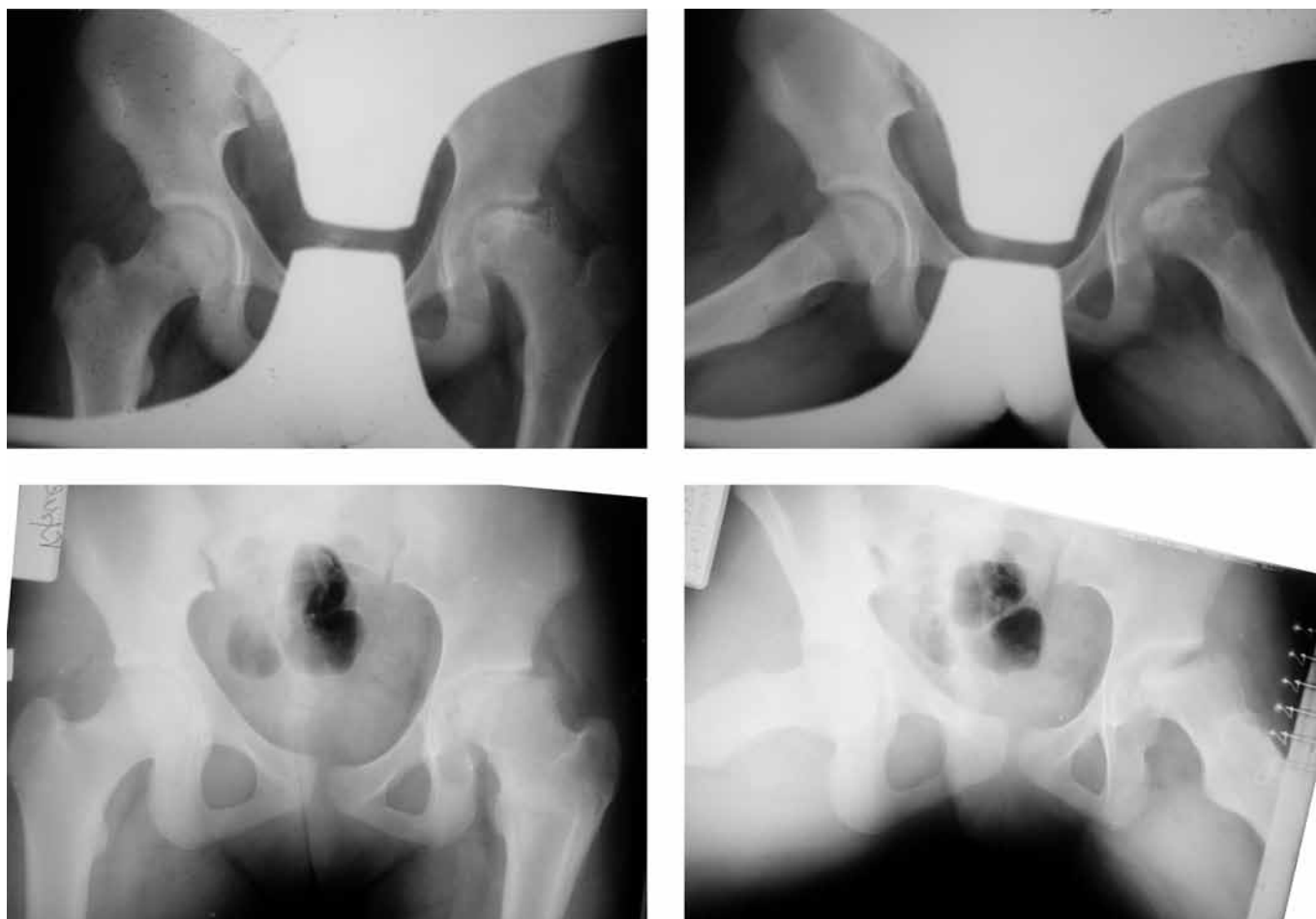


Рисунок 5. Рентгенограммы пациентки О. на момент постановки диагноза БЛКП в стадию импрессионного перелома (верхний ряд). Рентгенограммы пациентки в период исхода БЛКП в 15 лет (нижний ряд). Определяется 4 тип по Stulberg и 85 балла по Iowa hip score – тип исхода БЛКП С.

6. Stulberg D., Cooperman D.R., Wallenstein R. The natural history of Legg-Calvé-Perthes disease // J. Bone Jt.Surg. (Am). 1981. 63. 1095:1108.

7. Catterall A. The natural history of Perthes' disease // J. Bone Jt.Surg. (Br). 1971. 53. 37:53.

8. Terjesen T., Wiig O., Svenningsen S. The natural history of Perthes' disease. Risk factors in 212 patients followed for 5 years // Acta Orthopaedica. 2010. 81(6) P. 263

9. McAndrew M.P., Weinstein S.L. A long-term follow-up of Legg-Calvé-Perthes disease // J. Bone Jt.Surg. Am. 1984. 66. 860:869.

10. Kelly F.B., Canale S.T., Jones R.R. Legg-Calvé-Perthes disease. Long-term evaluation of non-containment treatment // J. Bone Jt. Surg. Am. 1980. 62. 400:407.

11. Ratliff A. H. C. Perthes' Disease. A Study of Thirty-four Hips Observed for Thirty Years // J. Bone Jt.Surg. Br. 1967. Feb. 49. 102:107.

12. Ratliff A. H. C. Perthes' Disease – A Study of Sixteen Patients Followed Up for Forty Years: in Proceedings of the British Orthopaedic Research Society // J. Bone Jt.Surg.Br. 1977. May. 59. 248.

13. O'Hara J.P. Long-Term Follow-up of Perthes' Disease treated nonoperatively / J.P.O'Hara, N.D.Davis, J.R.Gage [et al.] // Clin. Orthop. 1976. 125. 49:56.

14. Gower W.E., Johnson R.C. Legg-Perthes Disease: Long-term follow-up of thirty-six patients // J.Bone Jt.Surg. Am. 1971. 53. 759:768.

15. Larson C.B. Rating scale for hip disabilities // Clin.Orthop. 1963. 31. 85:93.

*Pulatov A.R., Markov I.V.*

## CLINICAL AND RADIOLOGICAL OUTCOMES OF LEGG-CALVE-PERTHES DISEASE

**Abstract.** Clinical and radiological analysis of short-term outcomes of Perthes' disease (up to 5 years) showed a favorable clinical course in the majority of the patients, despite a marked decrease in the sphericity of the femoral head. When evaluating the outcome of the Perthes' disease during the period from 1 to 5 years it was determined remodeling of femoral head epiphysis which showed an increase in the proportion of patients with spherical femoral head.

**Key words:** Legg-Calvé-Perthes disease, Stulberg classification, Iowa hip score.

Авторская справка

Пулатов Андрей Рифгатович

Марков Иван Вячеславович

ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России,

Россия, 620014, Екатеринбург, Банковский пер., 7

e-mail: markov\_ivan@list.ru

Authors

Pulatov Andrej R.

Markov Ivan V.

Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. V.D.Chaklin

Russia, 620014, Ekaterinburg, the Bank lane, 7

e-mail: markov\_ivan@list.ru

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С: ВАРИАНТЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия;

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Вирус гепатита С (HCV) является ведущей причиной вирусных заболеваний печени в России и мире, причем встречается не только среди групп риска, но и в популяции в целом. Актуальна оптимизация лечения HCV инфекции. Комбинация пегинтерферонов с рибавирином в настоящее время рассматривается как золотой стандарт противовирусной терапии (ПВТ) HCV инфекции.

Целью исследования явились: 1 – изучение эффективности ПВТ по протоколу – пегинтерферон альфа 2а 180 мкг 1 раз/нед. + рибавирин 800–1200мг/сут. (ПВТ 1) среди больных ХГС (95 человек, 43% – 1 генотип, 57% не 1 генотип); 2 – сопоставление полученных результатов с результатами аналогичных международных исследований, 3–сравнительная оценка эффективности ПВТ по протоколу ПВТ1 с эффективностью ранее использованной авторами схемы ПВТ (ПВТ 2) по протоколу интерферон альфа 2а 3 млн. ед. 3 раза в неделю + рибавирин 800–1200мг/сут. у больных ХГС.

Результат: процент устойчивого вирусологического ответа (УВО) при использовании ПВТ1 составил по когорте в целом 87% – достоверно выше ( $p=0,02$ ) показателя УВО аналогичных европейских исследований (ЕИ), среди больных 1 генотипом HCV – 68%, что соответствует данным ЕИ, и у больных не 1 генотипом HCV – 96%. Сравнение эффективности ПВТ1 и ПВТ2 выявило достоверные преимущества протокола ПВТ1, особенно выраженные по когорте в целом и в группе больных 1 генотипом HCV.

Сделан вывод о целесообразности использования ПВТ1 в качестве терапии 1-ой линии у всех больных ХГС, особенно при наличии 1 генотипа HCV. Применение схемы ПВТ2 с использованием т.н. коротких интерферонов возможно только у больных не 1 генотипом HCV.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С; пегинтерферон альфа 2а+рибавирин; устойчивый вирусологический ответ.

**Актуальность**

В настоящее время вирусом гепатита С (HCV) в мире инфицировано 3% населения (от 0,1 до 12% и более в различных регионах), всего около 170 млн. человек [5, 9]. В России число инфицированных неизвестно, показатель заболеваемости острым гепатитом С снизился с 19,3 на 100000 в 1999 г. [1] до 3–5%, но остается высоким [8]. Сегодня в России гепатит С становится заболеванием не только традиционных групп риска: наркоманы, больные на программном гемодиализе, больные онкогематологическими заболеваниями, требующими заместительной терапии компонентами крови, но и в популяции в целом [2]. В отличие от гепатита В, HCV передается преимущественно парентеральным путем [4, 5] и встречается в любом возрасте, когда выявить эпидемиологическую причину представляется возможным [2]. Отсутствие вакцинации исключает качественную первичную профилактику заболевания. Используемые в России методики обследования доноров (серологический скрининг aHCV) в отличие от принятых в ряде стран стандартов (ПЦР-тестирование) [5] не исключают инфицирования крови и ее компонентов. Среди вирусных заболеваний печени летальность от осложнений HCV инфекции на стадии цирроза, гепатокарциномы занимает лидирующее положение [21].

Таким образом, необходимость повышения эффективности лечения HCV инфекции не вызывает сомнений. Значительное улучшение качества противовирусной терапии (ПВТ) HCV инфекции произошло с момента внедрения в клиническую практику двойной терапии пегилированными интерферонами с рибавирином. Сейчас данная терапия рассматривается как золотой стандарт ПВТ HCV инфекции [12, 20]. Непредсказуемость течения и скорости прогрессирования хронического гепатита С до цирротической стадии, а также несоответствие биохимических и морфологических показателей у больных с нормальным уровнем аминотрансфераз [6, 18] реальная эффективность ПВТ позволила включать данную категорию больных в протокол лечения [10, 16]. Новые подходы к коррекции гематологических осложнений ПВТ (гемолиз, цитопения) позволили усилить приверженность лечению, что в свою очередь сказалось на эффективности ПВТ [12]. В на-

стоящее время стандартизованы сроки ПВТ в зависимости от генотипа HCV, вирусной нагрузки, хотя, несомненно, они нуждаются в дальнейшем изучении. Выявлены предикторы ответа на ПВТ как со стороны хозяина, так и со стороны вируса, вплоть до генетических аспектов [13, 19, 20]. Сохраняется очевидность преимущества раннего лечения гепатита С с минимальным фиброзом [12, 17]. Терапия ХГС на стадии продвинутого фиброза значительно менее эффективна [12, 15], а лечение на стадии цирроза не всегда возможно.

**Цель и задачи исследования:**

1. Оценка эффективности ПВТ по протоколу пегинтерферон альфа 2а 180 мкг/1 раз в неделю + рибавирин 800–1200 мг/сут. (ПВТ 1) у больных с различными генотипами хронического гепатита С (ХГС).

2. Сравнение полученных данных с результатами аналогичных международных исследований.

3. Сравнение результатов лечения по протоколу ПВТ1 с данными эффективности двухкомпонентной схемы ПВТ интерфероном альфа 2а в дозе 3 млн.ед. 3 раза в неделю + рибавирин 800–1200 мг/сут. (ПВТ2) в аналогичной когорте больных [7].

**Материал и методы исследования**

Проанализированы результаты ПВТ 95 больных ХГС (63 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 21 до 71 г. (средний возраст – 35 лет). Отбор больных осуществлялся только по обращаемости. Исключены ко-инфекции HBV, HIV; алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит. Точные причины инфицирования удалось выявить у 61 человека (64%): парентеральные наркотики – 34, гемотрансфузии – 15 человек, татуировки, операции у 12, в остальных случаях (34 человека – 36%) HCV инфекция была выявлена случайно; эпидемиологический анамнез отсутствовал; у части из них можно было предполагать в качестве причины инфицирования санацию полости рта (рис.1).



Рис.1. Этиологические факторы HCV-инфекции.

Течение заболевания в подавляющем большинстве случаев носило первично-хронический характер и протекало латентно. Только в единичных случаях (20% пациентов) при нацеленном расспросе удавалось выявить проявления астенического синдрома и дискомфорт в эпигастрии. Индекс массы тела (ИМТ) составил 19,5–38 кг/м (в среднем 25,4). Нормальный ИМТ определен у 45 человек, избыточная масса тела у 38, ожирение у 12 пациентов. Уровень АлАТ колебался от нормальных величин (11 человек) до 8-кратного увеличения против верхней границы нормы и составил 30–334,5 МЕ/л (в среднем 96,5). Биопсия печени проведена у 12 человек. Индекс фиброза составил 1–2 балла по шкале Metavir, в среднем 2,0 балла. У 41 человека был выявлен 1 генотип HCV (39 – 1в, 2 – 1а). У 43 – 3а, и у 11 – 2. (Пациенты с 1 генотипом составили около 43%, с не 1 – 57%). Эта статистика не отражает распределение генотипов HCV в популяции, но, возможно, связана с этиологией заболевания в изучаемой группе больных с преобладанием в/в наркомании, где наибо-

лее часто выявляется 3а генотип HCV. У 48 человек вирусная нагрузка превышала 2 млн./коп. в мл. (высокая); у 47 – была ниже 2 млн./коп. в мл. (низкая). Среди больных с 1 генотипом HCV высокая вирусная нагрузка имела место у 22 человек, низкая – у 19.

Длительность лечения планировалась в зависимости от генотипа HCV (при 1-м генотипе 48 недель, при не 1-м генотипе 24 недели). HCV RNA определялась на 4, 12, 24, 48 неделях ПВТ и спустя 24 недели по окончании ПВТ для констатации цели терапии устойчивого вирусологического ответа (УВО). Все пациенты лечились амбулаторно, продолжали работать и учиться, модификация доз препаратов производилась под контролем общего анализа крови (анемия, лейкопения). Лечение прекращалось при развитии серьезных побочных явлений (объективный фактор: 3 чел. с 1 генотипом), либо при нежелании больного продолжать ПВТ (субъективный фактор: 5 человек с не 1 и 13 с 1 ген. HCV).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Продолжительность лечения в группе больных не 1 генотипом HCV (54 чел.) у 49 составила 24 недели, у 5 – 12–20 недель по субъективным причинам. Среди больных с 1 генотипом HCV (41 чел.) оптимальную продолжительность лечения (48 недель) удалось выдержать у 25 человек, у 16 срок терапии был сокращен до 24–40 недель. В целом, по всей когорте больных, УВО был достигнут у 80 из 95 человек (83%). При этом, среди больных не 1 генотипом у 52 из 54 (96%), среди больных 1 генотипом – у 28 из 41 (68%) (рис.2). Среди не ответивших на ПВТ из всей когорты больных (17%), у одной пациентки с 1 генотипом HCV вирусемия сохранялась в течение всего курса ПВТ (так называемый non responder), у остальных диагностирован ранний (в пределах 24 недель по окончании ПВТ) рецидив. БВО – быстрый вирусологический ответ (снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня на 4 неделе ПВТ) отмечен у всех пациентов с не 1 генотипом HCV, в том числе и у 2 больных с рецидивом. Среди пациентов с 1 генотипом, наиболее трудных для лечения, был проведен сравнительный анализ значимости традиционных предикторов лечения между группой больных, ответивших на ПВТ (достигших УВО), и группой больных, не ответивших на ПВТ (non responder). БВО выявлен у 20 пациентов из 28 с УВО (70%), в группе неответчиков только у 2 из 13 (15%)  $p < 0,02$ , средний возраст в группе больных с УВО составил 33,4 г., в группе не ответивших – 41,5 г.  $p < 0,05$ . Процент женщин в группе ответивших составил 73%, мужчин – 60%  $p > 0,05$ . ИМТ в группе больных с УВО – 24,4, в группе не ответивших – 26,0  $p > 0,05$ . Высокая вирусная нагрузка ( $> 2$  млн./коп.мл) – 53,5% и 61,5%  $p > 0,05$  соответственно. Средняя продолжительность ПВТ составила в группе больных с УВО – 41,4 недели, в группе неответивших на терапию – 39,7 недель ( $p > 0,05$ ).

Сравнение показателей эффективности лечения в изученной группе больных (ПВТ1) с наиболее высокими показателями УВО, достигнутыми в Европейских клинических исследованиях среди аналогичных пациентов ХГС, также пролеченных по протоколу пегинтерферон альфа 2а + рибавирин в тех же дозах, в общей когорте и при 1 генотипе HCV (Zeuzem S. et al. 2005) представлено на рисунке 2.

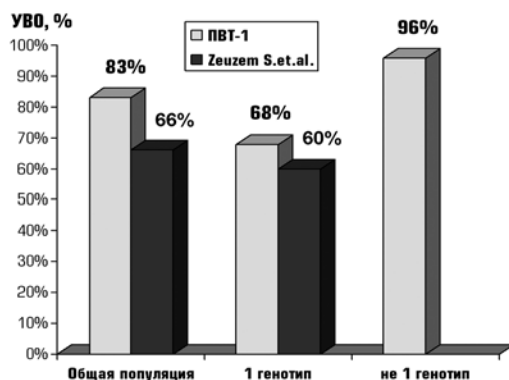


Рис. 2. Сравнение показателей УВО ПВТ-1 и данных Zeuzem S. et al.

При сравнении результатов ПВТ по протоколу ПВТ1 с данными эффективности ПВТ по протоколу интерферон альфа 2а 3 млн. ед. 3 раза в неделю + рибавирин 800–1200 мг/сут (ПВТ 2) были получены следующие результаты (рис.3).

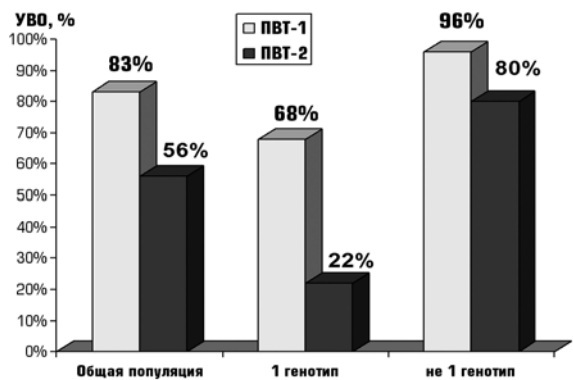


Рис.3. Сравнение показателей УВО ПВТ-1 и ПВТ-2

Таким образом, в проведенном исследовании УВО был достигнут у 80 человек из 95, что составило 83% всей когорты больных. Из них у больных с 1 генотипом HCV в 68%, среди пациентов с не 1 генотипом – 96%. Полученная разница эффективности ПВТ имеет место во всех исследованиях и обусловлена морфофункциональными особенностями разных генотипов HCV.

В исследуемой когорте больных преобладал не 1 генотип HCV, что, возможно, является особенностью Уральского региона [3]. Достоверно значимыми предикторами УВО у больных 1 генотипом HCV в проведенном исследовании явились БВО – т.е. кинетика вирусной нагрузки в ходе лечения и возраст больных. В то же время между группой больных, достигших УВО, и группой неответивших отсутствовали достоверные половые и росто-весовые различия, различия в вирусной нагрузке, исходном уровне АЛТ и сроках лечения: показателях, также рассматривающихся в качестве предикторов УВО. Вероятно, при большей величине выборки некоторые из них, например, вирусная нагрузка, сроки лечения могли бы выступить в этом качестве, что имеет место в обширных многоцентровых исследованиях.

БВО в качестве предиктора уделяют особое внимание. Данный предиктор повышает вероятность УВО у больных 1-м генотипом HCV до 87–89%. [15, 19] Лучший ответ на ПВТ лиц молодого возраста (по нашим данным, у больных моложе 40 лет) может быть связан с меньшей продолжительностью заболевания, следовательно, и стадией фиброза, и, возможно, силой иммунного ответа молодых пациентов.

Сравнение эффективности ПВТ в изученной когорте больных с показателями эффективности европейских исследователей, использующих аналогичный протокол ПВТ, выявило достоверно лучший результат по когорте в целом ( $p = 0,02$ ), при одинаковой эффективности ПВТ в группе больных 1-м генотипом HCV. Полученный результат обусловлен присутствием среди пациентов исключительно представителей европеоидной расы, лучше других отвечающих на ПВТ (12), отсутствием продвинутой стадии фиброза, приверженностью к лечению, соблюдением диеты, близкой к 5 столу, воздержанием от приема алкоголя, крайне низким процентом серьезных осложнений. Несомненно, использование в качестве предиктора УВО генотипов интерлейкина 28В, позволило бы заранее исключить из данного протокола часть больных, требующих тройной терапии с назначением ингибиторов протеаз HCV, тем самым сократив число потенциальных неответивших.

При сравнении эффективности двух режимов ПВТ: пегилированный интерферон альфа2а с рибавирином и комбинация интерферона альфа 2а с рибавирином (ПВТ1 с ПВТ2) были получены достоверные различия, особенно выраженные в целом по когорте ( $p = 0,002$ ) и в группе больных с 1-м генотипом ( $p = 0,004$ ), в меньшей степени при не 1-м генотипе HCV ( $p = 0,03$ ). Эти данные соответствуют общепринятым положениям зарубежных и российских исследований.

#### Заключение

Эффективность ПВТ по протоколу пегинтерферон альфа 2а 180 мкг/1 раз в нед. + рибавирин 800–1200мг/сут. (ПВТ1) у больных ХГС достоверно выше эффективности двухкомпонентной схемы ПВТ интерфероном альфа 2а 3 млн. ед. 3 раза в неделю + рибавирин 800–1200мг/сут. (ПВТ2). Протокол ПВТ1 является терапией 1-ой линии у всех больных ХГС, особенно при наличии 1 генотипа HCV. Применение схемы ПВТ2 с использованием т.н. коротких

интерферонов возможно только у больных с не 1 генотипом HCV .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатит С (Российский консенсус ) Москва, 26- 27 сентября 2000г. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень №3 (10), 2000.
2. Игнатова Т. М. Хронический гепатит С. Практическая гепатология. Пособие, Москва, 2004. С. 78- 95.
3. Ковалева Н.Б. Противовирусная терапия хронического гепатита С стандартным (Рофероном-А) и пегилированным (Пегасис) интерфероном альфа-2а в комбинации с рибавирином . Клиническая гепатология, 2009, 2, с. 12-14.
4. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин В.М. и др. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. С-Петербург, 2003, С 183.
5. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита. Москва, 2004. С. 717.
6. Серов Н.А., Егоров А.Г. Оценка эффективности стандартной двойной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. Сборник научных трудов сотрудников МУ ГКБ №40. Екатеринбург, 2005, с.60- 62
7. Серов Н.А., Подымова С.Д., Постникова Т.Н, Крохина Н. Б. и др. Морфологическое состояние печени больных хроническим гепатитом С при нормальном уровне активности аминотрансфераз. Росс. Журнал гастро., гепат, колопрокт. Т 9, 1999, №4, с. 45-47.
8. Шахгильдян И.В. Эпидемиологическая характеристика и профилактика парентеральных вирусных гепатитов. Практическая гепатология. Пособие, Москва, 2004. С. 18- 26.
9. Anonymous. Global surveillans and control of hepatitis C. Report of WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat 1999; 6:35-47.
10. Bacon B.R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36: S179 -184.
11. Conjeevaram H., Fried M., Jeffers L., et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. Gastroenterology 2006; 131: 470-477.
12. Dienstag J.L., McHutchison J.G.. American Gastroenterol. Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130: 225 -230.
13. Ferenci P., Fried M.V., Shiffman M.L., et al. Predicting sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa 2a (40KD) \ ribavirin. J. Hepatol 2005; 43: 425 -433.
14. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T., et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. Ann Intern Med. 2004; 140: 346-355.
15. Heathcote E.J., Siffman M.L., Cooksley W.G., et al. Peginterferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000; 343:1673 -1680.
16. Hui C.K., Monto A., Belaye T., et al. Outcomes of interferonalfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminase. Gut 2003; 52: 1644-1648.
17. Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H., et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa. N England J Med 2001; 345: 1452-1457.
18. Kaserer K., Fiedler R., Steindl P., et al. Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1998; 32: 454-461.
19. Marcellin P., Hadziyannis C.J., Berg T., et al. Virological response at 4 and 12 weeks predict high rates of sustained virological response in genotype 1 patients treated with peginterferon alfa 2a plus ribavirin. J Hepatol 2007; 46 Suppl 1:S231-S232.
20. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-1171.
21. Wong J.B., McQuillan G.M., McHutchison J.G., et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. Am J Public Health 2000; 90: 1562-1569.

## Serov N.A., Kovaleva N.B., Postnikova N.B., Krokhina N.B. THE TREATMENT OF THE CHRONIC HEPATITIS C: VARIANTS AND RESULTS

**Abstract.** The virus of the hepatitis C (HCV) is the leading reason of the liver virus diseases in Russia and the world and it is met not only among risky groups, but also in the population as a whole. The optimization of the treatment of HCV infection is actual. The combination peginterferons with ribavirin is considered now as the gold standard of the antiviral therapy (AVT) HCV infection. The aim of research was: 1 – studying of the efficiency AVT under the report – peginterferon alpha 2a 180 mkg once a week + ribavirin 800–1200mg a day (AVT 1) among the patients with chronic hepatitis C (95 persons, 43% – the 1st genotype, 57% not the 1st genotype HCV); 2 – comparison of the received results to the data of similar international research, 3 – comparative estimation of the efficiency AVT under report AVT1 with the efficiency before scheme AVT used by the authors (AVT 2) under the report interferon alpha 2a by 3 million unit 3 times a week + ribavirin 800–1200mg a day for the patients with chronic hepatitis C.

**Result:** the percent of the steady virologic answer (SVA) with using AVT 1 has made on a cohort as a whole 87% this is authentically above ( $p=0,02$ ) of the indicator SVA of similar European research (ER), among the patients with the 1st genotype HCV – 68% that corresponds to data ER, and among the patients with not the 1st genotype HCV – 96%. The comparison of the efficiency AVT1 and AVT2 has revealed the authentic advantages of the report AVT1 especially expressed on a cohort as a whole and in the group of the patients with the 1st genotype HCV.

The conclusion is drawn on expediency of using AVT1 as therapy of the first line for all patients chronic hepatitis C especially in the presence of the 1st genotype HCV. The application of the scheme AVT2 with using so-called short interferon is possible only for the patients not the 1st genotype HCV.

**Key words:** chronic hepatitis C; peginterferon alpha 2a with ribavirin; steady virologic answer.

Авторская справка  
Серов Николай Андреевич  
e-mail: nikserov50@mail.ru

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, Россия, Екатеринбург, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №4

Ковалева Нина Борисовна  
ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, Россия, Екатеринбург, к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ПП

Постникова Тамара Николаевна  
ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, Россия, Екатеринбург, профессор кафедры внутренних болезней №4

Крохина Наталья Борисовна  
e-mail: krokhina@e1.ru  
Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Россия, Екатеринбург, к.м.н., с.н.с.

Россия, 620086, Екатеринбург, Ясная 22 г, кв. 166, Серов Н.А.

Authors  
Serov N.A. , Ural State Medical Academy, Russia, Yekaterinburg  
Kovaleva N.B., Ural State Medical Academy, Russia, Yekaterinburg  
Postnikova T.N., Ural State Medical Academy, Russia, Yekaterinburg  
Krokhina N.B. , Institute of immunology and physiology Ural's branch of Russian Academy of Sciences.

Russia, 620086 Ekaterinburg, Yasnaya str. 22 g 166, Serov N.A.

Баранов А.В., Бочаров М.И., Роцевская И.М.  
**КОМПЕНСАТОРНАЯ РЕАКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА  
 НА КРАТКОВРЕМЕННУЮ НОРМОБАРИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ**

Лаборатория сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия;  
 Институт физической культуры и спорта УГТУ, Коми Республика, г. Ухта, Россия

**Резюме:** Проведено исследование сердечно-сосудистой системы мужчин-добровольцев при кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии. Установлены разные по степени выраженности компенсаторные реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на острую нормобарическую гипоксию у людей с разным типом резистентности. У людей с гиперреактивным и нормореактивными типами реакции острая гипоксия приводит к укорочению длительности реполяризации желудочков сердца.

**Ключевые слова:** острая нормобарическая гипоксия, адаптация, сердце.

**Введение**

Изучение реактивности организма человека при действии различных экстремальных воздействий является актуальным и связано с необходимостью решения теоретических и практических вопросов. Гипоксия является одним из основных биологически значимых факторов, с которым человек встречается на протяжении всей своей жизни [11]. Состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма, обеспечивающих доставку кислорода к органам и тканям человека, является определяющим фактором в различии между высоко- и низкостойчивыми к гипоксии людьми [4]. Индивидуальную оценку адаптации сердечно-сосудистой системы к условиям кратковременной гипоксии осуществляют по степени снижения насыщения гемоглобина крови кислородом и выделяют группы гиперреактивных, нормореактивных и гипореактивных людей [4].

Целью являлось изучение компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы у людей с разной толерантностью к воздействию кратковременной нормобарической гипоксической гипоксии.

**Методика**

В соответствии с нормами исследовательской этики все обследуемые, практически здоровые мужчины-добровольцы (n=40, в возрасте 24±6 лет), были заблаговременно проинформированы о характере и возможных неблагоприятных последствиях гипоксического воздействия и дали свое письменное согласие на участие в обследовании. Газовую гипоксическую смесь с 12,4±0,3% содержанием кислорода (ГГС-12) создавали при помощи модифицированного кислородного концентратора «Onyx PSA Oxygen Generator», (AIR Sep Corporation, США). Время экспозиции ГГС-12 составляло 14 минут. Уровень содержания кислорода во вдыхаемом воздухе контролировали с помощью газоанализатора («Goel 369» Greisinger Electronic, Германия). Непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и уровень насыщения гемоглобина крови кислородом (SaO<sub>2</sub>, %) с помощью пульсоксиметра «Nonin 8500», (Nonin Medical, Inc., США).

В положении обследуемого сидя производили регистрацию ЭКГ в отведениях от конечностей с помощью синхронной многоканальной установки [9] до (нормоксия) и в конце каждой 2-ой минуты гипоксического воздействия (ГВ). На каждой 3-й минуте функционального теста регистрировали артериальное давление (АД) на автоматическом тонометре «Omron MХ3» («ОМРОН КОРПОРЕЙШН», Япония). Рассчитывали показатели минутного объема кровообращения (МОК, л/мин), ударного объема (УО, мл) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС, дин\*с\*см<sup>-5</sup>).

Результаты приведены в виде средней арифметической ± стандартное отклонение (M±SD). Достоверность различий внутри группы при условиях «до-после» анализировали при помощи критерия Вилкоксона для связанных выборок, различия считали достоверными при p<0,05.

**Результаты исследования**

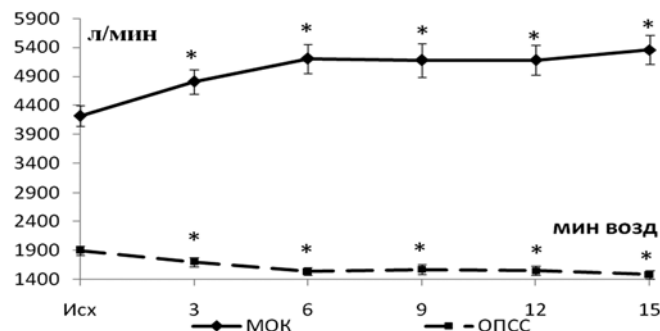
По степени снижения насыщения гемоглобина крови кислородом у обследованных людей выявлено три типа индивидуальных реакций в ответ на гипоксию. I группа (n=15) – люди с гиперреактивным типом реакции (падение SaO<sub>2</sub> от -23% O<sub>2</sub> и менее), II группа (n=12) – люди с нормореактивным типом реакции (падение SaO<sub>2</sub> от 16 до 22% O<sub>2</sub>) и III

группа (n=13) – люди с гипореактивным типом реакции (падение SaO<sub>2</sub> равно 15% O<sub>2</sub> и более). У людей всех типов реакции наряду со снижением SaO<sub>2</sub> происходит однонаправленное увеличение ЧСС (Табл. 1).

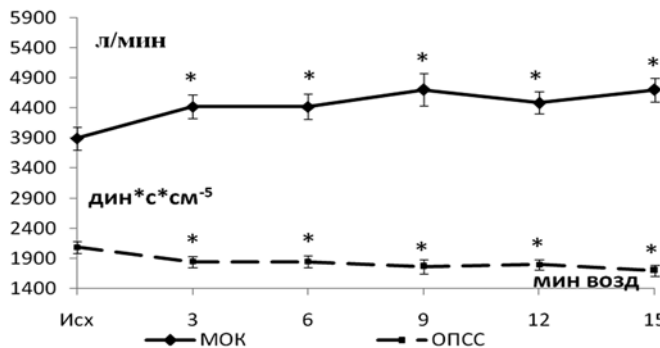
Таблица 1  
 Изменение частоты сердечных сокращений и сатурации крови при острой гипоксии у людей с разными типами резистентности

Типы реакции	Нормоксия		Гипоксия	
	ЧСС (уд/мин)	SaO <sub>2</sub> (%)	ЧСС (уд/мин)	SaO <sub>2</sub> (%)
Гиперреактивный (n=15)	71±3	98,7±0,2	88±3*	71,2±0,8*
Нормореактивный (n=12)	68±3	98,3±0,2	80±2*	79,2±0,4*
Гипореактивный (n=13)	67±2	98,4±0,2	71±2	89,1±0,9

У людей с гиперреактивным типом реакции к третьей минуте остро гипоксического воздействия МОК достоверно увеличивается и достигает своего максимального значения к концу воздействия. Достоверное снижение ОПСС отмечено на третьей минуте функциональной пробы с последующим снижением к концу ГВ (Рис. 1).



Примечание: \* – достоверно относительно исходного состояния (p<0,05)  
 Рис. 1. Минутный объем крови (МОК) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) у людей с гиперреактивным типом реакции до (исх.) и во время гипоксического воздействия.



Примечание: \* – достоверно относительно исходного состояния (p<0,05)  
 Рис. 2. Минутный объем крови (МОК) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) у людей с нормореактивным типом реакции до (исх.) и во время гипоксического воздействия.

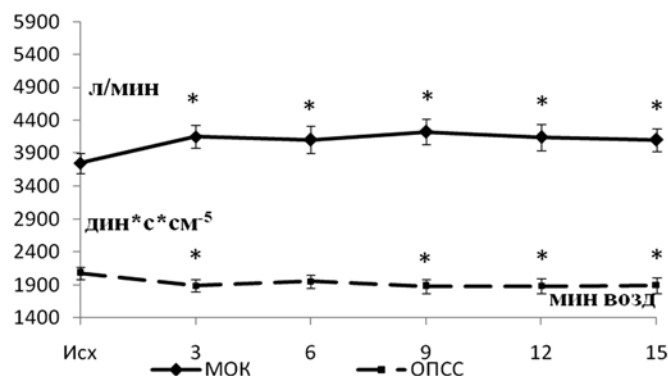
У людей с гиперреактивным типом реакции острая гипоксия приводит к существенному снижению амплитуды ТП на ЭКГ к 8 минуте воздействия до 0,15±0,05 мВ относительно исходного состояния

0,31±0,07 мВ (p<0,05). Достоверное укорочение длительности интервала Q-TП выявлено на 4 минуте (0,351±0,01с (p<0,05) относительно исходного значения (0,376±0,009с) с дальнейшим укорочением) до 6 минуты ГВ (0,342±0,01с (p<0,05), далее длительность интервала Q-TП не изменяется. Длительность интервала ST-TП достоверно уменьшается к 4 минуте воздействия до 0,258±0,01с с последующим укорочением до 10 минуты (0,250±0,01с (p<0,05) ГВ относительно исходного 0,294±0,01с (p<0,05).

У людей с нормореактивным типом реакции при гипоксическом воздействии МОК увеличивается, а ОПСС снижается к концу функциональной пробы (Рис. 2). Достоверные изменения относительно исходного состояния выявлены с 3 минуты ГВ (p<0,05).

У людей с нормореактивным типом реакции амплитуда зубца ТП достоверно (p<0,05) снижается к 8 минуте (от 0,29±0,03 мВ в исходном состоянии до 0,23±0,04 мВ) и далее к концу гипоксического воздействия не изменяется. К 14 минуте воздействия наблюдается достоверное укорочение интервала Q-TП до 0,365±0,01с (p<0,05) относительно исходного значения (0,39±0,01 с). Интервал ST-TП достоверно (p<0,05) укорачивается к 6 минуте воздействия (0,271±0,01с) относительно исходного значения (0,294±0,01с) и далее остается неизменным до конца ГВ.

У людей с гипореактивным типом реакции достоверное изменение МОК и ОПСС отмечено также на 3 минуте ГВ (Рис. 3), достоверных изменений амплитуды зубца ТП и длительности интервалов Q-TП и ST-TП на ЭКГП при ГВ не выявлено.



Примечание: \* – достоверно относительно исходного состояния (p<0,05)  
Рис. 3. Минутный объем крови (МОК) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) у людей с гипореактивным типом реакции до (исх.) и во время гипоксического воздействия

**Обсуждение результатов.** В период экстренной адаптации к гипоксии наиболее существенными приспособительными реакциями являются: повышение альвеолярной вентиляции, увеличение минутного объема крови, повышение скорости кровотока и его перераспределение в органах и тканях [3, 10].

При дыхании газовой гипоксической смесью с содержанием O<sub>2</sub> в 12–12,7%, отчетливо проявляются адаптационные сдвиги сердечно-сосудистой системы, характеризующиеся снижением периферического сопротивления сосудов, ростом ЧСС и увеличением МОК, направленные на поддержание системного АД. Эти изменения гемодинамики при гипоксическом воздействии, направленные на компенсаторный рост кровотока через органы, испытывающие гиперфункцию (сердце и легкие), обусловлены расширением сосудов в этих областях и сужением в других, прежде всего в коже и мышцах и являются одной из весьма важных приспособительных реакций к острой гипоксии [5]. Разделение индивидов по степени чувствительности к гипоксии дает больше возможности в индивидуальной оценке адаптации сердечной деятельности к гипоксическим условиям [4]. Мы разделили обследованных людей на три группы с разным типом реакции на ГВ. У всех обследованных нами людей выявлена схожая стратегия компенсаторных реакций гемодинамики, направленная на устранение дефицита кислорода в организме, возникшего в процессе дыхания газовой гипоксической смесью.

Наиболее выраженные гемодинамические сдвиги выявлены у обследованных людей с гиперреактивным типом реакции. С первых минут ГВ у них начинает снижаться ОПСС, достигая 22% к концу воздействия, что обусловлено гиперфункцией органов, высокочувствительных к гипоксии. Наряду со снижающимся ОПСС, начинает резко нарастать МОК, главным образом за счет прироста ЧСС на 25%, достигая максимума

увеличения (на 27%) к концу воздействия. Эти изменения являются признаками развития значительного напряжения гемодинамических компенсаторных реакций в ответ на ГВ [1].

У людей с нормореактивным типом реакции наблюдается менее выраженный рост МОК и ЧСС, который составил 21% и 18% к концу воздействия гипоксии соответственно. Наблюдается значительное снижение ОПСС на 19% к концу гипоксической пробы.

У людей с гипореактивным типом реакции при уменьшении насыщения крови кислородом в нормобарических условиях происходят минимальные изменения показателей системной гемодинамики. За счет увеличения ЧСС (на 12%) увеличивается МОК на 13% к концу гипоксического воздействия, а ОПСС снижается на 9% относительно исходных показателей.

Неодинаковые по степени выраженности гемодинамические компенсаторные реакции на острую гипоксию у обследованных людей связаны с индивидуальными особенностями резистентности организма гипоксическому воздействию. Повышенная гипоксическая резистентность организма людей гипореактивной группы обусловлена увеличением емкости крови [2], концентрации миоглобина в тканях [7]. Закономерное увеличение МОК, важнейшего показателя эффективности работы сердца, определяется учащением ЧСС [1]. В условиях недонасыщения крови кислородом происходит увеличение ЧСС, направленное на увеличение МОК, являющееся наиболее ранним и эффективным механизмом аварийной компенсации остро возросшей потребности клеток в кислороде [5].

Установлено, что при гипоксическом воздействии в период реполяризации желудочков сердца происходит элевация косо-восходящего сегмента S-TП, постепенно переходящего в положительный зубец ТП, амплитуда которого снижается по мере нарастающей гипоксии в организме у людей с гиперреактивным и нормореактивным типом реакции.

Кратковременная гипоксия вызывает электролитные изменения в клетках миокарда [12], снижается концентрация внутриклеточного АТФ, что влечет за собой нарушение структуры митохондрий и работы калий-натриевого насоса [8]. Влияя на клеточную мембрану и изменяя состояние ионных помп, острая гипоксия приводит к уменьшению концентрации ионов K<sup>+</sup> внутри клетки [12]. Угнетение метаболизма вызывает медленно развивающееся воздействие на мембрану, ускоряя калиевую проводимость, что приводит к постепенному укорочению потенциала действия и периода поздней реполяризации [6]. Острая нормобарическая гипоксия приводит к уменьшению длительности периода реполяризации желудочков сердца человека за счет конечной фазы реполяризации: от вершины ТП-волны до ее окончания.

#### Заключение

У людей с гиперреактивным типом реакции признаки развития значительного напряжения гемодинамических компенсаторных реакций выявлены на 3 минуте гипоксического воздействия. У людей с нормореактивным типом реакции гипоксическое воздействие вызвало усиление приспособительных реакций газотранспортных систем организма и активации систем поддержания гомеостаза менее выражено (с 3 минуты воздействия). У людей с гипореактивным типом реакции происходит незначительное напряжение механизмов кислородного обеспечения. Выявлено укорочение конечной фазы реполяризации желудочков сердца у людей с гиперреактивным и нормореактивным типами реакции и неизменность длительности реполяризации у людей с гипореактивным типом.

Полученные результаты указывают на то, что при проведении функциональных тестов с острой нормобарической гипоксией необходимо учитывать индивидуальную резистентность людей к недостатку кислорода и неравномерность изменения деполаризации желудочков сердца.

*Исследования выполнены при поддержке Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» №21.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина, 1986. 272 с.
2. Адаптация, патогенез, клиника / Под ред. Ю.Л. Шевченко СПб.: Изд-во Элби, 2000. 384 с.
3. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологическое значение. М.: Изд-во АН СССР, 1960. 216с.
4. Березовский В.А., Бойко К.А., Клименко К.С., Левченко М.Н., Назаренко А.И., Шимицкая Н.М. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. Киев: Наукова думка, 1978. 214 с.



5. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука, 1977. 315 с.

6. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток. // Физиология и патологическая физиология сердца / Под ред. Сперелакиса: в 2 т. М.: Медицина, 1988. Т. 2. С. 253-255.

7. Озолин Е.С. Использование гипербарической оксигенации и нормобарической гипоксии в подготовке спортсменов. // Теория и практика Физической Культуры. 2005. №1. С. 18-22.

8. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Ред. Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. М.: «Истоки», 2004. 590 с.

9. Рошевский М.П., Шмаков Д.Н., Рошевская И.М., Плосков А.В., Камбалов М.Ю., Витязев В.А., Артеева Н.В., Карпенко В.А. Многоканальная система для синхронной регистрации электрического поля сердца // Тез. докл. XVIII Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Казань. 2001. С.418.

10. Судаков К.В. Основы физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1983. 272 с.

11. Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих / отв. ред. А.И. Григорьев. М.: Наука, 2007. 493 с.

12. Хитров Н.К., Пауков В.С. Адаптация сердца к гипоксии. М.: Медицина, 1991. 240 с.

*Baranov A.V., Bocharov M.I.,  
Roshchevskaya I.M.*

## THE COMPENSATORY REACTION OF THE HUMAN CARDIOVASCULAR SYSTEM TO ACUTE NORMOBARIC HYPOXIA

**Abstract.** The research of the cardiovascular system of men-volunteers under short-term normobaric hypoxia has been carried out. Three types of the men's reaction are revealed. Compensatory reactions of the cardiovascular

system of a different degree of intensity in response to acute hypoxia are defined in humans with a different type of resistance. Acute hypoxia leads to the shortening of the period of ventricular repolarization in humans with hyperreactive and normoreactive types of reaction.

**Key words:** acute hypoxia, adaptation, heart.

Авторская справка

Баранов Александр Викторович

Лаборатория сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

Рошевская Ирина Михайловна

Лаборатория сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

Бочаров Михаил Иванович

Институт Физической культуры и спорта УГТУ, г.Ухта

Россия, 167982 Коми Республика, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, 24  
e-mail: allbar@list.ru

Auth ors

Baranov Alexander V.

Laboratory of Comparative Cardiology, Komi Science Centre, Urals Branch, Russian Academy of Sciences

Roshchevskaya Irina M.

Laboratory of Comparative Cardiology, Komi Science Centre, Urals Branch, Russian Academy of Sciences.

Bocharov Michael I.

Institute of Physical Training and Sport of Ukhta State Technical University (USTU), Ukhta

Kommunisticheskaya, 24, 167982, Syktyvkar, Komi Republic, Russia.

e-mail: allbar@list.ru

УДК 616.31.-009.613

*Бузова Е.В., Ронь Г.И., Осягина В.А., Белоконова Н.А.*  
**РОЛЬ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В ПРОЦЕССАХ ДЕ- И РЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ  
ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА У ПАЦИЕНТОВ  
С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В АНАМНЕЗЕ**

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Целью работы являлась оценка процессов де- и реминерализации зубов в зависимости от срока после проведения лучевой терапии опухолей челюстно-лицевой области. Результаты клинического исследования следующие: после проведения лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области в срок 3 и 6 месяцев наблюдается снижение количества и повышение кислотности ротовой жидкости, что создает условия для развития кариесогенной ситуации в полости рта; увеличение кислоторастворимости эмали по кальцию на 17,78% за период с 3 до 6 месяцев после ЛТ ЧЛЮ, что подтверждает дефицит кальция в апатитах эмали и активный процесс деминерализации эмали.

**Ключевые слова:** слюна, реминерализация, твердые ткани зуба, лучевая терапия.

Лучевая терапия широко применяется при лечении злокачественных опухолей челюстно-лицевой области [5, 6, 7, 9]. Современные протоколы лучевого лечения направлены на снижение ранних и поздних лучевых реакций и защиту нормальных тканей. Однако повреждающее действие ионизирующего излучения на ткани и органы полости рта исключить полностью не удается [5, 6]. Одним из побочных эффектов проводимого лечения является лучевой кариес, относящийся к лучевым повреждениям [1, 2, 3, 6, 7].

В полости рта на фоне проведения лучевой терапии челюстно-лицевой области создается кариесогенная ситуация за счет развития радиоиндуцированной ксеростомии, нарушения микрофлоры полости рта (доминирование кариесогенных микроорганизмов *Streptococcus mutans* и лактобактерий), затруднения гигиены полости рта, снижения

самоочищения ротовой полости и общего снижения иммунитета [2, 3, 9]. Несмотря на большое количество исследований по этиологии радиоиндуцированного кариеса, до сих пор имеются противоречия в мнениях о первопричинности его возникновения: прямое воздействие радиации или длительное опосредованное воздействие неблагоприятных факторов, возникающих в полости рта после облучения, основным из которых является радиоиндуцированная ксеростомия [5, 6, 7]. Значительная ксеростомия встречается практически в 100% случаев после проведенного лечения, причем интенсивность ее прогрессивно нарастает в первые 6 месяцев после лечения, в дальнейшем происходит частичное восстановление саливации [5, 6]. В литературе описаны качественные изменения слюны у данной группы пациентов: снижение амилазной активности, буферной емкости и водородного показателя, а также изменение ее электролитного состава по кальцию, фосфату и калию [6].

В настоящее время при прогнозировании интенсивности кариеса применяются методики оценки проницаемости эмали, которые косвенно свидетельствуют о ее растворимости [8,10]. В основе минерализующей функции слюны лежат механизмы, препятствующие выходу из эмали составляющих ее компонентов и способствующие поступлению таких компонентов из ротовой жидкости в эмаль. Устойчивость системы обеспечивает равновесие процессов растворения кристаллов гидроксиапатита эмали и их образования [2,4,8]. Имеются сведения об отсутствии изменений растворимости эмали интактных зубов, подвергнутых прямому повреждающему действию ионизирующего излучения в эксперименте [6]. В литературе нами не обнаружено данных о растворимости эмали зубов у пациентов после проведения лучевой те-

рапии *in vivo*. Изучение процессов растворения эмали зубов методом прижизненной кислотной биопсии эмали позволит определить влияние ионизирующего излучения и радиоиндуцированной ксеростомии на устойчивость гидроксиапатита эмали, что может быть использовано для оптимизации методов профилактики и лечения лучевого кариеса.

**Цель исследования:** оценить процессы де- и реминерализации зубов в зависимости от срока после проведения лучевой терапии челюстно-лицевой области.

#### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе кафедры общей химии УГМА совместно с терапевтическим отделением №1 МСП УГМА, радиологическими отделениями №1, 3, 4 ГБУЗ СООД (Свердловский областной онкологический диспансер).

Критерии включения пациентов в группу исследования: возраст до 65 лет; наличие зубов в полости рта; проживание в г. Екатеринбург; проведение лучевой терапии на аппарате АГАТ-Р-1 расщепленным курсом (классическое фракционирование), разовая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 7 Гр с расстоянием 75 см до источника питания; локализация процесса: губа, дно полости рта, слизистой оболочки полости рта, слюнные железы, верхней челюсти.

За период с марта 2009 по ноябрь 2010 г. обследовано 24 человека, из них мужчин – 16 (66,7%), женщин – 8 (33,3%). Возраст пациентов колебался от 25 до 62 лет, средний возраст обследуемой группы – 53 года. По локализации основного заболевания пациенты были разделены на группы: рак языка – у 8 пациентов (33,3%); рак дна полости рта – у 5 (20,8%); рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти – у 3 (12,5%); аденокарцинома слюнной железы – у 1 (4,2%); рак ротоглотки – 3 (12,5%), рак верхней челюсти – 4 (16,7%). Выбор пациентов с определенными локализациями процесса обусловлен данными предлучевого дозиметрического расчета, согласно которому доза ионизирующего излучения зубов составляла не менее 50 Гр.

Наблюдение пациентов осуществлялось через 3 и 6 месяца после завершения курса лучевой терапии и включало pH-метрию ротовой жидкости и сиалометрию. Определение pH ротовой жидкости проводилось с использованием индикаторных полосок Merck (диапазон чувствительности pH 4.0-7.0;). Объем нестимулированной ротовой жидкости (мл) измеряли после сплевывания больным в градуированную пробирку в течение 10 мин утром натощак между 9 и 10 часами.

Отбор проб для определения концентрации Са и Р в биоптатах эмали осуществляли по методу В.К. Леонтьева, В.А. Дистеля (прижизненная кислотная биопсия эмали) [10]. Методика биопсии: на зуб, предварительно очищенный 3% раствором перекиси водорода, наносили дозирующей микропипеткой каплю соляно-кислого буферного раствора с pH=0,37 постоянного объема в «окно» диаметром 5 мм в липкой полиэтиленовой пленке, наклеенной на зуб. По истечении 30 сек из нанесенной капли отбирали раствор. Полученную пробу помещали в пробирку, в которую добавляли 1 мл дистиллированной воды, настаивали в течение 2 суток, после чего исследовали содержание ионов кальция и фосфора [10].

Определение содержания ионов кальция (ммоль/л) в биоптатах эмали проводили потенциометрическим методом, с использованием ионселективного электрода (рабочий диапазон электрода – 10<sup>-5</sup>-10<sup>-1</sup> ммоль/л) [1]. Определение содержания концентрации фосфора (ммоль/л) в биоптатах эмали проводили по методу Больша и Льюка в модификации В.Д. Конвай и В.К. Леонтьева. Измерение оптической плотности растворов проводили на спектрофотометре «Leki», в кюветках с длиной оптического пути 50 мм при длине волны 220 нм [10].

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 6 для Windows. Оценка статистической достоверности проводилась методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента. За достоверные различия принимались значения P≤0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Таблица 1

Уровень кальция и фосфора в биоптатах эмали и ротовой жидкости у пациентов с лучевой терапией челюстно-лицевой области (ЛТ ЧЛО) в анамнезе

Показатель	Через 3 месяца после ЛТ ЧЛО	Через 6 месяцев после ЛТ ЧЛО
Са, мг/л	2,25±0,16	2,65±0,28
Р, мг/л	3,27±0,24	3,18±0,21
Са/Р	0,69±0,12	0,83±0,09
pH (усл.ед)	5,84±0,23	5,72±0,16
Данные сиалометрии (мл)	2,91±0,32	1,84±0,31

По данным сиалометрии отмечается снижение количества ротовой жидкости по сравнению с нормой для данной возрастной группы 4,1 мл [8, 9]. Средний показатель составил 2,91±0,32 мл через 3 месяца после лечения и 1,84±0,31мл через 6 месяцев. Оценка данных pH-метрии ротовой жидкости показала наличие сдвига её реакции в кислую сторону. Среднее значение этого показателя составило через 3 месяца после ЛТ ЧЛО 5,84±0,23, а через 6 месяцев – 5,72±0,16 при норме 7,21±0,06 [8, 9].

Согласно результатам клинических исследований максимальное снижение уровня саливации наблюдается в срок 6 месяцев после ЛТ ЧЛО [2]. В нашем исследовании наблюдается прогрессивное снижение уровня слюноотделения за период с 3 до 6 месяцев в 1,5 раза, что согласуется с литературными данными. Радиационно-индуцированная ксеростомия, возникающая в период проведения лучевого лечения, сохраняется у 55,9% больных в течение длительного времени (от одного года до двух с половиной лет и более) [9]. Восстановление саливации происходит за счет аппарата слизистых ацинусов, но не достигает уровня до облучения. Серозные ацинусы чувствительны к ионизирующему излучению, поэтому его дегенерация наблюдается после однократного облучения слюнных желез, что сказывается на количестве и качественном составе слюны [5, 6]. Снижение количества и повышение кислотности ротовой жидкости создают условия для развития кариесогенной ситуации в ротовой полости.

По данным метода прижизненной кислотной биопсии эмали лиц с ЛТ ЧЛО в анамнезе, средняя величина выхода общего кальция в биоптаты была равна в срок 3 месяца после проведения лечения 2,25±0,16 мг/л, а общего фосфата – 3,27±0,24мг/л. Величина выхода общего макроэлементов из эмали в биоптаты в срок 6 месяцев после лучевой терапии составила для общего кальция 2,65±0,28, для общего фосфата – 3,17±0,21.

Проведение ЛТ ЧЛО явилось негативным фактором для жизнедеятельности эмали, что проявляется в увеличении скорости кислоторастворимости эмали по кальцию в 1,2 раза или на 17,78% за период с 3 до 6 месяцев после ЛТ ЧЛО. Увеличение выхода кальция в биоптаты с течением времени после ЛТ отражает процесс деминерализации эмали, сопровождающийся вымыванием кальция и изоморфно входящих в его позиции катионов из структуры апатита. Выявленная корреляция характеризует увеличение доли вакансий в позициях кальция в структуре апатита эмали, т.е. степени его дефектности, по мере нарастания кариесогенной ситуации.

Величина выхода общего фосфата из эмали в биоптаты после ЛТ ЧЛО не претерпела существенных изменений, снизилась в срок с 3 до 6 месяцев на 2,83%. Это может быть связано с особенностями взаимодействия ионов внутри кристаллов – ионообмен кальция идет интенсивнее, чем фосфат-иона [8, 10]. В результате при растворении апатитов эмали соединения кальция более лабильны, чем соединения фосфора.

О том, как сильно исследуемые апатиты эмали отличаются от стехиометрического гидроксилата с идеальной формулой Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>OH, принято судить по значению отношения атомных количеств Са/Р. Чем больше дефицит кальция, тем больше оно уменьшается по сравнению со значением 1.67, характерным для идеального состава. Са/Р-коэффициент используется как критерий кариесрезистентности твердых тканей зубов [10].

Результаты проведенного исследования показали, что усредненные значения Са/Р-коэффициента в эмали в срок 3 и 6 месяцев после ЛТ меньше 1.67, и составляют 0,69±0,12 и 0,83±0,09 соответственно, что подтверждает дефицит кальция в апатитах эмали и активный процесс деминерализации эмали, обусловленный снижением pH слюны. Согласно литературным данным, раствор гидроксиапатита остается перенасыщенным при pH, равном 6,2, при снижении водородного показателя происходит сдвиг равновесия в процессах ре- и деминерализации в сторону последнего [2, 4, 9].

Состав кислотного биоптата не отражает истинный состав самой эмали зуба, а лишь характеризует ее свойство растворимости с преимущественным выходом кальция в раствор, и истинное значение Са/Р коэффициента целесообразно рассчитывать по абсолютным величинам содержания Са и Р в эмали [10]. Учитывая относительное постоянство количественного содержания общего фосфата в данном исследовании, значения Са/Р коэффициента в срок 3 и 6 месяцев после ЛТ ЧЛО наглядно свидетельствуют о повышении проницаемости эмали зубов, что указывает на снижение компенсаторных механизмов реминерализации твердых тканей зуба. Слюна выступает в роли деминерализующей жидкости, что отражается в особенностях клинического течения лучевого кариеса: нетипичная локализация в иммунных зонах, быстрое и безболезненное течение, системность поражения [1, 2, 3, 6, 7].

Таким образом, полученные результаты изменений обменных процессов в эмали зуба в различные сроки после воздействия ионизирующего излучения дают возможность в более короткие сроки нормализовать

минеральный обмен в эмали после ЛТ ЧЛО, тем самым повысить микро-твердость и механическую резистентность эмали в постлучевой период, что в дальнейшем снижает риск развития рецидивного кариозного процесса и его осложнений и приводит к увеличению срока службы реставраций. На основе проведенного междисциплинарного исследования могут быть сформулированы и обоснованы новые подходы, направленные на повышение эффективности профилактики и лечения лучевого кариеса.

#### Выводы:

1. После проведения лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области в срок 3 и 6 месяцев наблюдается снижение количества и повышение кислотности ротовой жидкости, что создает условия для развития кариесогенной ситуации в полости рта.

2. Увеличение кислоторастворимости эмали по кальцию на 17,78% за период с 3 до 6 месяцев после ЛТ ЧЛО, что подтверждает дефицит кальция в апатитах эмали и активный процесс деминерализации эмали, обусловленный снижением pH слюны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chai W.L. Managing complications of radiation therapy in head and neck cancer patients: Part II. Management of radiation-induced caries [Text] / Chai W.L., Ngeow W.C., Ramli R. // Singapore Dent J. – 2006. – 28 (1). – P. 4-6.

2. Chambers M.S. Clinical evaluation of the intraoral fluoride releasing system in radiation-induced xerostomic subjects. Part 2: Phase I study. [Text] / Chambers M.S., Fleming T.J., Toth B.B., Lemon J.C., Craven T.E., Bouwsma O.J., Garden A.S., Espeland M.A., Keene H.J., Martin J.W., Sipos T. // Oral Oncol. 2007 Jan; 43(1):98-105.

3. Craddock H. L. Treatment and maintenance of a dentate patient with 'radiation caries' [Text] / Craddock H. L. // Dent Update. – 2006. – 33(8). – P. 462-464, 467-68.

4. Kielbassa A.M. Effect of demineralization and mineralization on microhardness of irradiated dentin. [Text] / Kielbassa A.M., Munz I., Bruggmoser G. // J. Clin. Dent. – 2002. – 13(3). – P.104-110.

5. Redman R.S. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development [Text] / R.S. Redman / Biotech Histochem. - 2008. - June. - 83(3): 103-130.

6. Silva A.R. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study. [Text] / Alves FA, Berger SB, Giannini M, Goes MF, Lopes MA. // Support Care Cancer. 2009. - 17.

7. Vissink A. Oral sequelae of head and neck radiotherapy [Text] / Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. // Crit Rev Oral Biol Med. – 2003. – 14(3). – P.199-212.

8. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слона. [Текст] / А.Б. Денисов // М.: Издательство РАМН. – 2003. -132с.

9. Гетьман А.Д., Клинико-лабораторная характеристика состояния слюнных желез и органов полости рта у больных, получавших лучевое лечение по поводу злокачественных опухолей головы и шеи [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: защищена 00.00.00: утв. 00.00.00 / Гетьман А.Д. – Екатеринбург, 2006. – 32 с.

10. Леонтьев В.К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии [Текст] / В.К. Леонтьев, Ю.А. Петрович // Омск. – 1976. -95с.

Buzova E.V., Ron G.I., Osyagina V.A.,  
Belokonova N.A.

## THE ROLE OF ORAL FLUID IN THE PROCESS OF DE-AND REMINERALIZATION OF DENTAL HARD TISSUES IN PATIENTS WITH RADIATION THERAPY OF MAXILLO-FACIAL REGION IN HISTORY

**Abstract.** The aim of the work was to evaluate the process of de-and remineralization of teeth depending on the period after the radiation therapy of tumors of the maxillofacial region. Results of clinical research are as follows: after radiotherapy for malignant neoplasms of the maxillofacial region in a period of 3 and 6 months, a decrease in the quantity and acidity of the oral fluid, which creates conditions for the development of cariogenic situation in the oral cavity; increase enamel solubility in acid calcium 17.78% for the period from 3 to 6 months after RT Chlo, which confirms the lack of calcium apatites in enamel, and an active process of demineralization of enamel.

**Key words:** saliva, remineralization, dental hard tissue, radiotherapy.

Авторская справка  
Бузова Екатерина Вадимовна  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ; очный аспирант кафедры терапевтической стоматологии

Ронь Галина Ивановна  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ; д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии

Белоконова Надежда Анатольевна  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ; д.т.н., доцент кафедры общей химии

Осягина Валентина Артемовна  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ; к.х.н., зав. лабораторией кафедры общей химии

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Шевченко 21 кв 12  
e-mail: funtigero@yandex.ru;

Authors  
Buzova Ekaterina V.  
Ron Galina I.  
Belokonova Nadezgd A.  
Osyagina Valentina A.

Ural State Medical Academy  
Russia, 620075, Ekaterinburg, street Shevchenko 21 кв 12.  
e-mail: funtigero@yandex.ru

УДК 612.176.4:612.216.2

## Мазур М.В., Шорохов Ю.В., Роцевский М.П., Роцевская И.М КАРДИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ПЕРИОД РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ОККЛЮЗИИ И РЕПЕРФУЗИИ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Коми научный центр УрО РАН, Лаборатория сравнительной кардиологии, г. Сыктывкар, Россия;

Сыктывкарский медицинский колледж им. И.П. Морозова, г. Сыктывкар, Россия

**Резюме.** Проведено исследование временных и амплитудных характеристик кардиоэлектрического поля на поверхности тела крыс при окклюзии и последующей реперфузии левой коронарной артерии. Кардиоэлектрические потенциалы регистрировали до и на фоне окклюзии и реперфузии коронарной артерии методом синхронной многоканальной электрокардиографии. На фоне окклюзии коронарной артерии выявлено значительное увеличение длительности реполяризации желудочков за счет увеличения ее конечного периода, увеличение амплитуды положительного и отрицательного экстремумов в течение всего периода реполяризации желудочков. При реперфузии артерии происходит дальнейшее увеличение длительности реполяризации желудочков за счет удлинения начальной и конечной фаз реполя-

ризации и снижение амплитуды положительного экстремума в начальную фазу реполяризации.

**Ключевые слова:** кардиоэлектрическое поле; окклюзия; реперфузия, крыса, реполяризация желудочков.

#### Введение

Повреждение миокарда при окклюзии коронарной артерии приводит к нарушению кровоснабжения сердца и может быть причиной инфаркта [1]. Реперфузия инфарктзависимой коронарной артерии является общепринятым методом снижения тканевого повреждения миокарда [2] и уменьшения зоны некроза [3]. При постишемической реперфузии кардиомиоциты испытывают оксидативный стресс [5], про-

исходит оглушение миокарда, проявляющееся в дисфункции левого желудочка сердца [4]. Для ранней неинвазивной диагностики ишемии и оценки восстановления функции миокарда используется электрокардиография. Однако более точную информацию о локализации, площади и глубине поражения, функциональном состоянии ишемизированного миокарда позволяет получать анализ электрического поля сердца на поверхности грудной клетки [9, 10].

#### Материалы и методы

Электрическую активность желудочков сердца исследовали у самцов крыс линии Вистар (n=20). У наркотизированных уретаном (1,2 г/кг, в/м) животных проводили 15-минутную окклюзию и 60-минутную реперфузию левой передней нисходящей коронарной артерии.

Кардиоэлектрические потенциалы регистрировали методом синхронной многоканальной электрокардиотопографии от 64 подкожных электродов, распределённых равномерно по поверхности грудной клетки животных до, на фоне окклюзии и при реперфузии. Синхронно с потенциалами кардиоэлектрического поля на поверхности тела регистрировали ЭКГ в отведениях от конечностей.

Анализ временных и амплитудных характеристик электрического поля сердца проводили по эквипотенциальным моментным картам. Для оценки временных характеристик кардиоэлектрического поля в период реполяризации желудочков нами было выделено три момента времени: начала формирования кардиоэлектрического поля (Тb); достижения положительным и отрицательным экстремумами своих максимальных значений (T peak); окончания реполяризации желудочков (T end).

Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. Достоверными принимали значения с критерием Вилкоксона для двух зависимых выборок (p<0,05).

#### Результаты

В исходном состоянии у наркотизированных животных ЧСС составляла 334±55 уд/мин, на фоне окклюзии 308,5±70 уд/мин, на 60 мин реперфузии наблюдали достоверное снижение ЧСС до 270,71±59 уд/мин (p<0,05).

На фоне окклюзии коронарной артерии происходит достоверное увеличение, по сравнению с исходным состоянием, длительности QT<sub>п</sub> интервала от 80,63±6,8 мс до 91,26±12,25 мс, периода ST<sub>п</sub> с 62,6±7,1 мс до 72,8±11,7 мс (p<0,05). На фоне 60 мин реперфузии длительность QT<sub>п</sub> достоверно увеличивается до 102,3±11,18 мс, ST<sub>п</sub> – до 83,2±10 мс (p<0,05). Показано достоверное увеличение амплитуды T<sub>п</sub> от 0,19±0,04 мВ в исходном состоянии, до 0,25±0,08 мВ при окклюзии (p<0,05). При реперфузии коронарной артерии амплитуда зубца T<sub>п</sub> уменьшалась незначительно до 0,22±0,07 мВ.

На фоне окклюзии коронарной артерии наблюдали (Табл. 1) достоверное увеличение времени Tend и длительности реполяризации (Тb-Tend) за счет увеличения конечного периода (Tpeak-Tend).

Таблица 1

Временные параметры электрического поля сердца на поверхности тела крыс до, на фоне окклюзии и при реперфузии коронарной артерии

Параметры	До окклюзии	На фоне окклюзии	60 мин реперфузии
Tb	9,61 ± 1,88 мс	8,9 ± 2,2 мс	8,85 ± 2 мс
Tpeak	22,6 ± 3,10 мс	22,3 ± 3,5 мс	24,04 ± 3,6†‡
Tend	67,6 ± 9,3 мс	72,9 ± 6,6 мс*	83,52 ± 10 мс†‡
Tb-Tpeak	13,0 ± 3,1 мс	13,4 ± 4,4 мс	15,5 ± 5 мс†
Tpeak-Tend	44,9 ± 8,4 мс	50,5 ± 5,8 мс*	59,5 ± 11 мс†‡
Tb-Tend	57,9 ± 9,2 мс	63,9 ± 6,9 мс*	74,6 ± 10,7†‡

Примечание:

\* – значения до и на фоне окклюзии достоверно отличаются (p<0,05)

† – значения до окклюзии и на 60 мин реперфузии достоверно отличаются (p<0,05)

‡ – значения на фоне окклюзии и на 60 мин реперфузии достоверно отличаются (p<0,05)

На фоне 60-минутной реперфузии постишемической коронарной артерии происходило достоверное увеличение, по сравнению с таковыми на фоне окклюзии, времени Tpeak и Tend, что приводит к увеличению длительностей и начальной (Тb-Tpeak), и конечной фаз (Tpeak-Tend) реполяризации желудочков.

Амплитуда положительного экстремума электрического поля сердца после окклюзии коронарной артерии достоверно увеличивается (p<0,05) в течение всей реполяризации желудочков (период Tb-Tend), после 60-минутной реперфузии наблюдается достоверное (p<0,05)

снижение положительного экстремума в начальный период реполяризации (Тb-Tpeak).

На фоне окклюзии, по сравнению с исходным состоянием, выявлено достоверное (p<0,05) увеличение величины отрицательного экстремума в течение всего периода реполяризации желудочков сердца (Тb-Tend). Амплитуда отрицательного экстремума кардиоэлектрического поля в период реполяризации желудочков сердца при реперфузии коронарной артерии достоверно не изменялась.

#### Обсуждение

Острая экспериментальная окклюзия коронарной артерии и её постишемическая реперфузия вызывает изменение временных и амплитудных характеристик электрического поля сердца на поверхности тела животных в период реполяризации желудочков.

Изменения амплитуды и длительности ST-T<sub>п</sub> сегмента происходят при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда, однако выявление элевации и депрессии сегмента ST-T<sub>п</sub> недостаточно для диагностики острого инфаркта миокарда и оценки успешности постишемического восстановления коронарного кровотока при реперфузионной терапии [1].

Уменьшение поступления кислорода вызывает нарушение функции ферментного комплекса дыхательной цепи митохондрий и угнетение синтеза АТФ, ацидоз кардиомиоцитов. Восстановление коронарного кровотока после кратковременного эпизода ишемии приводит к оглушению миокарда [8]. В период острой ишемии происходит увеличение длительности потенциала действия миокардиальных клеток, вызванное метаболическими изменениями в кардиомиоцитах [11], что приводит к удлинению конечной фазы реполяризации желудочков на фоне окклюзии, дальнейшему увеличению длительности конечной и удлинению начальной фазы реполяризации желудочков сердца при последующей реперфузии.

Анализ амплитудных характеристик кардиоэлектрического поля сердца показал увеличение положительного и отрицательного экстремумов при окклюзии коронарной артерии. При реперфузии коронарной артерии снижение положительного экстремума электрического поля сердца происходит на восходящей фазе ТП-волны в период Tb-Tpeak.

Таким образом, острая экспериментальная ишемия миокарда у крыс приводит к увеличению длительности реполяризации желудочков за счет конечного периода реполяризации, последующая реперфузия артерии – к дальнейшему увеличению длительности реполяризации желудочков за счет начальной и конечной фаз. Окклюзия коронарной артерии вызывает увеличение амплитуд положительного и отрицательного экстремумов электрического поля сердца в начальную и конечную фазу реполяризации желудочков, реперфузия - уменьшение положительного экстремума в начальную фазу реполяризации желудочков.

*Исследования поддержаны программой Президиума РАН «Фундаментальные Науки – Медицине» №21, инновационным проектом УрО РАН для молодых ученых и аспирантов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. Universal Definition of Myocardial Infarction // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 2634-2653.
2. Lloydet H. Michael, Christie M. Ballantine, Justin P. Zacharian et al. myocardial infarction and remodeling in mice: effect of reperfusion // Am. J. Physiol. 1999. Vol.277. P. 660-668
3. David A. Saint the role of the persistent Na current during cardiac ischemia and hypoxia // J. of Cardiovasc. Electrophysiology. 2006. Vol. 17. №5. P. 96-103.
4. Бокерия Л.А., Работников В.С., Бузиашвили Ю.И. и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика лечения). – М.: Изво НИЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. 2001. 195 с.
5. Yunzeng Z., Weidong Z., Masaya S., Qin Y., Akazava H., Toko H., muzukami M. Takeda N., Minamino T., Takano H., Nagai T., Nakai A., Komuro I. Heat shock transcription factor 1 protects cardiomyocytes from ischemia reperfusion injury // Circulation. 2003. Vol. 108 P. 3024-3030
6. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Украинский медицинский журнал. №3. Том 23. 2001. с. 5 - 11.
7. Horacek B. Milan, Wagner Galen S. Electrocardiographic ST-segment changes during acute myocardial ischemia // Cardiac Electrophysiology review. 2002. Vol. 6. P. 196-203.
8. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // N. Engl. J.

Med. 2007. Vol. 357. P. 1121-1135.

9. Mirvis DM Current status of body surface electrocardiographic mapping // Circulation. 1987. Vol. 75. P. 684-688.

10. Рощевская И.М. Кардиоэлектрическое поле теплокровных животных и человека. С-Пб.: Наука, 2008. 250 с.

11. Haarmark C., Hansen P.R., Vedel-Larsen E., Pedersen S.H., Graff C., Andersen M.P., Toft E., Wang F., Struijk J.J., Kanters J. K. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction // Journal of Electrocardiology. 2009. Vol. 42. P. 555-560

*Mazur M.V., Shorohov Y.V., Roshchevsky M.P.,  
Roshchevskaya I.M.*

## CARDIOELECTRIC FIELD DURING VENTRICULAR REPOLARIZATION UNDER OCCLUSION AND REPERFUSION OF THE LEFT CORONARY ARTERY DESCENDING IN WISTAR RATS

**Abstract.** The work is devoted to research of temporal and amplitude characteristics of cardioelectric field on the surface of rats' body at occlusion and the subsequent reperfusion of the left coronary artery. Cardioelectric potentials were registered before and against the occlusion and reperfusion by the method of synchronous multichannel electrocardiography. At occlusion of coronary artery considerable increase of duration of ventricular repolarization at the expense of increase in its final period is revealed. At reperfusion of the artery the increase in duration of ventricular repolarization occurs at the expense of lengthening of initial and final phases of repolarization. At occlusion of the coronary artery the amplitudes of positive and negative extrema increase during all period of repolarization of ventricles, at reperfusion the decrease in amplitude of a positive extremum occurs in the initial phase of repolarization.

**Key words:** cardioelectric field, occlusion, reperfusion, rat, ventricle

repolariation.

Авторская справка

Мазур Мария Владимировна

Лаборатория сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН

Шорохов Юрий Васильевич

Сыктывкарский медицинский колледж им. И.П.Морозова

Рощевский Михаил Павлович

Лаборатория сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН

Рощевская Ирина Михайловна

Лаборатория сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН

167982 Коми Республика, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, 24  
e-mail: compcard@mail.ru

Authors

Mazur Maria V.

Laboratory of Comparative Cardiology, Komi Science Centre, Ural Branch, Russian Academy of Sciences

Shorohov Yuriy V.

Syktывkar Medical College named after Morosov I.P.

Roshchevsky Mikchail P.

Laboratory of Comparative Cardiology, Komi Science Centre, Ural Branch, Russian Academy of Sciences

Roshchevskaya Irina M.

Laboratory of Comparative Cardiology, Komi Science Centre, Ural Branch, Russian Academy of Sciences

Kommunisticheskaya, 24, 167982, Syktывkar, Komi Republic, Russia.

e-mail: compcard@mail.ru

УДК 613.96 + 614.72

*Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Варламова Н.Г., Вахнина Н.А., Канева А.М., Кочан Т.И., Марков А.Л.,  
Паршукова О.И., Потолицына Н.Н., Шадрин В.Д.*

## ВЛИЯНИЕ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА ОРГАНИЗМ ПОДРОСТКОВ

Учреждение Российской академии наук Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН,  
г. Сыктывкар, Россия

**Резюме.** Проведены комплексные обследования подростков 14-15 лет обоего пола, проживающих в различной экологической обстановке. У подростков, подвергающихся воздействию атмосферного воздуха, загрязненного серосодержащими выбросами целлюлозно-бумажного производства, по сравнению с контролем снижено содержание в крови холестерина, липопротеидов высокой плотности, неокисленных липидов, кетодиеновых конъюгатов, молекул средней массы и повышено содержание в крови глюкозы, триглицеридов, кротонового альдегида, оснований Шиффа, что говорит о существенных изменениях обменных процессов в организме и нарушениях в антиоксидантной системе. В то же время в экспонированной группе повышено содержание гемоглобина, ухудшена регуляция гемодинамики при кратковременной физической нагрузке. Отмеченные влияния свидетельствуют о гипоксии организма и более выражены у девочек.

**Ключевые слова:** подростки; серосодержащие вещества; кардиореспираторная система; внутренняя среда; гипоксия; половые различия.

Данные отечественной и зарубежной литературы [6, 7, 9-11, 16, 18-20] свидетельствуют о неблагоприятном воздействии загрязнения атмосферного воздуха выбросами целлюлозно-бумажного производства на функциональное состояние организма и здоровье как взрослых людей, так и детей. Вместе с тем, мало данных о влиянии таких выбросов на растущий организм в пубертатном периоде [12].

В настоящей работе поставлена задача определить влияние аэробыбросов целлюлозно-бумажного производства на некоторые физиологические, психофизиологические и биохимические показатели лиц под-

росткового возраста, проживающих на расстоянии около 5 км от источника загрязнения в поселке, периодически (по розе ветров до 40% времени в году) находящемся под паргазовым и дымовым факелом лесопромышленного комплекса. При направлении ветров от комбината в сторону поселка в атмосферном воздухе присутствуют метилмеркаптан (среднегодовой уровень 0,00017 мг/м<sup>3</sup>), диоксид серы (0,01 мг/м<sup>3</sup>), сероводород (0,001 г/м<sup>3</sup>), формальдегид (0,009 мг/м<sup>3</sup>) и другие соединения раздражающего действия, которые беспокоят жителей запахом «пареной репы» и «тухлых яиц».

### Материал и методика

Обследованы подростки 14-15 лет (от 13,5 до 15,5 лет) – учащиеся двух средних школ: одна из них находится в поселке в зоне влияния выбросов предприятия (экспонированная группа), вторая – в относительно благополучном по состоянию атмосферного воздуха поселке (контроль). В сравниваемых поселках имеется водопровод, канализация, центральное водяное отопление. Жилые дома преимущественно панельные или кирпичные, школы панельные. Под наблюдение взяты 60 мальчиков и 59 девочек в контроле и 50 мальчиков и 62 девочки в экспонированной группе. Представительство 14 и 15-летних подростков в обеих группах было одинаковым. По данным планового медосмотра большинство из подростков отнесено ко 2-й группе здоровья (в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 2003 г. [8]). Половое развитие обследованных подростков соответствовало возрастным нормам. Все подростки дали добровольное согласие на участие в обследовании. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Института физиологии Коми НЦ УрО РАН. Методом опроса у подростков выявляли

состав семьи, условия проживания, посещаемость спортивных секций, наличие вредных привычек, жалобы на качество атмосферного воздуха и школьной среды. В социальном плане, по коммунальному благоустройству и характеру жилища и условий в школьной среде, посещаемости спортивных секций заметной разницы между группами сравнения не выявлено. В контроле курению подвержены 23,3% подростков, в экспонированной группе – 25,1%.

По данным роста и массы тела вычисляли индекс массы тела (ИМТ). Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) определяли сухим спирометром и рассчитывали «жизненный индекс» (ЖИ). Силу мышц измеряли пружинным динамометром и рассчитывали динамометрический индекс (ДИ). Проводили пробы с задержкой дыхания (Штанге и Генчи). Некоторые показатели внешнего дыхания: резервный объем вдоха (Ровд) и форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ) определяли с помощью микропроцессорного спирографа СПИМ-01-«Р-Д».

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли пальпаторно, систолическое (СД) и диастолическое артериальное давление (ДД) определяли по методу Короткова. Рассчитывали кардиореспираторный индекс Скибинской (КРИС). Проводили пробу Мартине (20 приседаний за 30 с) с измерением ЧСС до нагрузки и сразу после ее окончания до полного восстановления ЧСС. Уровень физического здоровья (УФЗ) определяли по Г.Л. Апанасенко [1].

Забор крови осуществляли с 8 до 10 часов натощак из локтевой вены в вакутайнеры «Bekton Dickinson ВР» (Англия). Сразу после забора крови готовился гемолизат (в разведении 1:10) для определения показателей обеспеченности организма тиамином и рибофлавином [3]. После этого кровь центрифугировали, а сыворотку отбирали и замораживали. Образцы гемолизатов и сывороток крови хранили до выполнения анализа в замороженном состоянии при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Обеспеченность организма тиамином оценивали по т.н. ТДФ-эффекту [14]. Об обеспеченности организма рибофлавином судили по ФАД-эффекту [13, 14]. Концентрацию в сыворотке крови витаминов А и Е определяли флуориметрически [13, 17], а концентрацию селена – флуориметрическим методом с 2, 3-диаминонафталином [5].

В сыворотке крови с использованием наборов фирмы «Chronolab» (Швейцария) измеряли концентрации глюкозы, лактата, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов. Содержание гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом, а каталитическую активность антиоксидантного фермента – глутатионпероксидазы – по окислению восстановленного глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила в водных гемолизатах эритроцитов.

Содержание продуктов свободно-радикального окисления по методу [4] измеряли на спектрофотометре «Spectronic Genesys-6» (Англия). Основания Шиффа определяли на флуориметре «Флюорат-2АБЛФ» (Льюэкс, Россия).

Материалы обработаны статистически с применением программы «Биостат». Сравнение выборок проведено с использованием критерия Манна-Уитни.

#### Результаты исследования

Результаты исследований показали, что по некоторым показателям в сравниваемых группах обнаруживаются определенные тенденции или существенные различия (таблица). У мальчиков из экспонированной группы по сравнению с контролем выявлена тенденция снижения ЖЕЛ, ЖИ, УФЗ и повышения концентрации общего холестерина. У них же статистически значимые различия обнаружены по Ровд, ФЖЕЛ, содержанию ХС-ЛПВП, селена (содержание селена во всех обследованных группах мальчиков и девочек было ниже нормы, что ха-

Таблица 1

Данные в группах подростков, проживающих в разных условиях состояния атмосферного воздуха ( $M \pm m$ )

Показатели	Мальчики		Девочки	
	Контроль n=60	Экспонированная группа n=50	Контроль n=59	Экспонированная группа n=62
Рост, см	163,9 ± 1,0	165,0 ± 1,4	160,6 ± 0,6#	160,3 ± 0,9#
Масса тела, кг	53,1 ± 1,2	53,2 ± 1,5	52,3 ± 0,9	55,9 ± 1,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,6 ± 0,31	19,6 ± 0,40	20,3 ± 0,34	21,6 ± 0,60#
Сила кисти, кг	32,4 ± 0,9	32,6 ± 1,3	24,2 ± 0,5#	24,4 ± 0,5#
ДИ, %	60,2 ± 1,0	60,7 ± 1,8	46,3 ± 1,1#	44,5 ± 1,4#
Проба Штанге, с	51 ± 1,8	47 ± 2,8	40 ± 2,1#	33 ± 2,0*#
Проба Генчи, с	21 ± 0,8	22 ± 2,0	20 ± 1,0	17 ± 0,8*#
ЖЕЛ, мл	3516 ± 75	3354 ± 115	2970 ± 54#	2817 ± 60*#
ЖИ, мл/кг	66,6 ± 1,0	63,6 ± 1,4	57,5 ± 0,9#	51,6 ± 1,4*#
Ровд, л	1,22 ± 0,18	0,81 ± 0,08*	1,01 ± 0,10	0,95 ± 0,20
ФЖЕЛ, мл	3790 ± 140	3360 ± 130*	3190 ± 160#	2910 ± 130#
СД, мм рт.ст.	119 ± 1,4	118 ± 1,8	115 ± 1,6	116 ± 1,5
ДД, мм рт.ст.	68 ± 0,9	67 ± 1,1	72 ± 1,1#	69 ± 1,0
ЧСС в покое, уд/мин	77 ± 1,6	76 ± 2,1	84 ± 1,5#	81 ± 1,3#
ЧСС при нагрузке, уд/мин	118 ± 1,6	118 ± 2,3	127 ± 1,6#	125 ± 1,5#
Время реституции ЧСС, с	110 ± 4,8	136 ± 6,5*	134 ± 4,8#	160 ± 4,3*#
Гемоглобин, г/л	140 ± 2,1	150 ± 1,8*	136 ± 2,9	144 ± 1,4*#
Общий холестерин, ммоль/л	3,54 ± 0,10	3,72 ± 0,15	3,71 ± 0,10	3,75 ± 0,14
Триглицериды, ммоль/л	0,58 ± 0,03	0,68 ± 0,04*	0,60 ± 0,04	0,69 ± 0,02
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,15 ± 0,05	0,95 ± 0,02*	1,22 ± 0,06	1,04 ± 0,04*
Глюкоза, ммоль/л	3,84 ± 0,10	4,28 ± 0,14*	3,64 ± 0,13	4,32 ± 0,12*
Вит. В1, усл.ед.	1,08 ± 0,02	1,06 ± 0,01	1,12 ± 0,03	1,07 ± 0,01
Вит. В2, усл.ед.	1,13 ± 0,04	1,20 ± 0,04	1,24 ± 0,05	1,21 ± 0,04
Вит. А, мкг/дл	34,1 ± 1,75	36,8 ± 3,10	36,8 ± 3,09	35,6 ± 2,50
Вит. Е, мкг/мл	7,08 ± 0,35	7,14 ± 0,50	8,82 ± 0,58	7,93 ± 0,54
Селен, мкг/л	79,2 ± 1,56	74,7 ± 1,40*	77,1 ± 1,62	73,4 ± 2,92
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин.г Нв	68,3 ± 2,37	66,7 ± 2,33	78,8 ± 2,74#	71,3 ± 2,20*
Неокисленные липиды, г/л	2,17 ± 0,05	1,31 ± 0,07*	2,25 ± 0,06	1,35 ± 0,06*
Кротоновый альдегид, усл.ед.	0,77 ± 0,03	0,94 ± 0,05*	0,79 ± 0,04	0,92 ± 0,04*
Кетодиеновые конъюгаты, усл.ед.	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,01*	0,08 ± 0,01	0,04 ± 0,01*
Молекулы средней массы, усл.ед.	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,01*	0,09 ± 0,01	0,04 ± 0,01*
Основания Шиффа, усл.ед.	0,007 ± 0,000	0,021 ± 0,006*	0,010 ± 0,003	0,017 ± 0,001*
КРИС, баллы	23,2 ± 1,0	21,1 ± 1,8	14,6 ± 1,0#	12,4 ± 1,0*#
УФЗ, баллы	8,27 ± 0,44	6,77 ± 0,70	6,91 ± 0,55	4,60 ± 0,50*#

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* - между группами сравнения, # - по полу.

рактерно для жителей Севера), неокисленных липидов, молекул средней массы и кетодиеновых конъюгатов, уровни которых понижены, но в то же время увеличено время восстановления ЧСС, содержание гемоглобина, триглицеридов, глюкозы, кротонового альдегида и оснований Шиффа в крови.

У девочек из экспонированной группы по сравнению с контролем следует отметить тенденцию увеличения массы тела и ИМТ, концентраций триглицеридов и уменьшения РОвд, ФЖЕЛ, содержания селена. У них статистически значимо повышены время восстановления ЧСС, содержание гемоглобина, глюкозы, кротонового альдегида, оснований Шиффа. В этой же группе статистически значимо снижены время выполнения проб Штанге и Генчи, ЖЕЛ и ЖИ, активность глутатионпероксидазы, содержание ХС-ЛПВП, неокисленных липидов, кетодиеновых конъюгатов, молекул средней массы, КРИС и УФЗ.

Выявлены и половые различия по некоторым показателям. В обеих сопоставляемых группах у девочек в сравнении с мальчиками статистически значимо снижены рост, силовые показатели (ниже нормы), ЖЕЛ и ЖИ, ФЖЕЛ, время выполнения пробы Штанге (ниже нормы), КРИС (низкий уровень у девочек и сниженный уровень у мальчиков), но повышены ЧСС в покое и при нагрузке и увеличено время восстановления ЧСС. В контрольной группе у девочек повышено ДД (выше нормы), активность глутатионпероксидазы. В экспонированной группе у девочек по сравнению с мальчиками статистически значимо ниже время выполнения пробы Генчи (ниже нормы), УФЗ (низкий уровень у девочек и сниженный уровень у мальчиков), содержание гемоглобина, а выше ИМТ.

#### Обсуждение результатов

По данным литературы [10] сероводород и диоксид серы подавляют активность дыхательных ферментов (оксидаз) и приводят к гипоксии организма. Гипоксия характеризуется нарушением окислительно-восстановительных процессов, накоплением промежуточных продуктов гликолиза, липолиза, протеолиза и развитием метаболического ацидоза, активным формированием свободных радикалов, усилением процессов перекисного окисления липидов, истощением антиоксидантной системы [2, 15].

У обследованных нами подростков, периодически подвергающихся воздействию серосодержащих веществ в воздухе, повышено содержание в крови глюкозы, триглицеридов, кротонового альдегида, оснований Шиффа и уменьшено содержание ХС-ЛПВП, неокисленных липидов, кетодиеновых конъюгатов, молекул средней массы, что говорит о существенных изменениях обменных процессов в организме, о нарушениях в антиоксидантной системе, об активном формировании свободных радикалов. В то же время у них повышено содержание гемоглобина как компенсаторная реакция на дефицит кислорода, замедлена перестройка кровообращения после кратковременной физической нагрузки как свидетельство ухудшения регуляции гемодинамики. У мальчиков в экспонированной группе снижены РОвд и ФЖЕЛ (уменьшение резервов внешнего дыхания), содержание селена, что указывает на ослабление одного из важных компонентов антиоксидантной защиты организма. У девочек неблагоприятное техногенное влияние проявилось еще и в ухудшении результатов выполнения проб с задержкой дыхания (явный признак снижения переносимости гипоксемии), снижении ЖЕЛ и ЖИ (уменьшение резервов внешнего дыхания), КРИС и УФЗ (уменьшение резервов кардиореспираторной системы и ухудшение физического здоровья), активности глутатионпероксидазы в эритроцитах (признак напряжения антиоксидантной системы). В нашем исследовании выявлено снижение ХС-ЛПВП у подростков в экспонированной группе и статистически значимое увеличение содержания кротонового альдегида. Такие изменения свидетельствуют об активации процессов свободнорадикального окисления. При этом рост концентрации оснований Шиффа может быть признаком повреждения не только липидных, но и белковых компонентов плазмы крови.

#### Заключение

Полученные результаты в экспонированной группе могут свидетельствовать о состоянии гипоксии, характерной для многих видов хронических отравлений химическими веществами. Отмеченные изменения по большому числу показателей выявляются у девочек.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья // Гигиена и санитария. 2004. № 2. С. 55-58.
2. Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Чеснокова Н.П. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии // Фундаментальные исследования. 2006. № 1. С. 17-21.
3. Бойко Е.Р., Соловьев А.Г., Сидоров П.И., Кирпич И.А. Способ опре-

деления обеспеченности организма витамином В1 в скринирующих исследованиях: Патент РФ на изобретение № 2138815 - 1999.

4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. 1983. № 3. С. 33-35.

5. Голубкина Н.А. Флуориметрический метод определения селена // Журнал аналитической химии. 1995. Т. 50. С. 492-497.

6. Ефимова Н.В., Журавлева А.Д., Пьяжъянов А.И., Минько Л.А. Влияние аэровыбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности на заболеваемость населения // Гигиена и санитария. 1992. № 3. С. 65-66.

7. Меркаптаны // Энциклопедия по безопасности и гигиене труда: Пер. с англ. Т. 2. М.: Профиздат, 1986. С. 1219.

8. О комплексной оценке состояния здоровья детей. Приказ Минздрава РФ от 30 декабря 2003 г., № 621.

9. Селюжицкий Г.В., Гарбуз А.М., Кандыбор Н.П. и др. Гигиена труда в целлюлозно-бумажной промышленности. – М.: Лесная промышленность, 1989.

10. Сероводород // Энциклопедия по безопасности и гигиене труда: Пер. с англ. Т. 4. Ч. 2. М.: Профиздат, 1987. С. 2220.

11. Солонин Ю.Г. Влияние предприятий целлюлозно-бумажной промышленности на здоровье населения // Экологические аспекты демографической политики и проблемы здравоохранения на Российском Севере: Матер. Второго Северного социально-экологического конгресса (Сыктывкар, 19-21 апреля 2006 г.). – Сыктывкар: КРАГСиУ, 2007. С. 70-85.

12. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Варламова Н.Г. и др. Влияние экологического фактора на функциональное состояние подростков // Физиология человека. 2008. Т. 34. №3. С.98-105.

13. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Учебно-методическое пособие. М., 2001.

14. Теоретические и клинические аспекты науки о питании / Отв. ред. М.Н.Волгарев. - М.: Типография ХОЗУ Миннефтепрома, 1987.

15. Ушкалова Е.А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства актовегина у кардиологических больных // Трудный пациент. 2005. № 3. С. 1-5.

16. Ферару Г.С. Выявление «экологически зависимых» болезней, обусловленных деятельностью целлюлозно-бумажного производства // Экология человека. 2001. № 3. С. 31-33.

17. Чернулкес Р.Ч., Грибаускас П.С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов А и Е в сыворотке крови // Лабораторное дело. 1984. № 6. С. 362-365.

18. Marttila O., Jakkola J., Vilkkä V. et al. The South Karelia Air Pollution Study: the effects of malodorous sulfur compounds from pulp mills on respiratory and other symptoms in children // Environ. Res. 1994. V. 66. No 2. P.152-159.

19. Mirabelli M.C., Wings S. Proximity to pulp and paper mills and wheezing symptoms among adolescents in North Carolina // Environ. Res. 2006. V. 102. No 18. P. 96-100.

20. Nasca P.C., Baptiste M.S., MacCubbin P.A. et al. An epidemiologic case-control study of central nervous system tumors in children and parental occupational exposures // Am. J. Epidemiol. 1988. V. 128. No 6. P. 1256-1265.

*Solonin Iu. G., Boiko E.R., Varlamova N.G.,  
Vakhnina N.A., Kaneva A.M., Kochan T.I.,  
Markov A.L., Parshukova O.I., Potolitsyna N.N.,  
Shadrina V.D.*

## INFLUENCE OF TECHNOGENIC POLLUTION OF ATMOSPHERIC AIR ON ORGANISM OF ADOLESCENCES

**Abstract.** The complex investigations of adolescences (14-15 year-old boys and girls) residing under different environmental conditions have been carried out. The adolescences exposed to atmospheric pollution with sulfur-containing substances from a pulp-and-paper mill as compared with the control had lower plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol, unoxidative lipids, ketodienes, molecules of middle mass and higher plasma levels of glucose, triglyceride, crotonaldehyde, basis of Shiff. This indicates on essential changes of metabolic processes in organism and disbalance in antioxidant system. At the same time, the increase of hemoglobin

concentrations and impairment of hemodynamic regulation under short-time physical exercise were shown in group of ecological influence. These features testify about hypoxia of organism and are more expressed in girls.

**Key words:** adolescences; sulfur-containing substance; cardiorespiratory system; internal environmental; hypoxia; sexual dimorphism.

Авторская справка  
Солонин Юрий Григорьевич  
e-mail: solonin@physiol.komisc.ru

Бойко Евгений Рафаилович  
e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru

Варламова Нина Геннадьевна  
e-mail: nivarlam@physiol.komisc.ru

Вахнина Надежда Алексеевна  
e-mail: vahnina@physiol.komisc.ru

Канева Анастасия Михайловна  
e-mail: asyamk@rol.ru

Кочан Татьяна Ивановна  
e-mail: kochan@physiol.komisc.ru

Марков Александр Леонидович  
e-mail: volkarb@mail.ru

Паршукова Ольга Ивановна  
e-mail: parshukova@physiol.komisc.ru

Потолицына Наталья Николаевна  
e-mail: potolitsyna@physiol.komisc.ru

Шадрина Вера Дмитриевна  
e-mail: zornikovavera@mail.ru

Учреждение Российской академии наук Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, г. Сыктывкар  
Россия, 167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 50

Authors  
Solonin Yuri G.  
Bojko Evgenie R.  
Varlamova Nina G.  
Vahnina Nadegda A.  
Kaneva Anastas M.  
Kochan Tatyana I.  
Markov Alexander L.  
Parshukova Olga I.  
Potolitsyna Natalia N.  
Shadrina Vera D.

Establishment of the Russian Academy of Sciences Institute of physiology of Komi of center of science of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar  
Russia, 167982, Syktyvkar, street May Day, 50

УДК 616.61

*Терецук М.А., Волкова Л.И., Злоказов В.Б.*  
**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК  
И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия;

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Последние годы характеризуются ежегодным ростом числа больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на 10-12%. Применение современных методов заместительной почечной терапии – гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек, приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов, изменению течения заболевания. Осложнения со стороны нервной системы можно считать облигатным состоянием у больных с терминальной ХПН – от степени легких астенических проявлений на начальной стадии заболевания до тяжелых расстройств сознания и нарушений движения при выраженной степени уремии. Основными патогенетическими механизмами поражения нервной системы являются уремия, нарушение электролитного баланса, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, поражение сосудов, нарушение углеводного обмена, дислипидемия, анемия и гиперпаратиреоз.

Понимание патогенетических механизмов развития осложнений со стороны нервной системы у пациентов с почечной недостаточностью является ключом для планирования диагностических и лечебных алгоритмов с целью их профилактики и сохранения оптимального социального статуса пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, метаболические нарушения, осложнения со стороны нервной системы.

Поражение почек, сопровождающееся хронической почечной недостаточностью (ХПН), характеризуется перманентной утратой функции почек, что проявляется метаболическими и эндокринными нарушениями с поражением практически всех органов и систем. Сегодня повсеместно отмечается неуклонный рост числа больных с хроническими заболеваниями почек. По оценке экспертов, в России около 14 млн. человек имеют различные заболевания почек, которые могут привести к хронической почечной недостаточности и высокой летальности. В настоящее время количество больных с ХПН ежегодно увеличивается на 10-12%. В большинстве случаев поражение почек с развитием почечной недостаточности выявляется при первичных нефропатиях (нефрит, поликистоз

почек и др.), а также как осложнение артериальной гипертензии, сахарного диабета, вирусных инфекций (прежде всего, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции), болезней обмена веществ и т.д. При этом больные указанных групп риска развития почечной недостаточности, как правило, обращаются за медицинской помощью уже на поздних стадиях почечной недостаточности.

Применение современных методов заместительной терапии при терминальной ХПН – гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек, приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов, изменению течения заболевания. Каждый из вариантов заместительной терапии имеет свои показания и противопоказания.

В настоящее время на территории Свердловской области с численностью населения 4428,2 тысяч человек проживают более 1000 пациентов с терминальной ХПН, нуждающихся в заместительной почечной терапии. По данным статистического отчета центра гемодиализа Областной клинической больницы, в 2009 году 756 человек из числа этих больных получали программный гемодиализ, а 74 пациента находились на перитонеальном диализе. За период с 1990 года в области проведено более 300 аллотрансплантаций почек. Практическая работа, связанная с организацией помощи больным, нуждающимся в заместительной почечной терапии, выявляет ряд проблем, требующих междисциплинарного подхода. Часть этих проблем связана с вторичным поражением нервной системы с формированием симптомов и синдромов, являющихся отдельными клиническими аспектами изучения и коррекции.

Патогенез нарушений при ХПН представляет собой комплекс взаимозависимых метаболических сдвигов, имеющих непрерывно прогрессирующее течение. Ведущая роль принадлежит уремическому синдрому, связанному с ограничением экскреции почками растворенных веществ и продуктов метаболизма. В результате изменяется объем и состав жидкостей организма, что приводит к развитию ацидоза и электролитных нарушений (гиперфосфатемии, гиперкалиемии и гиперкальциемии).

Нарушение Na<sup>+</sup>-баланса и задержка жидкости ведут к развитию артериальной гипертензии. Учитывая тот факт, что артериальная ги-



пертензия у части пациентов (до 20-24% случаев) является причиной ХПН [5], этот патогенетический механизм функционирует по принципу положительной обратной связи и предполагает формирование резистентности к терапии. В развитии артериальной гипертензии играет роль и дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы, повышение симпатической активности, обусловленной афферентными сигналами из патологически измененных почек [3]. Гипотетическая роль в нарушении регуляции сосудистого тонуса принадлежит изменению плазменной концентрации многих сосудорасширяющих пептидов, таких как предсердный натрийдиуретический фактор; пептид, связанный с геном, кодирующим синтез кальцитонина, аденомедуллин [26].

Нарушение регуляции сосудистого тонуса, повышенное артериальное давление лежат в основе расстройства ауторегуляции мозгового кровотока, формируя комплекс условий для хронического ишемического повреждения центральной нервной системы. Особая роль в развитии дисциркуляторной энцефалопатии принадлежит сердечной недостаточности [4], развивающейся у пациентов с почечной недостаточностью еще задолго до манифестации симптомов тяжелых стадий заболевания почек. В качестве ведущих причин развития сердечной недостаточности признаны гипертрофия миокарда и развитие анемии, как следствие снижения эндокринной функции почки.

Анемия, развивающаяся у больных с ХПН, обусловлена следующими причинами: снижением синтеза эритропоэтина фибробластами тубулоинтерстициальной зоны; нарушением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, кровопотерями. Симптомом анемии являются на ранних стадиях почечной недостаточности. Отсутствие их коррекции ведет к прогрессированию сердечной недостаточности.

Кроме того, расстройство эндокринных функций у больных с ХПН характеризуется изменением метаболизма углеводов вследствие развития резистентности к инсулину (следствие пострецепторного дефекта), снижением ответа панкреатических В-клеток на гипергликемию, изменением клиренса инсулина [7]. Гиперинсулинемия стимулирует синтез липопротеидов очень низкой плотности. Указанные механизмы ведут к раннему развитию и прогрессированию атеросклероза. В настоящее время доказана связь между снижением функции почек и ускоренным развитием, прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний.

Существует тесная взаимосвязь между функцией почек, минеральным гомеостазом и костным метаболизмом. Прогрессирующая утрата почечной функции лежит в основе поражения опорно-двигательного аппарата, являясь причиной так называемой минеральной болезни кости. В механизме развития возникающих при этом расстройств пусковую роль играют снижение выделения фосфатов и нарушение синтеза в почке активного метаболита витамина Д<sub>3</sub>, следствием чего является снижение всасывания кальция в кишечнике и его уровня в крови, что, в свою очередь, приводит к повышению продукции паразитовидными железами паратиреоидного гормона (развивается вторичный гиперпаратиреоз). Последствиями этих нарушений является тяжелое поражение скелета, сопровождающееся также отложением кальция в сосудах и сердце. Исследования последних лет доказали тесную взаимосвязь нарушения минерального метаболизма и костной патологии с неблагоприятным прогнозом у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями почек и, особенно, получающих заместительную терапию (диализ).

В отношении страдания нервной системы значимым является нарушенный баланс кальция, во-первых, как элемента, обеспечивающего синаптическую трансмиссию и, во-вторых, элемента, участвующего в процессе кальцификации сосудистой стенки. Показано, что кальцификация атеросклеротических повреждений сосудов является активным процессом, в котором участвуют генетические механизмы, способные как индуцировать, так и ингибировать процесс эктопической кальцификации [15,18,19]. Ряд исследований демонстрируют широкую выявляемость кальцификации (до 60-80%) сосудистой стенки у пациентов, находящихся на диализе [13, 16, 20, 22].

Таким образом, указанные метаболические изменения при прогрессирующей утрате почечной функции формируют ряд патогенетических сдвигов, потенциально значимых для поражения других органов и систем, прежде всего, сердечно-сосудистой и нервной. Учитывая тот факт, что риск сердечно-сосудистой смерти для больных на диализе, по данным экспертов [11], многократно превышает таковой в общей популяции, возрастающей в 500 раз для лиц в возрасте 25-35 лет, в 100 раз для лиц среднего возраста и в 15 раз для лиц старше 70 лет, своевременное выявление и коррекция указанных нарушений представляются чрезвычайно актуальными в рамках решения вопросов диспансерного наблюдения этой группы больных.

Отдельно следует выделить проблему неврологических осложнений у больных с почечной недостаточностью, так как хроническое расстройство функционирования нервной системы является значимым фактором риска формирования социальной и бытовой дезадаптации пациентов, приводящей к значимой инвалидизации. Основными патогенетическими механизмами поражения нервной системы являются описанные выше уремия, нарушение электролитного баланса, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, поражение сосудов, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и анемия.

Осложнения со стороны нервной системы можно считать облигатным состоянием у больных с терминальной ХПН – от степени легких астенических проявлений на начальной стадии заболевания до тяжелых расстройств сознания и нарушений движения при выраженной степени уремии.

Так, Н.К. Боголеповым (1969 г) [2] предложена систематизация неврологических осложнений у больных с явлениями острой и хронической почечной недостаточности. В частности, была предложена классификация форм течения терминальной стадии хронической почечной недостаточности с характеристикой неврологических синдромов, зависимых от степени утраты почечной функции [2]. Прогрессирование метаболических расстройств, прежде всего уремии, сопровождается выраженными симптомами со стороны центральной нервной системы: общемозговыми с развитием изменения сознания (оглушенность, сонливость, возбуждение, галлюцинации) и судорог [3]. Нередко нарастание признаков поражения нервной системы являлось единственным симптомом прогрессирования уремии и ведущим критерием при направлении больного на диализ. [9]. В работах Н.К. Боголепова (1969) [2] показана отчетливая положительная динамика в отношении регресса общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов на фоне повторных сеансов гемодиализа, однако признавалось, что степень азотемии не всегда определяла тяжесть поражения нервной системы.

Неадекватная диагностика имеющихся нарушений со стороны нервной системы увеличивает риск неблагоприятного прогноза исхода лечения больных с терминальной ХПН. Понимание патогенетических механизмов развития осложнений со стороны нервной системы у пациентов с почечной недостаточностью является ключом для планирования диагностических и лечебных алгоритмов с целью их профилактики и сохранения оптимального социального статуса пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепов, Н.Г., Изменения нервной системы до и после пересадки почки у больных с хронической почечной недостаточностью / Р.А. Аристова, Н.Г. Боголепов, Н.А. Лопаткин // Журнал неврологии и психиатрии 1969. - №11. - с.1639-1648.
2. Боголепов, Н.Г. Энцефало-полиневропатии при острой почечной недостаточности и лечение гемодиализом / Р.А. Аристова, Н.Г. Боголепов // Нарушения мозгового кровообращения, выпуск 2 под ред. Боголепова Н.К. / Москва. - 1969. - с. 32-46.
3. Глоризова, Т.Г. Состояние нервной системы при хронических заболеваниях почек / М. - «Медицина». - 1980. - 224 с.
4. Ермоленко, В.М. Хронический гемодиализ. - М. «Медицина». - 1982. - С174-199.
5. Кей, Д. Заболевания опорно-двигательного аппарата и системные болезни / Д. Кей, Д.Е. Хейно // Руководство по диализу под ред. Д.Т. Даугирдас, П.Д. Блейк, Т.С. Инг. - «Триада», Тверь 2003 - 697-711.
6. Кутырина, И.М. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности / Терапевтический архив. - 2006. - №5. - с. 45-50
7. Сайе, Р., Эндокринные расстройства / В. Лим, Р. Сайе // Руководство по диализу под ред. Д.Т. Даугирдас, П.Д. Блейк, Т.С. Инг. - «Триада». - Тверь - 2001 - 576-584с.
8. Скоромец, А.А. Неврологические осложнения хронической почечной недостаточности / Б.Б. Бондаренко, А.А. Скоромец // Хроническая почечная недостаточность. Под ред. Бябова С.И.- Л.- Медицина. - 1976.
9. Штульман, Д.Р., Неврологические расстройства при интоксикациях / О.С. Левин, Д.Р. Штульман // Неврология. - М.-2004.-С. 771-777.
10. Энтони, Н. Д. Нервная система / Руководство по диализу под ред. Д.Т. Даугирдас, П.Д. Блейк, Т.С. Инг. - «Триада». - Тверь. - 2003. - с.717-728.
11. Рекомендации совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации от 26.03.2010. // Заседание совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации на тему «Улучшение качества жизни инвалидов с хронической почечной недостаточностью и пути

совершенствования организации заместительной почечной терапии в Российской Федерации» 15.12.2009.

12. Bolton, C.F. Uremic neuropathy. / C.F. Bolton, G.B. Young // Neurological Complications of Renal Disease. - Butterworth. - Boston. - 1990. - p. 76-107.

13. Braun, J. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients / J. Braun, W. Moshage, M. Oldendorf // J Kidney Dis.- 1996.- 27:394-401.

14. Converse, R.L. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure / N Engl J Med.- 1992.- p.327:1912 - 2918.

15. Cozzolino, M. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease / D. Brancaccio, M. Gallieni // J Kidney Int. - 2005. - p. 68:429-436.

16. Goodman, W.G. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease, who are undergoing dialysis / J. Goldin, W.G. Goodman, B.D. Kuizon // N Engl J Med. - 2000.- p.342:1478-1483.

17. Fraser, C.L. Nervous system complications in uremia. / A.I. Arieff, C.L. Fraser // Ann Intern Med.- 1988. - №15. - p.109(2):143-53.

18. London, G. M., , Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality / A.P. Guerin, G. M. London, S.J. Marchais // J Kidney Int. - 2005. - p. 68:357-364.

19. Moe, S.M. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels / D. Duan, S.M. Moe // Kidney Int.- 2003. - p. 63:1003-1011.

20. Raggi, P. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? / A. Boulay, S. Chasan-Taber, P. Raggi // J Am Coll Cardiol. - 2002. - p. 39:695-701.

21. Ropper, A.H. Accelerated neuropathy of renal failure / Arch Neurol. - 1993. - May, № 50(5). - p.536-539.

22. Salgueira, M. Vascular calcification in the uremic patients: a cardiovascular risk? / R. Moreno-Alba, M. Salgueira, N del Toro // Kidney Int. 2000. - Suppl p.119-121.

23. Sloan, J.A. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome / Am J Kidney Dis.- 2004.- p. 43:663.

24. Port, F.K. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients / T.E. Hulbert-Shearon, F.K. Port, R.A. Wolfe // Am Kidney Dis.- 1999. - p. 33:507.

25. Wanner, C. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients / J Kidney Int.-1997.-Vol.52-Suppl.62.-p.53-55.

26. Zoccali, C. Nocturnal hypertension and hypoxemia in dialysis patients / J Am Soc Nephrol.- 1996. - p. 7:1529.

620102 Россия Екатеринбург ул. Волгоградская 185, консультативно-диагностическая поликлиника

e-mail: terma@okb1.ru

Волкова Лариса Ивановна

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, невролог, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии

620219 Россия Екатеринбург ул. Репина 3, УГМА, кафедра нервных болезней и нейрохирургии

e-mail: vli@okb1.ru

Злоказов Владимир Борисович

ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», нефролог, заведующий отделением гемодиализа

620102 Россия Екатеринбург ул. Волгоградская, 185, консультативно-диагностическая поликлиника

e-mail: terma@okb1.ru

Authors

Tereshchuk Marina A.

Sverdlovsk Clinical Hospital 1, neurologist

185, Volgogradskaya, Ekaterinburg, Sverdlovsk Clinical Hospital 1, Russia, 620102

e-mail: terma@okb1.ru

Volkova Larisa I.

UGMA, neurologist, Doctor of medicine, Chief of department Neurology and neurosurgery

3, Repina, Ekaterinburg, Ural State Medical Academy, Russia, 620219

e-mail: vli@okb1.ru

Zlokasov Vladimir B.

Sverdlovsk Clinical Hospital 1, nephrologists, Chief of Dialysis department

185, Volgogradskaya, Ekaterinburg, Sverdlovsk Clinical Hospital 1, Russia, 620102

e-mail: terma@okb1.ru

*Tereshchuk M.A., Volkova L.I., Zlokasov V.B.*

## **METABOLIC AND ENDOCRINOLOGY CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONICALLY RENAL FAILURE AND THERE ROLE IN COMPLICATIONS OF NERVOUS SYSTEM**

**Abstract.** At present time the number of patients with chronic kidney disease increases annually 10-12%. The use of modern methods of renal replacement therapy – hemodialysis, peritoneal dialysis, renal transplantation, leads to growth of duration of life, changes of disease. Complications of the nervous system can be considered like obligate condition of patients with end-stage kidney disease (ESKD) from stage of light asthenic symptoms at the early stage of disease to severe disorder of consciousness and violation of the motions in the high level of uremia. The basic pathogenesis mechanisms in lesion of nervous system's disorders are uremia, dysfunction of electrolytic balance, arterial hypertension, heart failure, vessel's failure, change of carbohydrate metabolism, hyperlipidemia, anemia and hyperparathyroidism.

Understanding of pathogenic mechanisms of complications in nervous system in patients with chronically renal failure is the key to organization diagnostic and treatment's algorithms for prophylactic and retention optimal social status of patients.

**Key words:** chronic kidney disease, end-stage kidney disease, metabolic changes, pathogenesis mechanisms, complications in nervous system.

Авторская справка

Терещук Марина Алексеевна

ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», невролог, кандидат медицинских наук

## ГИСТОТОПОГРАФИЯ УШЕК СЕРДЦА ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА НА 15-28 НЕДЕЛЕ РАЗВИТИЯ

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Особенности гистотопографии ушек сердца человека обусловлены их специфической гемодинамической функцией в плодном периоде онтогенеза и определяют высокие эластические свойства ушек. Микроскопически исследованы стенки ушек 28 сердец от трупов плодов человека 15–28 недель развития. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и, с целью выявления коллагеновых волокон, – пикрофуксином по методу Ван-Гизон. Толщина стенок правого (ПУС) и левого (ЛУС) ушек сердца неодинакова в различных участках и уменьшается по направлению от основания к верхушке. Рост стенок ушек сердца плода в толщину на 15-28 неделе развития носит линейный характер. Скорость роста средних отделов ушек выше скорости роста в области основания, а на верхушке толщина стенки ПУС и ЛУС с 15 по 28 неделю пренатального онтогенеза уменьшается, что связано с процессом формирования гребенчатых мышц. Стенка ушка сердца плода образована эндокардом, миокардом и эпикардом. Наибольшую толщину она имеет в местах закладки гребенчатых мышц. В межгребенчатых промежутках, преимущественно по нижнему краю ушек, встречаются участки, лишенные мышечного слоя. В этих зонах наибольшего развития достигают коллагеновые волокна, что обеспечивает значительную растяжимость стенок ушек и их способность компенсировать избыточное давление в полости предсердий.

**Ключевые слова:** сердце плода, ушки сердца, анатомия и гистология сердца.

Формирование ушек сердца у эмбрионов человека начинается на 4–5 неделе пренатального периода онтогенеза. Правое ушко развивается как выпячивание передней стенки первичного предсердия и располагается с правой стороны от артериального ствола. В образовании левого ушка сердца, помимо первичного предсердия, принимает участие стенка венозного синуса, окружающего устье первичной легочной вены [1]. Неодинаковое происхождение правого и левого ушек сердца определяет различия их внешнего и внутреннего строения.

Левое ушко сердца (ЛУС) в зарубежной литературе называют «червеобразным отростком» левого предсердия [5, 7]. Действительно, левое ушко чаще всего узкое и длинное. Шейка визуальнo отделяет его от левого предсердия. По краям ЛУС располагается большое количество вырезок. Правое ушко (ПУС) имеет более простую, треугольную или овальную форму и ровные края. Широкое основание правого ушка является непосредственным продолжением стенки правого предсердия.

Функциональное назначение ушек сердца во многом остается загадкой для исследователей. Известно, что ушки вносят вклад в формирование сердечного выброса и участвуют в диастолическом кровенаполнении предсердий [5]. Ушки способствуют закрытию предсердно-желудочковых отверстий при систоле желудочков. В пассивной фазе своей деятельности они заполняют свободные пространства в полости перикарда, чем препятствуют созданию в ней отрицательного давления в момент сокращения желудочков. В экспериментах на животных доказана роль ушек сердца в возникновении чувства жажды при гиповолемии [10]. Ушки являются эндокринным органом, их эндотелиальные клетки способны секретировать предсердный натрийуретический пептид [7, 9].

В последние годы внимание к анатомии ушек сердца обусловлено их участием в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с фибрилляцией предсердий левое ушко подвергается ремоделированию: стенка растягивается, диаметр гребенчатых мышц уменьшается, миокард подвергается дистрофии, эндокард истончается, и в нем развивается фиброз [7]. Данные изменения в стенке ЛУС, с одной стороны, носят компенсаторно-приспособительный характер, с другой – сами являются субстратом для нарушения ритма у пациентов с хронической формой фибрилляции предсердий. Кроме того, развивающаяся дисфункция ушка ведет к застою крови и повышенной агрегации тромбоцитов. В 90% случаев при мерцательной аритмии ЛУС становится местом образования тромбов, поэтому с профилактической целью оно удаляется или подвергается транскатетерной окклюзии [3]. Дисфункция ЛУС характерна так-

же для больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью, и во всех случаях является фактором риска тромбоэмболических осложнений.

Многие исследователи отмечают значительную растяжимость стенок ушек сердца и указывают на то, что именно эластические свойства ушек определяют как их нормальное функционирование, так и патофизиологическую роль при развитии кардиоваскулярных болезней. В литературе имеются отдельные указания на наличие в стенках ушек взрослых людей участков, лишенных миокарда [2]. Неясным остается вопрос о времени и причинах появления этих участков в онтогенезе.

Формирование сердца, его анатомия в плодном периоде развития вызывают большой интерес ученых в связи с появлением таких направлений современной медицины, как пренатальная диагностика, фетальная кардиология и кардиохирургия. Выявление врожденных пороков сердца возможно с 16 недели внутриутробного развития, их хирургическая коррекция может быть осуществлена in utero [4]. Через левое ушко сердца осуществляется хирургический доступ к митральному клапану, правое используется не только как удобный подход к межпредсердной перегородке, но и как материал для ушивания дефектов стенки правого предсердия [6]. Тем не менее, анатомия сердца плода, в целом, и анатомия ушек сердца, в частности, мало изучены, а имеющиеся знания не отвечают растущим клиническим потребностям.

Изучение структурных особенностей ушек сердца плода необходимо для понимания их функционального назначения и формирования представления о нормальной анатомии сердца в плодном периоде онтогенеза.

**Цель исследования** – описать гистотопографию стенок правого (ПУС) и левого (ЛУС) ушек сердца плода человека на 15–28 неделях внутриутробного развития.

**Материал и методы исследования**

Исследованы ушки 28 сердец от трупов плодов человека 15–28 недель развития, умерших от внесердечных причин. Препараты фиксировали в 10 % растворе формалина. Возраст плодов определяли по теменно-копчиковой длине (способ Moll). В соответствии с возрастом плодов препараты были разделены на группы: 15–16, 17–18, 19–20, 21–22, 23–24, 25–26 и 27–28 недель. Ушки заливали парафином целиком. С каждого образца делали по 12 гистологических срезов толщиной 8–10 мкм в плоскости, параллельной продольной оси ушка. Микропрепараты окрашивали гематоксилин-эозином и, с целью выявления коллагеновых волокон, – пикрофуксином по методу Ван-Гизон. Гистологические срезы исследовали с помощью прямого микроскопа Olympus BX51 с цифровой видеокамерой. Для анализа и морфометрии объектов, а также регистрации полученных изображений использовали программное обеспечение «CellA». Определяли общую толщину стенки ушка и соотношение составляющих ее слоев в различных участках: по верхнему и нижнему краям ушек в области основания, середины и ближе к верхушке ушка. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета «SPSS 14.0 for Windows». Оценку статистической значимости различий проводили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для определения характера связи параметров стенки ушек с возрастом плода строили диаграммы рассеяния и проводили регрессионный анализ данных. Коэффициент роста рассчитывали как отношение величины параметра в конце исследуемого периода к его значению в начале периода.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Стенка левого ушка сердца имеет наибольшую толщину в области основания. По верхнему краю эта величина возрастает от  $532,1 \pm 26,3$  мкм на 15-16 неделе развития до  $1196,4 \pm 23,1$  мкм на 27-28 неделе, по нижнему – от  $342,0 \pm 31,2$  до  $1218,0 \pm 35,7$  мкм. Рост стенки ЛУС в толщину в области основания описывается уравнением линейной регрессии  $y = 52,5x - 315,9$  (мкм) для верхнего края и  $y = 79,5x - 979,9$  (мкм) – для нижнего, где  $x$  – возраст плода в неделях. В средней части стенка левого ушка увеличивается от  $184,4 \pm 12,9$  до  $718,9 \pm 26,3$  мкм сверху и от  $341,3 \pm 59,2$  до  $63,5 \pm 20,7$  мкм снизу.

Таблица 1

Толщина слоев стенки левого ушка сердца плода человека по верхнему краю  $M \pm \sigma$  (мкм)

Возраст плода (нед)	В области основания			В средней части ушка			В области верхушки		
	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард
15-16	71,3±17,0	393,3±36,3*	67,4±15,3	33,6±10,9	119,6±11,5*	31,2±4,1*	63,2±30,4	153,3±16,1*	108±0,1*
17-18	28,7±12,8	549,3±27	19,2±2,07*	21,3±5,7	224,0±16,3*	10,8±3,6*	25,2±9,5	83,0±9,7*	72,0±18,0*
19-20	20,4±4,1	570±27,5*	52,6±2,0*	12,9±3,7*	252,0±23,6*	36,0±18	20,4±4,1	79,3±9,4*	34,8±16,6*
21-22	19,2±2,07	644,0±34,8*	45,6±9,0	31,2±19,8	370,0±18,0*	48,0±7,5*	10,8±3,6*	66,9±5,3*	32,0±8,8
23-24	46,8±21,9*	733,3±14,0*	102,6±11,0	49,2±5,5	473,3±22,7*	70,8±19,8	26,4±17,7	54,5±2,8*	24,9±7,2*
25-26	102,0±27,5*	834,6±49,0	15,6±2,1*	15,6±4,2*	547,2±26,1*	50,9±39,6	17,2±0,1*	49,8±4,9*	19,1±7,2*
27-28	102,0±20,7	1020±54,9*	74,4±32,5	62,6±27,0	610,6±18,9*	45,6±14,5	16,8±4,05*	43,3±9,4*	14,5±4,9*

\* Различия между возрастными подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Толщина слоев стенки левого ушка сердца плода человека по нижнему краю  $M \pm \sigma$  (мкм)

Возраст плода (нед)	В области основания			В средней части ушка			В области верхушки		
	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард
15-16	69,6±4,1*	204,0±54,9*	68,4±36,5	14,6±6,4	25,8±10,0*	22,9±5,4*	13,4±2,3	142,1±15,0*	26,4±7,4*
17-18	27,0±21,8	273,6±48,6	49,2±4,1*	18,0±6,2	43,3±4,1*	19,2±9,0	14,4±3,6	114,6±9,4	38,4±14,5*
19-20	67,5±24,9	380,6±50,7*	37,2±11,5	9,6±2,0*	57,3±4,0*	28,8±3,6*	14,4±3,6	79,2±14,7*	28,8±12,9
21-22	18,0±3,6	396,0±36,0	28,8±3,6	13,2±2,0*	73,6±6,6*	19,2±2,0	16,0±2,0	58,4±6,6*	25,2±7,2
23-24	133,2±9,5*	766,0±50,3*	70,8±2,0*	31,2±5,4	79,6±6,0	31,2±2,0*	15,9±3,5	56,4±5,3	34,8±19,8
25-26	99,0±23,5	878,6±71,1	42,0±10,3	24,0±7,5	123,0±13,7*	62,6±24,1	14,8±2,0	45,8±5,5*	14,1±3,2*
27-28	130,0±5,4*	944,0±34,8*	144,0±18,0*	66,0±37,4*	222,0±27,4*	53,3±31,9	16,8±2,0	36,0±4,0*	26,2±5,2*

\* Различия между возрастными подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Толщина слоев стенки правого ушка сердца плода человека по верхнему краю  $M \pm \sigma$  (мкм)

Возраст плода (нед)	В области основания			В средней части ушка			В области верхушки		
	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард
15-16	11,7±2,3*	152,6±45,0*	15,6±2,0*	12,9±1,8*	53,7±9,6*	10,8±3,6*	13,8±3,2*	155,7±10,1*	12,8±1,8*
17-18	14,4±0,1*	216,0±36,0*	58,8±14,5	12,2±1,8	83,3±9,8*	25,4±7,2*	15,0±3,6	99,2±11,1*	22,6±6,4
19-20	26,4±9,0	316,0±30,7*	40,8±7,4*	15,0±3,6*	141,0±31,4*	116,4±24,5	16,8±7,4	70,4±5,7*	22,2±3,6*
21-22	16,0±2,0*	334,6±13,6	54,0±18,0	16,0±2,0	209,0±20,8*	20,4±7,4*	14,8±2,0*	38,8±8,1*	34,2±2,3
23-24	15,6±2,0	396,6±11,3*	50,4±18,0	16,8±5,4*	282,6±11,0*	40,8±17,0	14,4±3,6	26,0±2,0*	44,5±2,8
25-26	20,4±7,4*	576,0±36,0*	66,0±28,3*	12,9±3,6	321,6±3,6	43,2±10,8	14,1±3,2*	16,0±1,8*	44,6±1,8
27-28	86,4±3,6*	961,3±113,4*	69,6±14,5*	62,6±23,4*	493,3±40,0*	58,8±11,5*	14,6±3,7	12,1±2,2*	51,0±2,6*

\* Различия между возрастными подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Толщина слоев стенки правого ушка сердца плода человека по нижнему краю  $M \pm \sigma$  (мкм)

Возраст плода (нед)	В области основания			В средней части ушка			В области верхушки		
	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард	Эндокард	Миокард	Эпикард
15-16	14,1±3,2*	123,3±10,2*	78,0±41,5	7,2±3,6	21,0±3,7	24,0±5,4*	16,2±2,3*	117,0±8,6*	14,4±3,6*
17-18	18,0±3,6	233,3±18,0*	58,8±11,5	10,8±3,6	64,6±11,7	28,6±6,1	14,4±3,6	91,0±6,2*	29,4±8,3
19-20	32,4±3,6	326,0±27,0*	55,2±5,4	16,8±2,0	92,0±4,0	26,4±5,4	14,4±3,6*	79,0±7,0*	18,8±4,8*
21-22	38,6±14,1	349,3±32,0	108,0±18,0*	15,0±1,8	132,0±19,6	32,4±10,8*	15,3±3,9	48,5±5,0*	37,2±5,4
23-24	12,0±2,1	478,6±18,0*	78,0±20,7	16,0±2,1	137,2±30,1	37,2±5,5	15,0±1,8	32,0±6,0	46,0±9,1*
25-26	17,4±8,6*	705,3±23,4*	38,4±11,5	13,2±2,1	224,0±18,3	34,8±9,1	14,8±2,1*	25,2±2,8*	42,5±1,4
27-28	24,0±5,5*	996,0±90,6*	68,4±10,1*	72,0±18,0	300,6±60,5	45,6±23,1*	15,6±2,1*	18,0±2,0*	45,7±8,6*

\* Различия между возрастными подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Уравнения линейной регрессии принимают вид  $y = 46,6x - 534$  (мкм) и  $y = 20,3x - 278,4$  (мкм), соответственно. Толщина стенки ЛУС в области верхушки характеризуется обратной зависимостью от возраста плода. С 15 по 28 неделю антенатального развития она понижается от  $324,5 \pm 20,6$  до  $74,6 \pm 7,3$  мкм в верхних и от  $182,0 \pm 24,3$  до  $79,1 \pm 9,7$  мкм в нижних отделах. Взаимосвязь данных величин может быть выражена формулами:  $y = 507,6 - 17,3x$  (мкм) и  $y = 309,9 - 9x$  (мкм).

Максимальной толщины стенка ПУС достигает в основании. По верхнему краю значение этого параметра повышается от  $180,0 \pm 45,5$  мкм в начале исследуемого периода до  $1117,3 \pm 101,4$  мкм в конце периода, по нижнему – от  $215,5 \pm 29,2$  до  $1088,4 \pm 89,2$

мкм. По результатам регрессионного анализа толщина стенки ПУС изменяется как  $y = 64,9x - 864,2$  (мкм) в верхних отделах и как  $y = 65,6x - 827,9$  (мкм) – в нижних. В средней зоне правого ушка его стенка с 15 по 28 неделю развития становится толще в 8 раз согласно формулам:  $y = 39,1x - 529,1$  (мкм) для верхней части и  $y = 26,6x - 365,3$  (мкм) – для нижней. В области верхушки ее величина снижается в 2,5 раза по верхнему краю и в 1,9 раза по нижнему и к 27–28 неделям равняется, соответственно,  $77,8 \pm 3,5$  и  $79,3 \pm 7,4$  мкм. Указанные изменения носят линейный характер и описываются уравнениями:  $y = 281,1 - 8,2x$  (мкм) и  $y = 230,7 - 5,9x$  (мкм).

Стенка ушек сердца состоит из трех оболочек: эндокарда, миокарда и эпикарда (рис.1). Данные о толщине оболочек, формирую-

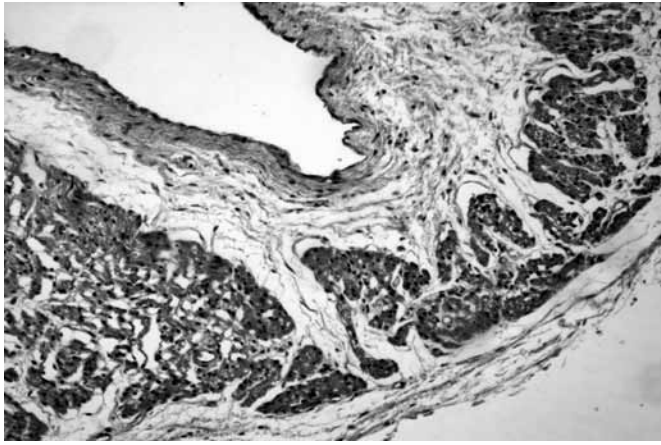


Рис. 1. Гистологическая структура стенки левого ушка сердца плода человека на 25 неделе внутриутробного развития (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 400).

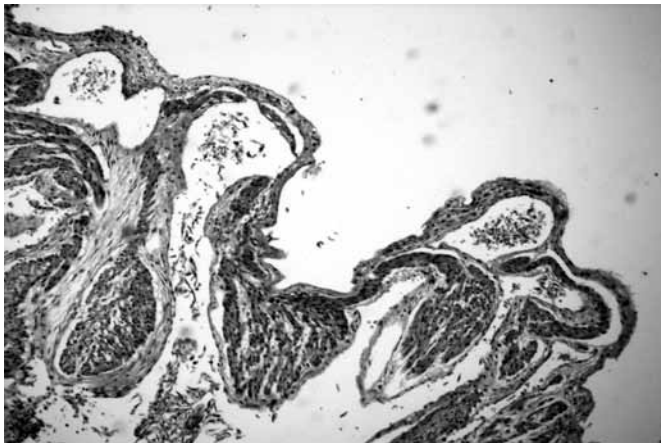


Рис. 2. Безмышечные участки в стенке правого ушка сердца плода человека на 23 неделе внутриутробного развития (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 200).

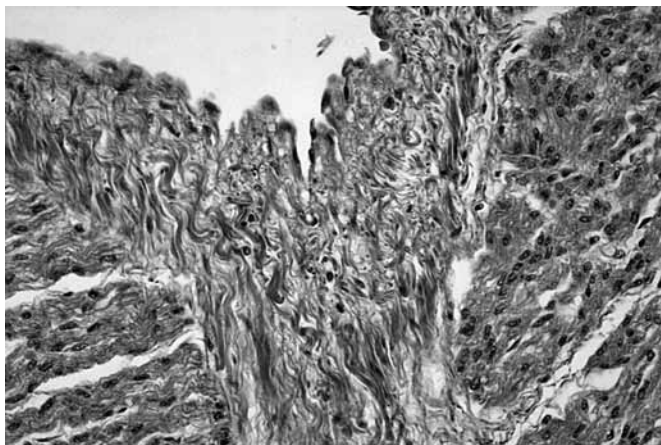


Рис. 3. Коллагеновые волокна в стенке правого ушка сердца плода человека на 26 неделе внутриутробного развития (окраска по Ван-Гизон, увеличение x 1000).

щих стенку ушек, представлены в таблицах 1–4.

Эндокард ушек дифференцирован – образован эндотелиальным, подэндотелиальным, мышечно-эластическим и наружным соединительнотканым слоем, в котором встречаются единичные мелкие кровеносные сосуды. Степень выраженности эндокарда колеблется в широких пределах: от 7 до 145 мкм в левом ушке и от 3 до 90 мкм в правом – и не имеет достоверной зависимости от возраста плода.

Изменения толщины миокарда подчиняются закономерностям, выявленным для стенки ушка в целом.

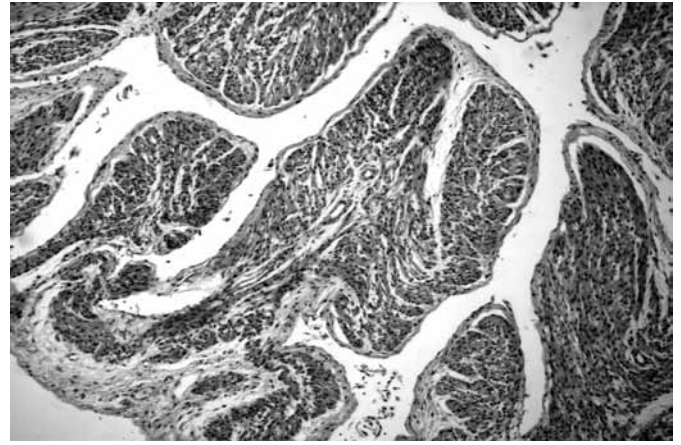


Рис. 4. Гистологическая структура стенки левого ушка сердца плода человека на 23 неделе внутриутробного развития (окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 200): соединительнотканная строма в основании и центральных отделах гребенчатых мышц.

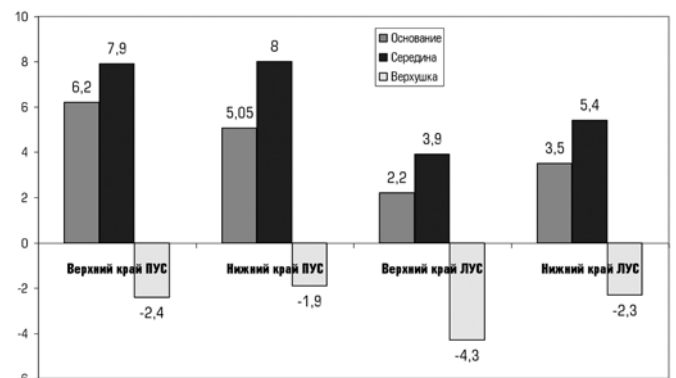


Рис. 5. Значение коэффициента роста для различных отделов стенок правого (ПУС) и левого (ЛУС) ушек сердца плода человека на 15–28 неделях развития.

На 15–28 неделях антенатального развития продолжается начавшийся в эмбриональном периоде процесс формирования гребенчатых мышц. На первом этапе на внутренней поверхности стенки ушка образуется вырост, выступающий в полость ушка, в дальнейшем происходит отделение гребенчатой мышцы от стенки и перемещение ее в просвет полости. В местах закладки гребенчатых мышц стенка ушка сердца имеет наибольшую толщину, в межгребневых промежутках она значительно тоньше. В стенках ПУС и ЛУС, преимущественно по нижнему краю, встречаются участки, лишенные мышечного слоя и представленные только эндо- и эпикардом (рис. 2).

Продолжающийся рост стенок ушек приводит к формированию сети гребенчатых мышц, которая к 25–26 неделе внутриутробного развития может быть представлена 2–3 слоями. Диаметр гребенчатых мышц в левом ушке сердца на 15–16 неделе онтогенеза составляет  $188 \pm 34,1$  мкм, к 27–28 неделе он четырехкратно умножается и становится равным  $766 \pm 108,8$  мкм. В правом ушке толщина гребенчатых мышц возрастает в 5,3 раза: от  $141,3 \pm 46,3$  до  $753,3 \pm 96,8$  мкм. Диаметр гребенчатых мышц и их зачатков, в стенках ушек увеличивается по направлению от основания ушка к верхушке.

В эпикарде различимы три слоя – мезотелий, развитая соединительно-тканая пластинка, содержащая кровеносные сосуды, и жировая ткань. Слой жировой ткани в эпикарде ушек сердца плода, по сравнению с эпикардом взрослого человека, слабо выражен. Минимальная толщина эпикарда в стенках ушек – 7 мкм, максимальная – 160 мкм. Степень выраженности эпикарда возрастает по направлению от основания к верхушке ушка. В области верхушки ушка толщина эпикарда увеличивается пропорционально уменьшению мышечного слоя ушка.

По данным литературы [1], соединительнотканная строма ушек сердца начинает формироваться на 3 месяце пренатального периода онтогенеза. Полученные нами результаты показали, что к 15 неделе внутриутробного развития коллагеновые волокна присутству-

ют во всех слоях стенок ушек. Наибольшее их число отмечено в эндокарде и эпикарде (рис. 3). Соединительнотканнные волокна наиболее выражены в тех участках стенок ПУС и ЛУС, где мышечный слой истончен или отсутствует. Это обеспечивает эластичность и растяжимость стенок ушек при диастолическом кровенаполнении предсердий.

Интересной представляется взаимосвязь соединительнотканной стромы ушек и миокарда гребенчатых мышц. В основании гребенчатых мышц эпикард утолщается, и соединительнотканнные волокна проникают из него в центральные отделы мышц (рис. 4).

Таким образом, толщина стенок правого и левого ушек сердца неодинакова в различных участках и характеризуется неравномерным изменением на протяжении рассматриваемого периода внутриутробного развития.

Наиболее высокие коэффициенты роста характерны для стенки ушка правого предсердия (рис. 5). На 15–24 недели пренатального онтогенеза она тоньше, чем стенка левого ушка сердца, но к 25 – 28 неделе разница в полноте стенок ПУС и ЛУС становится статистически незначимой. В средних отделах стенки ушек на 15–28 неделе увеличиваются более интенсивно, чем в области основания.

Редукция стенок ПУС и ЛУС в области верхушки на 15–28 неделях может быть связана с тем, что верхушка ушка является зоной его активного роста. В области верхушки ушка во всех возрастных подгруппах отмечено значительное количество зачатков гребенчатых мышц. Создается впечатление, что участки миокарда переходят в гребенчатые мышцы, обуславливая истончение стенки ушка в межгребневых промежутках.

Наличие безмиокардиальных участков в стенках ушек определяет их уникальные пластические свойства и связано, вероятно, со специфической гемодинамической функцией ушек в плодном периоде онтогенеза. У плода относительное количество циркулирующей крови и размеры сердца больше, чем в постнатальном периоде. На внутриутробном этапе развития уменьшение относительных размеров сердца происходит более резко, чем уменьшение относительного объема крови. Наиболее значительное их снижение наблюдается в возрасте от 4 недель до 1,5 месяцев и совпадает по времени с формированием ушек. Таким образом, эластичные, легко растяжимые ушки у плода призваны уравнивать несоответствие размеров сердца объему циркулирующей крови [1]. После рождения их эластические качества сохраняются, и ушки амортизируют избыточное давление в полости предсердий, что является важным компенсаторным механизмом при перегрузке камер сердца. Показано, что ушки более чувствительны к изменениям давления в полости предсердий, чем стенки самих предсердий. На примере пациентов с сердечной недостаточностью ученые доказали, что при снижении давления в левых отделах сердца на фоне консервативной терапии дилатированное ушко левого предсердия возвращается к своим нормальным размерам [8].

С другой стороны, повышенная растяжимость стенок ушек является фактором, предрасполагающим к развитию миопатии и дисфункции ушек сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [8]. Дисфункция предсердных ушек приводит к формированию в них тромботических масс.

#### Выводы

1. Стенка ушка сердца плода образована эндокардом, миокардом и эпикардом. Толщина миокарда находится в линейной зависимости от возраста плода, в то время как эндокард и эпикард на 15–28 неделе не подвергаются статистически значимому увеличению.

2. Стенка ушка имеет наибольшую толщину в местах закладки гребенчатых мышц. В межгребневых промежутках она значительно тоньше и местами не имеет мышечного слоя.

3. Лишенные миокарда участки встречаются, преимущественно, по нижнему краю ушек. Стенка ушка представлена в этих областях только эндокардом и эпикардом, содержащими большое количество коллагеновых волокон.

4. Толщина стенок правого и левого ушек сердца неодинакова в различных областях и уменьшается по направлению от основания к верхушке.

5. Особенности гистотопографии ушек сердца плода обусловлены их функциональным назначением и определяют высокие эластические свойства ушек.

6. Стенка ушка правого предсердия быстрее растет в толщину, чем стенка левого, что к 25 неделе развития компенсирует разницу в полноте стенок ПУС и ЛУС.

7. По результатам регрессионного анализа рост стенок ушек серд-

ца плода в толщину на 15–28 неделе развития носит линейный характер.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов В.В. Внутриутробное развитие ушек сердца у человека [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.02. / В. В. Максимов. - М., 1970. - 27 с.
2. Черкашина, А. Л. Закономерности формирования и изменчивость ушек сердца в филогенезе : автореф. дисс ... канд. мед. наук : 14.00.02 [Текст] / Черкашина Анна Львовна. – Иркутск, 2007. – 22 с.
3. Bayard Y.L., Omran H., Neuzil P. et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* 2010; 6 (2): 220 – 6.
4. Coceani F., Mencias A., Murzi B. Antenatal corrective cardiac surgery: An emerging area for technological innovation. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2010; 19 (3): 170 - 176.
5. Massoudy P., Beblo S., Raschke P. et al. Influence of intact left atrial appendage on hemodynamic parameters of isolated Guinea pig heart. *Eur J Med Res* 1998; 3 (10): 470 – 4.
6. McElhinney D.B., Tworetzky W., Lock J.E. Current status of fetal cardiac intervention. *Circulation* 2010; 121 (10): 1256 - 63.
7. Nakamura M., Niinuma H., Chiba M. et al. Effect of the Maze procedure for atrial fibrillation on atrial and brain natriuretic peptide. *Am J Cardio* 1997; (79): 966 – 70.
8. Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J. Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? Anatomic, physiologic, and pathophysiological considerations. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2356-62.
9. Yoshihara F., Nishikimi T., Kosakai Y. et al. Atrial natriuretic peptide secretion and body fluid balance after bilateral atrial appendectomy by the Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116 (2): 213 – 9.
10. Zimmerman M.B., Blaine E.H., Stricker E.M. Water intake in hypovolemic sheep: effects of crushing the left atrial appendage. *Science* 1981; 211(4481): 489 – 91.

*Filippova E.S.*

## THE HYSTOTOPOGRAPHY OF THE ATRIAL APPENDAGES IN FETUSES AT 15-28 WEEKS OF GESTATION

**Abstract.** The characteristics of human atrial appendages are caused by specific hemodynamic function in fetuses and define their high elastic features. Walls of 28 heart auricles from autopsy fetuses at 15–28 weeks of gestation were examined microscopically. Tissue specimens were stained by hematoxylin together with eosin and by Van Gieson's solution for collagen fibers. The right and left atrial appendages wall thickness is unequal in different places and decreases from the basis to the apex. Growth of heart auricle wall is linear at 15–28 weeks of development. Growth velocity at the median part of appendages is higher than in the basis. The wall thickness at the apex decreases from 15 to 28 weeks of ontogenesis because of pectinate muscles formation. The wall of atrial appendage consists of endocardium, myocardium and epicardium. It has maximum thickness at the pectinate muscles development zones. Between these areas especially near the low margin there are sites without myocardium. In these sites collagen fibers are increased that provides significant extensibility of heart auricles and their ability to compensate excessive blood pressure in atrial cavities.

**Keywords:** fetus heart, atrial appendages, heart anatomy and histology.

Авторская справка

Филиппова Екатерина Сергеевна ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург, Россия  
Россия, 620042, г. Екатеринбург, ул. Онуфриева, 20 «А»  
e-mail: finik@r66.ru

Author

Filippova Ekaterina S.  
Urals State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia  
Russia, Ekaterinburg, 620042, Onufrieva street, 20A.  
e-mail: finik@r66.ru

## К ПАТОГЕНЕЗУ ФЕТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минсоцразвития России, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В медицинской литературе имеется ряд гипотез, объясняющих механизм развития фетального алкогольного синдрома (ФАС). Это, прежде всего, тератогенное действие этанола на эмбрион и плод и генетическая дефектность биотрансформационных систем в отношении этанола у беременных и плода [1].

Проведенные авторами клинические и экспериментальные исследования позволяют считать изменения в организме больных эпигенетического характера, а изменение концентраций факторов роста (ФР) одним из ведущих механизмов таких клинических проявлений патологии как отставание в физическом развитии внутриутробно (задержка внутриутробного развития плода - ЗВУРП), так и в постнатальном периоде. С этим же связаны морфологические и клинические признаки недоразвития центральной нервной системы (ЦНС), мозгового и лицевого черепа, зрительного и слухового анализаторов и др.

**Ключевые слова:** дети, алкоголь, фетальный алкогольный синдром, факторы роста.

В настоящее время установлено, что этанол, независимо от сроков беременности, быстро переходит через плацентарный барьер. При этом его концентрация в крови плода соответствует таковой в крови матери.

Помимо этого, этанол обнаруживается в амниотической жидкости. У пьющих беременных алкоголь более длительно сохраняется в амниотической жидкости, чем в крови. Тем самым в организме плода создается «резервуар» для алкоголя, который и будет определять пролонгированное неблагоприятное воздействие на него.

Этанол продолжительное время циркулирует в крови и тканях плода и новорожденного в неизменном виде, поскольку не происходит его разрушение в печени [2]. Данное обстоятельство обусловлено отсутствием или недостаточностью фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ). Его продукция печенью плода начинается только со второй половины беременности, причем в первые годы жизни вырабатывается в незначительном количестве. Кроме того, не только печень, но и эмбриональные ткани не имеют достаточно зрелых ферментных систем, способных метаболизировать алкоголь.

В разборе вопросов наследственного характера нет выявления четкой и классической генетической детерминации в развитии соматических, неврологических и психических нарушений, свойственных ФАС. Хотя конкретные гены и не выявлены, биологи и генетики говорят о существовании определенных генетических детерминант, участвующих в формировании ферментных систем, регулирующих обмен  $C2H5OH$ . В частности, уже длительный период большой интерес ученых привлекает система алкогольдегидрогеназ (АДГ). Например, материнская аллель дегидрогеназы алкоголя  $ADH2^*3$  более эффективно расщепляют алкоголь и уменьшают риск развития ФАС [3]. Имеются данные, свидетельствующие о повреждении генетического аппарата половых клеток под влиянием алкоголя [4]. Повреждение генома половых и зародышевых клеток может наблюдаться на любой стадии их развития. Основные мутагенные эффекты связывают с ацетальдегидом, который способен повреждать ДНК и увеличивать частоту мутаций.

Интересно, что приведенные данные относятся к восприимчивости к алкоголю в целом, не освещая частоту алкогольных эмбриофетопатий среди популяций.

В этом плане нами была предпринята попытка уточнить активность АДГ1В и альдегиддегидрогеназы (АльДГ) через выявление мутаций алкогольного цитохрома –  $CYP2E1$ . Было обследовано 20 детей, из которых у 10 был диагностирован ФАС и 10 нормально развивающихся детей (группа сравнения). Данные приведены в таблице 1.

Как это становится очевидным из приведенных показате-

лей, различия отсутствуют.

Практически нет исследований, сопряженных с восприимчивостью алкоголя беременными женщинами, новорожденными и детьми раннего возраста.

И, тем не менее, ФАС существует, существуют клинические наблюдения, увязывающие ФАС с потомственным воздействием алкоголя и генетически детерминированные изменения в ферментах, регулирующих обмен этанола. Поэтому мы склонны высказаться в пользу эпигенетической перестройки в популяции пьющих людей и их потомков.

Таблица 1

Результаты исследования по выявлению точечных мутаций в геноме (алкогольная зависимость)

Мутация, ген	Дети с ФАС, n=10	Группа сравнения, n=10
Алкогольного цитохрома $CYP2E1$	нормальная гомозигота – 10 гетерозигота – 0 мутантная гомозигота – 0	нормальная гомозигота – 10 гетерозигота – 0 мутантная гомозигота – 0
Алкогольдегидрогеназы $ADH1B$	нормальная гомозигота – 10 гетерозигота – 0 мутантная гомозигота – 0	нормальная гомозигота гетерозигота мутантная гомозигота
Альдегидрогеназы $ALDH2$	нормальная гомозигота – 10 гетерозигота – 0 мутантная гомозигота – 0	нормальная гомозигота – 10 гетерозигота – 0 мутантная гомозигота – 0

При отсутствии данных о признаках канонического понимания наследования (в т.ч. чувствительности к алкоголю) следует внимательнее присмотреться и, может быть, согласиться с существованием вариационной и эпигенетической форм наследственной изменчивости, связанных не с изменением в тексте ДНК, а в экспрессии гена. Такие эффекты и наследуемы и, в тоже время, обратимы.

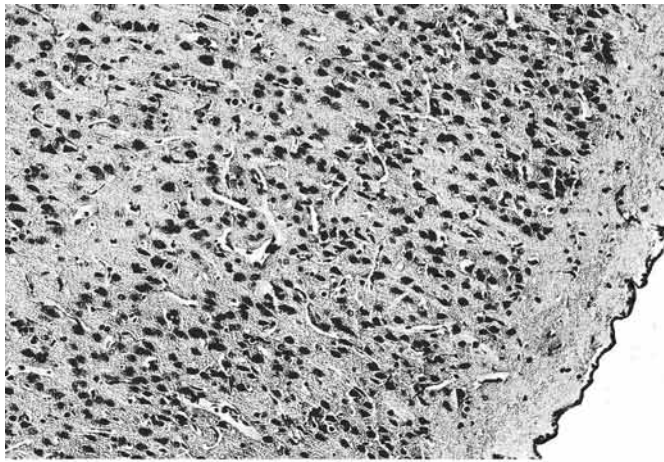
Так, по результатам эксперимента ряда исследователей было выявлено эпигенетическое перепрограммирование за счет гиперметилирования этанолом ДНК, ДНКазетилтрансферазы, модификацией алкоголем гистона и малых неРНК [5-6].

В сумме изменения при эпигенетическом программировании могут лежать в основе тератогенных последствий воздействия этанола как до концепции, так и в постконцептуальном периоде (предвнедрение и гаструляция). Таким образом, в процессе эмбриогенеза всегда взаимодействуют два фактора – наследственный, обусловленный генотипом данной особи и эпигеномный в тех случаях, когда дифференцировка происходит после воздействия на клетки (или клеточные популяции) какого-то стимула извне (например, алкоголя). Установление роли эпигенетических изменений в инициации ФАС может более четко и строго утвердиться в разработке методов первичной и вторичной профилактики.

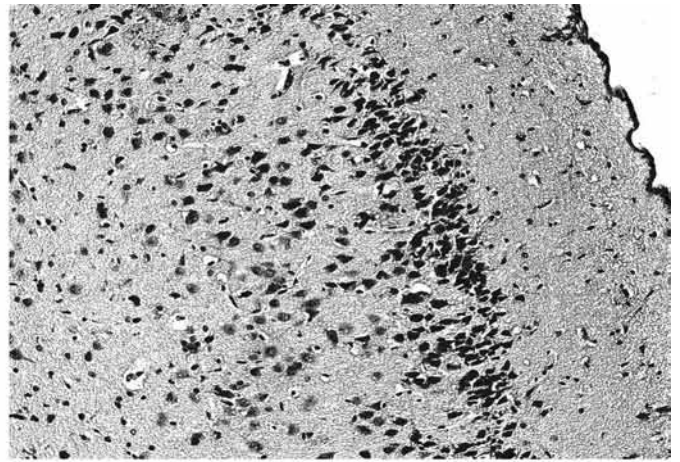
Тот факт, что патогенез ФАС тесно связан с эпигенетическими изменениями и не затрагивает структуры и потенциал генов, но приводит к наследуемой модификации их экспрессии и вселяет определенную прогностическую уверенность.

Важнейшими этапами раннего нейроонтогенеза являются образование в перивентрикулярной зоне путем митоза более сотни миллиардов нейронов из нескольких десятков клеток-прародительниц; миграция молодых нейронов к местам своего назначения; рост аксона к клетке-мишени; рост и ветвление дендритного дерева; завершение синаптогенеза (процесса образования синаптических межклеточных контактов) с последующим отбором наиболее эффективных функциональных связей. На этих этапах происходит интенсивное размножение и дифференцировка клеток глии, которые активно участвуют в регуляции процесса внутриутробного нейроонтогенеза.

Этанол меняет скорость деления клеток, уменьшает синаптическую плотность в молекулярном слое коры, индуцирует преждевременную трансформацию радиальной астроглии в

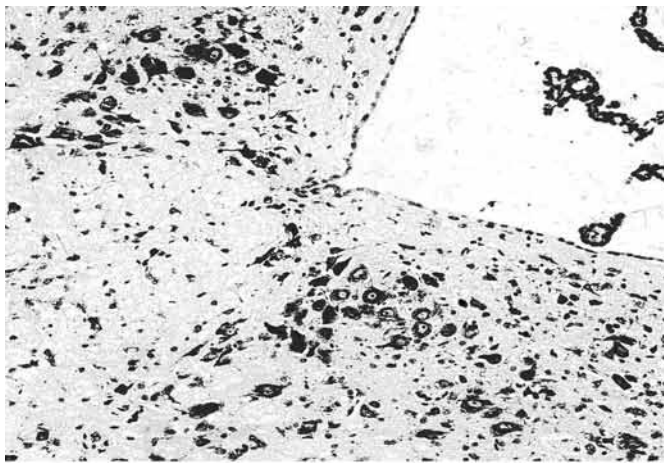


а. контрольная группа

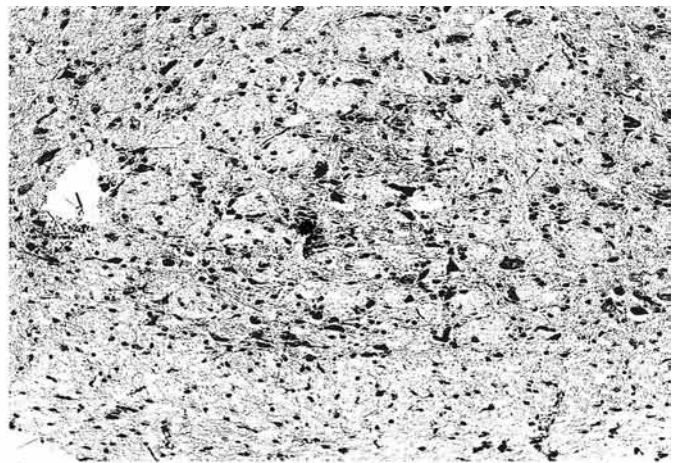


б. основная группа

Рисунок 1. Морфологическая характеристика коры больших полушарий

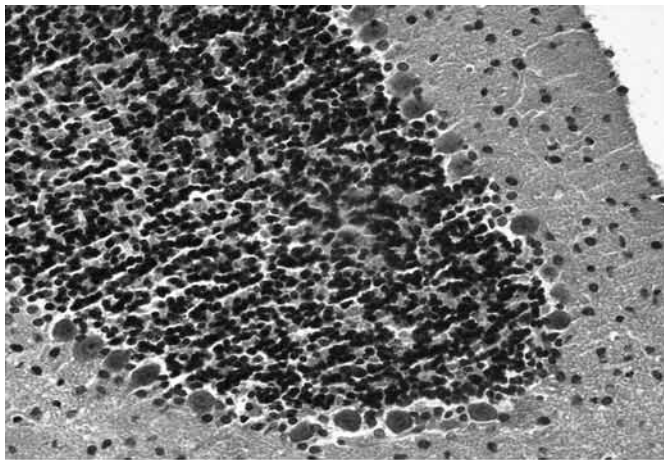


а. контрольная группа

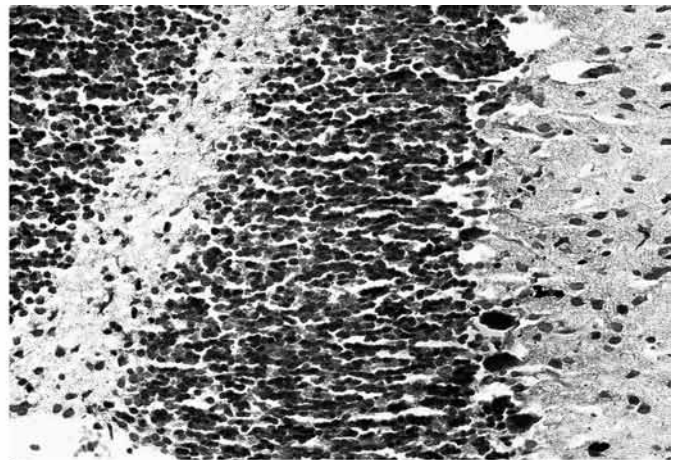


б. основная группа

Рисунок 2. Морфологическая характеристика ядер гипоталамуса



а. контрольная группа



б. основная группа

Рисунок 3. Морфологическая характеристика мозжечка

астроциты, в результате чего нарушается миграция молодых нейронов к своему месту в мозге [7].

Подтверждение этому мы получили и в наших исследованиях на экспериментальных животных. Животные были разделены на две группы: 1 – основная (крысы, получавшие вместо воды в течение 1 месяца до беременности и в течение всей беременности 15% раствор спирта), 2 – контрольная (интактные животные). У полученного потомства в возрасте одного месяца для светооптического исследования брали фрагменты головного мозга. Уже визуально у части животных наблюдались пороки развития глаз, ушей, черепа. В 1-ой опытной

группе были найдены существенные изменения: кора имела очаги разрежения нервных клеток, чередовавшихся по выраженности и распространенности (рис. 1). Участки разрежения локализовались преимущественно в средних слоях коры, но встречались единичные зоны разрежения, которые шли через все слои. Были найдены дистрофические изменения нейронов, главным образом, в виде хроматолиза в средних слоях и пикнотических изменений в верхних слоях.

В ядрах гипоталамуса (рис. 2) также отмечалось разрежение нервных клеток и их дистрофические изменения. Преобладал гиперхроматоз и пикнотические изменения, а так-



же субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул.

Для мозжечка (рис. 3) было характерным истончение извилин. В зернистом слое наблюдались полосы разрежения и резкое уменьшение количества корзинчатых клеток. Сохранные клетки располагались на разных уровнях и неравномерно. В них преобладали гиперхроматоз и пикнотические изменения.

При гистологическом исследовании тканей мозга в контрольной группе животных не удалось отметить каких-либо существенных отклонений от нормы. В коре была сохранена четкая стратификация нервных клеток, отмечался легкий периваскулярный отек в виде непостоянного расширения пространства Вирхова-Роден-Снесарева. Это явление, по-видимому, следует рассматривать как результат острой гипоксии, связанной с этанолом животных. В ядрах гипоталамической области нервные клетки располагались равномерно, в их цитоплазме можно было увидеть светлые секреторные гранулы, свидетельствующие о сохранности нейрокринии. В коре мозжечка зернистый слой был хорошо выражен, корзинчатые нейроны (клетки Пуркинье) располагались на одном уровне по границе зернистого слоя и белого вещества. Они имели округлые очертания цитоплазмы, четко выраженное ядро и ядрышко.

Таким образом, в опытной группе животных отмечались отчетливые морфологические изменения в виде нарушения распределения и дистрофических явлений в нервных клетках различных функциональных структур головного мозга. Следовательно, эти морфологические признаки могут учитываться как результат воздействия на организм длительной алкогольной интоксикации.

Перечисленные выше отклонения как морфологического, так и функционального типа: низкая масса плода и новорожденного, задержка развития мозговых структур и т.п. ставят в ряд необходимых исследований уровня факторов роста (ФР). К настоящему времени известно, что в организме человека существует единая интегрирующая система ФР, играющая важную роль в процессах роста и дифференцировки, межклеточной кооперации, ангиогенезе, предопределяющая будущую морфологию (развитие) плаценты и плода [8].

Несмотря на огромное разнообразие ФР и колоссальную разницу клеточных ответов, можно сформулировать общие правила регуляции: для поддержания жизни нормальных клеток высших организмов абсолютно необходимо их взаимодействие с уникальной комбинацией специфических ростковых факторов; одна и та же клетка может взаимодействовать с несколькими ФР; один и тот же ФР может оказывать влияние на разные типы клеток; уровень экспрессии данного ФР, а также восприимчивость и характер ответа являются специфичными для каждого данного типа клеток.

В настоящее время описано несколько десятков ФР, многие из которых оказывают влияние на функцию репродуктивной системы женщины [9], играют важную роль в эмбриогенезе, в частности, в процессах дифференцировки эмбриональных тканей. Отмечено, что в раннем эмбриогенезе перестройка и миграция клеток зародыша происходит с участием трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ). В экспериментах, проведенных Y. Ogura и соавт. [10], подтверждено участие тромбоцитарного ФР в эмбриогенезе у мышей. Велика роль ФР в органогенезе. По данным M. Faxen и соавт. [11], патология плаценты при ЗВУРП связана с повреждениями плацентарных рецепторов эпидермального ФР (ЭФР).

Собственные исследования показали, что TGF- $\beta$ 1 у беременных женщин, имеющих пристрастие к алкоголю, по концентрациям десятикратно превышает таковые у абстинентных беременных: 71,7 нг/мл и 6,6 нг/мл соответственно (средние показатели). Теоретически следовало бы ожидать снижение TGF- $\beta$ 1. Повышение же, очевидно, связано с имеющимся блоком рецепторов к ФР в результате действия этанола.

Убедительно подтвердило эту тенденцию экспериментальное исследование на крысах. При эксперименте на животных исключалось возможное влияние таких состояний, как гестозы, патология репродуктивной системы, экстрагенитальные заболевания, которые часто сопутствовали беременно-

сти женщин, употребляющих алкоголь. Обследуемая выборка составила 45 животных, последние были разделены на две группы: 1 – основная (животные, получавшие вместо воды в течение 1 месяца до беременности и в течение всей беременности 15% раствор спирта), 2 – контрольная (интактные крысы). В результате были получены статистически значимые различия в значениях TGF- $\beta$ 1: в опытной группе  $M=187,9$  нг/мл, в контрольной  $M=129,7$  нг/мл,  $t=2,68$ ,  $p<0,02$ .

TGF- $\beta$ 1 является ингибитором роста клетки, играет важную роль в процессе эмбриогенеза и развития черепа и, по нашим данным, повышается при злоупотреблении алкоголем во время беременности. И хотя этот вопрос мало изучен и требует дальнейшего осмысливания, параллелизм показателей фактора роста у беременных женщин и опытных животных позволяет высказаться о дефектности рецепторного аппарата клеток-мишеней. Рецепторы TGF- $\beta$  активируются путем фосфорилирования цитоплазматических медиаторных белков Smad. Smad – группа родственных внутриклеточных белков, передающих сигнал в ядро от сверхсемейства TGF- $\beta$ . Алкоголь, по-видимому, способен блокировать проведение сигнала, в результате чего нарушается рост и миграция клеток и активизируется апоптоз. Нужно конкретизировать это звено патогенеза: возможно, фетоплацентарная недостаточность  $\rightarrow$  ЗВУРП и маловесность  $\rightarrow$  органические изменения.

Также в литературе имеются данные, которые свидетельствуют о влиянии этанола на атрофию рецепторов инсулиноподобного фактора роста (IGF) [12]. Примечательно, что уровни IGF-1 и IGF-2 совпадают со степенью потери веса мозга. В сопоставлении с нашими результатами исследования TGF- $\beta$ 1, также свидетельствующими о дефектности рецепторного аппарата, позволяет расценивать эти сдвиги, как еще один патогенетический механизм формирования ФАС.

Алкоголь включает механизмы апоптоза путем блокирования протективных эффектов ФР нервных клеток. Как уже говорилось выше, из-за токсического воздействия этанола нейроны неправильно располагаются в мозге и не обеспечивают полноценность своих связей как в качественном, так и в количественном отношении. Они незамедлительно уничтожаются. Механизмы такого уничтожения могут быть различными. Описано не менее 6 форм клеточной гибели под влиянием внешней и внутренней среды: апоптоз, автолизис, аноксиз, парптоз, автофагоцитоз, некроз. При алкоголизме этот феномен близко сопрягается с апоптозом.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что этанол является биологически активным тератогеном, вызывающим обширные токсические и альтернативные реакции при значительных и длительных передозировках в эксперименте у животных и у человека.

На основании полученных результатов клинических наблюдений и проведенных экспериментальных исследований можно сделать несколько предположений: во-первых, этанол является ксенобиотиком с выраженным тератогенным эффектом; во-вторых, направленность его действия имеет модулирующее тормозное направление.

В этой концептуальной цепочке: эпидемиология – этиология – четко очерченный клинический комплекс (именуемый ФАС), ясно проявляется механизм супрессивного влияния на рост тканей, их программированное развитие, связанный с концентрацией TGF- $\beta$ 1 в крови у абстинентных и алкоголизирующих ситуациях.

Исходя из этих положений, становится возможным объяснение комплекса клинических данных, свойственных новорожденным с ФАС: ЗВУРП, фациальные отклонения, снижение весо-ростовых темпов, изменения со стороны ЦНС. Эти же положения вполне применимы к объяснению аномалий плаценты и плода на самых ранних этапах беременности.

В перечисленных звеньях концепции формирования ФАС не определена роль генетического фактора. Из литературы известно обнаружение «дефектной» АДГ1, обеспечивающей высокий уровень ацетальдегида при приеме алкоголя, но это больше относится к подбору индивидуумов в группу риска прерасположенности к алкоголизму. В отношении частоты ФАС среди подобных носителей АДГ данных нет. Наши исследования также не обнаружили подобных связей.

При изучении нами активности АДГ1В и АльДГ через вы-

явление мутаций алкогольного цитохрома – CYP2E1, было обследовано 20 детей. При этом у 10 имелся ФАС и 10 детей были типичными нормотрофиками. Результаты по выявлению точечных мутаций в геноме (алкогольная зависимость) оказались отрицательными.

По-видимому, следует больше надеяться на феномены эпигенетического плана. Дальнейший ход генетических исследований позволит конкретизировать описание фенотипов, соответствующих высокой предрасположенности к заболеванию.

Таким образом, на основании проведенных клинических и экспериментальных исследований можно сделать вывод о наличии группы детей с выраженной клинко-функциональной депривацией, тесно связанной с антенатальным и перинатальным воздействием этанола. Именно многокомпонентность звеньев патогенеза, во многом распределенных по времени (преконцептуальный, внутриутробный, неонатальный и постнатальный периоды), определяют клиническую картину. Отсюда и стратегия в отношении исходов, абилитации и коррекция тератогенных эффектов алкоголя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмадеева Э.Н., Алехин Е.К., Хуссамова. Алкогольный синдром плода. Кафедра фармакологии БГМУ. <http://www.cigota.ru/forum/view.php?subj=76940&order=desc>.
2. Ахмадеева Э.Н. Алкогольный синдром плода: обзор // Здравоохранение Башкортостана. – 1997. – № 6. – С. 46–51.
3. Satre M.A., Gombic-Knight M., Duster G. The Complete structure of human class IV alcohol dehydrogenase (retinol dehydrogenase) determined from the AND gene // J. Biol. Chem. -1994. -V.269, N 22. -P.15606-15612.
4. McCover D.G., Thomasson H.R., Martier S.S. et al. Alcohol dehydrogenase - 2\*3 allele protects against alcohol-related birth defect among African Americans // J. Pharmacol. Exp. Ther. -1997. -Vol. 283. - P.1095-1101.
5. Birley A.J., Whitfield J.B., Neale M.C. et al. genetic time-series analysis identifies a major QTL for in vivo alcohol metabolism not predicted by in vitro studies of structural protein polymorphism at the ADH1B or ADH1C loci // Behav. Genet. -2005. -V.35, N 5. -P. 509-524.
6. Watanabe J., Hayashi S., Kawajiri K. Different regulation and expression of the human CYP2E1 gene due to RsaI polymorphism in the 5' flanking region // J. Biochem. -1994. -V.116, N 2. -P.321-326.
7. Lindsley TA, Kerlin AM, Rising LJ. Time-lapse analysis of ethanol's effects on axon growth in vitro. Brain Res Dev Brain Res 147:191–199, 2003.
8. Cross M., Dexter T.M. Cell 64, 1991, 271
9. Khaliq A., Li X.F., Shams M., Sisi P., Acevedo C.A., Whittle M.J., Weich H., Ahmed A. Localization of placenta growth factor (PLGF) in human term placenta. Growth Factors 1996; 13: 243–250.
10. Ogura Y., Takakura N., Yoshida H., Nishikawa S. Essential role of platelet – derived growth factor receptor Alpha in the development of the intraplacental yolk sac sinus of Duval in mouse placenta. Biol Reprod 1998; 58: 1: 65–72.
11. Faxen M., Nastell J., Blanck A. et al. Altered mRNA expression pattern of placental epidermal growth factor receptor (EGFR) in pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth retardation. Am J Perinatol 1998; 15: 1: 9–13.
12. Hill D.J., Petrik J., Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. Obstst Gynecol 1998; 92: 2: 179–183.

## *Shilko V.In., Malahova Zh.L., Bubnov A.A.* **TO THE PATHOGENESIS OF FETAL ALCOHOL SYNDROME**

**Abstract.** In the medical literature, there are a number of hypotheses to explain the mechanism of the development of the fetal alcohol syndrome (FAS). This is, first of all, teratogenic effect of ethanol on the embryo and the fetus and genetic defects биотрансформационных систем in respect of ethanol in pregnant women and fetus [1].

By the authors clinical and experimental researches allow to consider changes in the organism of patients epigenetic nature of, and changes in concentrations of growth factors (FR) one of the leading mechanisms of such clinical manifestations of pathology as a lag in physical development in utero (delay of the fetus – ЗВУПИ), and in the postnatal period. With this is connected the morphological and clinical signs of underdevelopment of the central nervous system (CNS), cranial and facial skull, visual and acoustical analyzers, etc.

**Key words:** children, alcohol fetal alcohol syndrome, growth factors.

Авторская справка  
Шилко Владимир Иванович  
Малахова Жанна Леонидовна  
Бубнов Александр Аркадьевич

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минсоцразвития России, г. Екатеринбург  
Россия, 620000, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: me-to-you1@ya.ru

Authors  
Shilko Vladimir I.  
Malakhova Zhanna L.  
Bubnov Alexander A.

GOU VPO the «Ural state medical academy» of Minsocrazvitiya of Russia, Ekaterinburg  
Russia, 620000, Ekaterinburg, street Repina, 3, e-mail: me-to-you1@ya.ru

*Агафонов Ю.А., Михальский К.С., Мурзакаев А.М.*

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ОРТОФОСФОРНОЙ КИСЛОТОЙ ПОВЕРХНОСТИ ДЕНТИНА ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ БОРАМИ РАЗЛИЧНОЙ ВИДОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия;

ООО «Медион» Стоматологическая клиника «Леонардо», г. Екатеринбург, Россия;

Институт электрофизики УрОРАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Работа посвящена изучению слоев дентина до и после протравливания ортофосфорной кислотой, полученных различными видами боров, на основе сравнительной характеристики методом растровой электронной микроскопии. Установлено, что после обработки дентина борами различной видовой принадлежности как до, так и после протравливания ортофосфорной кислотой, имеется связь между текстурно-структурными образованиями на поверхности дентина, а их строение зависит от вида бора. Растворимость структурно-текстурных образований ортофосфорной кислотой по количеству открытых дентинных канальцев выше после обработки алмазным абразивом, чем после обработки борами из карбида вольфрама. Максимальное количество открытых дентинных канальцев было после обработки дентина бором с грубыми алмазными частицами и шестигранным бором из карбида вольфрама.

**Ключевые слова:** ортофосфорная кислота, ротационный инструмент с алмазным абразивом, вращающийся инструмент из карбида вольфрама, растровая электронная микроскопия.

### Актуальность

Основой лечения кариеса зубов является полное иссечение пораженных тканей и создание условий для фиксации пломбы. Условием, исключающим дальнейшее развитие кариеса, является создание прочной зоны между пломбировочным материалом и тканевыми структурами зуба. Прочность прилегания материала к тканевым структурам зуба обеспечивается проникновением компонентов бондинга вглубь дентина. Проникающая способность бондинга обеспечивается устранением с поверхности дентина с помощью ортофосфорной кислоты срезанного слоя, сформированного борами для финишной обработки.

Барьером для обеспечения хорошей начальной и долговременной прочности соединения с дентином системы бондинга является недостаточное действие ортофосфорной кислоты, направленное на устранение срезанного слоя дентина. Для понимания того, что именно создает барьеры в достижении хорошего бондинга, была предпринята попытка изучения поверхности дентина после протравливания смазанного слоя ортофосфорной кислотой в связи с типами алмазного покрытия рабочей части бора [1, 4, 5]. Установлена связь влияния на количество и структуру смазанного слоя борами различного типа с алмазным покрытием. Распространение в этой работе получило краткое количественное описание состояния поверхности дентина после препарирования борами с алмазным покрытием и установлена зависимость между растворимостью ортофосфорной кислотой смазанного слоя дентина, размерами абразивных алмазных частиц на рабочей поверхности бора и количеством открытых дентинных канальцев [3].

Поскольку исследование ограничивается борами одной видовой принадлежности, то, разумеется, выявленные закономерности взаимодействия ортофосфорной кислоты со слоем срезанного дентина, полученного с помощью указанных типов боров не всегда можно связать с борами другой видовой принадлежности, такими, например, как из карбида вольфрама, которые нашли широкое применение в процессе обработки дентина [7].

Основным недостатком в понимании поведения дентина, обработанного борами различной видовой принадлежности, является отсутствие сравнительного изучения построения текстурно-структурных образований и нехватка знаний о закономерностях взаимодействия ортофосфорной кислоты с текстурно-структурными образованиями после обработки борами различной видовой принадлежности.

### Цель

Изучить и расширить понимание на основе сравнительной характеристики до- и после протравливания ортофосфорной кислотой слоев дентина, полученных борами различной видовой принадлеж-

ности.

### Задачи исследования

1. Установить связь между текстурно-структурным построением на поверхности дентина, полученным борами различной принадлежности, и строением рабочей поверхности этих боров до- и после протравливания ортофосфорной кислотой.

2. Определить зависимость между текстурно-структурным построением на поверхности дентина, полученным борами различной принадлежности, и строением рабочей поверхности этих боров до- и после протравливания ортофосфорной кислотой.

3. Выявить зависимость растворимости текстурно-структурных образований ортофосфорной кислотой по количеству открытых дентинных канальцев на поверхности дентина от типа бора и его видовой принадлежности.

4. Установить степень различия растворимости ортофосфорной кислотой текстурно-структурных образований по количеству открытых дентинных канальцев на поверхности дентина между срезанными слоями дентина, полученными борами с алмазным абразивом и борами из карбида вольфрама.

### Методика

Свежеудаленные по медицинским показаниям, пораженные кариесом зубы подвергали тщательной очистке. Кариозные полости удаленных зубов препарировали. Финишную обработку проводили борами двух видовых принадлежностей: с алмазным покрытием и из карбида вольфрама. Алмазные боры были представлены 4 типами высокопрочных алмазных боров с размерами абразивных частиц 0,045; 0,106; 0,125-0,149 и 0,15-0,18 микрона. Карбидные – также 4 типами боров – с плоскостной головкой и выступающими над рабочей поверхностью спиральными 6, 12, 20, 30 гранями. Зубы распиливали металлическим диском толщиной 0,2 мм. Поверхности образцов до- и после протравливания ортофосфорной кислотой изучали методом растровой электронной микроскопии на приборе Leo 982 (фирмы «Carl Zeiss» Германия) [2, 6]. Методика РЭМ выполнена на базе лаборатории импульсных процессов в Институте электрофизики УрОРАН.

Качественную оценку испытуемых образцов проводили путем описания и сравнения поверхностей первично срезанного дентина борами различной видовой принадлежности до- и после протравливания ортофосфорной кислотой.

Количественный анализ проводили после группировки материала исследования в таблицы.

Зависимость между растворимостью срезанного слоя дентина ортофосфорной кислотой и борами различной видовой принадлежности проводили по количеству открытых дентинных канальцев на протравленной поверхности дентина.

Предел растворимости проводили по 4 критериям.

К растворимым соединениям отнесли соединения с верхним пределом растворимости срезанного слоя дентина, когда количество открытых дентинных канальцев было максимальным.

Растворимость срезанного слоя дентина по количеству открытых дентинных канальцев ниже, чем при верхнем пределе растворимости, определили, как наименее растворимый предел растворимости. Такое соединение назвали слаборастворимое.

Растворимость срезанного слоя дентина по количеству открытых дентинных канальцев еще ниже, чем при слабом растворении, назвали очень слаборастворимым.

Если открытых канальцев не обнаружено, растворимость настолько мала, что практически соединения не растворяются, эти соединения определили как нерастворимые.

Средний показатель количества открытых дентинных канальцев на протравленной поверхности дентина, обработанной борами раз-

личной видовой принадлежности, устанавливали по 4 снимкам.

Характеристику структур проводили по степени индивидуализации веществ в образованиях на поверхности дентина по следующим критериям:

Группа структур	Размер индивидов (мм)	Размер индивидов (μm)	Условия наблюдения (увеличение в 2000 раз)
Мелкозернистые	1,0–2,0	2,5–5,0	В электронном микроскопе
Среднезернистые	2,0–3,0	5,0–7,5	То же
Крупнозернистые	3,0–10,0	7,5–25,0	То же
Грубозернистые	> 10,0	> 25,0	То же

Примечание: масштаб на снимке 50 мм составляет 20μm; 1 мм составляет 2,5 μm

В понятие текстуры вошли совокупность форм, размеров и характер расположения минеральных агрегатов. Под структурой понимали строение минерального агрегата, которое определяется формой, размерами и характером сочетания слагающих его минеральных индивидов. Под минеральным агрегатом понимается моно- или полиминеральные обособления, сложенные индивидами одного или нескольких минералов, которые включены в массу вмещающей породы.

### Результаты исследования

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от среза дентина 6-гранным карбидным бором, до- и после протравливания кислотой отражены на Рис. 1, 2.

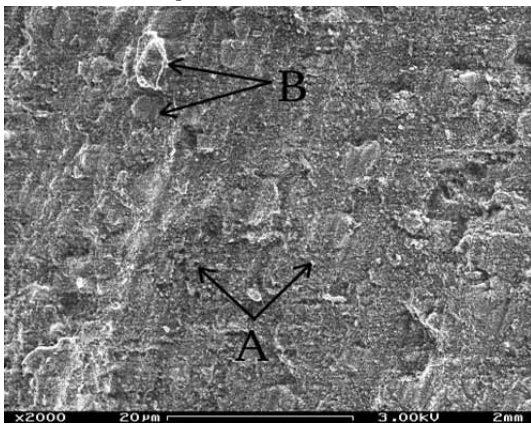


Рисунок 1. Поверхность первично срезанного дентина, полученного 6-гранным карбидным бором.

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз. Масштаб: 50 мм составляет 20μm; 1мм соответствует 2,5 мкм. 1 – текстура полосчатая; 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: множественные грубо-зернистые (A) и пластинчатые (B) образования.

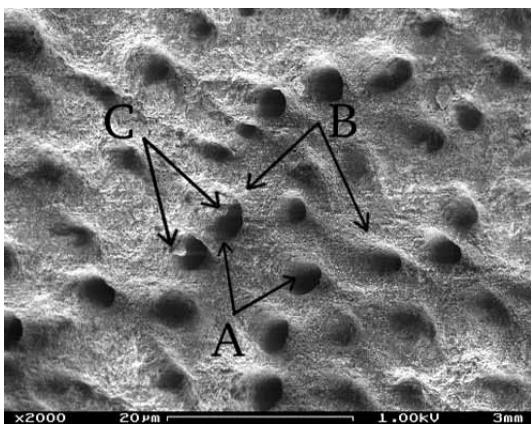


Рисунок 2. Поверхность срезанного дентина, полученного 6-гранным карбидным бором, после протравливания ортофосфорной кислотой. Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз. Масштаб: 50 мм составляет 20 μm; 1мм составляет 2,5 мкм. 1 – текстура волнисто-полосчатая; 2 – структура: пронизана множественными дентинными каналами правильной линзовидной формы (A); строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: множественные средне-зернистые частицы (B) и чешуйчатые образования (C)

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от среза эмали и дентина при обработке 12-гранным карбидным бором, до- и после протравливания кислотой отражены на рисунках 3, 4.

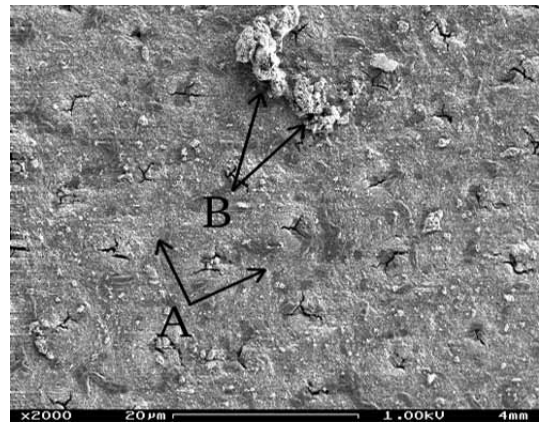


Рисунок 3. Поверхность первично срезанного дентина, полученного 12-гранным карбидным бором.

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз. Масштаб: 50 мм составляет 20 μm; 1мм соответствует 2,5 мкм. 1 – текстура полосчатая; 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: множественные, средней зернистости (A); одиночные крупно и грубо-зернистые частицы (B).

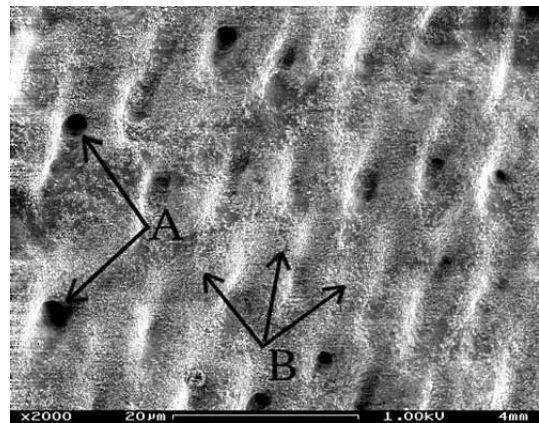


Рисунок 4. Поверхность срезанного дентина, полученного 12-гранным карбидным бором, после протравливания ортофосфорной кислотой

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз. Масштаб: 50 мм составляет 20μm; 1мм соответствует 2,5мкм. 1 – текстура волокнисто-полосчатая; 2-структура: одиночные дентинные каналы правильной, линзовидной формы (A); строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: множественные средне-зернистые частицы (B)

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от среза дентина при обработке 20-гранным карбидным бором, до- и после протравливания кислотой отражены на рисунках 5, 6.

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от среза дентина при обработке 30-гранным карбидным бором, до- и после протравливания кислотой отражены на рисунках 7, 8.

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от среза дентина при обработке грубым алмазным бором, до- и после протравливания кислотой отражены на рисунках 9, 10.

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от среза эмали и дентина при обработке сверх грубым алмазным бором, до- и после протравливания кислотой отражены на рисунках 11, 12.

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от среза эмали и дентина при обработке нормальным алмаз-

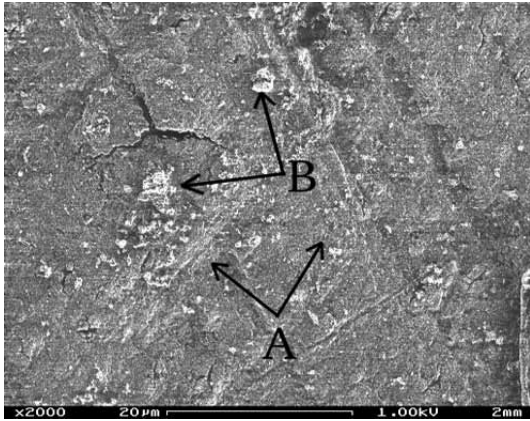


Рисунок 5. Поверхность первично срезанного дентина, полученного 20-гранным карбидным бором.

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура полосчатая;  
 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистая; дополнительные индивиды: множественные средне-зернистости (A); одиночные крупно-зернистые частицы (B).

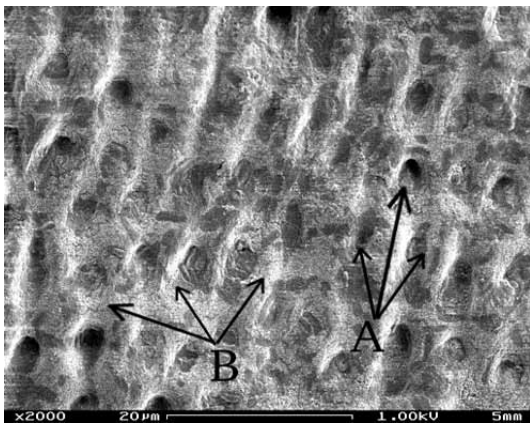


Рисунок 6. Поверхность срезанного дентина, полученного 20-гранным карбидным бором, после протравливания ортофосфорной кислотой

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура разноагрегатная;  
 2 – структура: чередование запечатанных и неполно открытых одиночных дентинных канальцев (A); строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: одиночные средне-зернистые частицы (B).

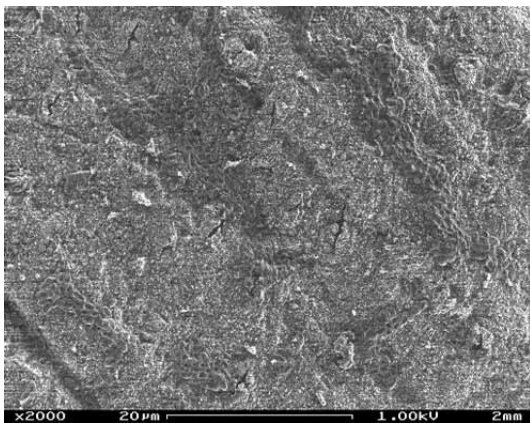


Рисунок 7. Поверхность первично срезанного дентина, полученного 30-гранным карбидным бором.

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура волокнисто-полосчатая;  
 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: не определяются.

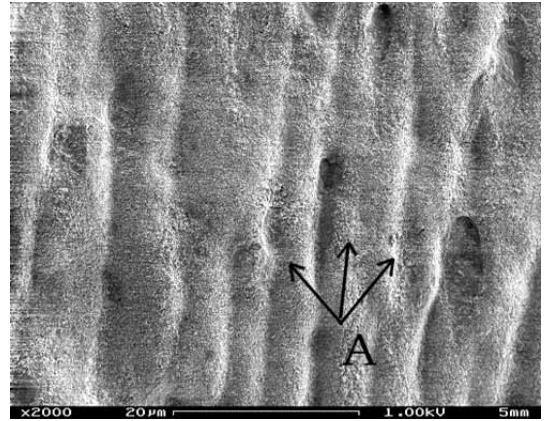


Рисунок 8. Поверхность срезанного дентина, полученного 30-гранным карбидным бором, после протравливания ортофосфорной кислотой

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура волокнисто-полосчатая;  
 2 – структура: рельеф дентина представляет собой параллельно ориентированные волнообразные складки (A); строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: не определяются

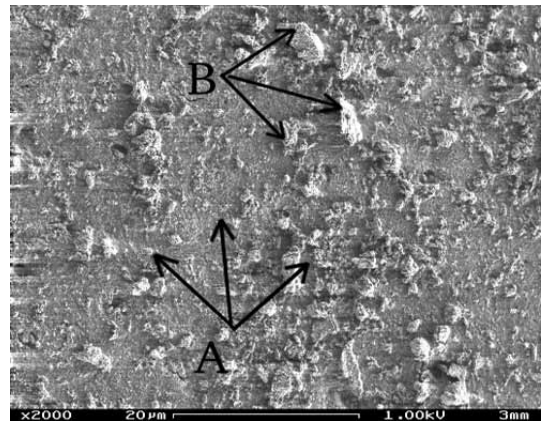


Рисунок 9. Поверхность первично срезанного дентина грубым (125–149 мкм) алмазным бором.

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура разноагрегатная;  
 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: множественные средних и крупных размеров частицы (A); одиночные грубо-зернистые частицы (B).

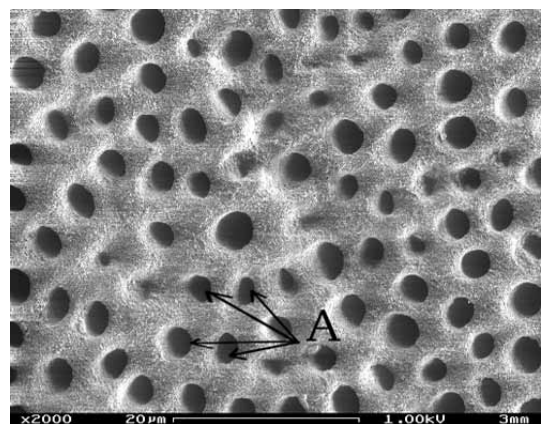


Рисунок 10. Поверхность срезанного дентина грубым алмазным бором (125–149 мкм), полученного после протравливания ортофосфорной кислотой

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура волнисто-полосчатая  
 2 – структура: множественные, упорядоченно расположенные дентинные канальцы округлой формы, равной величины (A); строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: не определяются

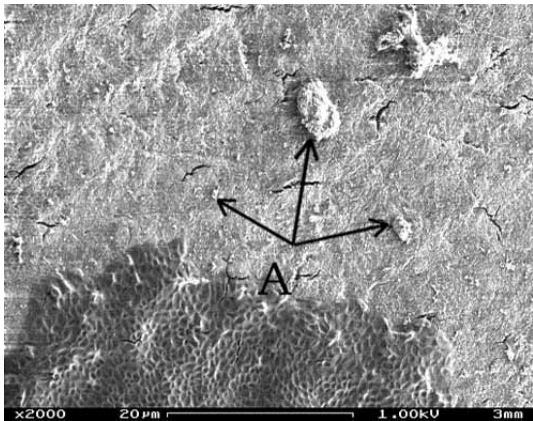


Рисунок 11. Поверхность первично срезанного дентина сверх грубым (150-180 мкм) алмазным бором.

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура разноагрегатная  
 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: одиночные грубо-зернистые (A)

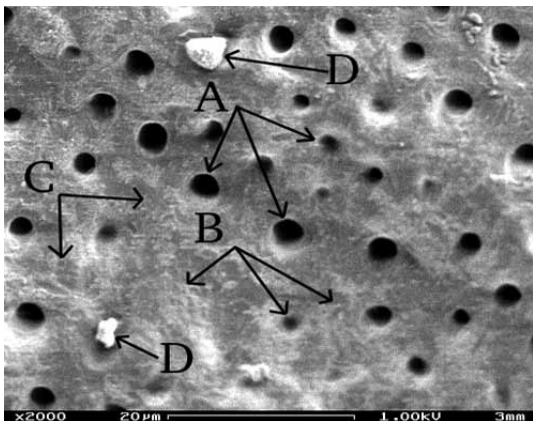


Рисунок 12. Поверхность срезанного дентина сверх грубым алмазным бором (150-180 мкм), полученного после протравливания ортофосфорной кислотой

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура волнисто-полосчатая  
 2 – структура: одиночные большого диаметра (A), не полностью раскрыты малого и среднего диаметра (B) дентинные каналы. Большие участки с нераскрытыми дентинными каналами (C); строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: одиночные грубо- и крупно-зернистые частицы (D).

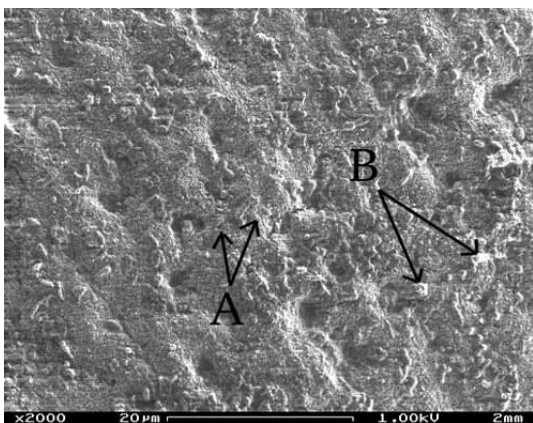


Рисунок 13. Поверхность первично срезанного дентина алмазным бором нормальной зернистости (106 мкм).

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура: разноагрегатная  
 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: множественные средних (A) и крупных размеров частицы (B).

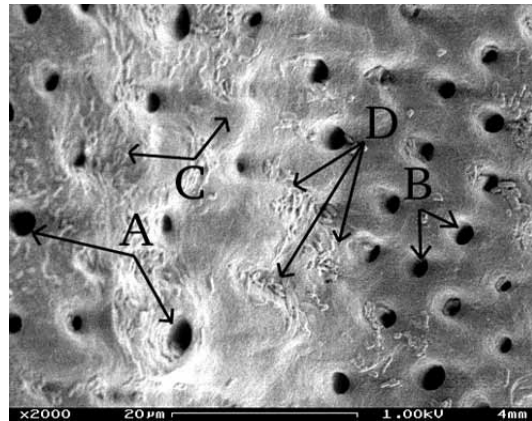


Рисунок 14. Поверхность срезанного дентина алмазным бором нормальной зернистости (106 мкм), полученного после протравливания ортофосфорной кислотой

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура: волнисто-полосчатая  
 2 – структура: одиночные, большого диаметра дентинные каналы, правильной формы с овальными краями (A), дентинные каналы малого и среднего диаметра (B), участки с не раскрытыми каналами (C) строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: стяжения среднезернистых частиц (D).

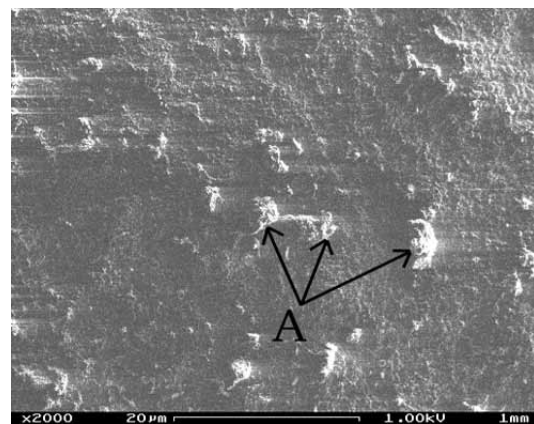


Рисунок 15. Поверхность первично срезанного дентина мелким (45 мкм) алмазным бором.

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура: разноагрегатная  
 2 – структура: строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: одиночные крупные частицы (A).

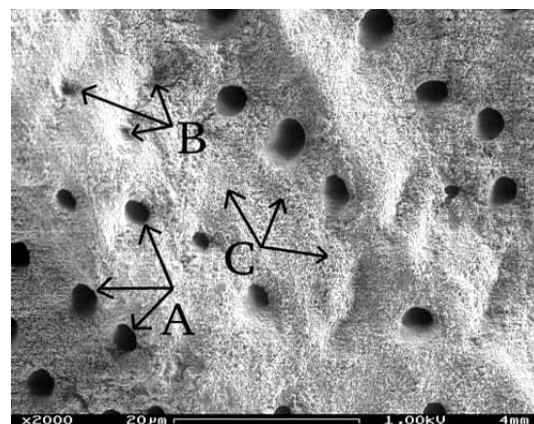


Рисунок 16. Поверхность срезанного дентина мелким алмазным бором (45 мкм), полученного после протравливания ортофосфорной кислотой

Электронная микрофотограмма. Увеличение в 2000 раз.  
 Масштаб: 50 мм составляет 20 µm; 1мм соответствует 2,5 мкм.  
 1 – текстура: волнисто-полосчатая  
 2 – структура: одиночные дентинные каналы правильной, овальной формы с четкими контурами (A); часть дентинных каналов закрыта бесструктурной массой (B); строение минерального агрегата мелко-зернистое; дополнительные индивиды: множественные средне-зернистые частицы (C).

ным бором, до- и после протравливания кислотой отражены на рисунках 13, 14.

Результаты исследования микроструктуры поверхности, полученной от срезания дентина при обработке мелким алмазным бором до- и после протравливания кислотой отражены на рисунках 15, 16.

Из рисунков следует, что текстурно-структурное построение срезных слоев дентина до- и после протравливания ортофосфорной кислотой связано с построением рабочей части бора, с помощью которого проводилась обработка поверхности дентина.

Для понимания этого данные электронной микроскопии были сведены в таблицы. Результаты сведенных данных отражены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1  
Зависимость текстурно-структурных минеральных образований до- и после протравливания ортофосфорной кислотой от построения рабочей поверхности бора из карбида вольфрама

Количество граней на рабочей поверхности бора	Текстура	
	До протравливания	После протравливания
30	Полосчатая	Волнисто-полосчатая
20	Полосчатая	Волнисто-полосчатая
12	Полосчатая	Волнисто-полосчатая
6	Полосчатая	Волнисто-полосчатая

Количество граней на рабочей поверхности бора	Структура			
	До протравливания		После протравливания	
	Строение минерального агрегата	Дополнительные индивидуальные	Строение минерального агрегата	Дополнительные индивидуальные
30	Мелкозернистое		Мелкозернистое	
20	Мелкозернистое	Множественные средней зернистости. Одичные крупнозернистые частицы.	Мелкозернистое	Одичные среднезернистые частицы
12	Мелкозернистое	Множественные средней зернистости. Одичные крупно- и грубо зернистые частицы	Мелкозернистое	Множественные среднезернистые частицы
6	Мелкозернистое	Множественные грубозернистые и пластинчатые образования	Мелкозернистое	Множественные среднезернистые частицы и чешуйчатые образования

Из анализа данных таблицы видно, что имеется зависимость между текстурно-структурными минеральными образованиями до- и после протравливания ортофосфорной кислотой и построением рабочей поверхности бора из карбида вольфрама.

Из данных таблицы следует, что боры из карбида вольфрама создают полосчатую текстуру. Структура слагается из мелкозернистых частиц. Сопоставление размеров частиц на поверхности первично обработанного дентина указывает, что боры из карбида вольфрама с большим количеством граней (30) создают на поверхности дентина мелкозернистую структуру.

Если применить бор с еще меньшим количеством граней (20), то обнаруживаются дополнительные индивиды в виде множественных зернистых образований средней величины и одичные крупнозернистые частицы.

Применение бора с еще меньшим количеством граней (12), приво-

дит к появлению дополнительных индивидов в виде множественных зернистых образований средней величины и одичные грубозернистые частицы

Еще меньшее количество граней на рабочей поверхности бора приводит к появлению на обработанной поверхности дентина множественных грубозернистых частиц и пластинчатых образований.

После протравливания ортофосфорной кислотой поверхности дентина, обработанной борами различного типа из карбида вольфрама, текстура приобретает волнисто-полосчатое построение. Структурное строение меняется.

Структура поверхности дентина, обработанная бором из карбида вольфрама с большим количеством граней (30) остается мелкозернистой.

На поверхности дентина, где применялся бор с еще меньшим количеством граней (20), дополнительные индивиды становятся в виде одичных зернистых образований средней величины.

На поверхности, где проводилось применение бора с еще меньшим количеством граней (12), дополнительные индивиды обнаруживаются в виде одичных зернистых образований средней величины.

Там, где применялся бор с еще меньшим количеством граней, на обработанной поверхности дентина выявлены многочисленные зернистые частицы средней величины и чешуйчатые образования.

Опыты с борами другого типа, которые имеют на рабочей поверхности алмазные абразивные частицы, показали другую закономерность текстурно-структурных образований (табл. 2).

Таблица 2  
Зависимость текстурно-структурных минеральных образований до- и после протравливания ортофосфорной кислотой от построения рабочей поверхности бора с алмазными абразивными частицами

Абразивные частицы	Текстура	
	До протравливания	После протравливания
Сверхгрубые	Разно агрегатная	Волнисто-полосчатая
Грубые	Разно агрегатная	Волнисто-полосчатая
Нормальные	Разно агрегатная	Волнисто-полосчатая
Мелкие	Разно агрегатная	Волнисто-полосчатая

Абразивные частицы	Структура			
	До протравливания		После протравливания	
	Строение минерального агрегата	Дополнительные индивидуальные	Строение минерального агрегата	Дополнительные индивидуальные
Сверхгрубые	Мелкозернистое	Одичные грубозернистые	Мелкозернистое	Одичные грубо- и крупнозернистые частицы
Грубые	Мелкозернистое	Множественные средних и крупных размеров частицы. Одичные грубозернистые частицы.	Мелкозернистое	
Нормальные	Мелкозернистое	Множественные средних и крупных размеров частицы.	Мелкозернистое	Стяжения среднезернистых частиц
Мелкие	Мелкозернистое	Одичные крупные частицы	Мелкозернистое	Множественные среднезернистые частицы

Из таблицы 2 видно, что текстура первично срезанного слоя дентина борами с алмазным абразивом разно агрегатная.

Сопоставление размеров частиц структуры поверхности первично срезанного слоя дентина выявило, что строение поверхности структуры мелкозернистое.

Боры с алмазными частицами сверх грубого размера создают в структуре дополнительные индивиды в виде одичных грубозернистых частиц.

Если применить бор с меньшими грубыми алмазными частицами, то обнаруживаются дополнительные индивиды в виде множественных

частиц средних и крупных размеров. Одиночные грубозернистые частицы.

Применение бора с еще меньшими частицами нормального размера приводит к появлению дополнительных индивидов в виде множественных зернистых частиц средней и крупной величины.

Еще меньшая величина частиц на рабочей поверхности бора приводит к появлению на обработанной поверхности дентина крупных одиночных частиц.

После протравливания ортофосфорной кислотой поверхность дентина, обработанная борами с алмазными частицами различного типа, становится волнисто-полосчатой.

Структура поверхности дентина, обработанная бором с алмазными частицами сверх грубого размера, меняется под действием кислоты. Обнаруживаются дополнительные индивиды в виде одиночных грубо- и крупнозернистых частиц.

На поверхности дентина, где применялся бор с еще меньшими, грубыми алмазными частицами, после протравливания кислотой дополнительных индивидов в минеральной структуре не обнаружено.

На поверхности, где проводилось применение нормального бора с еще меньшими частицами, дополнительные индивиды обнаруживаются участками в виде стержней среднезернистых частиц.

Там, где применялся бор с еще меньшей величиной абразива, мелкими абразивными частицами, на обработанной поверхности дентина выявлены множественные зернистые частицы средней величины.

#### Вывод

Из полученных сведений о текстурно-структурном построении дентина установлено, что до- и после протравливания ортофосфорной кислотой размеры дополнительных образований зависят от строения рабочей поверхности боров, применяемых для обработки поверхности дентина.

Из полученных данных можно заключить, что между размерами частиц на поверхности дентина и количеством граней бора из карбида вольфрама до- и после протравливания ортофосфорной кислотой имеется зависимость. Увеличение количества граней на рабочей поверхности бора в одном и том же интервале приводит к уменьшению размеров частиц на поверхности дентина.

При изучении количественных соотношений размеров частиц до- и после протравливания ортофосфорной кислотой поверхности срезанного слоя дентина и размеров алмазных частиц на рабочей поверхности бора наблюдается очень интересное явление.

По мере увеличения размера алмазных зерен увеличивается размер и количество частиц на поверхности дентина.

При зернах размером от мелких и нормальных до грубых пропорционально идет увеличение и размеров частиц на поверхности дентина, от крупных одиночных частиц к множественным частицам крупного и среднего размера, с последующим переходом к крупным множественным и средним по размерам частицам с грубыми одиночными частицами.

Бор с алмазными зернами сверх крупного размера приводит к исчезновению множественных частиц крупного и среднего размера. Остаются грубые одиночные частицы.

Зависимость текстурно-структурного построения первично срезанного слоя дентина от построения рабочей поверхности бора, применяемого для обработки поверхности дентина, обнаруживается и в растворимости поверхности дентина после протравливания ортофосфорной кислотой по количеству открытых дентинных канальцев

Таблица 3

Зависимость между растворимостью ортофосфорной кислотой срезанного слоя дентина, типами боров с алмазными частицами на рабочей поверхности, количеством открытых дентинных канальцев

Величина абразивных частиц на рабочей поверхности бора	Предел растворимости срезанного слоя ортофосфорной кислотой	Количество открытых дентинных канальцев (абс./%)
Сверх грубые	Слабо растворимый	29
Грубые	Растворимый	90
Нормальные	Слабо растворимый	30
Мелко зернистые	Очень слабо растворимый	18

Растворимое соединение легко отличить от трех остальных.

Растворимым можно считать слой дентина, полученный бором с грубыми абразивными частицами на рабочей поверхности. В поле зрения на протравленной поверхности обработанного дентина все дентинные канальцы открыты (обнаружено до 90 открытых дентинных канальцев).

Слабо растворимыми являются срезанные слои после обработки дентина сверх грубым и нормальным бором. Количество обнаженных

канальцев на исследуемой поверхности составляет соответственно 29 и 30.

Очень слабо растворимым слоем можно считать срезанный слой на поверхности дентина после обработки мелкозернистым бором. Количество дентинных канальцев составило 18.

Таблица 4

Зависимость между растворимостью ортофосфорной кислотой срезанного слоя дентина, типами карбидных боров с различным количеством граней на рабочей поверхности и количеством открытых дентинных канальцев

Количество спиральных граней на рабочей поверхности бора	Растворимость ортофосфорной кислотой текстурно-структурного образования	Количество открытых дентинных канальцев (абс./%)
30	Нерастворимый	Нет
20	Очень слабо растворимый	4
12	Слабо растворимый	8
6	Растворимый	39

В описанном опыте мы также получили четыре предела растворимости срезанных слоев дентина, отличающихся друг от друга по количеству обнаженных дентинных канальцев.

Растворимый слой, полученный бором с 6 гранями, легко отличить от трех остальных максимальным количеством открытых дентинных канальцев (39), по сравнению с тремя другими слоями, два из которых слабо и очень слабо растворимые, а один слой нерастворим.

Слабо растворимый слой получен после обработки дентина бором с 12 гранями. Количество обнаженных канальцев после протравливания срезанного слоя дентина составило 8 дентинных канальцев. Очень слабо растворимый слой получен после обработки дентина бором с 20 гранями. Количество обнаженных канальцев после протравливания срезанного слоя дентина составило 4 дентинных канальца.

Нерастворимый слой получен после обработки дентина бором с 30 гранями. Обнаженных канальцев после протравливания срезанного слоя дентина не обнаружено.

В описанном опыте по количеству открытых дентинных канальцев мы получили четыре предела растворимости, для каждой видовой принадлежности бора.

Из результатов количественного анализа следует, что между показателями растворимости ортофосфорной кислотой текстурно-структурных образований, полученных при обработке поверхности дентина, и рабочей поверхностью бора различной видовой принадлежности и количеством открытых дентинных канальцев имеется определенная зависимость.

По мере увеличения количества граней в одном и том же интервале количество обнаруженных открытых дентинных канальцев снижается.

После протравливания кислотой срезанного слоя дентина борами с алмазными зернами от мелких и нормальных до грубых величин наблюдается увеличение количества открытых дентинных канальцев.

После протравливания кислотой слоя дентина, срезанного бором сверх грубыми алмазными зернами, после протравливания кислотой происходит снижение количества открытых дентинных канальцев.

#### Выводы

1. Имеется связь между текстурно-структурными образованиями на поверхности дентина, полученными в результате обработки борами различной видовой принадлежности как до-, так и после протравливания ортофосфорной кислотой.

2. Текстурно-структурное построение поверхности дентина до- и после протравливания ортофосфорной кислотой зависит от видовой принадлежности бора.

3. Растворимость текстурно-структурных образований ортофосфорной кислотой по количеству открытых дентинных канальцев на поверхности дентина зависит от типа бора и его видовой принадлежности.

4. Растворимость текстурно-структурных образований ортофосфорной кислотой по количеству открытых дентинных канальцев на поверхности дентина выше после обработки алмазным абразивом, чем после обработки борами из карбида вольфрама.

5. С верхним пределом растворимости, когда количество открытых дентинных канальцев было максимальным, получены срезанные слои после обработки поверхности дентина борами с грубыми алмазными частицами и 6-гранными из карбида вольфрама.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов Ю.А., Михальский К.С. Анализ качества прилегания различных пломбирочных материалов к поверхности стенок кариозных полостей, обработанных различными видами высокопрочных боров. *Проблемы стоматологии* 2009; №4, стр. 44-45.
2. Гурин Н.А. Растровая электронная микроскопия твердых тканей зуба. *Стоматология* 1976; №6, стр. 70-77.
3. Золоторева О.В. Оптимизация препарирования твердых тканей зубов при кариесе различными ротационными инструментами: Автореферат диссертации кандидата мед. наук О.В. Золоторева – Москва, 2007 г.
4. Максимовская Л.Н., Григорьян А.С., Золоторева О.В., Топоркова А.К. Оценка эффективности препарирования кариозных полостей с помощью алмазных боров. *Институт стоматологии* 2006; №4, стр.72-74.
5. Максимовская Л.Н., Золоторева О.В., Григорьян А.С., Топоркова А.К. Лабораторные исследования дентина после препарирования. *Институт стоматологии* 2007; №1, стр.126-127.
6. Марченко А.И., Зелинская Н.А., Даценко В.Я. и др. Изучение ультраструктуры поверхности эмали зубов человека с помощью растровой электронной микроскопии. *Стоматология* 1990; 3:6-8.
7. Николаев А.И. Препарирование кариозных полостей, М. Медпресинформ.2010.

### *Agafonov U.A., Mikhalsky K.S., Murzakaev A.M.* **PECULIARITIES OF INTERACTIONS WITH ORTOPHOSPHORIC ACIDIC SURFACES OF DENTINE AFTER PREPARATION WITH DIFFERENT KINDS OF BURRS**

**Abstract.** The study is devoted to different layers of dentin before and after dipping with orthophosphoric acid received after preparation with different kinds of burrs on the basis of comparative characteristic by electronic microscopy.

After preparation of dentin with different kinds of burrs before and after dipping with orthophosphoric acid there is connection between texture and structure forms on dentine surfaces and it depends on kind of burr. The solubility of texture and structure forms with orthophosphoric acid is higher after preparation with diamond burrs than carbide tungsten burrs on

the amount of opened dentin canals. The most opened dentin canals were after preparation with rotation instrument with rough diamond particles and hexahedron carbide tungsten burr.

**Key words:** orthophosphoric acid, rotation instruments with diamond abrasive, carbide tungsten instruments, electronic microscope.

Авторская справка

Агафонов Юрий Алексеевич

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии

Михальский Константин Станиславович

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, соискатель кафедры терапевтической стоматологии, главный врач стоматологической клиники «Леонардо», г. Екатеринбург.

Мурзакаев Айдар Маркович

Институт электрофизики УрОРАН, г. Екатеринбург, кандидат математических наук, старший научный сотрудник лаборатории импульсных процессов

Россия, 620142, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 86

e-mail: mksdent@yandex.ru

Authors

Agafonov Yuri.A.

Ural State Medical Academy, Department therapeutic stomatology

Mikhalsky Konstantin.S.

Private stomatological clinic «Leonardo»

Murzakaev Aidar.M.

Electric Physics Institute. Laboratory impulse processes

Russia, 620142, Yekaterinburg, 8 Mart str., 86

e-mail: mksdent@yandex.ru

УДК: 616-089-059

### *Амонов Ш.Ш., Прудков М.И., Гульмурадов Т.Г., Орлов О.Г.* **ПЕРВЫЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПЕРАЦИИ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА**

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия;

Республиканский научный центр сердечно-сосудистой и грудной хирургии, г. Душанбе, Таджикистан

**Резюме.** За период 2002–2009гг. обследованы 28 пациентов с эхинококкозом печени в возрасте 26–65 лет. У 21 (75%) пациентов эхинококковые кисты локализовались в правой доле печени, в левой доле – 7 (25%). В зависимости от размеров и объема кисты различали малые кисты, до 5 см – у 4, средние, до 10 см – у 13, большие и гигантские, более 10 см – у 11 пациентов. Диагноз эхинококкоза печени установлен на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых исследований, рентгенографии, компьютерной томографии и лапароскопии. Все 28 пациентов с эхинококкозом печени оперированы с применением миниинвазивной хирургии. У 10 больных с локализацией в S VI, VII, VIII сегментах выполнена мини-торакофреникотомная эхинококкэктомия. У 18 эхинококковые кисты локализовались в S I, III, IVб, V, VI сегментах, у этих больных выполнена мини-лапаротомная эхинококкэктомия. Доступ выбирался с учетом локализации эхинококковых кист. Мини-доступ длиной 5–6 см проводили в зависимости от локализации эхинококковых кист: мини-торакофреникотомию справа в 8–9 межреберья по передней, средней или задней подмышечной линии (S VI, VII, VIII), подреберную мини-лапаротомию (S I, V, VI) или верхнесреднюю мини-лапаротомию (S III, IVб). При всех вмешательствах из мини-доступа использовали ранорасширитель Мини-Ассистент. Особенностью этих инструментов является изгиб по оси в рабочей части, который позволяет вывести кисть хирурга из зоны манипулирования и обеспечить сво-

бодный обзор операционного поля. Проекция операционного доступа уточняли перед операцией с помощью ультразвукового исследования. Разработанная методика операции из мини-доступа применима у больных с эхинококкозом печени. Эхинококкэктомия из мини-доступа расширяет возможности малоинвазивного хирургического лечения данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** мини-ассистент, эхинококкоз печени, миниинвазивная хирургия.

#### **Введение**

Эхинококкоз печени носит эндемический характер. В последние годы эпидемиология его изучена многочисленными исследователями (1, 14). По мнению многих исследователей, среди поражений различных органов и тканей эхинококкоз печени встречается от 44,2 до 84,2% (5, 16).

Особенности клинической картины и развития паразита объясняют относительно позднюю диагностику и развитие различных осложнений, частота которых составляет 22–53% (7, 18). Увеличение частоты тяжелых, осложненных форм поражения печени эхинококком обусловлено недостаточной осведомленностью населения о путях передачи этой болезни (3).

Развитие паразита в организме человека часто вызывает многооб-

разные осложнения, приводящие к инвалидности больных, нередко и к смерти пациента (13).

В последние годы в странах СНГ, где имеется значительный опыт лечения эхинококкоза, произошли серьезные позитивные изменения, обусловленные как развитием гепатологии, так и внедрением новых технологий (9). Ведущими современными методами диагностики эхинококкоза печени являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография – КТ (10, 6, 2, 15). Диагноз эхинококкоза является показанием к оперативному лечению (11, 19). Выбор метода операции и объем зависят от размеров и локализации кист, наличия осложнений с учетом общего состояния больного и сопутствующих заболеваний.

В последние годы заслуживают внимания нетрадиционные «малоинвазивные» методы лечения эхинококковых кист печени. Все чаще появляются сообщения о применении лапароскопической техники для хирургического лечения эхинококковых кист печени (1, 4, 17). Показанием к эхинококкэктомии под контролем лапароскопа считают кисты небольших размеров, расположенных в передних сегментах печени и без наличия дочерних пузырей. Однако лапароскопическая операция не всегда выполнима из-за локализации кисты в задних сегментах печени, нагноения кисты, спаечного процесса брюшной полости, сердечно-легочной патологии.

#### Цель исследования

Оценить возможности минимально инвазивных операций из минидоступа в лечении эхинококкоза печени.

#### Материал и методы исследования

За период 2002–2009 гг. обследованы 28 пациентов с эхинококкозом печени в возрасте 26–65 лет. Мужчин было 22, женщин – 6. У 21 (75%) пациента эхинококковые кисты локализовались в правой доле печени, в левой доле – у 7 (25%). В зависимости от размеров и объема кисты различали малые кисты, до 5 см – у 4, средние, до 10 см – у 13, большие и гигантские, более 10 см – у 11 пациентов.

Диагноз эхинококкоза печени установлен на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых исследований, рентгенографии, компьютерной томографии и лапароскопии.

Все 28 пациентов с эхинококкозом печени оперированы с применением мини-инвазивной хирургии. Из них 16 больных оперированы и лечились на базе кафедры хирургических болезней ФПК и ПП (ГОУ ВПО УГМА Росздрава) в ГУЗ СОКБ №1 г. Екатеринбург, остальные 12 пациентов – в эндохирургическом отделении РНЦСС и ГХ г. Душанбе.

У 10 больных с локализации в S VI, VII, VIII сегментах выполнена мини-торакофреникотомная эхинококкэктомия. У 18 эхинококковые кисты локализовались в S I, III, IV6, V, VI сегментах, этим больным выполнена мини-лапаротомная эхинококкэктомия. Доступ выбирался с учетом локализации эхинококковых кист.

У 3 из 28 пациентов выполнены симультанные операции: холецистэктомия у 2, цистэктомия из левой почки – у 1 больного. Осложненные кисты отмечены у 7 (25%) больных; внутренний желчный свищ имелся у 2 пациентов и нагноение кисты в 5 случаях.

Мини-доступ длиной 5–6 см проводили в зависимости от локализации эхинококковых кист: мини-торакофреникотомию справа в 8–9 межреберья по передней, средней или задней подмышечной линии (S VI, VII, VIII), подреберную мини-лапаротомию (S I, V, VI), или верхне-среднюю мини-лапаротомию (S III, IV6). При всех вмешательствах из мини-доступа использовали ранорасширитель Мини-Ассистент. Особенностью этих инструментов является изгиб по оси в рабочей части, который позволяет вывести кисту хирурга из зоны манипулирования и обеспечить свободный обзор операционного поля. Проекция операционного доступа уточняли перед операцией с помощью ультразвукового исследования.

После аспирации содержимого кисты в ее полость с учетом размера вводили от 40 до 200 мл 100% стерильного глицерина. Спустя 7–10 мин. производили аспирацию содержимого кисты. Фиброзную оболочку кисты вскрывали путем электрокоагуляции. Свободные участки фиброзной оболочки иссекали электрокоагуляцией. С целью деструкции внутренней поверхности фиброзной капсулы нами был использован 33% раствор перекиси водорода (пергидроль), который обладает выраженным местным прижигающим действием, при контакте с тканями разлагается на активный кислород и воду, не обладает токсическим действием. Дезителерирующий эффект пергидроля был изучен у больных с простыми кистами печени (12). Установлено, что при воздействии марлевой турундой, смоченной пергидролем в течение 7–10 мин. происходит полная дезителеризация фиброзной капсулы на глубину  $1,2 \pm 0,07$  и  $1,17 \pm 0,15$  мм без повреждения подлежащих портальных трактов. Внутреннюю поверхность фиброзной капсулы обраба-

тывали марлевыми салфетками, смоченными пергидролем (33% раствор перекиси водорода). Избыток образующейся пены удаляли с помощью электроотсоса. Время воздействия пергидроля составляло 7–10 мин. После обработки осматривали внутреннюю поверхность кисты. Критерий эффективности – ярко белый цвет всей внутренней поверхности кисты. У 2 пациентов во время операции выявляли желчные свищи, которые были герметично ушиты. Остаточную полость в зависимости от объема кисты дренировали одним или двумя силиконовыми трубками с низковакуумной аспирацией. При операции из мини-торакофреникотомии ушивали диафрагму, плевральную полость дренировали по Бюлау. Интраоперационных осложнений не отмечалось.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты, оперированные из мини-доступа, активизировались в первые сутки после операции, не требовали наркотических анальгетиков. В случае мини-торакофреникотомии плевральный дренаж удаляли на 2–3 сутки после операции.

За динамикой размера остаточной полости кисты наблюдали с помощью ультразвукового исследования. Отмечалось уменьшение остаточной полости до полной ее ликвидации к 7–10 суткам, после чего удаляли дренажные трубки. В послеоперационном периоде осуществлялся контроль биохимических показателей и общего анализа крови. У 3 больных на первые сутки после операции выявлено повышение уровня трансаминаз, у 2 пациентов был отмечен лейкоцитоз до  $10 \cdot 10^9$ /л, все показатели нормализовались к 3–5 суткам послеоперационного периода. Послеоперационные осложнения отмечены в 3 (10,71%) наблюдениях: желчеистечение у 2 (7,14%), плеврит – у 1 (3,57%). Эти осложнения были устранены консервативной терапией. После выписки из стационара больным выполняли УЗИ печени через 3–6–12 месяцев после операции. Рецидива болезни не выявили ни в одном случае.

#### Заключение

Разработанная методика операции из мини-доступа применима у больных с эхинококкозом печени. Эхинококкэктомия из минидоступа расширяет возможности малоинвазивного хирургического лечения данной группы пациентов. Минимальная травматичность, высокая экономическая эффективность являются основными преимуществами данного способа.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.А., Сейсембаев М.А., Адыханов С.А. Малоинвазивные методы эхинококкэктомии из печени. Эхинококкоз и очаговые заболевания паренхиматозных органов человека. Шымкент. 1998. С.19–21.
- Ахмедов И.Г., Османов А.О. Классификация эхинококковых кист, выявленных после хирургического лечения. Хирургия. 2002. №9. С.27–30.
- Гульмурадов Т.Г., Норов А.Н., Паллаев М.Г. Хирургическое лечение осложненного эхинококкоза печени. // *Анналы хирургической гепатологии*. 1997. № 2. С. 36.
- Дадвани С.А., Стрелева А.В., Гостищев В.К. Малоинвазивные оперативные вмешательства и химиотерапия при эхинококкозе. *Анналы хир.* 2000. №4. С. 38–46.
- Дейнека И.Я. Эхинококкоз человека. М. Медицина. 1968. С.168
- Иванов С.А., Котив Б.Н. Ультразвуковое исследование в хирургии эхинококкоза печени. *Вест хир.* 2001. 160: 3: С.73–76.
- Ильхамов Ф.А. Осложненный эхинококкоз. Проблемы эхинококкоза. Махачкала. 2000. С.58–59.
- Каримов А.М. Клинико-инструментальная диагностика осложненного эхинококкоза печени. // *Авт. канд. дисс. – Душанбе*. 2004. – 24с.
- Кубышкин В.А., Вишневский В.А., Кахаров М.А., Икрамов Р.З., Гаврилин А.В. Эволюция методов хирургического лечения эхинококкоза печени. // *Анналы хирургической гепатологии*. Том 7. №1. 2002. С.18–22.
- Милонова В.И. Компьютерная томография в диагностике эхинококкоза печени и органов брюшной полости. // *Авт. канд. дисс. М.*, 1986. 17с.
- Мусаев Г.Х. Гидатидозный эхинококкоз: диагностика и комплексное лечение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М 2000. С.35.
- Орлов О.Г., Прудков М.И., Крохина Н.Б. Вестник уральской медицинской академии. Хирургическое лечение простых кист печени. 2009. №3. (26) С.12–116.
- Петровский Б.В., Милонов, О.Б., Дееничин П.Г. Хирургия эхинококкоза. М. Медицина. 1985. 216 с.
- Abu Zeid M., El-Eibiedy G et al. // *Surgical treatment of hepatic hydatid cysts // Hepato-Gastroenterol.* 1998. V.45.P.1802–1806.
- Bilge A. Sozuer E M. Diagnosis and surgical treatment of hepatic hydatid disease. // *Surgery.* 1994. V. 8 №2. С. 77–81.

16. Lorensen J.E., Nielson O.M., Jensen L.P./ Intem Symp. Roma 1995; 44.  
17. Marks J., Mouil J., Katkhouda N. et al. laparoscopic liver surgery. A report on 28 patients. Surg Endosc. 1998; 12: 4: 331-334.  
18. Melliere D., Becgyemin J.P. et al. Cardiovascular. Surg 1996 Aug; 4(4): 480-482.  
19. Uhl W., Loffler H. et al. Surgical treatment of exinococcosis of the liver. Swiss Surg. 1999; 5: 3: 126-132.

*Amonov Sh.Sh., Prudkov M.I.,  
Gulmuradov T.G., Orlov O.G.*

## THE FIRST EXPERIENCE SURGICAL TREATMENT ECHINOCOCCOSIS CYSTS WITH MINI-APPROACH

**Abstract.** During 2002-2009 28 patients with echinococcosis liver age of 26 to 65 years. All 28 patients with diagnosis of echinococcosis liver were directed to surgical treatment (mini invasion surgery). Choosing method of operation depended of localizations of echinococcosis cysts. 10 patients were treated by minioracotomy echinococsectomy. Dye to this echinococcosis cysts localizations in S VI, VII, VIII segments. 18 patients were treated by minilaparotomy echinococsectomy. Dye to this echinococcosis cysts localizations in S I, III, IV, V, VI segments.

Received results are evident of using of miniassistant of patients with echinococcosis liver, including all localization of cysts.

**Keywords:** miniassistant, echinococcosis liver, mini invasion surgery.

Авторская справка

Амонов Шухрат Шодиевич

Республиканский научный центр сердечно-сосудистой и грудной хирургии г. Душанбе, к.м.н., врач-хирург эндохирургического отделения

Прудков Михаил Иосифович

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия г.Екатеринбург, д.м.н., профессор, зав.кафедрой хирургических болезней ФГК и ПП

Гульмурадov Тошпулат Гульмурадovич

Республиканский научный центр сердечно-сосудистой и грудной хирургии г.Душанбе, Чл.-корр. Академии наук Республики Таджикистан, д.м.н., профессор

Орлов Олег Григорьевич

ГУЗ Свердловская областная клиническая больница №1, г.Екатеринбург, врач-хирург 1-го хирургического отделения

734003, Республика Таджикистан, г.Душанбе, ул.Санои 33

e-mail: shuhrat.amonov@yandex.ru

Authors

Amonov Shuhrat Sh.

Republican scientific centre of cardio vascular and thorax surgery, Dushanbe

Prudkov Michail I.

Ural state of the medical academy, Ekaterinburg

Gulmuradov Toshpulat G.

Republican scientific centre of cardio-vascular and thorax surgery

Orlov Oleg G.

Regional Hospital №1, Ekaterinburg

734003, Dushanbe, 33 Sanoi str.

e-mail: shuhrat.amonov@yandex.ru

УДК 612.146.4

*Астахов Ал.А., Давыдова Н.С.*

## УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЁМРЕГУЛЯТОРНЫХ И ВАЗОМОТОРНЫХ ВЛИЯНИЙ КАК МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ К УВЕЛИЧЕНИЮ ПРЕДНАГРУЗКИ У ЗДОРОВЫХ

ГОУ ДПО Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава, г. Челябинск, Россия;

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Практика последних лет показывает, что функциональный подход к гемодинамическому мониторингу существенно расширяет его возможности. Оценка динамических показателей позволяет прогнозировать реакцию сердца на увеличение преднагрузки. Известно, что спектральный анализ вариабельности гемодинамических показателей даёт представление о сдвигах в регуляторном управлении кровообращением. Однако использование возможностей спектрального анализа для прогнозирования реакции сердца на увеличение преднагрузки в настоящее время в клинике ограничено.

Цель – исследовать влияние функциональной пробы в виде объёмной тест-нагрузки в форме пассивного антиортостаза на изменение регуляции кровообращения с помощью спектрального анализа вариабельности основных гемодинамических параметров у здоровых людей.

Материалы и методы. Сформирована группа здоровых лиц, добровольцев обоего пола, численностью 36 человек. Регистрация ритма сердца (РС), среднего артериального давления (САД), ударного объёма (УО) и амплитуды пульсации микрососудов (АПМ) проводилась с последующим спектральным анализом выбранных параметров на плоскости комплексных частот (СКЧ) и частотных диапазонах от 0,001 до 0,6 Гц.

Основные результаты. Объёмная тест-нагрузка (перевод в пассивный антиортостаз) не оказала существенного влияния на ритм сердца и артериальное давление, но привела к увеличению ударного объёма и амплитуды пульсации периферии на 12 и 38% соответственно. Спектральный анализ показал, что увеличение преднагрузки приводит к увеличению колебаний на частотах 0,15–0,6 Гц вариабельности ритма сердца и ударного объёма с параллельным увеличением колебаний на частотах 0,075–0,15 Гц вариабельности амплитуды пульсации периферических сосудов.

Заключение. Результаты исследования спектральных характеристик вариабельности: РС, САД, УО и АПМ, при проведении объёмной тест-

нагрузки показали, что адаптивные реакции здоровых людей на гиперволемию непосредственно связаны с активацией периферической вазомоторной регуляции и увеличением парасимпатических (объёмных) регуляторных влияний на центральные гемодинамические параметры.

**Ключевые слова:** объёмная тест-нагрузка, антиортостаз, вариабельность гемодинамических параметров, спектральный анализ, здоровые люди.

Гемодинамический мониторинг существует достаточно давно. Однако оценка динамических характеристик гемодинамики в клинической практике используются недостаточно. Практика последних лет показывает, что функциональный подход к мониторингу существенно расширяет его возможности. Оценка динамических показателей позволяет прогнозировать реакцию сердца на увеличение преднагрузки, что достигается введением жидкости [16] [19], позволяя предсказать эффект, который может оказать инфузионная нагрузка на значения ударного объёма (сердечного выброса) и соответственно на доставку кислорода к тканям. Иными словами, оценка этих гемодинамических показателей помогает ответить на весьма актуальный вопрос: приведёт ли увеличение объёма циркулирующей крови к повышению сердечного выброса у данного пациента? [10] [11]. С этой целью используют объёмную тест-нагрузку, собственный объём крови пациента («аутотрансфузию»), увеличивают венозный возврат подъёмом ног пациента по углом 45° (passive leg raising, PLR-test). В практических условиях не всегда необходимо поднимать ноги, достаточно опустить головной конец кровати (если он был поднят, что является стандартной рекомендацией для пациентов реанимационного отделения). Тест может быть информативен как на фоне спонтанного дыхания, так и при его отсутствии, наличие нарушений ритма сердца, применение инотропов/вазопрессоров не ограничивают его использование.

Однако, возможности изучения таких традиционных предикторов ответа на инфузионную нагрузку, как статистическая вариабельность пульсового давления (ВПД), статистическая вариабельность ударного объема (ВУО) при наличии спонтанной дыхательной активности ограничены или вообще теряют свою информативность [10] [11]. Это обусловлено тем, что с практической точки зрения часто возникает необходимость интерпретации динамических показателей у пациентов на спонтанном дыхании. Другими словами, главное ограничение функциональных параметров гемодинамики состоит в том, что их применение ограничено условиями искусственной вентиляции лёгких. У пациентов, которые дышат спонтанно или находятся на вспомогательных режимах ИВЛ, количественная оценка респираторных колебаний артериального давления и ударного объема может быть неточной или трудной для интерпретации. Поскольку для данного динамического мониторинга чаще используют инвазивные или полунинвазивные приемы, это накладывает дополнительные ограничения при оценке у групп здоровых, спортсменов, беременных, детей.

Вместе с тем, в последние годы появилась возможность использовать неинвазивный мониторинг сердечного выброса: например, на основе технологии биореактанта, NICOM фирмы "Cheetah Medical", Израиль [15], или с использованием гемодинамического монитора MARG 10-01 ООО «Микролюкс», Россия, в котором воплощён принцип торакальной импедансной кардиографии.

Неинвазивный мониторинг позволяет значительно расширить область применения гемодинамического мониторинга для получения данных о сердечной гемодинамике пациента там, где эта информация в настоящее время не доступна: для достижения целевой терапии [20], при проведении теста с пассивным подъёмом ног [8], что расширяет возможности самого функционального гемодинамического мониторинга [19].

Вместе с тем, особый интерес представляет оценка механизмов адаптации гемодинамики на увеличение циркулирующего объема крови.

Получившая в последние годы широкое распространение методика спектрального анализа вариабельности ритма сердца [1] [2] [22], реже артериального давления [17], фотоплетизмограммы [18], лазерной доплеровской флоуметрии [4] и ударного объема [13], с попытками системного анализа [9], позволяет составить представления о реализации вегетативной регуляции увеличения преднагрузки на сердце. Последнее позволит сделать гемодинамический мониторинг по настоящему функциональным.

#### Цель исследования

Исследовать механизмы, обеспечивающие адаптацию гемодинамики к увеличению преднагрузки, возникающей при проведении функциональной пробы в виде объемной тест-нагрузки в форме пассивного антиортостаза (положение Тренделенбурга) через спектральный анализ вариабельности основных гемодинамических параметров у здоровых лиц на спонтанном дыхании.

#### Материалы и методы

Сформирована группа здоровых лиц, добровольцев обоего пола, численностью 36 человек (18 мужчин), средний возраст 27+8,1 год (M+SD), которой провели пассивную антиортостатическую пробу на поворотном столе.

Функциональный резерв системы кровообращения оценивался методом пассивного подъема ног на поворотном столе. Исходно проводилась регистрация в положении с поднятым головным концом стола на 30° (положение Фовлера), далее после перевода в положение с поднятым ножным концом стола до угла 15° (положение Тренделенбурга) повторная регистрация гемодинамических параметров.

При обследовании соблюдались требования к стандартизации исследования кровообращения по физической активности (пребывание 15 мин. до исследования в состоянии покоя), по эмоциональному состоянию (отсутствие психоэмоционального напряжения), по приему пищи (пациенты не употребляли перед исследованием пищу, алкоголь, не курили), по режиму в помещении, исследование проводилось при оптимальной температуре окружающей среды – 20–22°C, что особенно важно при оценке микроциркуляции.

Регистрировали среднее артериальное давление, по скорости распространения пульсовой волны, с предварительной осциллометрической калибровкой (САД, мм.рт.ст.); RR интервал, электрокардиографически (RR, мс.), ударный объем сердца, импедансометрически (УО, мл.) и амплитуда пульсации периферических микрососудов пальца ноги оценивалась фотоплетизмографически (АПМ, перфузионные единицы) с помощью сертифицированного мониторингового комплекса «MARG 10-01» (ООО «Микролюкс», г. Челябинск, Россия). Основу этого монитора составляет методика торакальной импедансной реогра-

фии. Спектральный анализ проводили на плоскости комплексных частот (СКЧ) [5] с использованием программы «Биоспектр 2.0» [6].

Анализировали общую плотность мощности стационарного спектра (М общ, ст.), отражающую общую флюктуацию показателя и ее частотные составляющие: 1) ультранизочастотный диапазон – волны с частотой 0,001–0,025Гц (М ст. P<sub>1</sub> – метаболическая регуляция); 2) очень низкочастотный диапазон – волны 0,025–0,075Гц (М ст. P<sub>2</sub> – гуморальная, симпатическая регуляция); 3) низкочастотный диапазон – волны 0,075–0,15Гц (М ст. P<sub>3</sub> – барорегуляция, вазомоторная активность); 4) высокочастотный диапазон – волны 0,15–0,6Гц (М ст. P<sub>4</sub> – объемная, дыхательная, парасимпатическая регуляция). Для характеристики адаптационных процессов мы использовали также показатель энтропии. Применительно к теории колебательных процессов гемодинамики энтропия является мерой неоднородности (хаотичности) вариабельности гемодинамических параметров. Она демонстрирует уровень чувствительности гемодинамических параметров к воздействию факторов внешней и внутренней среды организма. Поэтому энтропия и является мерой процессов адаптации

#### Статистическая обработка

С помощью программы Statistica 6.0 проведена описательная статистика в виде медианы – Me; 25 квантиля – Q25 и 75 квантиля – Q75, а также средней величины и стандартного отклонения (M±SD). Значимость различий между этапами оценивалась по критерию Вилкоксона. Статистически значимыми считали отличия при p≤0.01.

#### Полученные результаты

Материалы, помещенные в таблицу 1, показывают, что перевод в пассивный антиортостаз (положение Тренделенбурга) не оказал существенного влияния ни на ритм сердца, ЧСС (60 000/934,39)=64,2 в мин. и ЧСС (60 000/943,89)=63,6 в мин., ни на энтропию, что может объясняться включением адаптивных реакций, сопровождающихся увеличением общей стационарной СПМ (с учетом динамики межквантильного интервала), а также увеличением СПМ в P4 диапазоне при СКЧ анализе.

Таблица 1

Спектральный анализ стационарной вариабельности ритма сердца

Параметры	Поза Фовлера	Поза Тренделенбурга	p
	Me (Q25;Q75)	Me (Q25;Q75)	
R-R, мс.	934,39 (892,28;1033,58)	943,89 (875,29;1037,03)	0,045
Энтропия	2,77 (2,63;2,91)	2,72 (2,5;2,94)	0,048
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ) мс <sup>2</sup> /Гц			
М ст. Общ.	1396,2 (662,95;3578,39)	1254,29 (711,39;5487,73)	<b>0,01</b>
М ст. P1	0 (0;0)	0 (0;113,04)	0,3
М ст. P2	148,2 (44,08;332,21)	121,23 (37,31;358,4)	0,9
М ст. P3	289,43 (134,54;1033,17)	336,32 (140,64;1393,61)	0,03
М ст. P4	613,07 (401,49;1320,08)	716,47 (386,83;1903,04)	<b>0,01</b>

Отсутствие динамики ритма сердца (ЧСС) на пробе может быть объяснено антагонистическим влиянием между рефлексом Бейбриджа и собственно барорефлексом. В условиях увеличения объема крови влияние рефлекса Бейбриджа преобладает над влиянием барорецепторных рефлексов. Растяжение предсердий вызывает возникновение афферентной импульсации в блуждающих нервах, однако считается, что эфферентная иннервация передается по нервным волокнам обоих отделов вегетативной нервной системы в СА узел [3]. Однако, как мы видим, в данном случае увеличение парасимпатических влияний более существенно и имеет клиническое значение.

Увеличение симпатической активности крайне избирательно, как мы увидим ниже, если даже предполагать увеличение симпатического тонуса (отчасти из за гравитационного механизма), но оно не оказало какого-либо существенного влияния ни на инотропную функцию, ни на периферические сосуды. Данный спектральный паттерн можно квалифицировать как активацию вегетативного (парасимпатического) регулирования ритма сердца (усиление дыхательной синусовой аритмии).

Материалы, приведенные в таблице 2, свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений в истинных величинах АД при отсутствии каких либо изменений СПМ при СКЧ анализе. Можно предположить, что антиортостатическая проба у данного контингента здоровых

людей никак не влияет на изменение как истинных величин среднего АД, так и на проявление адаптивных реакций.

Таблица 2

Спектральный анализ стационарной вариабельности среднего артериального давления

Параметры	Поза Фовлера	Поза Тренделенбурга	p
	Me (Q25;Q75)	Me (Q25;Q75)	
АД мм.рт.ст.	113,09 (104,02;129,47)	116,24 (103,22;129,47)	0,9
Энтропия	2,58 (2,31;2,76)	2,62 (2,08;2,81)	0,6
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ), мм Hg <sup>2</sup> /Гц			
М ст. Общ.	3,15 (1,34;6,04)	3,73 (2,02;5,47)	0,49
М ст. P1	0 (0;0,31)	0 (0;0,21)	0,79
М ст. P2	0,72 (0,25;1,37)	0,59 (0,21;1,25)	0,16
М ст. P3	0,88 (0,3;1,7)	1 (0,32;1,9)	0,65
М ст. P4	1,19 (0,53;2,14)	1,36 (0,54;2,3)	0,52

Материалы, представленные в таблице 3 свидетельствуют об увеличении ударного объема сердца, на 12% от исходного. Спектральный анализ вариабельности этого параметра позволяет констатировать увеличение общей стационарной СПМ при СКЧ анализе за счёт увеличения СПМ в высокочастотном (P4) диапазоне на 17% от исходного.

Таблица 3

Спектральный анализ стационарной вариабельности ударного объема

Параметры	Поза Фовлера	Поза Тренделенбурга	p
	Me (Q25;Q75)	Me (Q25;Q75)	
УО мл	110,04 (93,59;130,51)	122,91 (97,44;139,24)	<b>0,0001</b>
Энтропия	2,77 (2,65;2,88)	2,8 (2,63;2,89)	0,5
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ), мл <sup>2</sup> /Гц			
М ст. Общ.	49,72 (30,01;88,96)	56,53 (32,69;180,88)	<b>0,001</b>
М ст. P1	0 (0;1,33)	0 (0;0,58)	0,9
М ст. P2	2,56 (1,34;7,54)	2,44 (1,18;11,06)	0,4
М ст. P3	6,63 (4,01;17,75)	10,62 (4,59;21,84)	0,13
М ст. P4	34,48 (20,44;60,64)	41,33 (20,98;111,33)	<b>0,002</b>

Таблица 4

Спектральный анализ стационарной вариабельности амплитуды пульсации микрососудов

Параметры	Поза Фовлера	Поза Тренделенбурга	p
	Me (Q25;Q75)	Me (Q25;Q75)	
АПМ перф.ед.	33,34 (18,91;60,68)	46,03 (19,36;63,63)	<b>0,002</b>
Энтропия	2,8 (2,6;3)	2,75 (2,55;2,97)	0,42
Спектральный анализ на плоскости комплексных частот (СКЧ) пер.ед <sup>2</sup> /Гц			
М ст. Общ.	8,9 (1,23;41,01)	11,54 (1,89;47,82)	0,22
М ст. P1	0 (0;4,14)	0 (0;0,23)	0,79
М ст. P2	1,29 (0,05;14,09)	2,34 (0,16;10,98)	0,3
М ст. P3	0,88 (0,18;8,05)	2,4 (0,35;6,63)	<b>0,01</b>
М ст. P4	2,21 (0,53;6,93)	4 (0,95;8,74)	0,1

Анализ спектральной вариабельности УО позволяет прийти к заключению, что адаптивная реакция в условиях пассивной антиортостатической пробы выражается в активации парасимпатической (объёмной) регуляции.

Данные о вариабельности пульсации микрососудов в условиях антиортостаза представлены в таблице 4. Анализ материала позволяет видеть, что в условиях пассивного антиортостаза отмечается увеличение АПМ на 38% от исходного, модулируемое увеличением стационарной СПМ в вазомоторном (P3) диапазоне при СКЧ анализе. Это позволяет рассматривать вазомоторную активность как один из основных факторов вазодилатации микроциркуляторного русла, в дополнение к ослаблению сосудосуживающих влияний вазомоторного центра под влиянием барорецепторов, увеличивающих свою активность в условиях нарастания центрального объёма крови, и в дополнение к сниже-

нию, после подъёма ног, трансмурального давления в сосудах, которое вызывает расслабление гладких мышц сосудов.

#### Обсуждение полученных результатов

В целом полученные результаты теста говорят о сохранении функционального резерва, адекватной реактивности и нормального состояния регуляторных механизмов микроциркуляции, вегетативной нервной системы и инотропной функции сердца.

Проведённая функциональная проба с пассивным подъёмом ног, на фоне спонтанного дыхания показала, что отражением адаптации является, в первую очередь, активация миогенных механизмов приспособления регионального кровообращения на возросшую преднагрузку – ударный объём, что косвенно сопоставимо с полученными данными о снижении тканевой перфузии при активной ортостатической пробе [7].

Результаты позволяют утверждать, что оценка периферического кровообращения при пассивной пробе имеет несомненное практическое значение, особенно в оценке периферического кровообращения при критических состояниях, при которых проведение активной антиортостатической пробы невозможно. Это позволяет внести коррективы в утверждение, что статистическая вариабельность ударного объёма (УО) является более чувствительным предсказателем жидкой реактивности, чем индекс статистической вариабельности фотоплетизмограммы, высказанное [23]. По нашему мнению, анализ вариабельности обоих показателей имеет диагностическое значение для предсказания ответа на жидкостную нагрузку этих параметров. Необходимо обратить внимание на то, что микроциркуляторное русло находится под сложным многофакторным регуляторным контролем нервных, гуморальных и местных факторов [4], влияние большинства из этих факторов складывается не только из постоянной составляющей, но и переменного динамического колебательного или осцилляторного компонента [7].

Полученные нами данные позволяют прийти к заключению: гемодинамическое значение имеет изменение вазомоторной активности, вероятно, при снижении внутрисосудистого давления для поддержания постоянного кровотока происходит увеличение количества работающих капилляров. Увеличение низкочастотных осцилляций могут быть следствием нарастания эфферентной симпатической импульсации, которые могут вызвать соответствующие по частоте колебания сосудистого тонуса, связанные с барорефлекторной регуляцией артериального давления [14]. Однако, отсутствие изменений вариабельности артериального давления позволяют нам заключить, что изменения колебаний связаны прежде всего с миогенной сосудистой активностью, т.е. имеют первичный характер.

Отсутствие изменений при спектральном анализе вариабельности артериального давления косвенно согласуется с представлениями о наличии ограничений использования вариабельности пульсового давления для оценки жидкостной реактивности при критических состояниях [12] по двум причинам.

Во-первых: статистическая вариабельность артериального давления способна отражать регуляторные сдвиги, если допустить, что комплайнс сосудистой системы остается постоянным, но, как показывают наши данные, происходит увеличение пульсации микрососудов, что отражает динамику сосудистого комплайенса при проведении теста.

Во-вторых: отсутствие изменений в регуляции артериального давления говорит о состоявшейся адаптации к изменению грудного внутрисосудистого объёма крови, через изменения в центральной и периферической гемодинамике, для обеспечения постоянного давления.

Спектральный анализ на плоскости комплексных частот позволяет рассмотреть вегетативное обеспечение функции центральной и периферической гемодинамики и обладает потенциальными возможностями предсказывать и контролировать эффекты волемиической нагрузки, как часть управления гемодинамикой.

Спектральный анализ вариабельности комплекса гемодинамических показателей в рамках динамического (функционального) мониторинга открывают дополнительные возможности для определения маркёров преднагрузки и чувствительности к инфузионной нагрузке.

Таким образом, динамический биоимпедансный мониторинг с использованием спектрального анализа на плоскости комплексных частот потенциально может снизить частоту случаев, когда инфузионная нагрузка, не обеспечивая желаемого увеличения ударного объёма, ведёт лишь к нарастанию утечки в интерстиций и к гемодилюции.

#### Заключение

Проведение пассивной пробы с подъёмом ног показало, что адаптация к увеличению преднагрузки реализуется через увеличение ударного объёма, более редкому ритму сердца и увеличению амплитуды пульсации микрососудов периферии, что обеспечивает стабильное артери-

альное давление.

Результаты исследования спектральных характеристик вариабельности гемодинамических параметров свидетельствуют, что адаптивные реакции на указанную динамику непосредственно связаны с периферической вазомоторной регуляцией (увеличением колебаний на частотах 0,075–0,15 Гц вариабельности амплитуды пульсации периферических сосудов) и объемным регулированием центральных гемодинамических параметров (увеличение колебаний на частотах 0,15–0,6 Гц вариабельности ритма сердца и ударного объема). Следовательно, более редкий ритм сердца обеспечивается увеличением парасимпатической активности, увеличение ударного объема обеспечивается также ростом дыхательных (парасимпатических) влияний, а увеличение амплитуды пульсации микрососудов реализуется через увеличение вазомоторной активности, что обеспечивает увеличение количества работающих капилляров.

Спектральный анализ на плоскости комплексных частот позволяет представить некоторые аспекты функционирования системы кровообращения, что создаст условия для лучшего понимания физиологических основ функционального мониторинга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. // Вестник аритмологии – 2001. - №24. – С.65-86
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты возможности клинического применения. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3 с.106-127
3. Камкин А., Каменский А.М. Фундаментальная и клиническая физиология: учебник для студ. высш. учеб. заведений / Под.ред., Издательский центра «Академия», 2004. – с. 575-577
4. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). М. Научный мир. 2003. С.328
5. Рагозин А.Н., Астахов Ал.А., Анализ на плоскости комплексных частот и классический спектральный анализ в оценке структуры колебаний сердечного ритма // Вестник ЮУрГУ 2009; 39: 75 – 83
6. Рагозин А.Н., Кононов Д.Ю. Компьютерная технология «Биоспектр» оценки структуры вариабельности сердечного ритма и других параметров гемодинамики, III Всероссийский симпозиум «Колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы» Челябинск; 2004; с 145 – 154
7. Сидоров В.В., Крупаткин А.И. Диагностические возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии First International Scientific Teleconference «New Technology in Medicine» Saint-Petersburg, Russia, March 2004
8. Benomar B, Ouattara A, Estagnasie P, Brusset A, and Squara P. Fluid responsiveness predicted by noninvasive Bioreactance-based passive leg raise test. // Intensive Care Med, Nov 2010; 36(11): 1875-81.
9. Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease, ad. R. Hainsworth and A.L.Mark/ 1993 ,518p
10. Cavallaro F., Sandroni C., Antonelli M., Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluids responsiveness. Minerva Anestesiol 2008; 74: 123-135
11. Coudray A., Romand J.A. Treggiari M., Bendjelid K., Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. // Crit Care Med 2005; 33: 2757-2762
12. Daudel F, Tüller D, Krähenbühl S, Jakob SM, Takala J. Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study.// Crit Care. 2010; 14(3): R122.
13. Liu H, Yambe T, Sasada H, Nanka S, Tanaka A, Nagatomi R, Nitta S. Comparison of heart rate variability and stroke volume variability. Auton Neurosci. 2004 № 30; 116. - 69-75
14. Malpas. S.C., The rhythmicity of sympathetic nerve activity. Progr. Neurobiol. 1998., V.56. P.65-96.
15. Marque S, Cariou A, Chiche JD, and Squar P // Comparison between Flotrac-Vigileo and Bioreactance, a totally noninvasive method for cardiac output monitoring. a Crit Care, Jan 2009; 13(3): R73.
16. Michard F., Teboul J.-L., Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. // Chest 2002; 121: 2000-2008
17. Nakata A., Takata S., Yuasa T., Shimakura A., Maruyama M, Nagai H., Sakagami S., Kobayashi K. Spectral analysis of heart rate, arterial pressure, and muscle sympathetic nerve activity in normal humans Am J Physiol Heart Circ Physiol, Apr 1998; 274: H1211 - H1217
18. Nitzan M., Babchenko A., Khanokh B., Landau D., - The variability of the photoplethysmographic signal - a potential method for the evaluation of

the autonomic nervous system 1998 Physiol. Meas. 19 93-102

19. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. Crit. Care 2005; 9; 566-572

20. Raval N.Y., Squara P, Cleman M, Yalamanchili K, Winklmaier M, and Burkhoff D J Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioreactance technique. // Clin Monit Comput, Apr 2008; 22(2): 113-9

21. Squara P., Denjean D., Estagnasie P., Brusset A., Dib J.C., and Dubois C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. // Intensive Care Med, Jul 2007; 33(7): 1191-4.

22. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93 (5): 1043-1065

23. Wajima Z, Shiga T, Imanaga K, Inoue T. Assessment of the effect of rapid crystalloid infusion on stroke volume variation and pleth variability index after a preoperative fast. // J. Clin Monit Comput. 2010 Oct;24(5):385-389.

*Astakhov Al.A., Davydova N.S.*

## INCREASE VOLUME OF REGULATORY AND VASOMOTOR INFLUENCES AS THE MECHANISM OF ADAPTATION OF THE HEMODYNAMICS TO INCREASE IN PRELOADING AT HEALTHY

**Abstract.** Practice of last year's shows, that the functional approach to hemodynamic to monitoring essentially expands its opportunities. The estimation of dynamic parameters allows to predict reaction of heart to increase in preloading. It is known, that the spectral analysis of variability hemodynamic parameters gives representation about shifts in regulatory management of blood circulation. However use of opportunities of the spectral analysis for forecasting reaction of heart for increase in preloading, now, in clinic is limited.

The purpose of research to investigate influence of functional test, in the form of volumetric the test-loading in the form of passive anti - orthostasis, on change of regulation of blood circulation, through the spectral analysis of variability of the basic hemodynamic parameters at healthy.

**Materials and methods.** The group of healthy persons, volunteers, by number 36 person is generated. Registration of a heart rhythm (HR), blood pressure (BP), stroke volume (SV) and photoplethysmographic pulse variations (PPV) was spent. With the subsequent spectral analysis on a spectrum of complex frequencies (SCF) the chosen parameters on frequency ranges from 0,001 up to 0,6 Hz.

The basic results Volumetric the test-loading (translation in passive anti – orthostasis) has not rendered essential influence on a rhythm of heart, arterial pressure, but has led 12% to increase in stroke volume and at 38% the amplitude of a pulsation of periphery has increased.

The spectral analysis has shown, that the increase in preloading leads to increase in fluctuations at frequencies of variability of a rhythm of heart of 0,15–0,6 Hz and shock volume with parallel increase in fluctuations at frequencies of variability of amplitude of a pulsation of peripheral vessels of 0,075–0,15 Hz.

The conclusion results of research of spectral characteristics of variability: HR, BP, SV and APP, at carrying out volumetric the test-loading in the form of passive anti orthostatic tests, have shown, that adaptive reactions of healthy people on hypervolemia are directly connected with activation of peripheral vasomotor regulation and increase parasympathetic (volumetric) regulatory influences on central hemodynamic parameters.

**Keywords:** volumetric the test-loading, anti-orthostasis, variability hemodynamic parameters, the spectral analysis, healthy.

Авторская справка

Астахов Алексей Арнольдович

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава, кафедра анестезиологии и реаниматологии Россия, 454021, г. Челябинск, пр.Победы, 287 e-mail: Alekhan@bk.ru

Давыдова Надежда Степановна

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Authors

Astakhov Alexey A. Ural state medical academy of supplementary education, department of anesthesiology and resuscitation  
Russia, 454021, Chelyabinsk, avenue of the Victory, 287  
e-mail: Alekhan@bk.ru

Davidova Nadezhda S.

Ural state medical academy, department of anesthesiology and resuscitation of postgraduate formation  
Russia, 620219, Yekaterinburg, Repin street, 3  
e-mail: davidovaeka@mail.ru

УДК 574.24 : 577.112.3 : 615.811.2

*Ковальчук Л.А., Черная Л.В., Никонов Г.И., Титова Е.А.*  
**ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА СЕКРЕТА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПИЯВКИ (HIRUDO MEDICINALIS L.)**

Институт экологии растений и животных УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия;  
Лаборатория проблем адаптации СУНЦ РАМН и ПСО, г. Екатеринбург, Россия;

ЗАО «Международный центр медицинской пиявки», п. Удельная, Московская обл., Россия

**Резюме.** Работа посвящена изучению в сравнительном аспекте аминокислотного пула секрета слюнной железы у особей медицинских пиявок из природных популяций и выращенных в искусственных условиях на биофабрике. Показано, что в секрете слюнных желез количество свободных незаменимых аминокислот больше, чем в тканях пиявок. В условиях разведения на биофабрике в секрете слюнных желез пиявок наблюдали повышенное содержание серосодержащих аминокислот (цистеин, метионин, таурин, цистеиновая кислота), участвующих в процессах детоксикации, антиоксидантов и иммуностимуляторов. При этом аминокислотный фонд секрета медицинских пиявок с биофабрики отличается и более высоким содержанием ароматических аминокислот, являющихся предшественниками биогенных аминов с высокой биологической активностью.

**Ключевые слова:** медицинская пиявка, свободные аминокислоты, секрет слюнной железы.

В настоящее время, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, более 50% заболеваний, регистрируемых ежегодно в развитых странах, являются осложнениями традиционных методов лечения: лекарственной терапии, хирургического вмешательства, аппаратных воздействий и пр. В этой связи всё больший интерес вызывают природные средства оздоровления, характеризующиеся большой эффективностью и отсутствием побочных реакций при их использовании. В этом плане медицинская пиявка является одним из значимых традиционных биологических ресурсов, используемых в медицинской практике, обладающим поливалентным действием и не дающим побочных эффектов при длительном применении [1, 15, 16, 17, 18.]

Перечень заболеваний, при которых рекомендован этот метод лечения, насчитывает 160 названий [2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 19.]. Преимущество гирудотерапии перед другими способами лечения состоит, в том, что лечебное действие медицинской пиявки определяется свойствами секрета её слюнной железы, его биологически активных веществ, обуславливающих как терапевтическое воздействие на патологический процесс в организме пациента, так и восстановление проницаемости гистогематических барьеров посредством устранения базовых механизмов развития болезней.

Секрет слюнных желез медицинской пиявки обладает защитным противовоспалительным, иммуностимулирующим, антиатеросклеротическим, тромболитическим, анальгезирующим, регенераторным действием, оказывает защитный противотромботический эффект, способствует устранению микроциркуляторных нарушений и обладает низкой антигенностью.

Несмотря на обилие фактического материала, позволяющего в значительной степени представить полифункциональный характер влияния гормонов на обменные процессы, многие стороны физиологического действия секрета слюнных желез медицинской пиявки остаются спорными и недостаточно исследованными.

Так, несмотря на определённую изученность ряда биологически активных веществ, содержащихся в слюне, остаются малоисследованными биологически активные соединения, функционально принадлежащие к модулирующим свободным аминокислотам (АК) и их производным, интегрирующим основные метаболические потоки в организме.

В последние годы активно развивается биорегулирующая терапия, использующая пептидные биорегуляторы в качестве основных средств

профилактики лечения заболеваний. Однако, не всегда заместительная терапия АК, находящихся в дефиците, приводит к нормализации гомеостаза, в связи с чем данная проблема требует тщательного изучения, если ориентироваться на создание препаратов, способных повысить защитные функции организма, корректировать метаболизм, управлять деятельностью клеточного цикла, что является в настоящее время приоритетным направлением. В этом плане свободные аминокислоты, как эндогенные регуляторы функций секрета слюнных желез медицинской пиявки могут представлять интерес как потенциальные лекарственные средства.

Секрет слюнных желез (ССЖ) медицинской пиявки - это готовый природный лекарственный препарат, обладающий широким спектром комплексного действия, который содержит ингибиторы протеолитических ферментов: бделлины, эглины, гирудин, ингибитор калликреина плазмы крови, фактора Хагемана, ингибиторы компонентов системы комплемента. В его составе присутствуют соединения, активирующие аденилатциклазу мембран тромбоцитов и повышающие уровень ц-АМФ, ферменты дестабилаза, коллагеназа, гиалуронидаза, липаза и холестерин-эстераза, свободные стероидные гормоны, нейромедиаторы и гистамин [1, 9, 15, 17]. Обладая дезинтоксикационным эффектом и чрезвычайно высокой биологической активностью, секрет слюнной железы характеризуется отсутствием побочных осложнений на организм человека.

Известно значение свободных аминокислот (АК) как предшественников высокоактивных соединений (помимо синтеза белков), выполняющих важные биологические функции (медиаторы, витамины, гормоны, коферменты, алколоиды, порфирины, антибиотики, пигменты и др.). Однако, несмотря на достаточную изученность биологически активных соединений, содержащихся в слюне медицинской пиявки, в научной литературе отсутствуют экспериментальные данные о ее аминокислотном статусе.

С этих позиций, особый интерес представляет изучение в сравнительном аспекте аминокислотного пула секрета слюнной железы у особей медицинских пиявок из природных популяций и выращенных в искусственных условиях на биофабрике, поскольку на фармацевтическом рынке присутствует значительное количество несертифицированных природных пиявок, использование которых в лечебных целях чревато серьезными осложнениями, так как в природных водоемах нет возможности определить, чьей кровью питалась пиявка – это может быть и крупный рогатый скот, зараженный лептоспирозом, и человек, страдающий гепатитом или СПИДом.

С теоретической точки зрения, выращенные на биофабрике пиявки являются первым поколением маток-пиявок из природных популяций, и здесь важно выявить влияние условий содержания и выведения (качество воды и корма, температура, освещение, плотность популяции и др.) на формирование аминокислотного фонда тканей и биологических жидкостей животных. В связи с практическим отсутствием научных материалов по данной проблематике необходимость исследования фонда свободных аминокислот секрета слюнных желез медицинских пиявок становится очевидной.

Актуальность и нерешенность обсуждаемой проблемы предопределили цель нашего исследования – дать сравнительную оценку состояния аминокислотного пула секрета слюнных желез медицинских пиявок, выращенных на биофабрике, и отловленных в природных водоемах.

## Материал и методика исследования

В эксперименте использовали взрослых особей медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis* L., 1758) двух групп (по 100 особей): выращенных в искусственных условиях на предприятии ЗАО «Международный центр медицинской пиявки» (п. Удельная, Московская обл.), и отловленных в водоемах Краснодарского края в последнюю декаду марта 2009 года. Период голодания выращенных пиявок составил пять месяцев. Отсутствие крови в кишечнике пиявок из природных популяций и предполагаемые сроки их ухода в зимний анабиоз (конец октября – начало ноября) позволили нам установить, что дикие особи голодали, как и выращенные, пять месяцев.

Секрет слюнных желез получали согласно методике, разработанной И.Б. Басковой [11.]. На головной конец зафиксированной пиявки клали несколько кристалликов хлористого натрия и по истечении 1–2 минут вводили в ротовую полость силиконированную пипетку, содержащую физиологический раствор, и отсасывали секрет этой же пипеткой, повторяя процедуру несколько раз. Содержание секрета слюнных желез у одной пиявки: 15+5 мкл.

Аминокислотный спектр ССЖ определяли методом ионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе («AAA-339M», Чехия). Полученный от пиявок секрет центрифугировали 15 минут в рефрижераторной ультрацентрифуге («K-23D», Германия) при 8000 об/мин. Вторичное центрифугирование супернатанта проводили с осаждением белков (при добавлении 30% сульфосалициловой кислоты) 30 минут при 10000 об/мин. Данный супернатант нанесли на колонку анализатора и по полученной аминокислотной диаграмме определяли суммарную концентрацию аминокислотного фонда (мкмоль/л) и содержание (%) различных групп аминокислот (АК): незаменимых и заменимых, с разветвленной углеродной цепью (АКРЦ), ароматических (АРАК), гликогенных (ГТАК), кетогенных (КПАК), серосодержащих (ССАК).

В ходе исследования проводили тройную повторность анализов. Весь экспериментальный материал обработан стандартными методами математической статистики с использованием программ Statistica. Различия между сравниваемыми выборками считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Аминокислотный спектр ССЖ медицинских пиявок природных популяций и выращенных в искусственных условиях биофабрики качественно постоянен и содержит 23 свободных аминокислоты (табл. 1). Однако отмечается повышенный пул свободных аминокислот, участвующих в регуляции обменных процессов и обеспечивающих высокий уровень биологически активных веществ, в секрете слюнных желез пиявок, выращенных на биофабрике. Так, суммарные концентрации свободных АК секрета слюнных желез выращенных на биофабрике особей (5531,63+36,98 мкмоль/л) достоверно (на 18%) превышают эти показатели слюны диких пиявок (4521,71+40,68 мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ).

Ранее нами было показано, что для медицинских пиявок, выращенных в условиях биофабрики, в отличие от особей из природных популяций характерны интенсивное потребление кислорода, более высокий уровень содержания макро- и микроэлементов и свободных аминокислот в тканях [8, 10, 14]. Специфические условия искусственного разведения обеспечивают пиявкам повышенный исходный уровень аминокислотного обмена в ССЖ на фоне высокого азотистого, энергетического и микроэлементного обмена в тканях.

При рассмотрении процентного содержания отдельных АК выявлено, что практически треть (31,35% и 36,22%) аминокислотного фонда ССЖ обеих групп пиявок приходится на глутаминовую кислоту, играющую роль нейромедиатора с высокой метаболической активностью: стимулируя окислительно-восстановительные и обменные процессы, повышая устойчивость организма к гипоксии и оказывая антиоксидантный эффект действия.

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот в секрете слюнной железы медицинских пиявок, выращенных на биофабрике, и из природных популяций

Аминокислоты, %	Биофабрика	Природные популяции
Cysteic Acid	0,79+0,019*	0,81+0,008
Taurine	1,42+0,005	1,25+0,019
Aspartic Acid	6,28+0,002	5,52+0,016
Treonine	6,02+0,007	7,77+0,01
Serine	8,04+0,012	6,85+0,038
Glutamic Acid	31,35+0,038	36,22+0,021

Аминокислоты, %	Биофабрика	Природные популяции
Glutamine	0,16+0,004*	0,16+0,005
Proline	1,76+0,01	4,19+0,017
Glycine	6,54+0,05*	6,67+0,013
Alanine	4,61+0,018	4,16+0,019
Citrulline	0,07+0,002	0,05+0,004
Valine	6,76+0,147	3,34+0,011
Cystine	0,99+0,004	0,31+0,011
Methionine	1,64+0,001	0,98+0,012
Isoleucine	1,74+0,025	1,01+0,003
Leucine	4,38+0,018	3,48+0,023
Tyrosine	1,51+0,012	1,34+0,002
Phenylalanine	2,10+0,001	1,84+0,012
Tryptophan	0,45+0,001	0,37+0,013
Ornithine	3,81+0,012	4,05+0,006
Lysine	7,13+0,029	6,08+0,02
Histidine	1,81+0,003	2,22+0,011
Arginine	0,64+0,023	1,33+0,022
Суммарная концентрация АК, мкмоль/л	5531,63+36,98	4521,71+40,68

\* – достоверных различий не обнаружено,  $p > 0,05$ .

Суммарное содержание глутамата, цистеина и глицина – аминокислот, участвующих в синтезе трипептида глутатиона (мощного антиоксиданта и детоксиканта), в ССЖ пиявок обеих групп высокое. При этом у пиявок из природных популяций данной группы АК – 43,2% отмечается достоверно больше, чем у особей с биофабрики – 38,8% ( $p < 0,05$ ).

Далее, важнейшими составляющими аминокислотного фонда секрета слюнных желез пиявок с биофабрики и из природы являются: серин (8,04% и 6,85%), лизин (7,13% и 6,08%), глицин (6,54% и 6,67%), аспарагиновая кислота (6,28% и 5,52%), треонин (6,02% и 7,77%), аланин (4,61% и 4,16%), валин (6,76% и 3,34%), орнитин (3,81% и 4,05%), лейцин (4,38% и 3,48%), фенилаланин (2,10% и 1,84%) соответственно ( $p < 0,05$ ). Содержание остальных АК большей частью не превышает 2% от общего суммарного пула.

В равных пропорциях секрет слюнных желез пиявок обеих групп содержит только цистеиновою кислоту, глицин и глутамин ( $p < 0,05$ ). В ССЖ искусственно выращенных пиявок больше таурин, аспарагиновой кислоты, серина, аланина, цитруллин, тирозина, триптофана и лизина. Достоверно возрастает содержание аминокислот: фенилаланина в 1,4 раза, валина в 2,0 раза, цистеина в 3,2 раза, метионина в 1,7 раза, изолейцина в 1,7 раза, лейцина в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Для секрета слюнных желез пиявок из природных популяций характерны повышенное содержание треонина в 1,3 раза, пролина в 2,4 раза и аргинина в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). Повышено у них и содержание орнитина, глутаминовой кислоты, гистидина.

Суммарное содержание незаменимых АК (треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, триптофан, лизин, аргинин и гистидин) в ССЖ медицинских пиявок, выращенных на биофабрике (32,67%) значительно больше, чем у особей из природных популяций (28,45%) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Примечательно, что содержание незаменимых АК в гомогенатах тканей пиявок обеих групп существенно меньше, чем в секрете слюнных желез [10].

У пиявок, выращенных на биофабрике, в секрете слюнных желез содержится значительно больше свободных аминокислот, играющих ключевую роль в межклеточном обмене: АК с разветвленной углеродной цепью – 12,9%, чем у особей из природных популяций – 7,8% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Так, валин, участвуя в синтезе пенициллина и в регенерации Hb, является хорошим детоксикантом. Примечательно достоверное повышение АРАК в секрете слюнных желез пиявок, выращенных на биофабрике ( $p < 0,05$ ).

Данные ароматические аминокислоты (триптофан, фенилаланин и тирозин) являются предшественниками многих алкалоидов, в частности, морфина, кодеина, папаверина и других биогенных аминов с высокой биологической активностью, таких, как тироксин, мексилон, мощный нейромодуляторный и сосудосуживающий агент серотонин, никотиновая кислота, катехоламиновые гормоны – адреналин и норадреналин (рис. 1).



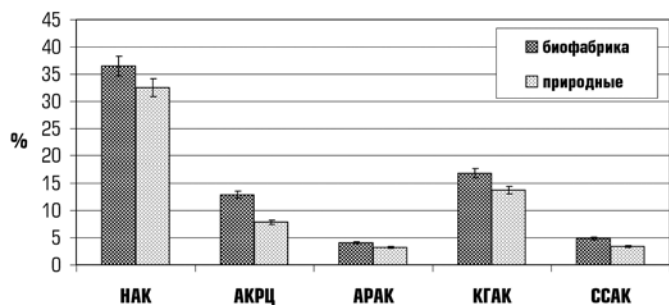


Рис. 1. Содержание различных групп свободных аминокислот у медицинской пиявки в секрете слюнной железы

В условиях разведения на биофабрике у пиявок в секрете слюнной железы наблюдали повышенное содержание серосодержащих аминокислот, участвующих в процессах детоксикации, антиоксидантов и иммуностимуляторов (цистеин, метионин, таурин, цистеиновая кислота)

Очевидно, что в контролируемых условиях искусственного разведения на биофабрике (при достаточном количестве качественного корма) у медицинских пиявок формируется секрет слюнных желез, который обильнее насыщен свободными аминокислотами, нежели у пиявок из природных популяций. При этом аминокислотный фонд секрета слюнной железы медицинских пиявок с биофабрики отличается более высоким содержанием важнейших групп аминокислот: незаменимых, аминокислот с разветвленной углеродной цепью, ароматических, кетогенных, серосодержащих.

Медицинская пиявка является природным продуцентом легкодоступных биологически активных свободных аминокислот, а экзогенное введение отдельных аминокислот или их смесей со слюной пиявки способно благоприятно повлиять не только на углеводный, липидный и белковый обмен, но и нормализовать активность стресс-систем, участвуя в повышении неспецифической резистентности организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Баскова И.П., Фернер З., Боткина Л.С., Козин С., Харитоновна О.В., Завалова Л.Л., Згода В.Г. Стероиды, гистамин и серотонин в составе секрета слюнных желез медицинской пиявки // Биомедицинская химия. - 2008. - Т.54. - Вып.2. - С. 127-139
- Герашенко Л., Никонов Г. Вам поможет медицинская пиявка: энциклопедия гирудотерапии: лечение без лекарств. – М.: АСТ: Астрель: Транзиткнига, 2005. – 334 с.
- Жернов В.А., Зубакина М.М. Восстановительная медицина. Гирудотерапия. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во РУДН, 2004. – 4 с.
- Живогляд Р.Н. Гирудотерапия при эндометриозе, гиперпластических процессах эндометрия и хронического сальпингоофорита в стадии обострения по инфекционно-токсическому типу // Гирудотерапия и гирудотерапия. – 2001. – Т.3. – С. 65-71.
- Захарова О.А., Гобунов В.В., Росин И.В. Влияние гирудотерапии на функции эндотелия и некоторые показатели гемостаза при ревматоидном артрите. // Сибирский медицинский журнал. - 2006. - №7. - С. 20-23.
- Исаханян Г.С. Гирудотерапия в клинике внутренних болезней. – Ереван: Айастан, 1991. – 43 с.
- Каменев О.Ю., Барановский А.Ю. Теория и практика гирудотерапии: лечение пиявками: руководство для врачей. – СПб.: Весь, 2006. – 302 с.
- Ковальчук Л.А., Черная Л.В., Тарханова А.Э., Нохрина Е.С. Основной обмен и содержание микроэлементов в тканях медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis* L.) из природных популяций и выращенных в искусственных условиях биофабрики // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2007. - № 4 (18). - С. 49-53
- Никонов Г.И. Гирудотерапия. Наука и практика // Вестник Международного центра медицинской пиявки. Гирудотерапия и гирудотерапия. - 2007. - Т.5. - С. 8-22.
- Нохрина Е.С. Эколого-физиологические особенности медицинской пиявки (*Hirudo medicinalis* L.) из природных популяций и выращенной на биофабрике: Автореф. дисс....канд.мед.наук. – Екатеринбург, 2010.
- Патент 2045954 РФ. Способ получения секрета слюнных желез кровососущих пиявок, обладающего способностью ингибировать адгезию, агрегацию тромбоцитов, снижать реологические свойства крови и оказывать иммуностимулирующее действие / Баскова, И.П. опублик. 20.10.1995, Бюл. №31. - 3 с.
- Савинов В.А. Гирудотерапия в гастроэнтерологии. – Брянск: Асклепийон, 2002. – 51 с.

13. Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. - М.: Медицина. – 1977. – 247 с.

14. Черная Л.В., Ковальчук Л.А. Свободные аминокислоты пиявок с различной профической организацией // Вестник ОГУ. - 2008. - №10 (92). - С. 225-229.

15. Budzinski A.Z. Interaction of hementin with fibrinogen and fibrin // Fibrinolyses. – 1991. – Vol.2. – P. 149-152.

16. Petrauskienė L. Water and sediment toxicity assessment by use of behavioural responses of medicinal leeches // Environ. Int. – 2003. – Vol.28. №8. – P. 729-736.

17. Pleteneva T.V., Syroeshkin A.V., Grebennikova T.V., Hodorovich N.A., Maksimova T.V., Slonskaya T.K., Mokrousov A.A., Popel A.P. *Hirudo medicinalis* – medical product with trace elements activity? // Trace elements in medicine. - 2010. - №11 (2). - P.28-29.

18. Protease inhibitors from European medicinal leech *Hirudo medicinalis*, structural and biomedical aspects / P. Ascenzi [et al.] // Mol. Aspect Med. – 1995. – Vol.16. – P. 215-313.

19. Quastel J.H., Marks V., Lajtha A. The role of amino acids in the brain. – London. N.Y.: Raven Press, 1989. – 298 p.

*Kovalchuk L.A., Chernaya L.V.,  
Nikonov G.I., Titova E.A.*

## THE AMINO ACID POOL OF THE MEDICAL LEECH (*HIRUDO MEDICINALIS* L) SALIVARY GLAND SECRETION

**Abstract.** The amino acid pool of the medical leech salivary gland secretion was studied on the specimens from natural populations and those bred at a biofactory (in artificial conditions). In the salivary gland secretion the number of free essential amino acids was much more than in the leech tissues. For the leech bred at the biofactory, in creased levels of S – containing amino acids (cysteine, methionine, taurine, cysteic acid), participating in detoxication, antioxidants and immunostimulants were discovered in the salivary gland secretion. Besides, we noted higher levels of aromatic amino acids – precursors of highly biologically active biogenic amines.

**Key words:** medical leech, free amino acids, salivary gland secretion.

Авторская справка  
Ковальчук Людмила Ахметовна  
e-mail: Kovalchuk@ipae.uran.ru  
Черная Людмила Владимировна

Институт экологии РИЖ УрО РАН; Лаборатория проблем адаптации СУНЦ РАМН; Россия, 620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 202,

Никонов Геннадий Иванович  
Титова Елена Александровна

ЗАО «Международный центр медицинской пиявки»  
Россия, 140140, Московская обл. Раменский район, п. Удельная,  
ул. Октябрьская, 40.

Authors  
Kovalchuk Ludmila A.  
Chernaya Ludmila V.

Institute of Ecology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences  
Middle Urals Scientific Center Russian Academy of Medical Sciences,  
Laboratory of Adaptation Problems;  
8 Marta Str., 202. Yekaterinburg. – 620144 Russia.

Nikonov Gennadiy I.  
Titova Elena A.

“International centre of the medical leech”  
October Str., 40. Moscow region – 140140. Ramensky area,  
S. Udelnaiy, Russia

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТОКСОКАРОЗА

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия;

ГОУ ВПО Уральский государственный университет, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Показана возможность использования метода Хёрста для прогнозирования динамики изменений эпидемического процесса токсокароза. Достоверность прогнозирования ограничена временным интервалом продолжительностью до четырех месяцев. Предлагаемая модель прогнозирования эпидемического процесса токсокароза может быть использована в системе эпиднадзора за этой инвазией.

**Ключевые слова:** токсокароз, прогнозирование, метод Хёрста.

Заблеваемость населения токсокарозом в РФ продолжает оставаться эпидемиологически значимой. Количество инвазированных токсокарозом в России превышает 0,5 миллиона человек [1]. По данным официальной регистрации, количество инвазированных токсокарами увеличилось с 1991 по 2009 гг. в 160 раз и составило 1,6 на 100 тысяч населения [2].

Однако общее количество людей, инвазированных токсокарами, является лишь предположительным в связи с тем, что данный паразитоз относится к группе ларвальных гельминтозов и не всегда регистрируется [3].

На стадии разработки находится вопрос о прогнозировании эпидемического процесса токсокароза, его проявлений в зависимости от состояния паразитарной системы. Следует отметить, что прогнозирование с использованием математических или эмпирических методов зависит от чувствительности конкретного метода к закономерностям эпидемического процесса в рассматриваемом временном периоде. Поэтому для прогнозирования эпидемического процесса паразитарных заболеваний, в т.ч. и токсокароза, не существует общепринятого единого метода.

### Цель исследования

Разработка математической модели для прогнозирования динамики изменений эпидемического процесса токсокароза и оценка возможности использования для этих целей фрактального подхода.

### Материалы и методы

Использованы данные официальной регистрации заболеваемости людей токсокарозом в Свердловской области в период 1995–2009г.г. Для анализа ежемесячных показателей заболеваемости использован модифицированный метод Хёрста [4]. Метод Хёрста, называемый также методом нормированного размаха или R/S методом, позволяет устанавливать временную зависимость функции нормированного размаха (R/S) от длины интервала T через показатель H, который может принимать значения от 0 до 1. При  $H > 0,5$  сохраняется тенденция ряда к росту или убыванию значений. Если  $H < 0,5$ , то отмечается склонность ряда к смене тенденции и структуры системы. При этом рост сменяется убыванием, а временная структура меняется на противоположную. При  $H = 0,5$  смена тенденции к изменению показателей временного ряда происходит случайным образом, в результате чего взаимосвязь между значениями отсутствует.

Известно, что временные ряды (показатели заболеваемости) могут представлять собой фрактальные (множественные) объекты, части которых подобны целому [5]. Такие ряды получили название статистических фракталов, для которых характерна зависимость H от интервала T (временного масштаба). Для анализа временного ряда была построена зависимость показателя Хёрста от временного масштаба (T) с анализом динамики его изменений. Показатель Хёрста определяли по двум соседним точкам функции  $\ln(R/S)$  от логарифма T, как производную данной функции.

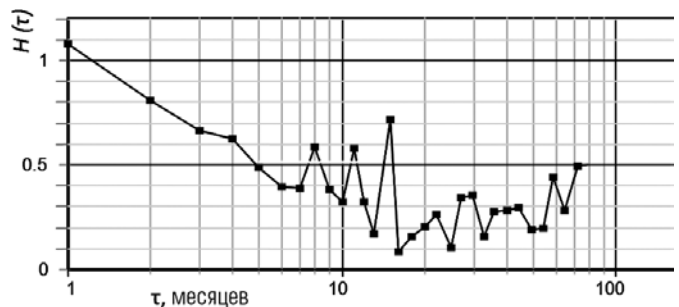
### Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ заболеваемости населения области токсокарозом (1995–2009 гг.) свидетельствует о её росте в динамике с 0,08 до 8,5 на 100 тысяч населения (средний показатель 3,130/0000). Особенностью помесечной многолетней заболеваемости токсокарозом являлись периодические колебания показателей инцидентности, хаотические мелкомасштабные пульсации, являющиеся отражением внутренних фрактальных временных структур. Поэтому при проведении математического анализа кривая показателей заболеваемости (180 месяцев) была преобразована в дискретный временной ряд от 0 до 179, который и подвергался анализу. При анализе учитывали вре-

менную зависимость H от временного масштаба (T). Показатель Хёрста (H) определяли по двум соседним точкам функции  $\ln(R/S)$  от логарифма T как производную данной функции.

$$H(\tau_k) = \frac{\ln(R(\tau_{k+1})/S(\tau_{k+1})) - \ln(R(\tau_k)/S(\tau_k))}{\ln(\tau_{k+1}) - \ln(\tau_k)}$$

Зависимость Хёрста (H) от временного масштаба представлена на рисунке 1.

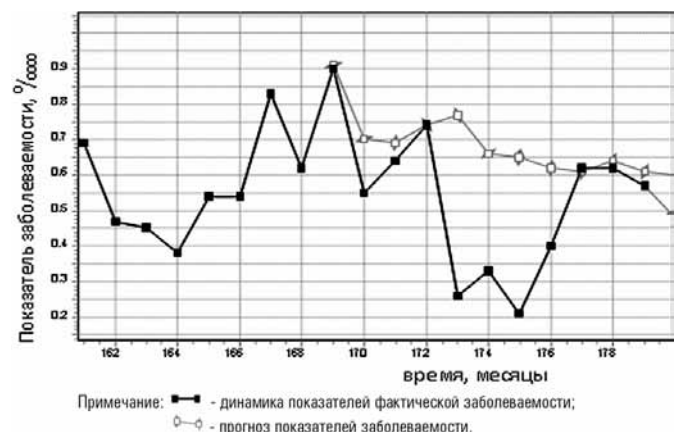


Примечание: по вертикали – показатель Хёрста, по горизонтали – временной масштаб в месяцах.

Рис. 1 Зависимость показателя Хёрста (H) от временного масштаба T.

Анализ значений показателя H свидетельствует о наличии характерного временного масштаба изменения временных структур исходного ряда и свидетельствует, что прогнозирование эпидемической ситуации по токсокарозу в области возможно лишь на период до 4 месяцев с сохранением общей тенденции ряда (персистентное поведение,  $H > 0,5$ ). Достоверно прогнозируемыми по результатам исследований можно считать первые 4 точки. Далее временной ряд случайным образом меняет временную структуру поведения. Уже с 5-го месяца отмечена склонность ряда к случайной смене тенденции ( $H = 0,5$ ), что не позволяет считать состояние изучаемой временной структуры устойчивой вплоть до 14 месяца.

Учитывая неизменность фрактальных свойств изучаемой паразитарной системы (сформировавшиеся климатические характеристики территории, популяция источников инвазии), было выполнено проспективное построение временного ряда скорости и изменения показателя заболеваемости населения токсокарозом. В дальнейшем был восстановлен временной ряд показателей заболеваемости с последующим прогнозом, выполненным для проверки метода, начиная с 169 месяца (рис. 2).



Примечание: ■ – динамика показателей фактической заболеваемости; □ – прогноз показателей заболеваемости.

Рис. 2. Восстановленный по скорости изменения временной ряд показателя заболеваемости токсокарозом.

Показано, что достоверно прогнозируемыми можно считать первые 4 точки, после которых временной ряд случайным образом менял временную структуру поведения. Таким образом, использование фрактального подхода к прогнозированию эпидемического процесса токсокароза свидетельствует о возможности такого прогнозирования не более, чем на половину длины временного ряда. При этом предсказание каждого последующего ряда находится в зависимости от предыдущего показателя. Следовательно, статистическая точность прогноза динамики изменения показателей имеет тенденцию к снижению на каждом шаге алгоритма.

Оценка качества прогнозирования эпидемического процесса токсокароза в 2009 г. (169–179 точки) представлена в таблице 1.

Таблица 1

Результаты прогнозирования заболеваемости токсокарозом в 2009 г.

Время, № месяца	Время прогноза	Фактические значения	Прогноз	Отклонение	Средне-квадратическое отклонение	Ошибка прогноза, %
169	1	0,9	0,91	0,01	0,01	1,1
170	2	0,55	0,7	0,15	0,11	19,3
171	3	0,64	0,69	0,05	0,09	14,3
172	4	0,74	0,74	0	0,08	10,7
173	5	0,26	0,77	0,51	0,23	91,9
174	6	0,33	0,66	0,33	0,26	77,7
175	7	0,21	0,65	0,44	0,29	138
176	8	0,4	0,62	0,22	0,28	70,5
177	9	0,62	0,61	0,01	0,26	42,9
178	10	0,62	0,64	0,02	0,25	40,7
179	11	0,57	0,61	0,04	0,24	42,3

Показано, что в первые 4 месяца (точки 169–172) отмечены минимальные отклонения фактических показателей заболеваемости от прогноза. Среднеквадратическое отклонение точек полученной кривой находилось в пределах 0,01–0,1. Начиная с 173 точки, полученные результаты имели существенную погрешность, которая подтверждает возможность использования модифицированного метода Хёрста для прогнозирования проявлений эпидемического процесса токсокароза на период, не превышающий четырех месяцев.

Таким образом, выполненные исследования показали возможность применения данного метода для краткосрочного прогнозирования динамики изменений эпидемического процесса токсокароза.

#### Выводы

1. Показана возможность использования метода Хёрста для прогнозирования динамики изменений эпидемического процесса токсокароза. Достоверность прогнозирования ограничена временным интервалом продолжительностью до четырех месяцев.

2. Предлагаемая модель прогнозирования эпидемического процесса токсокароза может быть использована в системе эпиднадзора за этой инвазией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шевырева М.П., Михайлова Л.Г., Сыскова Т.Г. Эпидемиологиче-

ская обстановка по паразитозам в Российской Федерации и основные направления деятельности по ее стабилизации. Материалы совещания «Современные проблемы эпиднадзора за паразитами» 1-2 июля 2002г. г. М., 2002г. – С. 4 -8.

2. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад.- М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.- 456 с.

3. Лысенко А.Я.//Медицинская паразитология и паразитарные болезни.- 1998.- №2.- С.27-31.

4. Быстрай Г.П., Коршунов Л.А., Лыков И.А., Никулина Н.Л., Охотников С.А. Методы нелинейной динамики в анализе и прогнозировании экономических систем регионального уровня // Журнал Экономической Теории. – Екатеринбург: 2010. – №3. – С. 103-114.

5. Mandelbrot B.B. The Fractal Geometry of Nature. – New York. 1982.

*Kosova A.A., Slobodenyuk A.V.,  
Lykov I.A., Bystrai G.P.*

## A MATHEMATICAL MODEL PREDICTING THE DYNAMICS OF CHANGES IN THE EPIDEMIC PROCESS OF TOXOCAROSIS

**Abstract.** The possibility of using the method of Hurst to predict the dynamics of changes of the toxocarosis epidemic process. The reliability of prediction is limited by a time interval of up to four months. The proposed model predicting the epidemic process of toxocarosis can be used in a control system for this invasion.

**Key words:** toxocarosis, prediction, method of Hurst.

Авторская справка

Косова Анна Александровна,  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России  
620014, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Воеводина, 4-75  
e-mail: kosova\_anna2003@mail.ru

Слободенюк Александр Владимирович,  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России  
e-mail: epidem66@mail.ru

Лыков Иван Александрович,  
ГОУ ВПО УрГУ  
e-mail: John-WINNER@yandex.ru

Быстрай Геннадий Павлович,  
ГОУ ВПО УрГУ

Authors

Kosova Anna A., SEI HPE USMA Health Ministry of Russia  
620014, Russian Federation, Ekaterinburg, Vojvodina st, 4-75  
Slobodenyuk Alexander V., SEI HPE USMA Health Ministry of Russia  
Lykov Ivan A., SEI HPE USU  
Bystrai Gennady P., SEI HPE USU

Ураков А.Л., Уракова Т.В., Уракова Н.А., Кашковский М.Л., Решетников А.П., Юшков Б.Г.,  
Бакуринских Е.А., Забокрицкий Н.А., Бакуринских А.А., Порошина Д.В.

## МИКРООСВЕЩЕННОСТЬ, ИЗОТЕРМИЧНОСТЬ И УВЛАЖНЕННОСТЬ ОПЕРАЦИОННОГО ПОЛЯ КАК ФАКТОРЫ БЕЗОПАСНОСТИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ И СТОМАТОЛОГИИ

Учреждение Российской академии наук «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, Россия;

Учреждение Российской академии наук «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск, Россия;

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития, г. Ижевск, Россия;

ООО «Поликлиника «Медлайф», г. Пермь, Россия;

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития, г. Екатеринбург, Россия;

ГБУЗ СО Свердловская областная больница №2, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Для повышения безопасности офтальмохирургических операций предложено исключить световое повреждение, переохлаждение и обезвоживание глаз. С этой целью предлагается проводить операции в темноте, освещая структуры глаза желтым рассеянным светом при минимальном значении яркости света, вводить в глаза инструменты и жидкости нагретыми до +37°C, а открытые глазные яблоки орошать непрерывно раствором 0,9% натрия хлорида с помощью глазной капельницы с частотой 12 капель в минуту.

**Ключевые слова:** безопасность офтальмологических операций.

В настоящее время хирургические операции в офтальмологии и стоматологии принято проводить при ярком свете [5, 6, 7]. Этому способствует, с одной стороны, традиция хирургов оборудовать операционные комнаты специальными яркими светильниками, включая бестеневые операционные лампы [9], а с другой стороны – нужда медицинской администрации приводить освещенность операционных комнат в соответствие с санитарно-гигиеническими нормами, исключающими освещенность ниже 500 лк [8]. Кроме этого, в офтальмологии и стоматологии сегодня доминируют технологии микрохирургических операций, высокое качество которых обеспечивают локальные источники света, повышающие освещенность операционного поля вплоть до 30000–400000 лк [5, 6, 9].

Все это привело к тому, что мощное световое воздействие, оказываемое на открытые глаза пациентов во время хирургических операций в офтальмологии, является, с одной стороны, свидетельством высокого качества оказываемой медицинской услуги, а с другой стороны – неизвестным повреждающим фактором для сетчатки, способным вызвать в ней воспаление еще до хирургического вмешательства, поскольку яркий белый (а особенно синий) свет обладает повреждающим действием [1, 4, 14]. При этом, если в стоматологии глаза пациентов и медицинских работников защищаются от светового повреждения с помощью темных очков и желтых стекол на светильниках, то в офтальмологии аналогичная защита глаз не проводится [4, 5, 6]. Более того, перед офтальмологической операцией устраняются все препятствия на пути света к глазам пациента и к сетчатке глаза: в глазную щель вводится векорасширитель, открывающий глазное яблоко, а в полость конъюнктивы закапывается мидриатическое лекарственное средство, расширяющее зрачок и открывающее сетчатку [9].

Помимо этого, стандарты офтальмохирургических операций не предусматривают увлажнение открытого глазного яблока и подогрев вводимых хирургических инструментов, а также растворов лекарственных средств и изделий медицинского назначения до температуры тела, что допускает холодовое и дегидратационное повреждение конъюнктивы. Поэтому нарушение функции органа зрения, возникающее в первые несколько дней после стандартно выполненной офтальмохирургической операции, может являться, на наш взгляд, следствием светового, холодового и дегидратационного повреждения глаз. Однако роль этих физико-химических факторов при офтальмологических операциях не исследуется и не оценивается [4, 5].

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение возможности повышения безопасности офтальмологических операций за счет микроосвещенности, изотермичности и увлажнения глаз.

### Материалы и методы

В условиях офтальмологического отделения ООО «Поликлиника «Медлайф» города Перми на протяжении 2009–2011 годов проведено исследование состояния органов зрения у 50 пациентов (в возрасте 50–75 лет), которым было проведено стандартное хирургическое лечение в связи с катарактой (контрольная группа). В дополнение к этому в этот же период времени проведено исследование динамики морфофункционального состояния органа зрения 12 пациентов (в возрасте 50–55 лет) до и после хирур-

гического лечения, осуществленного в условиях микроосвещенности, изотермичности и увлажнения по «способу Кашковского» [9] в связи с катарактой (опытная группа). В обеих группах хирургическое лечение катаракты проведено с помощью ультразвуковой факэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярных линз (ИОЛ) модели Alcon Natural. Операции проводились на установке Alkon Legasy 2000 с использованием операционного микроскопа Tokagy 180M.

Оценивались перечень предъявляемых жалоб, симптомы, выявляемые врачами, диагнозы, выставляемые при осмотре, технологии выполненных офтальмохирургических операций в операционной, перечень примененных инструментов, оборудования, лекарственных средств и изделий медицинского назначения с указанием производителей, номеров серий и технологий их местного применения, динамика остроты зрения пациентов и состояния сетчатки прооперированного органа зрения в первые несколько дней после операции. В опытной группе исследована локальная температура органа зрения бесконтактным методом в инфракрасном диапазоне спектра излучения при помощи тепловизора NEC TN91XX (Япония) [13].

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью методов вариационной статистики на персональном компьютере типа IBM PC марки LG LW65-P797 с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), а также коэффициент достоверности ( $\pm$ ) и коэффициент корреляции (r). Статистическую достоверность оценивали путём применения t-критерия Стьюдента для непарных выборок. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне зависимости, равной и меньшей 0,05.

### Результаты и обсуждение

Показано, что при современном стандарте хирургического лечения катаракты подготовка пациентов с катарактой к хирургической операции включает размещение их в комнатах с яркой освещенностью (в пределах 500 лк) до, во время и после введения в выбранный глаз мидриатика, проведение хирургической операции требует размещения пациентов в операционной комнате с общей освещенностью в пределах 500–2000 лк, в которой орган зрения дополнительно освещается локальным источником света, установленным в операционном микроскопе, освещающим глаз фокусированным лучом белого цвета с освещенностью в пределах 30000 лк.

Нами проведен мониторинг продолжительности нахождения 12 пациентов (в возрасте от 62 до 70 лет) из контрольной группы с возрастной катарактой в предоперационной комнате в период медикаментозной их подготовки к хирургической операции и в операционной комнате во время проведения операции ультразвуковой факэмульсификации. При этом 8 из 12 пациентов поступили с диагнозом «Незрелая возрастная катаракта с плотностью ядра хрусталика II–III степени», 4 пациента поступили с диагнозом «Осложненная катаракта с плотностью ядра хрусталика II–III», из них у двух пациентов катаракта осложнялась сахарным диабетом II типа, у третьего – миопией высокой степени, у четвертого – первичной открытоугольной глаукомой.

Показано, что всем пациентам для достижения медикаментозного мидриаза в предоперационной комнате трижды с интервалом в 5 минут была произведена инстилляция раствора 1% мидриацила, после чего все пациенты продолжали находиться в предоперационной без защитных очков и повязок на глазах. Причем 8 из 12 пациентов находились в предоперационной комнате в течение 15 минут после последней инстилляцией и развития мидриаза, а 4 пациента (с осложненными катарактами) – в течение 25 минут после последней инстилляцией и развития мидриаза. Наблюдения показали, что при этом некоторые пациенты ожидали операцию сидя, а двое пациентов (с сахарным диабетом) находились в положении лежа на боку.

Затем всем пациентам в условиях операционной комнаты с яркой освеще-

ценностью была произведена ультразвуковая фазоэмульсификация катаракта с имплантацией ИОЛ модели Alcon Natural по стандартной методике. Результаты показали, что длительность операций у пациентов с неосложненной возрастной катарактой составила  $12 \pm 1$  мин., у пациентов с осложненной катарактой составила  $16 \pm 2$  мин. При этом продолжительность ультразвуковой экспозиции у пациентов с неосложненной возрастной катарактой составила  $40 \pm 4$  с, у пациентов с осложненной катарактой –  $58 \pm 6$  с, хирургические инструменты, лекарства и ИОЛ, вводимые в орган зрения, имели температуру в пределах  $22-26^\circ\text{C}$ . После окончания хирургической операции на оперированный глаз у всех пациентов была наложена монокулярная повязка.

Исследование состояния органа зрения, проведенное у 50 пациентов после стандартной хирургической операции, показало, что в первый день после операции все пациенты жаловались на слезотечение и затуманенность зрения. При осмотре у всех пациентов было констатировано наличие интраокулярной линзы, которая была зафиксирована внутрикапсульно. У 37 пациентов глаз был воспален, у 29 пациентов миганье век было учащенным и достигало 20–24 в минуту, у 21 пациента склера была гиперемированной, гипертермированной (локальная температура находилась в пределах  $37-37,8^\circ\text{C}$ ), у 17 пациентов эпителий роговицы и строма были отечными, при этом отек был больше в области тоннеля и парацентезов, передняя камера глаза была ближе к глубокой, влага прозрачна, зрачок имел диаметр в пределах 4–5 мм, реакция его на свет была вялая. У большинства пациентов состояние глазного дна было нормальным, на глазном дне у 9 пациентов диск зрительного нерва имел бледно-розовый цвет, артерии были умеренно суженными, вены были несколько полнокровными, макулярная область была отечной. При этом наблюдалось выраженное слезотечение и выраженная «затуманенность» зрения в оперированном глазе.

Исследование состояния органа зрения у 50 пациентов контрольной группы в следующие дни после операции показало положительную динамику симптомов воспаления и полное восстановление функции оперированного глаза через 5–7 дней после операции. Отечность макулярной области сетчатки в оперированных глазах исчезала полностью также через 5–7 дней после операции.

В опытной группе, состоящей из 12 пациентов, предоперационный период, связанный с медикаментозной подготовкой их к операции и с достижением мидриаза в выбранном органе зрения, проходил с нахождением пациентов в темном помещении. Хирургическая операция у этих пациентов проводилась также в темноте операционной, причем, локальный источник света операционного микроскопа был установлен на минимальную яркость, а свет падал на глаза рассеянным и желтым, поскольку был использован специальный желтый фильтр. Во время операции инструменты, лекарства и ИОЛ вводились в глаз нагретыми до  $+37^\circ\text{C}$ , открытое глазное яблоко непрерывно орошалось раствором 0,9% натрия хлорида с помощью глазной капельницы, обеспечивающей падение капель сверху вниз с частотой 12 капель в минуту. При этом период предоперационной подготовки пациентов продолжался 30 минут, операция продолжалась на протяжении 14–17 минут.

Нами было исследовано значение цвета (диапазона видимого спектра излучения) для визуализации внутренних структур глаза. При этом мы исходили из того, что в норме стекловидное тело, хрусталик и жидкость передней камеры глаза прозрачны и практически бесцветны, а кровь, текущая по кровеносным сосудам органа зрения человека, имеет красный цвет. Поэтому для визуализации прозрачных и бесцветных тканей, а также крови при кровотечениях и относительно прозрачных оранжево-красных тканей, пронизанных красными кровеносными сосудами, требуется специальная «окраска» тканей. Дело в том, что для качественной визуализации невооруженным глазом человека бесцветных прозрачных и оранжево-красных полупрозрачных тканей необходимо наличие существенной разницы степени освещенности тканей, особенно на границе их разделения или контакта друг с другом. Проведенный нами анализ суммирования цветов и их влияния на визуализацию структур глаза показал, что требуемая разница степени освещенности указанных тканей может быть создана путем их освещения желтым светом.

К тому же, результаты наших исследований показали, что подобное «желтое» освещение внутренних структур глаза нередко создается случайно (по неведению) при использовании врачами светильников, излучающих свет «белого» цвета. Проведенное нами изучение спектров излучения тканей показало, что направленный внутрь глаза свет в «белом» диапазоне видимого спектра отражается от глазного дна не в «белом», а в «желтом» диапазоне спектра видимого света. Анализ показал, что при направлении на открытый глаз с наличием в нем мидриаза лучей от источника света по зрительной оси происходит следующая трансформация цвета. Лучи света, близкого по своему спектру излучения к дневному свету, попадают в центральную часть сетчатки и в область ее желтого пятна (макулярного пят-

на). Эти участки глазного дна имеют желтый цвет из-за высокого содержания желтого пигмента ксантофила (греч.: xanthos, желтый). Поэтому от глазного дна отраженный свет имеет желтый цвет, который, к тому же, не является сфокусированным, а представляет собой рассеянный свет.

Использование освещения открытого глазного яблока желтым рассеянным светом не требует для улучшения визуализации прозрачных бесцветных и красных тканей наличия отраженного рассеянного желтого света, идущего от «желтой» сетчатки, поскольку ткани освещаются рассеянным желтым светом, идущим снаружи от источника света, снабженного световым фильтром. Это позволяет снизить мощность используемого источника света, снизить яркость освещения и степень освещенности органа зрения, поскольку для визуализации непрозрачных и прозрачных тканей не требуется освещать дважды всю толщу тканей («туда и обратно»).

Проведенное нами исследование показало, что увеличение яркости рассеянного желтого света, направляемого на выбранные структуры глаза, обеспечивает достижение разницы (контраста) степени освещенности непрозрачных объектов белого, красного и других цветов, включая кровь, истекающую в рану и находящуюся внутри кровеносных сосудов, пронизывающих ткани глаза, а также обеспечивает достижение контраста степени освещенности прозрачных условно бесцветных структур глаза, таких, как стекловидное тело, хрусталик и жидкость передней камеры глаза, которые при освещении их рассеянным желтым светом становятся освещенными, что обеспечивает качественную визуализацию этих структур глаза невооруженным глазом при их освещении рассеянным желтым светом снаружи. При этом освещении рассеянным желтым светом обеспечивает наибольшую разницу в степени отражения прозрачными и условно бесцветными структурами желтого света, которая лежит в основе разницы субъективно ощущаемой глазом хирурга освещенности этих структур и улучшает их видимость хирургом. К тому же, желтый цвет наиболее безопасен для сетчатки [4].

В связи с этим нами вводится новое понятие – «светоконтрастирование» бесцветных относительно прозрачных и невидимых при обычном освещении структур глаза, что означает изменение их степени освещенности относительно друг друга (хрусталика, стекловидного тела, жидкости передней камеры глаза, а также прозрачных и бесцветных растворов лекарственных средств, вводимых в них). Это достигается освещенностью рассеянным желтым светом с определенной яркостью, которая позволяет визуализировать (увидеть) их невооруженным глазом по сравнению с их невидимостью при освещении, обеспечивающем их одинаковую освещенность. В качестве безопасного «светоконтрастирующего» воздействия, придающего невидимым прозрачным бесцветным структурам органа зрения видимость для невооруженного глаза, мы предлагаем использовать наружный рассеянный желтый цвет с возрастающей яркостью, поскольку при таком освещении органа зрения невидимые ткани становятся видимыми при минимальной яркости света, исключающей невидимость и световое повреждение глаза [10].

Кроме этого, опираясь на наш предыдущий опыт по локальным фармакологическим воздействиям, включая глазные капельницы, мы предположили, что изотермичность и увлажненность открытого глазного яблока также позволят повысить безопасность офтальмохирургической операции [2, 3, 11, 12].

Для проверки сделанных предположений проведены исследования с микроосвещенностью, изотермичностью и увлажненностью глаза при офтальмохирургической операции у пациентов опытной группы. Исследование состояния органа зрения у пациентов опытной группы показало, что в первый день после операции только половина пациентов жаловалась на слезотечение. На затуманенность зрения не жаловался никто. При осмотре у всех пациентов было констатировано наличие интраокулярной линзы, которая была зафиксирована внутрикапсульно. У 3-х пациентов глаз был воспален, а миганье век было учащенным и достигало 20–22 в минуту, у них же склера была гиперемированной, гипертермированной (локальная температура находилась в пределах  $37-37,3^\circ\text{C}$ ), эпителий роговицы и строма были отечными, при этом отек был больше в области тоннеля и парацентезов, передняя камера глаза была ближе к глубокой, влага прозрачна, зрачок имел диаметр в пределах 4–5 мм, реакция его на свет была вялая. Состояние глазного дна оперированного глаза было нормальным у всех 12 пациентов. При этом симптомы воспаления оперированного глаза, выявленные у 3-х пациентов, постепенно исчезли через 3–5 дней после операции.

Следовательно, нахождение пациентов с мидриазом в темном помещении перед хирургической операцией, проведение хирургической операции в темноте при минимальном освещении структур глаза желтым рассеянным светом, введение в глаз инструментов, лекарств и ИОЛ нагретыми до температуры тела и непрерывное увлажнение открытого глазного яблока теплым раствором 0,9% натрия хлорида уменьшает частоту и вы-

раженность послеоперационного воспаления оперированного глаза и исключает послеоперационный отек макулярной области сетчатки, известный как послеоперационное осложнение (синдром Ирвита-Гасса) [4].

На основании полученных данных нами разработан «Способ повышения безопасности офтальмохирургической операции по М.Л. Кашковскому», который осуществляется в темноте и включает освещение органа зрения желтым рассеянным светом с длиной волны 570–590 нм, формирование которого обеспечивается световым фильтром, а яркость света увеличивается под контролем видимости выбранных структур глаза до минимального значения, обеспечивающего их видимость. Помимо этого открытое глазное яблоко орошают сверху раствором 0,9% натрия хлорида непрерывно с помощью капельницы с частотой 12 капель в минуту, а инструменты, изделия медицинского назначения и жидкости вводят в глаз нагретыми до 37°C.

При этом нахождение пациента в темном помещении исключает световое повреждение сетчатки глаза при развитии в нем медикаментозного мидриаза. Введение в орган зрения хирургических инструментов, изделий медицинского назначения (например, искусственного хрусталика) и жидкостей (например, растворов лекарственных средств, предназначенных для анестезии или остановки кровотечения) нагретыми до 37°C направлено на поддержание изотермии глаза и исключает холодное повреждение тканей, прежде всего конъюнктивы, соприкасающихся с ними. Беспрерывное орошение открытого глазного яблока сверху раствором 0,9% натрия хлорида при температуре 37°C, который вводят 12 раз в минуту, исключает холодное и дегидратационное повреждение эпителиоцитов конъюнктивы.

Освещение в темном помещении открытого глазного яблока желтым рассеянным светом с длиной волны 570–590 нм, формирование которого обеспечивается световым фильтром, повышает эффективность и безопасность способа, поскольку рассеянный свет обеспечивает безопасность освещения органа зрения, а желтый цвет обеспечивает видимость непрозрачных и прозрачных тканей глаза для хирурга, производящего операцию. При этом пациент не получает лучевого повреждения сетчатки, не сплещет и сохраняет зрение как во время, так и после операции.

Дело в том, что способ исключает попадание на сетчатку коротковолновых лучей с длиной волны голубого, синего, фиолетового и ультрафиолетового цвета, которые обладают наиболее выраженным повреждающим влиянием на фоторецепторы сетчатки, что предотвращает световое повреждение сетчатки голубым светом. Одновременно с этим исключается попадание на сетчатку лучей с длиной волны оранжевого, красного и инфракрасного цветов, которые обладают способностью нагревать ткани, вызывая их термическое повреждение, и делать ткани красного и/или оранжевого цвета невидимыми для хирурга, производящего операцию. Это предотвращает термическое повреждение органа зрения, включая сетчатку, и появление «невидимого» кровотечения, что повышает эффективность и безопасность способа.

Способ осуществляют следующим образом. Перед операцией закапывают в глаз мидриатик и переводят пациента в темную комнату, в которой пациент находится вплоть до операции. Саму операцию также проводят в темной операционной, в которой окна закрываются черными шторами, общие светильники выключаются, а светильники операционного оборудования (например микроскопа) излучают с минимальной яркостью желтый рассеянный свет. После введения в глазную щель векорасширителя и открытия глазного яблока устанавливают над яблоком глазную капельницу, обеспечивающую непрерывное орошение его с частотой 12 капель в минуту раствором 0,9% натрия хлорида. При этом применяемые во время операции инструменты и изделия медицинского назначения вводят в глаз нагретыми до 37°C.

Приводим пример применения способа Кашковского (операции Кашковского). Пациент Р. в возрасте 52 лет поступил в офтальмологическое отделение с диагнозом «Неполные осложненные заднекапсулярные катаракты обоих глаз». Характеристики функционального состояния его глаз при поступлении были следующими: VOD=0.5 н/к, VOS=0.5 н/к, OU – спокойные, роговицы прозрачные, передние камеры – средней глубины, влага в них прозрачная, оба зрачка были равны и имели диаметр 3 мм., реакция обоих зрачков на свет была живая, в хрусталиках обоих глаз было выявлено помутнение задних кортикальных слоев. При исследовании глазного дна обоих глаз было выявлено, что OU – ДЗН бледно-розовые, границы четкие, ход и калибр сосудов не изменены, МЗ – рефлексы сохранены, периферия – без патологических очагов. С целью повышения зрительных функций в плановом порядке пациенту было рекомендовано хирургическое лечение катаракты с помощью ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ на оба глаза с промежутком в один день, начиная с правого глаза.

При подготовке к операции на правом глазу пациенту проведена ин-

стиляция раствора 1% мидриацила в объеме 2-х капель при температуре 26°C с целью создания медикаментозного мидриаза, и пациент был оставлен на 30 минут в коридоре, ярко освещенном лампами дневного света и естественным светом, после чего пациент был приглашен в операционную, которая также была ярко освещена за счет 6 включенных потолочных светильников дневного света по 72 Вт каждый и за счет естественного света, идущего со стороны 2-х окон, имеющих общую площадь 12 м<sup>2</sup>, и помещен на операционный стол в положении лежа на спину лицом вверх. В условиях светлого помещения операционной комнаты кожа вокруг правого глаза пациента была обработана спиртовым раствором при температуре 26°C и на лицо пациента была наложена сухая белая марлевая салфетка. Доступ хирургических инструментов к глазу был обеспечен наличием в салфетке открытой прорези. Первоначально с помощью пальцев рук хирурга через эту прорезь в салфетке раскрыли глазную щель правого глаза и зафиксировали ее в открытом состоянии с помощью векорасширителя комнатной температуры, после чего путем включения на максимальную мощность дополнительного светильника дополнительно осветили открытый глаз светом, идущим от стандартного источника света, имеющегося в операционном микроскопе марки Takagi OM-18 и снабженного двумя галогеновыми лампочками с мощностью по 150 Вт каждая. На открытом глазном яблоке в условиях мидриаза и освещения его рассеянным естественным и искусственным светом с дополнительным прямым освещением лучом света, падающим на глаз от источника света микроскопа, была проведена хирургическая операция с применением сухих стандартных хирургических инструментов при температуре 26°C. При этом был выполнен тоннельный роговичный разрез в меридиане 10–12 часов в 1 мм от лимба и 2 дополнительных парацентеза при помощи алмазного ножа при температуре 26°C. При этом в переднюю камеру правого глаза было дополнительно введено 0,2 мл раствор 1% мезатона при температуре 26°C и 1 мл раствора вискоэластика «Дисковиск» при температуре 25°C для создания дополнительной глубины передней камеры и увеличения мидриаза. Произведен передний непрерывный капсулорексис при помощи пинцета Утрата при температуре 25°C, после чего в субкапсульное пространство при помощи шприца объемом 10 мл через инъециционную иглу было введено 1,5 мл раствора 0,9% натрия хлорида при температуре 25°C. Ядро хрусталика было ротировано в капсуле, при помощи рукоятки NeoSonix факоэмульсификатора Legasi 20000 (Alkon) и факочоппера OK 021 (Titan Surgical) была произведена ультразвуковая факоэмульсификация ядра и кортикальных масс хрусталика. Инструменты вводились внутрь глазного яблока при температуре 25°C. Длительность ультразвуковой экспозиции составила 2,5 мин, мощность ультразвука 60. Через 7 минут после начала операции открытое глазное яблоко было однократно орошено с правой стороны струей раствора 0,9% натрия хлорида при температуре 26°C с помощью шприца объемом 10 мл, снабженного канюлей, изогнутой по Симко.

Остатки хрусталиковых масс были удалены при помощи двух наконечников (для ирригации и аспирации), введенных внутрь глаза через сформированные парацентезы. Температура вводимых наконечников также составила 25°C. После полного удаления хрусталиковых масс в переднюю камеру и капсульный мешок дополнительно был введен 1 мл вискоэластика «Дисковиск» при температуре 25°C. Затем при помощи пинцета сгибателя в капсульный мешок была имплантирована интраокулярная линза (Hanita Lenses) 23.0 D при температуре 25°C, после чего остатки вискоэластика были удалены из передней камеры при помощи наконечников ирригации – аспирации с температурой 26°C. После этого глаз был закрыт марлевой монокулярной марлевой занавеской с помощью приклеивания ее ко лбу больного. Длительность операции составила 15 минут.

На следующий день пациент был осмотрен врачом-офтальмологом. При осмотре были выявлены жалобы на слезотечение, светобоязнь, затуманивание зрения. Правый глаз был воспален, миганье век было учащенным (20–22 в минуту), склера правого глаза была гиперемированной, эпителий роговицы был отечным, строма также была отечной (+ +), отек был больше в области тоннеля и парацентезов (+ + +), передняя камера глаза была ближе к глубокой, влага прозрачная, зрачок имел диаметр 5 мм, реакция его на свет была вялая. Интраокулярная линза была зафиксированной внутрикапсульно. На глазном дне диск зрительного нерва имел бледно-розовый цвет, артерии были умеренно суженными, вены были несколько полнокровными, макулярная область была отечной.

Через день было решено провести операцию на левом глазу. При этом решено было применить заявленный способ повышения безопасности офтальмохирургических операций по М.Л. Кашковскому. В связи с этим в левый глаз пациента инстиллировали 2 капли раствора 1% мидриацила при температуре +37°C и пациента поместили в темную комнату на 30 минут, после чего пациент был приглашен в темную операционную, в которой окна были зашторены черными шторами, выключены общие светильники и в которой пациент был помещен на операционный стол в положе-

нии лежа на спину лицом вверх. При этом светильник операционного микроскопа излучал с минимальной яркостью желтый рассеянный свет. В условиях темного помещения операционной комнаты кожа вокруг левого глаза пациента была обработана спиртовым раствором при температуре 37°C и на лицо пациента была наложена сухая белая марлевая салфетка. Доступ хирургических инструментов к глазу был обеспечен наличием в салфетке открытой прорези. Первоначально с помощью пальцев рук хирурга через эту прорезь в салфетке раскрыли глазную щель левого глаза и зафиксировали ее в открытом состоянии с помощью векорасширителя при температуре 37°C. Тут же над глазным яблоком установили капельницу, с помощью которой открытое глазное яблоко непрерывно орошали сверху раствором 0,9% натрия хлорида при температуре 37°C, который вводили в виде капель с частотой 12 капель в минуту.

После этого путем поворота ручки реостата светильника операционного микроскопа марки Takagi OM-18, дополнительно снабженного световым фильтром, создающим рассеянный желтый свет с длиной волны 570–590 нм, начали увеличивать яркость желтого рассеянного света, освещающего открытый левый глаз, добиваясь минимального значения яркости, обеспечивающего различную освещенность и видимость для глаз хирурга прозрачных структур левого глаза пациента. Добившись указанной степени освещенности прозрачных структур глаза, изменение яркости света, идущего от светильника, прекратили. В условиях темного помещения на открытом глазном яблоке в условиях миозии и освещения его с минимальной яркостью, достаточной для визуализации, рассеянным желтым светом, падающим на глаз от источника света микроскопа, снабженного дополнительно световым фильтром, обеспечивающим создание рассеянного света с длиной волны 570–590 нм, была проведена хирургическая операция с применением стандартных хирургических инструментов при температуре 37°C. Для этого инструменты были помещены в термостатируемую емкость с раствором 0,9% натрия хлорида при 37°C.

Был выполнен тоннельный роговичный разрез в меридиане 10–12 часов в 1 мм от лимба и 2 дополнительных парацентеза при помощи алмазного ножа при температуре 37°C. При этом в переднюю камеру левого глаза было дополнительно введено 0,2 мл раствора 1% мезатона при температуре 37°C и 1 мл раствора вискоэластика «Дисковиск» при температуре 37°C для создания дополнительной глубины передней камеры и увеличения миозии. Произведен передний непрерывный капсулорексис при помощи пинцета Утрата при температуре 37°C, после чего в субкапсульное пространство при помощи шприца объемом 10 мл через инъекционную иглу введено 1,5 мл раствора 0,9% натрия хлорида при температуре 37°C. Ядро хрусталика ротировано в капсуле. При помощи рукоятки NeoSonic факоземульфизатора Legasi 20000 (Alkon) и факочоппера ОК 021 (Titan Surgical) произведена ультразвуковая факоземульфизация ядра и кортикальных масс хрусталика. Инструменты вводились внутрь глазного яблока при +37°C. Длительность ультразвуковой экспозиции составила 2,5 мин, мощность ультразвука 60. Остатки хрусталиковых масс были удалены при помощи двух наконечников (для ирригации и аспирации), введенных через сформированные парацентезы. Температура вводимых наконечников также составила 37°C. После полного удаления хрусталиковых масс в переднюю камеру и капсульный мешок дополнительно был введен 1 мл вискоэластика «Дисковиск» при температуре 37°C. Затем при помощи пинцета сгибателя в капсульный мешок была имплантирована интраокулярная линза (Hanita Lenses) 23.0 D при температуре 37°C. Остатки вискоэластика удалены из передней камеры при помощи наконечников ирригации – аспирации с температурой 37°C. После этого орошение глаза раствором 0,9% натрия хлорида было прекращено, капельница была удалена, глаз был закрыт монокулярной марлевой занавеской с помощью приклеивания ее ко лбу больного. Длительность операции составила 15,5 минут.

При осмотре пациента на следующий день врачом-офтальмологом было выявлено, что у пациента отсутствовали жалобы на боли в левом глазу и слезотечение. Объективно: VOS=0,9, левый глаз спокоен, роговица – легкий отек эпителия (+), передняя камера ближе к глубокой, влага прозрачна, зрачок имел диаметр 3 мм, реакция его на свет живая, интраокулярная линза зафиксирована внутрикапсульно. При исследовании глазного дна установлено, что диск зрительного нерва имел бледно-розовый цвет, ход и калибр сосудов не изменены, макулярные рефлексы сохранены.

Таким образом, осуществление офтальмохирургической операции в темноте (включая подготовку пациента к операции) в условиях изотермичности, увлажненности и микроосвещенности глаза рассеянным желтым светом исключает чрезмерную освещенность сетчатки, ее световое повреждение и повреждение конъюнктивы дегидратацией и охлаждением. Разработана офтальмохирургическая операция (операция Кашковско-го), которую предлагается ввести в стандарт оказания офтальмологической помощи при плановых и стандартных операциях с целью повышения их безопасности.

Данная статья выполнена и подготовлена при финансовой поддержке проекта № 09-П-4-1017 Программы Президиума РАН № 21 «Фундаментальные науки – медицине» по теме «Разработка антисептического препарата и способа его применения для промывания гнойных полостей» (2009–2011 гг.).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гайнутдинов И.К. Сестринское дело в офтальмологии. Ростов-на-Дону: Изд-во Феникс, 2008. 351 с.
2. Глазная капельница. [Текст]: пат. 2412676 Рос. Федерация: МПК7 А61F 9/00, А61М 5/00, А61J 1/14 / М.Л.Кашковский, А.Л.Ураков, В.Б.Дементьев, А.В.Чуркин. заявитель и патентообладатель Кашковский Максим Леонидович. № 2009123758/14; заявл. 22.06.2009; опубл. 27.02.2011. Бюл. № 6. 5 с.
3. Капельница для лекарственных препаратов. [Текст]: пат.2407556 Рос. Федерация: МПК7 А61М 5/4 Кашковский М.Л., Ураков А.Л., Дементьев В.Б., Чуркин А.В. заявитель и патентообладатель Кашковский Максим Леонидович. № 2009117027/14; заявл. 04.05.2009; опубл.27.12.2010. Бюл. № 36. 5 с.
4. Островский М.А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза и системы защиты от такового повреждения. Успехи биологической химии. 2005; 45; 173 – 204.
5. Офтальмология: Учебник /Под ред. Е.И. Сидоренко.М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.408с.
6. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э.Аветисова, Е.А.Егорова, Л.К.Мошетовой, В.В.Нероева. Х.П. Тахчиди.М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008.944с.
7. Практическая терапевтическая стоматология: Учебн. Пособие / А.И.Николаев, Л.М.Цепов. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 900 с.
8. Приложение 5 к СанПиН 2.1.3.2630-10. Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 мая 2010 г. №58.
9. Руководство по глазной хирургии /М.Л.Краснов, В.С.Беляева.-2-е изд. перераб. и допол.-М.:Медицина, 1988.-624с.
10. Способ повышения безопасности офтальмохирургической операции по М.Л.Кашковскому. [Текст]: пат. 2414196 Рос. Федерация: МПК7 А 61F 9/007, А61F13/12, А61N 1/08, А61К 33/14, А61P 27/04, Ураков А.Л., Уракова Т.В., Руднов В.А., Кашковский М.Л., Решетников А.П., Касаткин А.А. заявитель и патентообладатель Ураков Александр Ливиевич. №2009135925/14; заявл. 28.09.2009; опубл.20.03.2011 Бюл. №8. 11 с.
11. Ураков А.Л. Рецепт на температуру. Ижевск: Удмуртия. 1988. 80 с.
12. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Липанов А.М., Гаврилова Т.В., Дементьев В.Б., Уракова Н.А., Решетников А.П. Бином Ньютона как «формула» развития медицинской фармакологии. Ижевск: Изд-во Института прикладной механики Уральского отделения РАН. 2007. 192 с.
13. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Руднов В.А., Юшков Б.Г., Касаткин А.А., Козлова Т.С. Многоцветность изображения рук на экране тепловизора как показатель эффективности реанимационных мероприятий при клинической смерти. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2010; 1 (28): 57 – 59.
14. Meyers S.M. et al. A model of spectral filtering to reduce photochemical damage in age-related macular degeneration. Trans. Am. Ophthalmol. 2004;102; 83 – 93.

*Urakov A.L., Urakova T.V., Urakova N.A., Kashkovskiy M.L., Reshetnikov A.P., Yushkov B.G., Bakurinskih E.A., Zabokritsky N.A., Bakurinskih A.A., Poroshina D.V.*

## MICROLIGHT EXPOSURE, ISOTHERMAL AND MOISTURE OF OPERATIVE FIELD AS FACTORS OF SAFETY IN OPHTHALMOLOGY AND STOMATOLOGY

**Abstract.** Suggested that in preparation for ophthalmohirurgical surgery close eye since the formation in it of medical mydriasis during surgery to enter the eye of the tools and the liquid heated to +37 °C, to irrigate the open eyeball solution of 0.9% sodium chloride continuously using a dropper, to conduct an operation in a dark room, and to visualize the structures of the eye cover their yellow diffused light with a wavelength of 570–590 nm, increasing the brightness of the light under the control of visibility of selected structures of the eye to a minimum value, providing visibility.

**Key words:** security ophthalmohirurgical operation.

#### Авторская справка

Ураков Александр Ливиевич

Учреждение РАН «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск, заведующий лабораторией прикладной биомеханики и биотехнологии; заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», д.м.н., профессор, заслуженный изобретатель РФ, г. Ижевск  
e-mail: urakov@udman.ru; urakoval@live.ru

Уракова Татьяна Викторовна

Учреждение РАН «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск, младший научный сотрудник лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии  
e-mail: urakovl@udman.ru

Уракова Наталья Александровна

Учреждение РАН «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск младший научный сотрудник лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПП и ПК ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», к.м.н., г. Ижевск  
e-mail: urakovanatal@mail.ru

Кашковский Максим Леонидович

ООО «Поликлиника «Медлайф», г. Пермь, врач офтальмолог офтальмологического отделения  
e-mail: alfabit2010@yandex.ru

Решетников Алексей Петрович

Учреждение РАН «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск, младший научный сотрудник лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии  
e-mail: restoudm@mail.ru

Юшков Борис Германович

Учреждение РАН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, заместитель директора по науке, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, e-mail: b.Yushkov@iip.uran.ru

Бакуринских Елена Алексеевна

ГБУЗ СО Свердловская областная больница №2, врач-стоматолог первой категории г. Екатеринбург  
e-mail: pharmusma@rambler.ru

Забокрицкий Николай Александрович

Учреждение РАН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, старший научный сотрудник  
e-mail: pharmusma@rambler.ru

Бакуринских Анна Алексеевна

ГОУ ВПО УГМА Минздравоохранения России, г. Екатеринбург, студентка V курса стоматологического факультета  
e-mail: bakurinskikh-anna@rambler.ru

Порошина Дарья Владимировна

Учреждение РАН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, младший научный сотрудник, e-mail: dashalia@mail.ru.

Authors

Urakov Alexander L.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of applied mechanics of UrO of the Russian Academy of Sciences», Izhevsk  
e-mail: urakov@udman.ru, urakoval@live.ru

Urakova Tatyana V.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of applied mechanics of UrO of the Russian Academy of Sciences», Izhevsk  
e-mail: urakovl@udman.ru

Urakova Natalia A.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of applied mechanics of UrO of the Russian Academy of Sciences», Izhevsk  
e-mail: urakovanatal@mail.ru

Kashkovsky Maxim L.

Open Company «Out-patient department» Medlajf », Perm, the doctor the ophthalmologist of ophthalmologic unit  
e-mail: alfabit2010@yandex.ru

Reshetnikov Alexey P.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of applied mechanics of UrO of the Russian Academy of Sciences», Izhevsk  
e-mail: restoudm@mail.ru

Yushkov Boris G.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of immunology and physiology of UrO of the Russian Academy of Sciences», Ekaterinburg  
e-mail: b.Yushkov@iip.uran.ru

Bakurinsky Elena A.

Sverdlovsk regional hospital №2, the doctor-stomatologist of the first category Ekaterinburg, an e-mail: pharmusma@rambler.ru

Zabokritsky Nikolay A.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of immunology and physiology of UrO of the Russian Academy of Sciences», Ekaterinburg  
e-mail: pharmusma@rambler.ru

Bakurinsky Anna A.

GOU VPO UGMA Minzdravotsrazvitija of Russia. Ekaterinburg  
e-mail: bakurinskikh-anna@rambler.ru

Poroshina Darya V.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of immunology and physiology of UrO of the Russian Academy of Sciences», Ekaterinburg  
e-mail: dashalia@mail.ru.

УДК: 618.431:616-073.43

## *Уракова Н.А., Ураков А.Л., Гаускнехт М.Ю., Юшков Б.Г., Забокрицкий Н.А., Бакуринских М.А., Бакуринских А.Б.* **ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ПЛОДА К ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ**

Учреждение Российской академии наук «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, Россия;

Учреждение Российской академии наук «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск, Россия; ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Ижевск, Россия;

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Устойчивость плода к внутриутробной гипоксии предложено оценивать с помощью величины максимальной по продолжительности задержки дыхания беременной женщиной, выдерживаемой ее плодом без «дыхательной» экскурсии ребер. При этом плод визуализируется в сагиттальном разрезе, а заключение об отличной или плохой устойчивости плода к гипоксии выдается при задержке дыхания беременной женщиной, превышающей 30 секунд или приближающейся к нулю (соответственно).

**Ключевые слова:** внутриутробная гипоксия плода.

Внутриутробная гипоксия является основной причиной детской смертности в родах. Однако до сих пор при подготовке к родам адаптационные возможности плодов к внутриутробной гипоксии не исследуются и не оцениваются [1, 4, 5, 6, 11]. В то же время, при необходимости получить оценку устойчивости к гипоксии у беременной женщины или у рожденного ею ребенка применяется функциональная проба Штанге. Суть ее сводится к определению максимальной продолжительности периода добровольной задержки дыхания с выдачей заключения об отличной, хорошей, средней



или плохой устойчивости к гипоксии в случае задержки дыхания на срок 60, 40–60, 30–40 или менее 30 секунд (соответственно) [2, 8].

К сожалению, находящийся внутри утробы матери плод не дышит легкими. Поэтому классическая проба Штанге не пригодна для оценки устойчивости его к внутриутробной гипоксии. Тем не менее, добровольная задержка дыхания беременной женщиной может быть использована для создания дефицита кислорода в организме ее плода. В связи с этим нами было сделано предположение о том, что кратковременное прекращение вентиляции легких у беременной женщины может быть использовано для безопасного моделирования внутриутробной гипоксии плода и исследования его устойчивости к ней. Мы также предположили, что при этом продолжительность периода безопасной и легко «переживаемой» им внутриутробной гипоксии может отражать его устойчивость к ней, а наступление опасной и тяжелой стадии гипоксического повреждения может быть выявлено по какому-нибудь диагностическому признаку, который может быть найден при ультразвуковом скрининге. В свою очередь, наличие такого признака дает возможность разработки функциональной пробы на устойчивость плода к внутриутробной гипоксии аналогично пробе Штанге у взрослых людей в воздушной среде.

#### Материалы и методы

Ультразвуковые исследования беременных женщин и их плодов проведены в условиях женской консультации родильного дома №5 МУЗ ГКБ №7 города Ижевска во время плановых ультразвуковых исследований беременных женщин в скрининговые сроки II и III триместра. Первая группа исследованных пациенток состояла из 20 беременных женщин в возрасте от 18 до 28 лет со сроками беременности 20–24 недели без признаков фетоплацентарной недостаточности (ФПН), вторая группа исследованных пациенток состояла из 20 беременных женщин в возрасте 19–32 лет со сроками беременности 32–34 недели без признаков ФПН, третья группа состояла из 20 беременных женщин в возрасте 20–33 лет со сроками беременности 30–32 недели с признаками фетоплацентарной недостаточности и регистрацией гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод IB-степени. Причем у одной из женщин в группе с ФПН дополнительно имелось однократное обвитие пуповины вокруг шеи ее плода.

Для ультразвукового исследования был использован прибор экспертного класса ALOKA SSD – ALPHA 10. В качестве датчика был использован стандартный датчик конвексного типа с частотой 3–7 МГц. Ультразвуковые исследования проведены по стандартной методике [3, 7].

#### Результаты и обсуждение

Для визуализации состояния плода при внутриутробной гипоксии мы отдали предпочтение трансабдоминальному ультразвуковому исследованию, проводимому в сагиттальном разрезе плода. Полученные результаты показали, что выбранный нами вариант ультразвукового скрининга действительно наиболее выгоден для обнаружения признаков «невыносимой» плодом гипоксии.

При поиске этих признаков мы исходили из того, что эволюция человека должна была закрепить в организме беременной женщины и ее плода эффективные способы повышения устойчивости к кислородному голоданию. Поэтому мы надеялись, что непрерывное наблюдение за поведением и состоянием плода в утробе матери в период задержки ею дыхания позволит получить информацию об этих приемах, а определение продолжительности кислородного голодания до применения плодом этих приемов позволит определить момент исчерпания адаптационных возможностей плода к гипоксии. В частности, предполагалось, что длительная задержка дыхания беременной женщиной вызовет у плода появление признаков тошнущего взрослого человека и при исчерпании резервов адаптации к кислородному голоданию у плода могут быть выявлены следующие изменения «поведения»: внезапные «дыхательные» движения грудной клетки, резкие стибательные-разгибательные движения рук и ног, полное раскрытие кистей, открытие рта и захлебывание околоплодными водами.

С другой стороны, мы исходили из того, что у взрослых пациентов и здоровых людей остановка дыхания и/или пережатие плечевой артерии проявляются акроцианозом, который выявляется раньше всего в подушечках пальцев рук [9, 10]. Визуализировать акроцианоз «на воздухе» удается на глаз (в видимом диапазоне спектра излучения) и с помощью тепловизора (в инфракрасном диапазоне спектра излучения) по изменению цвета кожи. Однако у плода, находящегося в околоплодных водах внутри матки, визуализировать синюшность кожи и акроцианоз в видимом и инфракрасном диапазонах спектра излучения практически невозможно. В связи с этим визуализировать акроцианоз предполагалось с помощью УЗИ, поскольку, с одной стороны, возможность ультразвуковой диагностики синюшности кожи оставалась не проверенной, а с другой стороны, синюшность кожи при ее ишемии и гипоксии свидетельствует об изменении ее «лучевых» свойств и, возможно, подкожно-жировой клетчатки. («Лучевые» свойства – новое понятие, вводимое авторами, и означающее способность

излучать, пропускать или отражать лучи света, звука, радиации и т.д. и т.п.).

Проверка высказанного предположения была начата с исследования ультразвуковой плотности подушечек пальцев рук соавтора данной статьи М.Ю. Гаускнехт, проведенного при добровольной задержке ею дыхания или при пережатии у нее плечевой артерии. Ишемия создавалась на уровне нижней трети плеча с помощью манжетки от аппарата, предназначенного для измерения величины артериального давления. Полученные результаты подтвердили возможность ультразвуковой визуализации акроцианоза. Выяснено, что и гипоксия, и ишемия приводят к уменьшению ультразвуковой плотности и к осветлению изображения структуры мягких тканей пальцев на экране ультразвукового прибора.

Показано, что ультразвуковая эхогенность мягких тканей пальцев правой и левой рук уменьшается при задержке дыхания через  $33,0 \pm 0,5$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ) и  $40 \pm 1,0$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ) (соответственно), а при пережатии соответствующей плечевой артерии – через  $15,0 \pm 0,2$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ) и  $30 \pm 1,0$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ) (соответственно). Установлено, что уменьшение ультразвуковой эхогенности и осветление изображения мягких тканей подушечек пальцев на экране ультразвукового прибора сохраняется на протяжении всего периода ишемии или гипоксии. Восстановление кровоснабжения рук после минутной их ишемии приводит к восстановлению ультразвуковой эхогенности и плотности изображения мягких тканей подушечек пальцев правой и левой рук на экране прибора соответственно через  $2,5 \pm 0,1$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ) и  $1,0 \pm 0,1$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ). Возобновление дыхания после минутной его задержки приводит к восстановлению ультразвуковой эхогенности и изображения мягких тканей подушечек пальцев правой и левой руки на экране прибора соответственно через  $9,5 \pm 0,3$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ) и  $10,5 \pm 0,4$  с ( $n=5$ ,  $P \leq 0,05$ ).

Вслед за этим нами была изучена динамика ультразвуковой эхогенности мягких тканей кончиков пальцев рук плодов при искусственной внутриутробной гипоксии. Ультразвуковой скрининг, проведенный нами при задержке дыхания беременными женщинами, показал, что в период внутриутробной гипоксии во второй половине беременности происходят следующие изменения состояния плода. Сразу после задержки дыхания женщины плод группируется, прижимает руки к туловищу, сжимает пальцы рук в кулаки и замирает (остаётся в неподвижном состоянии). Неподвижное состояние наблюдается у всех плодов, и оно наступает через несколько секунд после начала периода задержки дыхания беременной женщиной. Затем через некоторый, но весьма различный у всех женщин, промежуток времени также у всех плодов появляется однократная «дыхательная» экскурсия ребер грудной клетки (Рис. 1).

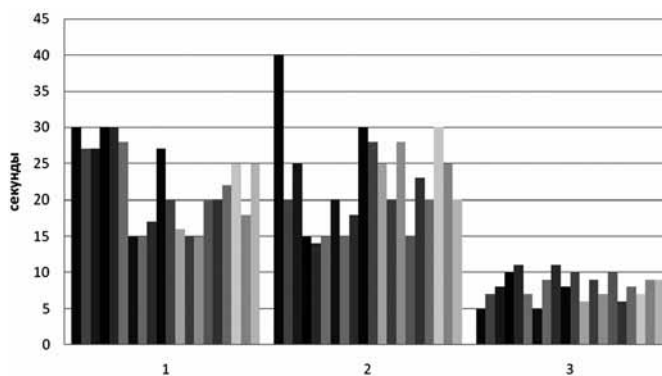


Рис. 1. Выявленные при трансабдоминальном ультразвуковом скрининге в 20–35 недель беременности величины продолжительности отсутствия у плодов «дыхательной» экскурсии ребер и уменьшения ультразвуковой эхогенности в подушечках пальцев рук в период добровольной задержки дыхания беременными женщинами при нормальном протекании беременности в 20–24 недель беременности ( $n=20$ ) (1), в 30–35 недель беременности ( $n=20$ ) (2) и при нарушении маточно-плацентарного кровотока IB-степени в 30–35 недель беременности ( $n=20$ ) (3).

Так, при сроках 20–24 и 30–35 недель беременности без признаков фетоплацентарной недостаточности «дыхательные» движения ребер у плодов при задержке дыхания женщинами наступали соответственно через  $22,1 \pm 6,0$  с ( $n=20$ ,  $P \leq 0,05$ ) и  $22,05 \pm 7,0$  с ( $n=20$ ,  $P \leq 0,05$ ), наблюдаясь у каждого конкретного плода соответственно в диапазонах от 15 до 30 с и от 15 до 45 с после начала периода задержки дыхания. У женщин с патологией беременности, а именно – при наличии признаков ФПН IB и обвития пуповины вокруг шеи плода дыхательная экскурсия ребер плода наступала через  $8,2 \pm 1,95$  с ( $n=20$ ,  $P \leq 0,05$ ) после начала задержки дыхания беременной женщины, наблюдаясь у каждого конкретного плода в диапазоне от 5 до 13 с после остановки дыхания. Причем, у плода с обвитием пуповины вокруг

шеи дыхательная экскурсия ребер наступила раньше всех – через 5 секунд после начала периода задержки дыхания его матери.

При продлении периода задержки дыхания через некоторое время руки плода разгибаются в суставах, а кулаки разжимаются. Показано, что при возобновлении дыхания беременными женщинами у плодов уже через несколько секунд нормализуется двигательная активность. Более длительную задержку дыхания у женщин мы не допускали, поэтому дальнейшая динамика «поведения» плода при более глубокой внутриутробной гипоксии осталась не изученной.

Полученные нами при ультразвуковых исследованиях подушечек пальцев рук плодов результаты показали, что в начале периода искусственной внутриутробной гипоксии ультразвуковая эхогенность их остается неизменной. Она изменяется после появления дыхательной экскурсии ребер у плодов и разжимания ими кулаков. При этом происходит уменьшение ультразвуковой эхогенности мягких тканей подушечек и осветление их изображения на экране ультразвукового прибора. Поскольку обнаруженное уменьшение ультразвуковой эхогенности мягких тканей подушечек пальцев рук плодов при внутриутробной гипоксии оказалось аналогичным изменению ультразвуковой эхогенности подушечек пальцев рук у взрослого человека при гипоксии и ишемии, нами было сделано заключение о том, что оно свидетельствует о развитии акроцианоза.

Следовательно, ультразвуковой мониторинг внутриутробной двигательной активности плода в период задержки дыхания беременной женщиной позволяет определять максимальную по продолжительности задержку дыхания, выдерживаемую ее плодом без «дыхательной» экскурсии реберных дуг грудной клетки плода и без изменения ультразвуковой эхогенности подушечек пальцев его рук. Полученные нами результаты позволяют указать основные временные параметры, позволяющие оценивать устойчивость плода к внутриутробной гипоксии. При нормальном протекании беременности и нормальном созревании плода продолжительность его неподвижного состояния в период задержки дыхания беременной женщиной во второй половине беременности составляет около 22 секунды и свидетельствует о хорошей устойчивости плода к внутриутробной гипоксии.

Выявление более длительной (более 30 секунд) неподвижности плода и неизменности ультразвуковой эхогенности подушечек пальцев его рук во время задержки дыхания беременной женщиной позволяет заключить об отличной устойчивости плода к внутриутробной гипоксии и о возможности рождения здорового ребенка при физиологических родах. Выявление кратковременной (менее 10–15 секунд) неподвижности плода и неизменности ультразвуковой эхогенности подушечек пальцев его рук во время задержки дыхания беременной женщиной позволяет дать заключение о низкой устойчивости плода к внутриутробной гипоксии, о вероятности гипоксического повреждения коры головного мозга плода при физиологических родах и о рекомендации рождения здорового ребенка путем Кесарева сечения. Если продолжительность периода задержки дыхания женщиной до момента дыхательной экскурсии ребер плода приближается к нулю, устойчивость плода к гипоксии следует оценивать как плохую.

На основании полученных данных нами разработан «Способ оценки устойчивости плода к внутриутробной гипоксии по М.Ю. Гаускнехт» или коротко «проба Гаускнехт». Способ включает укладывание беременной женщины на спину, обнаружение на поверхности ее живота места, прикладывая к которому ультразвуковой датчик, получают на экране прибора одновременно изображение грудной клетки плода в сагиттальном разрезе и доплерограммы с грудного отдела аорты, фиксирование датчика в этом положении, непрерывное наблюдение за динамикой доплерограммы грудного отдела аорты плода и подвижностью реберных дуг грудной клетки плода, после чего просят женщину сделать 2–3 глубоких вдоха-выдоха и задержать дыхание на глубоком вдохе на максимально возможный период времени. Затем отмечают прогрессирующее уменьшение амплитуды волн доплерограммы и на его фоне момент наступления акта дыхательных движений ребер плода, после чего просят женщину возобновить дыхание, измеряют продолжительность задержки дыхания в секундах до момента «дыхательного» движения ребер и при задержке дыхания более 30 секунд выдают заключение об отличной устойчивости, а при задержке, приближающейся к нулю – о плохой устойчивости плода к гипоксии.

При этом предварительное укладывание женщины на спину обеспечивает безопасность способа, точность и повторяемость получаемых результатов, поскольку исключает задержку дыхания в других условиях, в которых женщина может почувствовать головокружение, потерять сознание, упасть и получить травму (подобное может наступить, например, в положении беременной стоя при наличии у нее гестоза или артериальной гипотензии). Кроме этого, иные положения частей тела женщины в пространстве способны изменить кровообращение в ее организме и интенсивность потребления кислорода, что автоматически изменит глубину гипоксии у разных женщин при равной продолжительности задержки дыхания.

Определение прогрессирующего уменьшения амплитуды волн доплерограммы позволяет исключить симуляцию задержки дыхания или неведомое возобновление дыхания. В этих условиях наблюдение за движением реберных дуг плода на фоне сохраняющегося уменьшения амплитуды волн доплерограммы свидетельствует о реальной, непрерывной и прогрессирующей гипоксии, развивающейся в организмах женщины и плода, а появление акта рефлекторной «дыхательной» экскурсии ребер свидетельствует о достижении стадии «невыносимой» (плодом) гипоксии.

Выявление момента наступления акта дыхательно-выдыхательного движения реберных дуг плода (дыхательных движений ребер) и измерение продолжительности задержки дыхания до этого момента позволяет оценить устойчивость плода к гипоксии, поскольку акт дыхательной экскурсии ребер плода при задержке дыхания беременной женщиной наступает рефлекторно при наступлении определенной стадии гипоксических изменений. Поэтому продолжительность задержки дыхания до момента дыхательной экскурсии ребер зависит от устойчивости плода к гипоксии. Причем, при плохой устойчивости плода к гипоксии продолжительность периода задержки дыхания женщиной до момента дыхательной экскурсии ребер у плода минимальна и приближается к нулю, и, наоборот, при отличной устойчивости плода к гипоксии продолжительность этого периода максимально велика и превышает 30 секунд.

Способ осуществляют следующим образом. Предварительно при плановом осмотре в третьем триместре беременности либо непосредственно перед родами, беременную женщину укладывают на кушетку лежа на спину, оголяют живот, смазывают кожу живота специальным гелем, обеспечивающим ультразвуковое исследование, прикладывают к животу ультразвуковой датчик и начинают перемещать его по поверхности живота, наблюдая за изображением плода на экране прибора и отыскивая такое место на поверхности живота женщины, откуда удается получить на экране ультразвукового прибора изображение грудного отдела аорты плода и зарегистрировать доплерограмму с нее при одновременном сохранении на экране прибора изображения грудной клетки плода в сагиттальном разрезе. Вслед за этим фиксируют датчик в этом положении, начинают непрерывную регистрацию доплерограммы грудной части аорты плода и изображения реберных дуг плода и просят женщину задержать дыхание. После этого анализируют динамику доплерограммы, отмечают прогрессирующее уменьшение амплитуды ее волн и на фоне сохраняющегося уменьшения амплитуды ее волн отмечают момент наступления акта дыхательной экскурсии реберных дуг плода, после чего рекомендуют женщине возобновить дыхание и измеряют продолжительность задержки дыхания до указанного момента движения ребер.

Приводим пример применения пробы Гаускнехт. При плановом осмотре пациентки Б. в возрасте 23 лет с беременностью со сроком 34 недель было решено провести оценку устойчивости ее организма к гипоксии и общего уровня тренированности в виде функциональной нагрузки с задержкой дыхания после вдоха (проба Штанге). Для этого женщину поместили на кушетку сидя, в этом положении попросили сделать 2 глубоких вдоха-выдоха и задержать дыхание на глубоком вдохе на максимально возможное для нее время. Измерили время задержки дыхания в секундах. Оно составило 40 секунд. Затем с помощью таблиц оценили результат тестирования функциональных резервов системы кислородобеспечения взрослого человека и на основании таблиц и рекомендаций выставили среднюю оценку.

Вслед за этим решено было оценить устойчивость ее плода к внутриутробной гипоксии с помощью пробы Гаускнехт. Для этого женщину пригласили в кабинет ультразвуковых исследований, где ее уложили на кушетку лежа на спину, оголили живот и смазали кожу живота специальным гелем, обеспечивающим ультразвуковое исследование. При этом использовали ультразвуковой прибор ALOKA SSD – ALPHA 10 с применением датчика конвексного с частотой 3–7 МГц, который приложили к животу и начали перемещать его по поверхности живота, наблюдая за изображением плода на экране прибора и отыскивая при этом такое место на поверхности живота женщины, откуда удается получить на экране прибора наиболее четкое изображение грудной клетки плода в сагиттальном разрезе, изображение грудного отдела аорты плода, а также доплерограммы с этого отдела аорты. При этом было зарегистрировано продольное положение плода в головном предлежании. Справа на уровне пупка на расстоянии 11 см от средней линии живота обнаружили место, поместив к которому удалось получить на экране прибора изображение грудной клетки плода в сагиттальном разрезе, грудного отдела аорты и доплерограмму с этого отдела аорты плода. Обнаружив это место, зафиксировали в нем датчик, начали непрерывное наблюдение за динамикой доплерограммы и подвижностью ребер грудной клетки плода и попросили женщину сделать 2 глубоких вдоха-выдоха и задержать дыхание на глубоком вдохе. Как только женщина задержала дыхание, тут же отметили начало прогрессирующего уменьшения амплитуды волн доплерограммы с грудного отдела аорты ее

плода и на этом фоне через 35 секунд отметили момент наступления акта дыхательной экскурсии реберных дуг грудной клетки плода, после чего рекомендовали женщине возобновить дыхание. Через 2 минуты после восстановления дыхания отметили нормализацию доплерограммы и подвижности плода, после чего прекратили ультразвуковые исследования.

На основании установленной продолжительности периода переносимой плодом задержки дыхания женщиной, превышающей средние значения (22 секунды), оценили результат тестирования функциональных резервов системы кислородообеспечения плода и дали заключение об отличной устойчивости плода к гипоксии. Последующее наблюдение за женщиной показало, что роды состоялись в срок, ребенок родился доношенным без признаков гипоксии, без аспирации околоплодных вод, без инфицирования легких, а околоплодные воды не содержали меконий.

Таким образом, трансабдоминальный ультразвуковой скрининг плода в период задержки дыхания беременной женщиной обеспечивает выявление у плода акроцианоза и «дыхательной» экскурсии ребер, определение длительности их отсутствия при задержке дыхания и оценку устойчивости плода к внутриутробной гипоксии. Разработана функциональная проба (проба Гаускнехт), которую предлагается ввести в протокол скринингового ультразвукового исследования беременных женщин при плановом их осмотре с целью повышения безопасности родов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Учебник / Г.М.Савельева, В.И.Кулаков, А.Н.Стрижаков и др.; Под ред. Г.М.Савельевой. - М.: Медицина; 2000; 816 с.
2. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Руководство для врачей. Под общей редакцией Ю.Л. Шевченко. СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2000; 384 с.
3. Дубиле П. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии / Питер М. Дубиле, Кэрл Б.Бенсон; Пер. с англ.; Под общ. Ред В.Е.Гажиновой. - М.: МЕДпресс-информ, 2007; 86 - 89.
4. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В.Митькова, М.В.Медведева. 2-й том. - М.: Видар, 1996; С. 263 - 264.
5. Кулаков В.И., Орждоникидзе Н.В., Тютюник В.Л./Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004; 494 с.
6. Мэррей Энкин и соавт. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. Перевод с англ. Ред. А.В.Михайлов. Санкт-Петербург: Изд-во «Петрополис», 2003; 480 с.
7. Основы ультразвукового исследования в акушерстве: практическое пособие для врачей. Под редакцией М.В.Медведева.-М.:Реал Тайм, 2006; 96 с.
8. Стрелков Р.Б., Караш Ю.М., Чижов А.Л., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф. Методические рекомендации, Минздрав СССР; 1985;
9. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Руднов В.А., Юшков Б.Г., Касаткин А.А., Козлова Т.С. Многоцветность изображения рук на экране тепловизора как показатель эффективности реанимационных мероприятий при клинической смерти. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2010; 1 (28): 57 - 59.
10. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Касаткин А.А., Козлова Т.С. Влияние кратковременной гипоксии и ишемии на температуру кистей рук и цветовую гамму их изображения на экране тепловизора. Медицинский альманах. 2010; 2: 299 - 301.
11. Чернуха Е.А «Родовой блок». Руководство для врачей. 3-е издание переработанное, исправленное и дополненное. - М., «Грида-Х», 2005. - 712 с.

*Urakova N.A., Urakov A.L., Gausknekht M.Yu.,  
Yushkov B.G., Zabokritsky N.A.,  
Bakurinsky M.A., Bakurinsky A.B.*

## TRANSABDOMINAL ULTRASONIC RESEARCH OF VIABILITY OF THE FETUS TO INTRAUTERINE HYPOXIA

**Abstract.** Stability of the fetus to intrauterine hypoxia is offered for estimating by means of size maximum on duration of a delay of breath by the pregnant woman maintained by its fruit without «respiratory» excursion tour ribs of the chest. Thus the fetus is visualized in the sagittal version using ultrasound and concluded about excellent or bad stability of a fruit to a hypoxemia stands out at a delay of breath by the pregnant woman who is exceeding 30 seconds or coming nearer to zero (respectively).

**Key words:** intrauterine fetal hypoxia.

Авторская справка

Уракова Наталья Александровна

Учреждение РАН «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск, младший научный

сотрудник лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПП и ГК ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», к.м.н., г. Ижевск, e-mail: urakovanatal@mail.ru;

Ураков Александр Ливиевич

Учреждение РАН «Институт прикладной механики УрО РАН», г. Ижевск, заведующий лабораторией прикладной биомеханики и биотехнологии; заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», д.м.н., профессор, заслуженный изобретатель РФ, г. Ижевск, e-mail: urakov@udman.ru; urakoval@live.ru

Гаускнехт Марина Юрьевна

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск, аспирантка кафедры общей и клинической фармакологии, e-mail: marinag@udm.ru

Юшков Борис Германович

Учреждение РАН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, заместитель директора по науке д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г. Екатеринбург, e-mail: b.Yushkov@iip.uran.ru

Забокрицкий Николай Александрович

Учреждение РАН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, старший научный сотрудник, e-mail: pharmusma@rambler.ru

Бакуриных Мария Алексеевна

ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ, акушер-гинеколог 1 категории, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1

Бакуриных Алексей Борисович

ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ, акушер-гинеколог высшей категории, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1

Россия, 426000, г. Ижевск, ул. Металлистов, д. 33, кв. 9. (а/я 1751) А. Л. Уракову

Authors

Urakova Natalia A.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of applied mechanics of UrO of the Russian Academy of Sciences», Izhevsk, e-mail: urakovanatal@mail.ru

Uraikov Alexander L.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of applied mechanics of UrO of the Russian Academy of Sciences», Izhevsk, e-mail: urakov@udman.ru; urakoval@live.ru

Gauskneht Marina Ju.

GOU VPO «the Izhevsk state medical academy», Izhevsk, e-mail: marinag@udm.ru

Yushkov Boris G.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of immunology and physiology of UrO of the Russian Academy of Sciences», Ekaterinburg, e-mail: b.Yushkov@iip.uran.ru

Zabokritsky Nikolay A.

Establishment of the Russian Academy of Sciences «Institute of immunology and physiology of UrO of the Russian Academy of Sciences», Ekaterinburg, e-mail: pharmusma@rambler.ru

Bakurinsky Maria A.

GOU VPO UGMA Minzdravsotsrazvitija of the Russian Federation, the accoucheur-gynecologist of 1 category, the assistant to chair of obstetrics and gynecology №1

Bakurinsky Alexey B.

GOU VPO UGMA Minzdravsotsrazvitija of the Russian Federation, the accoucheur-gynecologist of the highest category, the senior lecturer of chair of obstetrics and gynecology №1

Russia, 426000, Izhevsk, street Metallistov, d. 33, sq. 9. A.L.Uraikov's (p.o. 1751)

Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М., Кукушкина М.П.

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия;

ГУЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Выдача правильного микробиологического заключения при культуральном исследовании мокроты, наиболее часто используемом в диагностике инфекций нижних отделов дыхательных путей, очень часто сопряжена с объективными трудностями: микроскопическая оценка качества доставленной мокроты до настоящего времени не имеет однозначных критериев и вызывает немало вопросов. Поэтому нами были сравнены два бактериоскопических метода оценки качества мокроты: первый метод – коэффициент качества мокроты Q и второй –  $<10$  десквамированного плосклеточного эпителия,  $>25$  полиморфноядерных лейкоцитов. Таким образом, из 119 проб при подсчете Q из них пригодными для посева оказались 69, при этом были выделены микроорганизмы в титре  $\geq 10^6$  КОЕ/мл в 29 пробах. При использовании 2-го метода 30 проб расценены как пригодные для культурального исследования; в 11 обнаружен рост микроорганизмов  $\geq 10^6$  КОЕ/мл (\*  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** микроскопия, мокрота, бронхолегочная патология.

Болезни органов дыхания стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков в нашей стране. Некоторые клинические формы бронхолегочной патологии в значительной степени влияют на уровень младенческой смертности. Другие, начавшись в раннем возрасте, принимают хроническое течение и приводят к ограничению трудоспособности и/или к инвалидизации в зрелом возрасте. Все это подчеркивает значимость пульмонологии детского возраста как для педиатрии, так и для клинической медицины в целом [21]. Формирование и поддержание воспалительного процесса у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями обусловлено патогенной и условно-патогенной микрофлорой [8]. Частота обострений при хронических воспалительных заболеваниях легких и прогноз заболевания в значительной степени определяются видом микроорганизмов, колонизирующих респираторную систему. В настоящее время не совсем ясны причины инфицирования респираторного тракта тем или иным видом микроорганизма. Можно отметить ряд факторов, влияющих на микробный пейзаж бронхального дерева. Определенное значение имеют: вид и распространенность морфологических изменений структуры бронхов и легких; особенности среды, в которой находится ребенок; воздействие антибактериальных средств, которые могут приводить к селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий. Также имеет значение наличие полирезистентности к антибиотикам у внутрибольничных штаммов бактерий в стационарах, в которые госпитализируются больные. Морфологические изменения, лежащие в основе этих патологических состояний, и особенности местного иммунитета создают благоприятные условия для персистенции микрофлоры, в том числе условно-патогенной. Не меньшее значение в последующем инфицировании больного определенным видом микроорганизма имеет типоспецифический иммунитет [4]. Ведущим звеном в лечении таких больных по-прежнему является антибактериальная терапия, тактика применения которой определяется в первую очередь видом микроорганизма, выделенного из бронхального секрета, и его чувствительностью к антибиотикам. Адекватное использование антибактериальных средств осложняется частой устойчивостью микроорганизмов ко многим препаратам, являющейся следствием их предшествующего применения [8].

Исследование мокроты помогает установить характер патологического процесса в органах дыхания, а в ряде случаев определить причины его возникновения.

Микробиологическое исследование мокроты в педиатрии не имеет широкого применения, так как кашлевой рефлекс формируется не сразу, поэтому возникает ряд технических трудностей при сборе мокроты у детей до 7–10 лет и, следовательно, повышается вероятность контаминации мокроты микрофлорой зева.

У детей, не умеющих откашливать мокроту и заглатывающих ее, поступают следующим образом: стерильным шпателем нажав на корень языка, вызывают у ребенка кашлевую реакцию с отделением мокроты; полученную мокроту со шпателя собирают электроотсосом, микроаспиратором или с помощью дозатора (1000 мл) с одно-разовым наконечником в стерильный контейнер утром до кормления ребенка. Дети 3–4 лет перед взятием мокроты для посева прополаскивают рот кипяченой водой, чтобы освободить его от посторонней микрофлоры и остатков пищи. Маленьким детям полость рта протирают стерильным ватным тампоном, смоченным физиологическим раствором. Дети школьного возраста, страдающие хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями легких, отхаркивают мокроту в стерильный контейнер или стерильную баночку с бурами [16, 24].

Однако выдача правильного микробиологического заключения при культуральном исследовании мокроты, наиболее часто используемом в диагностике инфекций нижних отделов дыхательных путей, очень часто сопряжена с объективными трудностями: микроскопическая оценка качества доставленной мокроты до настоящего времени не имеет однозначных критериев и вызывает немало вопросов.

**Цель:** провести обзор различных методик оценки качества мокроты, полученной от детей, и определить по данным микроскопического исследования её диагностическую значимость и пригодность для установления этиологии при культуральном исследовании.

**Материалы и методы**

Для оценки диагностической ценности мокроты проводилась окраска образцов по Граму для решения вопроса об её дальнейшем культуральном исследовании. С апреля 2005 по апрель 2010гг. микроскопически и бактериологически исследовано 119 проб мокроты от детей в возрасте от 1 года до 17 лет со следующей патологией бронхолегочной системы: бронхиальная астма ( $n=8$ ), муковисцидоз ( $n=67$ ), острая гнойно-деструктивная пневмония ( $n=27$ ), хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких (ХИВЗЛ, ХНЗЛ; бронхит: хронический, деформирующий, обструктивный; бронхоэктатическая болезнь,  $n=17$ ). Образцы получены до назначения антибактериальной терапии. Мазки окрашивали по Граму согласно общепринятой методике. Определялось среднее количество полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов, ПЯЛ) и десквамированного плосклеточного эпителия (ДПКЭ) в 25 полях зрения (п/з). Оценку качества мокроты проводили двумя методами: согласно первому – качественно собранный материал содержит  $>25$  ПЯЛ и  $<10$  ДПКЭ в п/з [1, 5, 6, 7, 11, 13, 23, 25, 26, 27, 31, 33]; при втором – проводили расчет коэффициента качества мокроты Q (см. ниже) [2, 28, 30, 32]. Проводили сравнение результатов бактериологического исследования при использовании данных методов бактериоскопического исследования мокроты. Посев мокроты производился количественно по методике, описанной в приказе №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ» [20], на следующие питательные среды: агар Эндо, кровяно-сывороточный агар, желточно-солевой, шоколадный агары, агар Сабуру. Каждая партия этих питательных сред подлежала внутреннему контролю согласно нормативным документам [5, 15, 17, 18, 19]. Кровяно-сывороточный агар, шоколадный агар проверяли на чувствительность среды и стабильность основных биологических свойств микроорганизмов (ростовые свойства); желточно-солевой – на дифференцирующие свойства и стабильность основных биологических свойств микроорганизмов, Сабуру-агар на чувствительность среды и стабильность основных биологических свойств микроорганизмов и ингибирующие свойства; агар Эндо – на чувствительность среды и стабильность основных биологических свойств микроорганизмов, дифференцирующие и ингибирующие свойства. Для этого использовали контрольные тест-штаммы микроорганизмов (табл. 1):

Таблица 1

Тест-штаммы микроорганизмов, используемые для внутреннего контроля каждой партии питательных сред

Среда	Контрольный тест-штамм
Кровяно-сывороточный агар	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
Шоколадный агар	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247
Агар Эндо	<i>Escherichia coli</i> 5172 (ATCC 11775) <i>Shigella sonnei</i> S-form (НИИВС Москва)
Желточно-солевой агар	<i>Staphylococcus aureus</i> 25923, NCDC, США <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990
Сабуро-агар	<i>Candida albicans</i> ВКПГУ-401/-885-653 (Российский микологический центр, лаборатория морфологии и биологии грибов СПб МАПО) <i>Escherichia coli</i> 5172 (ATCC 11775)

У выделенных микроорганизмов проводили видовую идентификацию классическими бактериологическими методами и с использованием тест-систем для полуавтоматического (ATB Expression, bioMerieux, Франция) и автоматического анализаторов (MicroScan WalkAway 96, Siemens, США и Германия). К этиологически значимым бактериям, учитывая нозологию бронхолегочной патологии, были отнесены *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НФГОБ), представители семейства Enterobacteriaceae, *Staphylococcus aureus* при титре  $\geq 10^6$  КОЕ/мл.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Биостатистика» и Excel.

#### Результаты исследования и обсуждение

Мокрота – выделяемый при отхаркивании патологически измененный трахеобронхиальный секрет, к которому в носовой части глотки и полости рта обычно примешиваются секрет ее слизистой оболочки и придаточных околоносовых пазух и слюна, включающие во многих случаях микроорганизмы, которые обычно связывают с легочными инфекциями [22]; особенно высоко их количество при дисбиозе верхних дыхательных путей (ВДП) – качественном, когда изменяется видовой состав, и/или количественном – изменение концентрации присутствующих микроорганизмов у ослабленного и/или иммунокомпрометированного пациента, а также у маленьких детей, когда кашлевой рефлекс не полностью сформирован. Разграничение нормального и патологического трахеобронхиального секрета представляет собой большие трудности в связи с разнообразием методов его получения и большой вариабельностью параметров физико-химических свойств трахеобронхиального секрета в норме. Некоторых ошибок можно избежать, если строго соблюдать правила сбора мокроты и перед посевом на питательные среды производить ее макро- и микроскопическую оценку. Обычно для микроскопического и микробиологического исследований наиболее подходит мокрота, отобранная у больного после интенсивного кашля. В мокроте, собранной с нарушениями требований, содержится главным образом слюна [10, 16].

Сбор мокроты для микробиологического исследования отличается от такового при цитологическом исследовании. Так, согласно МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» [16] отбирают свободно отделяемую (отхаркиваемую) утреннюю мокроту до еды после чистки зубов и слизистой обеих щек, языка и десен чистой зубной щеткой, смоченной кипяченой водой и последующего активного ополаскивания рта теплой кипяченой водой; пробу получают в результате глубокого кашля (если пациент это сделать сам не может, данную процедуру очищения полости рта осуществляет медицинский персонал). Собирают мокроту в специальный стерильный одноразовый контейнер с завинчивающейся крышкой или стерильную стеклянную банку. Одновременно с пробой мокроты в лабораторию клинической микробиологии следует отправлять пробу из зева, собранную после проведенного туалета полости рта и непосредственно перед сбором мокроты, свободно отделяемой или индуцированной [16]. Собирать же мокроту для цитологического исследования необходимо утром после туалета ротовой полости и ополаскивания её 2% раствором соды, при глубоком кашле, в чистую, широкогорлую, хорошо закрывающуюся посуду после нескольких кашлевых толчков; проба сразу доставляется в лабораторию. Типичным признаком мокроты при цитологическом исследовании нативного (неокрашенного) и окрашенного препаратов является наличие альвеолярных макрофагов [14]. Макрофаги (синонимы: гистиоцит-макрофаг, гистофагоцит, макрофагоцит,

Таблица 2

Схема Barlett оценки правильности взятия мокроты [3]

Тип клеток и их количество в поле зрения при микроскопии с объективом x10	Балл	
Нейтрофилы	<10	0
	10-25	+1
	>25	+2
Присутствие слизи		+1
Эпителиальные клетки	10-25	-1
	>25	-2

Таблица 3

Схема Murray Washington оценки правильности взятия мокроты [3]

Группа	Количество в поле зрения при микроскопии с объективом x10	
	эпителиальных клеток	лейкоцитов
1	25	10
2	25	10-25
3	25	25
4	10-25	25
5	<10	25

Таблица 4

Классификация респираторных образцов, окрашенных по Граму [31]

Группа	Количество в поле зрения при микроскопии с объективом x10	
	лейкоциты (нейтрофилы)	десквамированные орофарингеальные эпителиальные клетки
6, для транстрахеального аспирата	<25	<25
5	>25	<10
4	>25	10-25
3	>25	>25
2	10-25	>25
1	<10	>25

Таблица 5

Микроскопическая оценка качества образцов мокроты, представленных для культурального исследования, окраска мазков по Граму, объектив x10 [28, 30, 32]

Число нейтрофилов в поле	Оценка нейтрофилов в баллах	Количество десквамированных эпителиальных клеток в поле			
		0	1-9	10-24	>25
		Оценка количества десквамированного эпителиала в баллах			
0 – нет	0	0	-1	-2	-3
1-9 – несколько	+1	+1	0	-1	-2
10-24 – умеренно	+2	+2	+1	0	-1
>25 – много	+3	+3	+2	+1	0
Коэффициент качества мокроты Q					

Таблица 6

Определение коэффициента качества мокроты (в баллах) [9]  
п – число клеток

Эпителиальные клетки	Полиморфноядерные нейтрофилы			
	n*=0	n=1-9	n=10-24	n>25
n*=0	0	3	3	3
n=1-9	0	0	1	2
n=10-24	0	0	0	1
n>25	0	0	0	0

мегафаг-пожиратель) – полибласты, клетки мезенхимальной природы, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц. К макрофагам относят моноциты крови, гистиоциты соединительной ткани, эндотелиальные клетки капилляров

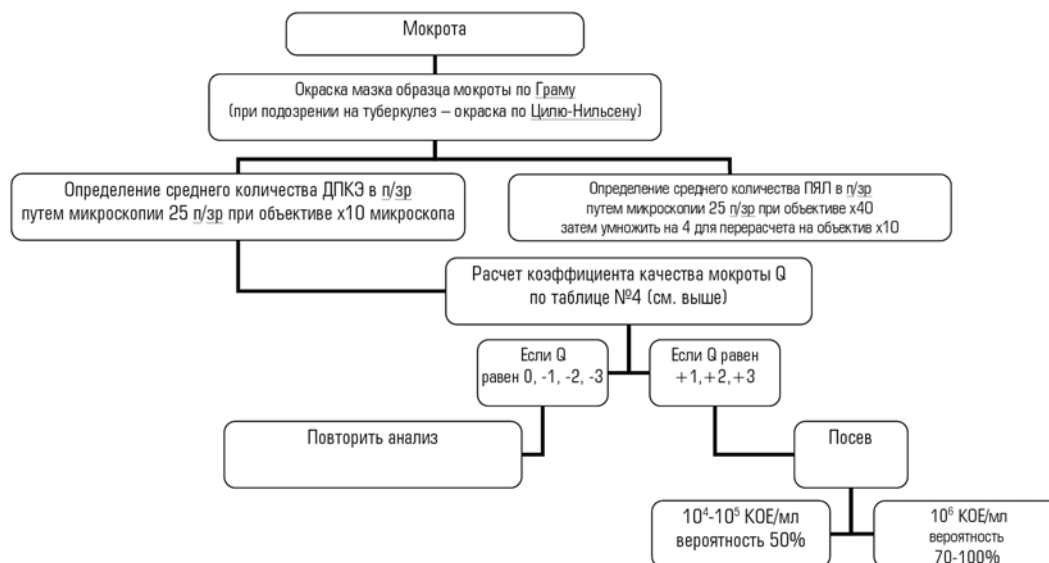


Схема 1. Схема микроскопического исследования мокроты, полученной от детей для культурального исследования

кровенотворных органов, купферовские клетки печени, клетки стенки альвеол лёгкого (лёгочные макрофаги) и стенки брюшины (перитонеальные макрофаги). Альвеолярные макрофаги в препаратах, окрашенных по Романовскому-Гимзе, характеризуются полиморфизмом величины и формы клеток, а также формы ядер и их количеством. Форма альвеолярных макрофагов зависит от вязкости слизи, в которой они расположены. Однако, по мнению ряда авторов, наличие альвеолярных макрофагов в мокроте для бактериологического исследования, в которой  $>25$  ПЯЛ и  $<10$  клеток ДПКЭ, при 100-кратном увеличении микроскопа, незначительно увеличивает диагностическую ценность этих образцов [29]. Поэтому мокрота, не содержащая альвеолярных макрофагов, но в которой  $>25$  ПЯЛ и  $<10$  клеток ДПКЭ, может быть использована для культурального исследования. Нейтрофильные гранулоциты или нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, нейтрофильные лейкоциты – подвид гранулоцитарных лейкоцитов, названный нейтрофилами за то, что при окраске по Романовскому они интенсивно окрашиваются как кислым красителем эозином, так и основными красителями, в отличие от эозинофилов, окрашиваемых только эозином, и от базофилов, окрашиваемых только основными красителями.

Для оценки качества мокроты для бактериологического (культурального) исследования все исследователи определяют два принципиальных критерия: 1) полиморфно-ядерные лейкоциты; 2) десквамированный плоскоклеточный эпителий, но количественная характеристика этих показателей варьирует у разных авторов [1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 20, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Однако все они приходят к тому, что мазок мокроты, окрашенный по Граму, необходимо начинать исследовать при малом увеличении (объектив  $\times 10$ ) микроскопа, определяя количество ПЯЛ (число которых пропорционально количеству гноя в мокроте) и ДПКЭ, последние попадают в мокроту из полости рта, носоглотки. Далее производится микроскопия под иммерсией (объектив  $\times 90$  или  $\times 100$ ) для изучения морфологии микроорганизмов (разрешающая способность светового микроскопа  $10^4$  КОЕ/мл) [6, 13]. Для острой инфекции характерно наличие в мокроте 1–2 видов бактерий, расположенных вблизи гранулоцитов. Микроорганизмы-контаминанты мокроты, попавшие в неё из ротовой полости, напротив, чаще расположены вблизи эпителиальных клеток [3, 9, 13, 20, 31]. Далее нами будут рассмотрены разные методы, используемые для оценки качества мокроты для культурального исследования:

1. В приказе №535 от 22 апреля 1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ» оговаривается только приготовление мазков мокроты по Граму и их микроскопия с иммерсионным объективом. Следует обращать внимание на наличие гранулоцитов как признака воспалительного процесса в нижних отделах дыхательного тракта, а при их отсутствии и большом количестве эпителиальных клеток – рассматривать данный образец как неправильно забранный (с примесью слюны), что требует его повторного взятия.

2. Американским руководством по клинической микробиологии рекомендовано применение одной из специально разработанных количественных шкал оценки. Использование каждой из них предполагает микроскопию окрашенного по Граму мазка из гнойной части мокроты под малым увеличением (объектив  $\times 10$ ). При использовании шкалы Barlett просматривают 20–30 полей зрения, давая каждому оценку путем суммирования баллов, представлены в таблице 2. Затем рассчитывают средний балл: складывают все начисленные баллы и делят сумму на количество просмотренных полей. Если полученный результат равен 0 или менее, вероятность воспаления мала, или мокрота, вероятно, контаминирована в ротовой полости. Такие образцы не подлежат бактериологическому исследованию, и взятие мокроты должно быть повторено [3].

3. При оценке мокроты по Murray Washington принадлежность образца к определенной группе устанавливается по таблице 3. При этом бактериологическому исследованию подлежат только образцы, принадлежащие к 4 группе (10–25 эпителиальных клеток, 25 лейкоцитов) и 5 группе (менее 10 эпителиальных клеток, 25 лейкоцитов) [3].

4. При оценке качества мокроты согласно американским авторам [31] исследуется много полей при малом увеличении (объектив  $\times 10$ ) для оценки адекватности материала и с иммерсией для характеристики бактерий. 1–3 группа, согласно таблице 4, не подлежит культуральному исследованию, образцы должны быть повторены. Пробы мокроты, содержащие  $>25$  эпителиальных клеток и  $<10$  нейтрофилов при стократном увеличении микроскопа и множестве микроорганизмов, должны быть расценены как содержащие нормальную флору ротовой полости и не должны исследоваться культурально. Образцы мокроты, содержащие  $>25$  нейтрофилов при отсутствии эпителиальных клеток (100 кратное увеличение) и один преобладающий микроорганизм должны быть оценены как показатель инфекционно-воспалительного процесса данной локализации. Пробы мокроты, содержащие  $>25$  нейтрофилов и  $<10$  эпителиальных клеток (100 кратное увеличение), при отсутствии микроорганизмов должны быть исследованы на такие возбудители как *Legionella* sp., *Mycoplasma* sp. или *Mycobacterium tuberculosis*. Более того, образцы, содержащие  $>25$  нейтрофилов (100 кратное увеличение) и один преобладающий микроорганизм, но не давшие рост при посеве, могут свидетельствовать о наличии анаэробных, прихотливых, или антибиотик-поврежденных микроорганизмах.

5. Ряд зарубежных [28, 30, 32] и отечественных [2] авторов рекомендуют проводить оценку качества мокроты, а также оценку качества других материалов, например, при исследовании отделяемого ран, с расчетом коэффициента Q: при использовании данной шкалы оценивают в баллах от «-3 до 0» количество десквамированных эпителиальных клеток и в баллах от «0 до +3» – количество полиморфно-ядерных нейтрофилов, затем определяют коэффициент качества мокроты Q по таблице 5. Если Q равен 0, -1, -2, -3, вероятность воспаления мала или мокрота, вероятно, контаминирована микрофлорой ВДП и ротоглотки. Такие образцы не подлежат бактериологическому исследованию, и взятие мокроты должно быть повторено [28, 30, 32].

6. Обнаружение большого числа эпителиальных клеток (более 10 в поле зрения) свидетельствует о значительной примеси слюны и контаминации мокроты микрофлорой ротовой полости, а если количество клеток плоского эпителия равно или превышает число нейтрофилов в бронхиальном секрете (0 баллов), образец не подлежит бактериологическому исследованию, и следует произвести повторное взятие материала. Посев производят при коэффициентах качества мокроты от 3 до 1 баллов (табл. 6) [9].

7. Ряд авторов считают, что пригодным является образец мокроты, где при микроскопическом исследовании под малым увеличением (10х объектив и 10х окуляр) в ста полях зрения обнаруживается не более 10 клеток слущенного эпителия [12].

8. В разных лабораториях используют различные критерии определения качества мокроты, но общепринятым является следующий: >25 ПЯЛ и <10 ДПКЭ в поле зрения при малом увеличении микроскопа (объектив х10) [1, 5, 6, 7, 11, 13, 23, 25, 26, 27, 31, 33] или допускается <25 ДПКЭ [1, 25].

В количестве просматриваемых полей зрения также нет точного определения: либо об этом умалчивается [1, 2, 6, 7, 9, 20, 23, 25, 28, 30, 32], либо говорится не менее 10 п/з [13, 27], либо 20-30 п/з [3, 5, 11, 26], либо просто много п/з [31] или 100 п/з [12].

Только посев мокроты в целях выделения представителей родов *Legionella* и *Mycobacterium*, целесообразность которого диктуется конкретной клинической ситуацией, не требует предварительного цитологического исследования [1, 25].

Микробные изоляты из мокроты в концентрации  $\geq 10^6$  КОЕ/мл считаются диагностически значимыми. Однако и этот показатель не является абсолютным, так как на фоне адекватной антибактериальной терапии количество бактерий в мокроте снижается, а при нарушении микробиотоза ВДП, наоборот, может возрастать концентрация колонизирующей микрофлоры. Наиболее часто колонизацию ВДП вызывают грамотрицательные бактерии кишечной группы, а также *S. aureus* и *Candida sp.* [6, 13, 16].

Общепринятым критерием пригодности получаемых образцов мокроты для проведения бактериологического исследования, как обсуждалось ранее, считается наличие > 25 ПЯЛ и < 10 ДПКЭ в поле зрения микроскопа при объективе х10 при окраске по Граму. По нашему мнению и мнению ряда других авторов, считается возможным проведение бактериологического исследования мокроты при наличии <25 ДПКЭ, но с обязательным учетом количества ПЯЛ и их соотношения с ДПКЭ (особенно для детей дошкольного возраста). Это связано с тем, что: 1) возможность правильно откашливать мокроту и не сглатывать её формируется у детей к 3–4 годам; 2) невозможно качественно провестись туалет полости рта у таких пациентов перед сбором материала; 3) наличие очень вязкого секрета нижних дыхательных путей с легкой формой муковисцидоза. Поэтому нами были сравнены два бактериологических метода оценки качества мокроты: первый метод – коэффициент качества мокроты Q и второй метод – <10 ДПКЭ, >25 ПЯЛ. Таким образом, из 119 проб при подсчете Q пригодными для посева оказались 69, при этом были выделены микроорганизмы в титре  $\geq 10^6$  КОЕ/мл в 29 пробах. При использовании 2-го метода 30 проб расценены как пригодные для культурального исследования, в 11 обнаружен рост микроорганизмов  $\geq 10^6$  КОЕ/мл (\* p<0,05). При проведении данного исследования мы обратили внимание на то, что, согласно всем рекомендациям, наличие ПЯЛ и их число предлагается оценивать при объективе х10 при окраске образцов мокроты по Граму. На практике же при 100-кратном увеличении четко отдифференцировать ПЯЛ от других клеток крови, особенно при наличии вязкого секрета, разрушенных клеток, фибрина и слизи у детей с муковисцидозом практически невозможно. Учитывая опыт наших коллег – врачей лабораторной диагностики, которые проводят цитологическое исследование мокроты, начиная с объектива х40, мы предлагаем проводить подсчет ПЯЛ при 400-кратном увеличении [14] с последующим перерасчетом на объектив х10 путем умножения среднего числа ПЯЛ в п/з на 4, что и было сделано в нашем исследовании.

#### Выводы:

1. Перед культуральным исследованием мокроты, собранной от детей, необходимо проводить оценку качества образца путем расчета коэффициента Q (смотри схему 1).

2. Проводить оценку количества десквамированного плоскоклеточного эпителия при объективе х10, а полиморфно-ядерных лейкоцитов при объективе х40 с последующим перерасчетом.

3. Мокрота, не содержащая альвеолярных макрофагов, но в которой >25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и <10 клеток десквамированного плоскоклеточного эпителия, может быть использована для

культурального исследования.

4. Одновременно с пробой мокроты в лабораторию клинической микробиологии следует отправлять пробу из зева, собранную после проведенного туалета полости рта и непосредственно перед сбором мокроты, свободно отделяемой или индуцированной, для установления соответствия исследуемых биоматериалов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барлетт Д.Д. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М. – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2000. – 192 с.
2. Бейкин Я.Б., Руднов В.А., Шилова В.П., Розанова С.М. Микробиологическая диагностика госпитальных инфекций. Стандартные операционные процедуры. Выпуск 2. Издательство Уральского университета, 2007. - 26 с.
3. Введение в клиническую микробиологию. А.Г. Бойцов. СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 1999. - 102с.
4. Волков И.К., Катосова Л.К., Щербакова Н.Ю., Клюкина Л.П. *Moraxella catarrhalis* при хронических и рецидивирующих заболеваниях органов дыхания у детей. Антибиотики и химиотерапия 2004; 49 (8-9): 43-47.
5. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*. Кречикова О.И., Козлов Р.С., Стецюк О.У., Суворов М.М., Катосова Л.К., Вишнякова Л.А. и др. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000; 2 (1): 88-89.
6. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М. Издательство МГУП, 2002. – 272 с.
7. Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2004; 6 (2): 143-154.
8. Катосова Л.К., Волков И.К., Иобидзе М.В., Клюкина Л.П., Сидорина Т.М. Особенности микробной флоры бронхиального секрета детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и муковисцидозом и их антибактериальная терапия. Вопросы охраны материнства и детства 1987; 8: 9-14.
9. Клиническая лабораторная аналитика Том IV. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. Клиническая микробиология. Цитогенетика. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Агат-Мед, 2003. – 816 с.
10. Краткая медицинская энциклопедия издательство «Советская Энциклопедия». Издание второе. Москва, 1989.
11. Лазарева А.В., Катосова Л.К., Симонова О.И. Этиологическая информативность бактериоскопического исследования мокроты и трахеального аспирата у детей с хронической пневмонией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2009; 11 (2, приложение 1): 22.
12. Мари П.Р., Шей И.Р. Клиническая микробиология. Краткое руководство: Пер. с англ. – М.: Мир, 2006. – 425 с.
13. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Том 3. Клиническая микробиология. Под редакцией В.В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2009. – 880 с.
14. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. 2-е издание, исправленное и дополненное. - М.- Тверь: ООО «Издательство Триана», 2009. – 302 с.
15. МУ 2.1.4.1057-01 «Организация внутреннего контроля качества санитарно-микробиологических исследований воды»
16. МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».
17. МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».
18. МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред»
19. Методические рекомендации в помощь бактериологам санитарно-эпидемиологических станций и больниц. МЗ РСФР. Хабаровск, 1979.
20. Приказ № 535 от 22 апреля 1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ»
21. Розина Н.Н., Захаров П.П., Ковалевская М.Н., Шмельев Е.И., Каганов С.Ю. Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту. Пульмонология, 2002; 1: 85-90.
22. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Руководство для врачей и студентов Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов ОАО Медицина, 1999. – 622 с

23. Внебольничная пневмония в амбулаторно-поликлинических условиях А.И. Синопальников Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва. Справочник поликлинического врача, 2003; 3(2): 25-32.

24. Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., Басюк М.А., Башкирова Н.В., Крыжановская Е.Н. Стартовая эмпирическая терапия пневмонии у детей: опыт применения Цефодокса. *Клінічна педіатрія*, 2010; 5 (26): 15-20.

25. Синопальников А.И., Страчунский А.Л. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2001; 3(1): 54-68.

26. В.В. Тец Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания дыхательной системы. – СПб.: Эскулап, 2002. – 172 с.

27. Российское респираторное общество Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Пособие для врачей. М.: 2010. – 106 С.

28. Nair B., Stapp J, Stapp L., Bugni L., Dalfsen J.V., Burns L. Utility of Gram Staining for Evaluation of the Quality of Cystic Fibrosis Sputum Samples. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(8): 2791-2794.

29. Geckler R.W., Gremillion D.H., McAllister C.K., Ellenbogen C. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *Journal of Clinical Microbiology Oct.* 1977; 6 (4): 396-399.

30. Lakshmi V., Bala P.U., Anuradha K. Direct microscopy – the fundamental diagnostic tool. The clinical proceedings of Nizams institute of medical sciences January 2008; 19(1):3-8.

31. Manual of Clinical Microbiology. 6-th edition. editor in chief Murray P.R. ASM PRESS, Washington, D.C. 1995. 1482 P.

32. Morin, S., Tetrault J., James L., Hopee-Bauer J. E., and Pezzlo M. Specimen acceptability: evaluation of specimen quality, p. 1.3.1-1.3.6. In H.D. Isenberg (ed.), *Clinical microbiology procedures handbook*, vol. 1. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1992

33. Murray P.R., Washington J.A. II Microscopic and bacteriological analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:339.

*Boronina L.G., Samatova E.V.,  
Blinova S.M., Kukushkina M.P.*

## THE ETIOLOGICAL IMPORTANCE OF SPUTUM MICROSCOPIC RESEARCH IN CHILDREN WITH ACUTE AND CHRONIC BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

**Abstract:** Delivery of the correct microbiological conclusion of sputum culture, most often used in diagnostics of infections of the lower

departments of respiratory ways, is very often interfaced to objective difficulties: the microscopic estimation of sputum quality has till now no unequivocal criteria and causes many questions. Therefore we had been compared two bacterioscopic methods of an estimation of sputum quality: the first method – sputum quality factor Q and the second – <10 buccal squamous epithelial cells, >25 polymorphonuclear leukocyte. Thus, from 119 tests at calculation Q from them suitable for inoculation have appeared 69, microorganisms in titer  $\geq 10^6$  CFU/ml in 29 tests have been thus allocated. At use of the second method of 30 tests are regarded as suitable for culture; in 11 growth of microorganisms  $\geq 10^6$  CFU/ml is found out (\*  $p < 0,05$ ).

**Key words:** microscopy, sputum, bronchopulmonary pathology.

Авторская справка:  
Боронина Любовь Григорьевна  
e-mail: boroninalg@mail.ru

Саматова Елена Валерьевна  
e-mail: lavrinenko@eka-net.ru

Блинова Светлана Михайловна  
e-mail: otkb1\_mlab@mail.ru

Кукушкина Марина Павловна  
e-mail: otkb1\_mlab@mail.ru

Уральская государственная медицинская академия, кафедра клинической лабораторной и бактериологической диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки; Областная детская клиническая больница №1, лаборатория клинической микробиологии; Россия, Екатеринбург, 620149, ул. Серафимы Дерябиной, 32, Областная детская клиническая больница №1

Authors  
Boronina Lioubov Grigoryevna  
e-mail: boroninalg@mail.ru

Samatova Elena Valeryevna  
e-mail: lavrinenko@eka-net.ru

Blinova Svetlana Mihaylovna  
e-mail: otkb1\_mlab@mail.ru

Kukushkina Marina Pavlovna  
e-mail: otkb1\_mlab@mail.ru

Ural State Medical Academy, chair of clinical laboratory and bacteriology diagnosis at the faculty of professional skill improvement and professional retraining; Regional Children's Clinical Hospital №1, clinical microbiology laboratory; Russia, Yekaterinburg; 620149, Regional Children's Clinical Hospital №1, Russia, Yekaterinburg

УДК 577.1:616.31

*Жумаев Л. Р.*

## ОЦЕНКА ЭНДОТОКСЕМИИ И АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПОЛИМОРФНО-ЯДЕРНЫХ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

**Резюме.** У 64 больных с обострением хронического сиалоденита с преобладающим поражением околоушных желез изучена степень эндотоксемии и активность лизосомальных ферментов. Отмечено, что для контингента больных характерен иммунно-патологический аутоиммунный процесс, сочетающийся с усиленным распадом клеток и накоплением ЦИК и эндотоксинов, что приводит к активации лизосомальных ферментов полиморфно-ядерных нейтрофилов. Выявленные изменения помогут в оценке тяжести заболевания и разработке тактики ведения и лечения больных сиалоденитом.

**Ключевые слова:** хронический сиалоденит, эндотоксемия, лизосомальные ферменты, аутоиммунный процесс.

Хронические воспалительные и дистрофические заболевания

слюнных желез (СЖ) составляют более 30% всех заболеваний СЖ.

По мнению многочисленных авторов, на долю заболеваний СЖ приходится от 3,0 до 24,0% всей стоматологической патологии, при этом удельный вес хронического сиалоденита составляет в среднем 24,8% [1, 2, 9, 10].

Данные изменения могут проявляться в виде развития хронического сиалоденита или сиалоденита околоушных либо поднижнечелюстных желез на фоне соматических заболеваний [1].

Структура заболеваемости различными формами сиалоденитов демонстрирует преобладающее большинство (85–96%) поражений околоушных слюнных желез воспалительным процессом [4]. Большинство исследователей отмечают тесную взаимосвязь хронических воспалительных и дистрофических заболеваний слюнных желез с пато-



логией различных органов и систем человека. Вместе с этим, незаметное начало, периодические обострения, длительное течение воспалительного процесса создают сложности для адекватной диагностики и приводят в ряде случаев к диагностическим ошибкам [7]. Современная клиническая медицина по праву выводит ультразвуковое исследование различных органов на лидирующие позиции и отводит ему, порой, доминирующую роль в комплексном обследовании пациентов с явной манифестной патологией. Высокая информативность этого метода позволяет в последнее время все чаще использовать ультразвуковую визуализацию и для диагностики многих заболеваний на доклинических (латентных) стадиях. При помощи УЗИ слюнных желез можно обнаружить опухолевые образования и диагностировать различные патологии. Исследование также проводится для выявления камней протоков слюнных желез [7].

При обострении хронического сиалоденита в содержимом протоков СЖ преобладает смешанная микрофлора, представленная облигатно и факультативно анаэробными видами [3, 11].

Как известно, микроорганизмы в процессе жизнедеятельности и особенно при гибели выделяют бактериальный эндотоксин, имеющий одновременно антигенные и токсические свойства. Соответственно, в организме против эндотоксина вступают в силу две защитные системы – специфическая (антитела, иммунные комплексы, макрофаги) и неспецифическая (реактивные белки, компоненты комплемента). При этом нейтрофилы представляют собой важную систему. Последнее реализуется за счет индуцированной активности лизосомальных ферментов. В мультицентровом исследовании E. Dellinger et al. (1985) установили, что наиболее значимыми в предсказании летального исхода являются нарушения физиологических функций, нарушение питания и возраст, тогда как анатомические особенности и причина инфекции имеют гораздо меньшее значение [5, 6, 8].

Возникновение патологических изменений в слюнных железах нельзя считать редкостью. Ведь в слюнных железах встречаются как многочисленные по нозологическим формам первичные поражения (в том числе – свойственные только слюнным железам), так и вторичные изменения, сопутствующие поражению других органов и систем [1, 3].

Анализ литературных источников по данному вопросу показал, что при острых и обострившихся хронических сиалоденитах характер изменений показателей лизосомальных ферментов полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПМЯН) изучен недостаточно.

Целью данного исследования явилось оценить степень эндогенной интоксикации и активности лизосомальных ферментов ПМЯН при воспалительных заболеваниях СЖ.

#### Материал и методы исследования

Обследовано 64 больных с обострением хронического сиалоденита околоушных слюнных желез в возрасте от 20 до 60 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Бухарского многопрофильного медицинского центра. В качестве контроля обследовали 20 здоровых людей, идентичных по возрасту и без соматической патологии. Для исследования показателей протеолитической системы макрофагов и эндотоксемии кровь брали сухой стерильной иглой из локтевой вены в пластиковые пробирки. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия в соотношении 9:1.

Выделение нейтрофилов проводили по методу Eggleton P. et al (1989). Данный метод позволяет выделить фракцию ПМЯН со степенью обогащения 78,0+2,5%. Перед определением активности лизосомальных ферментов ПМЯН, фракции нейтрофилов отмывали в растворе Хенкса и инкубировали 30 минут при 37°C с 1% тритоном X-100 и разрушали в стеклянном гомогенизаторе. Лизат ПМЯН осветляли при 100 g 15 минут и исследовали активность лизосомальных ферментов (катепсин, кислая РНК-аза, ДНК-аза, кислая и щелочная фосфатаза) по методу А.А.Покровского (1968). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов исследовали, используя 7% раствор полиэтиленгликоля. Содержание молекул средней массы в крови определяли по Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой (1984) при длинах волн 254 (МСМ254) и 280 нм (МСМ280).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

Ведущим фактором клиники и патогенеза воспалительных заболеваний СЖ, сопровождающихся расстройствами в системе макро- и микроциркуляции, повышенной альтерацией тканей, усиленными процессами катаболизма, является эндогенная интоксикация. В настоящее время для оценки эндогенной интоксикации используют

определение содержания в крови молекул средней массы (МСМ), обладающих токсическими свойствами.

Установлено, что у больных с воспалительным заболеванием СЖ содержание МСМ254, было выше нормы соответственно в 1,9 раза ( $P < 0,05$ ). Это указывает на накопление в крови промежуточных продуктов интенсивного протеолиза с молекулярной массой 1000-2000 Д, а также других органических соединений, например фрагментов нуклеиновых кислот. В отличие от количества МСМ 254 уровень МСМ 280 был увеличен не столь значительно и превышал норму в 1,3 раза ( $P < 0,05$ ). Последнее свидетельствует о накоплении в крови биологически активных веществ с молекулярной массой 200–500 Д [2], в состав которых также входят и пептиды, содержащие ароматические аминокислотные остатки.

У обследованных больных коэффициент распределения, равный отношению МСМ280/МСМ254 был снижен в 1,4 раза, что указывает на несостоятельность фильтрационной способности почек, поскольку в норме до 95% МСМ удаляется путем гломерулярной фильтрации.

Для больных с воспалительным процессом в СЖ характерно не только повышение процентного содержания ПМЯН, но также уровня циркулирующих иммунных комплексов в среднем в 1,9 раза ( $P < 0,05$ ).

Таблица 1  
Показатели эндотоксемии и активности лизосомальных ферментов ПМЯН при воспалительных заболеваниях СЖ

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Воспалительные заболевания СЖ (n=64)
Молекулы средней массы МСМ254 (усл.ед)	0,213+0,001	0,395+0,018*
Молекулы средней массы МСМ280 (усл.ед)	0,311+0,005	0,419+0,016*
Полиморфно-ядерные нейтрофилы (%)	57,0+2,11	78,0+1,98*
Катепсин Д	5,51+0,44	9,8+0,61*
Кислая ДНК-аза (мкмоль/мин/г белка)	131,3+4,92	178,0+7,43*
Кислая РНК-аза (мкмоль/мин/г белка)	68,7+4,71	98,9+0,53*
Кислая фосфатаза (ЕД)	1,09+0,08	6,71+0,43*
Щелочная фосфатаза (ЕД)	5,25+0,43	2,31+0,41*
Циркулирующие иммунные комплексы (усл.ед)	33,4+1,84	62,4+3,14*

\* – достоверность различий  $P < 0,05$ .

Вышедшие за пределы кровяного русла в очаг воспаления ПМЯН и катионные гранулы являются одной из причин лабилизации мембран лизосом и активации последних. Не исключен тот факт, что причиной инфильтрации нейтрофилов и лабилизации лизосомальных мембран являются иммунные комплексы, как связанные, так и не связанные с компонентами комплемента, которые активируют клетки-носители медиаторов воспаления и усиливают аутофагические процессы [2].

Следовательно, активация лизосомальных ферментов направлена на защиту систем от накопления в них неполярных гидрофобных соединений, представляющих опасность для организма образованием токсических метаболитов.

На основании проведенных исследований установлено, что воспалительное заболевание СЖ сопровождается повышением удельной активности ферментов (катепсин Д, кислая ДНК-аза и РНК-аза и кислой фосфатазы соответственно в 1,8, 1,4, 1,4 и 6,1 раза –  $P < 0,05$ ).

Таким образом, изучение некоторых механизмов местного инфекционного воспаления у больных с хроническим сиалоденитом, оценка энзимологической сущности возбуждения нейтрофилов на фоне эндогенной интоксикации, состоятельности и стабильности биомембран лизосом позволяет оценить тяжесть заболевания и разработать тактику лечебных мероприятий.

#### Выводы

1. Для больных хроническим сиалоденитом характерны иммунопатологический аутоиммунный процесс, сопровождающийся гибелью и распадом большого числа клеток и накоплением иммунных комплексов и эндотоксинов.

2. У обследуемых лиц на фоне аутоинтоксикации отмечена актива-

ция лизосомально-вакюолярного аппарата ПИЯН, представляющего собой мощную гидролитическую систему.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Сиалоденит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Дисс. ... Д-ра мед.наук. –М., 1993.
2. Ерохин И.А., Белый В.Я. и др. Сиалоденит как общепатологическая реакция на модели острого периодонтита. –М., 1989.
3. Иванов С.Ю., Царев В.Н. Микрофлора слюнных желез при обострении хронического сиалоденита и обоснование тактики антибактериального лечения //Росс.стом.журн. – 2007. -№5. –С.11-13.
4. Ковалено А.Ф. Роль иммунопрепаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний слюнных желез //Хирург. и ортопед. стоматология. –Киев, 1981. -№2. –С.13-15.
5. Матвеев С.Б., Давыдов Ю.О. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных перитонитом //Клин.лабор.диагностика. -1009. -№4. –С.15-17.
6. Мартов Ю.Б., Подалинский С.Г. и др. Распространенность перитонита. –М., 1998.
7. Ронь Г.И. Доклиническая диагностика заболеваний слюнных желез //Матер. II съезда стоматологической ассоциации (Общероссийской). – Екатеринбург, 1995. –С.176-178.
8. Юдаков О.В., Пригорьев Е.В. //Общая реаниматология. -2006. -№5-6. –С.142-145.
9. Levang J., Muller P., Girardin P., Humbert P. Sweet's syndrome and phenylbutazone-induced sialadenitis/ //Ann. Dermatol. Venereol. -2008. -Vol.135(4). –P.291-294.
10. Luaces R., Ferreras J., Garcia-Rozado A. et al. Pneumoparotid: a case report and review of the literature //J. Oral. Maxillofac. Surg. -2008. –Vol.66(2). –P.362-365.
11. Salama A.R., Ord R.A. Clinical implications of the neck in salivary gland disease //Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North. Am. -2008. –Vol.20(3). –P.445-458.

*Jumaev L.R.*

## ESTIMATION ENDOTOXEMIA AND ACTIVITIES LYSOSOMAL FERMENT`S POLYMORPHIC-NUCLEUS NEUTROPHILES UNDER INFLAMMATORY DISEASES OF THE SALIVARY FERRICS

**Abstract.** Beside 64 sick with intensification chronic sialadenitis dominating defeat periear ferrics is studied degree endotoxemia and activity lysosomal ferment`s. It Is Noted that for contingent sick typical immune-pathological autoimmune process, matching escalated disinteration of the hutches and accumulation CIK and endotoxins that brings about activations lysosomal ferments PMNN. Revealled change will help in estimation of gravity of the disease and development tacticians conduct and treatments sick sialadenitis.

**Keywords:** chronic sialadenitis, endotoxemia, lysosomal ferments, autoimmune process

Авторская справка

Жумаев Лазиз Ражабович

Бухарский государственный медицинский институт, кафедра хирургической стоматологии, Узбекистан.

200119, Узбекистан, г.Бухара, пр. Навои, д. 27, кв. 28 Жарылкасыновой Г.Ж.

e-mail: gavhar72@inbox.ru

Author

Jumaev Laziz Rajabovich.

Bukhara state medical institute, chair of surgical stomatology, Uzbekistan

200119 Uzbekistan Bukhara city Navoi Street 27/28 Janilkinova Gavhar Januzakovna

e-mail: gavhar72@inbox.ru

УДК: 618.146-002-074:578.825+612.017.1-07

*Турская Ю.И., Долгих Т.И., Рудакова Е.Б., Белкова Т.Н.*

## СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия, г. Омск, Россия

**Резюме:** В результате проведенных исследований установлена значимость клинико-иммунологических маркеров для прогноза внутриутробной инфекции. Проведено сравнительное исследование показателей иммунной системы у женщин группы риска развития внутриутробной инфекции (ВУИ). Показано, что реализация ВУИ сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови матери и активацией фагоцитарного звена. С учетом полученных результатов составлен алгоритм ведения женщин группы риска.

**Ключевые слова:** внутриутробная инфекция, прогноз, факторы риска, цитокины.

**Введение:** Перинатальной инфекции принадлежит ведущая роль среди причин мертворождаемости, ранней детской смертности и заболеваемости. Процент рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями не имеет тенденции к снижению, а наоборот, возрастает, составляя от 10 до 58% [6, 13]. Внутриутробная инфекция (ВУИ) сложна для курации, так как не существует ярко выраженных специфических симптомов, свойственных данной патологии, и отсутствует корреляция между тяжестью инфекционной патологии беременной и поражением плода. Новорожденные с клиническими проявлениями инфекции требуют дорогостоящей терапии и последующей реабилитации, которая полностью не исключает хронизации процесса и даже полной инвалидизации ребенка. В связи с большой распространенностью и возможными тяжелыми клиническими последствиями ВУИ в современной медицине особое значение приобретает разработка методов прогнозирования и диагностики внутриутробного инфицирования плода. Сложность проблемы прогноза и антенатальной диагностики ВУИ обусловлена как широким набором микроорганизмов, способных вызвать ВУИ, так и малой клинической выражен-

ностью инфекционных процессов, протекающих без явных изменений клинического состояния беременных и плода. Диагностика бессимптомных заболеваний требует специально разработанных приемов для выявления микроорганизма возбудителя заболевания или же специфического ответа организма на его присутствие. Разработаны и разрабатываются скрининговые программы, основанные на лабораторных тестах, которые позволяют выявить бессимптомно протекающие инфекционные заболевания [2, 10]. И, тем не менее, на сегодняшний день в нашей стране не существует стандартов диагностики и профилактики перинатальных инфекций [2]. Разработке методов прогноза и антенатальной диагностики ВУИ посвящено большое количество работ, предложено много инструментальных и лабораторных методов, однако, по данным мировой литературы и по опыту нашей страны, достоверных критериев диагностики и прогноза ВУИ еще не найдено и окончательный диагноз в большинстве случаев ставится уже после рождения ребенка.

**Цель исследования:** прогнозирование внутриутробного инфицирования плода и новорожденного у беременных группы риска на основе клинико-иммунологических критериев.

Работа выполнялась в рамках темы Минздравсоцразвития России «Изучение инфекционной перинатальной патологии» (Приказ от 20.05.2009 г. №257).

#### Материалы и методы

Набор материала осуществлялся на базе Родильного дома Государственного учреждения здравоохранения Омской области «Областная Клиническая Больница». Лабораторные исследования проводились на базе Центральной Научно-исследовательской Лаборатории Омской Государственной Медицинской Академии.

С целью выявления клинико-анамнестических критериев риска ВУИ проведен ретроспективный анализ историй родов 302 пациен-

Показатели статистической силы, значимости и информативности клинико-инструментальных критериев ВУИ

Показатель	Величина показателя силы связи (ANOVA, $\eta$ )	Величина значимости (Фишера)	Коэффициент информативности Кульбака	
			(I) при наличии признака	(I) при отсутствии признака
воспалительные заболевания ОМТ	0,59	0,000	1,54	1,67
заболевания экстрагенитальные	0,16	0,005	0,77	0,52
угроза прерывания	0,57	0,005	1,69	1,07
хронический пиелонефрит	0,41	0,000	1,84	0,66
острые респираторные заболевания	0,37	0,000	1,12	0,3
кольпит	0,53	0,000	1,99	1,44
задержка развития плода	0,23	0,000	1,04	0,5
нарушение плодово-плацентарной гемодинамики	0,32	0,000	1,35	0,73
многоводие	0,34	0,000	1,5	0,5
пиелозктазия у плода	0,36	0,000	1,5	0,5
кальцинаты плаценты	0,48	0,000	1,5	0,5
утолщение плаценты	0,61	0,000	1,5	0,5

ток и новорожденных (2009–2010 гг). Наряду с этим, в проспективном исследовании наблюдались 87 пар мать–новорожденный группы риска ВУИ. Исследование матерей осуществлялось с 22 недель гестации, подтверждение/исключение диагноза ВУИ проводилось по результатам дополнительного обследования новорожденного в первые сутки после родов. Определение ДНК потенциальных возбудителей проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наборах «ДНК-сорб-АМ» и «ДНК-сорб-В» и комплектах для амплификации «АмплиСенс» (производства ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» г. Москва, Россия). Детекцию результатов осуществляли на мультисканальном автоматическом люминесцентном анализаторе «АЛА-1/4» по конечной точке («Biosan», Латвия) или методом электрофореза при помощи УФ-трансиллюминатора в электрофоретической камере «SE-2».

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов проводилось на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC 500» с пробоподготовкой образцов на станции «TQ-Prep» (оборудование компании «Beckman-Coulter», США), а также содержание цитокинов методом ИФА на тест-системах производства компаний «ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.).

При изучении состояния цитокиновой системы в поисках предикторов течения инфекционного процесса дополнительно методом ИФА (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» Новосибирской обл., ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург, Россия) в ликворе и в сыворотке крови определяли содержание фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл.).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTIKA-6», стандартных математических таблиц «Microsoft Excel», статистических программ «R» <http://www.R-project.org>. Для характеристики показателей, посвященных ретроспективному анализу историй родов беременных, использовались: непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок и статистика Кульбака. Для статистической обработки иммунологических исследований дополнительно был использован тест Манна-Уитни.

Для разработки оценочной прогностической таблицы вероятности развития ВУИ использовался последовательный анализ А. Вальда. При составлении диагностической таблицы для отбора наиболее информативных признаков использовался точный критерий Фишера. Информативность (I) каждого из диагностических коэффициентов рассчитывалась по формуле Кульбака, которая в отличие от критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), оценивает не достоверность различия распределений, а степень этих различий. Малоинформативные ( $I < 0,5$ ) признаки были исключены из рассмотрения.

Проверка информативности прогностической таблицы производилась на исследованной группе женщин. Сравнивались предсказанные случаи ВУИ с фактическими и составлялась четырехпольная таблица с последующим определением чувствительности, специфичности, безошибочности, вероятности ложноположительного и ложноотрицательного ответов.

### Результаты и обсуждения

На I этапе при анализе 302 историй родов производилось формирование наиболее значимых факторов риска, определение диагностических критериев ВУИ. Диагноз ВУИ ставился на основании положительных результатов ПЦР, ИФА, бактериологического исследования, проводимого у новорожденных детей. Удельный вес внутриутробной инфекции составил 21,19% (основная группа  $n=64$ ). В том случае, если при дополнительном обследовании ВУИ не диагностировалось, пациентки относились в группу сравнения ( $n=238$ ).

Результаты исследования показали, что наиболее значимыми критериями риска развития внутриутробной инфекции явились: осложненный акушерско-гинекологический анамнез, перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, хронический пиелонефрит, наличие экстрагенитальных заболеваний; осложнения в течение настоящей беременности: угроза прерывания настоящей беременности, кольпит, бактериальный вагиноз, респираторно-вирусные заболевания. Из числа ультразвуковых маркеров наиболее значимыми оказались следующие критерии: задержка развития плода, нарушение плодово-плацентарного кровотока, многоводие, маловодие, пиелозктазия у плода, кальцинаты плаценты, утолщение плаценты, взвесь в околоплодных водах (табл. 1).

На II этапе исследования, на основании установленных критериев риска, проводилось построение прогностической модели ВУИ. Для формирования прогностической модели значимость выделенных факторов риска была еще раз проверена в проспективном исследовании у 87 беременных, у которых предварительный отбор наиболее информативных признаков производился при помощи точного критерия Фишера. На основе выделенных диагностических критериев была составлена таблица с балльной системой оценки каждого критерия для формирования прогноза развития ВУИ по методу Вальда (табл. 2) и проверена ее прогностическая ценность. В соответствии с методом Вальда проводилось вычисление диагностических коэффициентов каждого из признаков (информативность каждого из диагностических коэффициентов рассчитывалась по формуле Кульбака (табл. 1)).

Проверка прогностической таблицы показала, что она позволяет с 92%-й точностью предсказывать наличие ВУИ и с 92%-й точностью её отсутствие.

Взаимосвязь признаков проведена по таблицам сопряженности. Выделены сочетания показателей, изменения которых могут квалифицироваться как риск развития перинатальной инфекции. Для устранения эффекта множественных сравнений, отобраны наиболее значимые сочетания показателей ( $p^*16 < 0,05$ ): бактериальный вагиноз + воспалительные заболевания органов малого таза; утолщение плаценты + задержка роста плода.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что большинство осложнений гестационного периода, неблагоприятный исход для плода во многом зависят от состояния местного и системного иммунитета. Проведенные исследования, направленные на изучение состояния различных звеньев иммунитета у беременных с наличием генитальной инфекцией немногочисленны, а их результаты порой очень противоречивы [8, 11].

Для определения состояния показателей иммунной системы было

проведено проспективное исследование 87 беременных группы риска ВУИ, отбор пациенток осуществлялся по ранее разработанной прогностической таблице (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическая таблица ВУИ

Признак	Да	Нет
<b>Анамnestические данные</b>		
1. Осложнённый акушерско-гинекологический анамнез	5	-6
2. Экстрагенитальная патология	4	-3
<b>Проявления инфекции во время беременности</b>		
1. Хронический пиелонефрит	8	-3
2. Кольпит	7	-5
3. Острые респираторные заболевания	7	-2
<b>Осложнения настоящей беременности</b>		
1. Угроза прерывания	6	-4
<b>Маркеры инфекции по УЗИ</b>		
1. Задержка развития плода	5	-3
2. Нарушение плодово-плацентарного кровотока	6	-3
3. Многоводие	8	-2
4. Пиелозктазия	8	-2
5. Кальцинаты в плаценте	8	-2
6. Утолщение плаценты	8	-2
Примечание: При достижении порога «+13» выносится решение о высоком риске ВУИ. При достижении порога «-13» прогнозируется низкий риск ВУИ. Интервал от +13 до -13 является неопределённым, но в целях минимизации возможности ошибки первого рода относится к группе низкого риска ВУИ.		

Распределение пациенток по группам проводилось по результатам дообследования новорожденного, проведенного в первые сутки после рождения. Результаты клинико-лабораторного обследования новорожденного подтвердили внутриутробное инфицирование у 35 детей (основная группа), у 23 из них был выставлен диагноз ВУИ, у 12 был подтвержден факт внутриутробного инфицирования без клинических проявлений болезни, в остальных случаях были выявлены гипоксические поражения ЦНС разной степени выраженности, сформировавшиеся в результате длительно существующей плацентарной недостаточности (группа сравнения).

Контрольную группу составили 18 здоровых беременных женщин с нормально протекающей беременностью, обследование проводилось на тех же сроках, что и пациенток основной группы и группы сравнения.

Результаты проведенного исследования клеточного звена иммунитета беременных представлены в табл. 3. Полученные данные свидетельствуют о повышении ( $p=0,001$ ) лимфоцитов с фенотипом

CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup> и снижении CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup> в группе пациенток, родивших детей с внутриутробным инфицированием, по остальным показателям достоверных различий между группами выявлено не было. При этом отмечается более высокий уровень Т-НК клеток у женщин с гематогенным вариантом инфицирования при наличии вирусной патологии. Полагаем, что повышенный уровень Т-НК клеток в крови беременных, при наличии внутриутробной инфекции, свидетельствует об усиленной киллерной активности лимфоидных клеток.

К настоящему времени в литературе представлено много данных о важной роли цитокинов в процессах репродукции. Для благоприятного течения беременности необходима перестройка иммунной системы с целью предотвращения отторжения на половину чужеродного плода. В связи с этим в результате разнообразных гормонозависимых механизмов происходит ограничение активности НК клеток, макрофагов, нейтрофилов, повышается уровень противовоспалительных цитокинов. Как известно, в ответ на воздействие инфекционного фактора, цитокины появляются первыми в каскаде воспалительных реакций и определяют дальнейшее течение процесса посредством вовлечения в него фагоцитирующих и цитолитических клеток с их последующей активацией [4, 5, 12].

При исследовании уровня цитокинов (ФНО и интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в исследуемых группах выявлено, что у женщин, родивших детей с ВУИ, показатели провоспалительных цитокинов были значимо выше, чем у женщин из группы сравнения и контроля, что свидетельствует об активации фагоцитоза (табл. 3).

Уровень ИЛ-1 $\beta$  был в 15 раз выше в основной группе ( $p=1e-04$ ) по сравнению с контрольной и в 11 раз выше, чем в группе сравнения (табл. 3). Повышение секреции ИЛ-1 $\beta$  запускает весь провоспалительный каскад, кроме того, воздействует на эндотелиальные клетки, индуцируя прокоагулянтную активность и снижая антикоагулянтную, регулирует сосудистую проницаемость и миграцию лейкоцитов в ткани.

Показатель ФНО $\alpha$  в основной группе пациенток, родивших детей с ВУИ, составил 80,83 (61,6; 72,7), в то время как в группе сравнения его активность была в десятки раз ниже ( $p=1e-04$ ) (табл. 3). ФНО $\alpha$  стимулирует НК-клетки и цитотоксические лимфоциты, формируя лимфокин-активированные клетки-киллеры, способствуя развитию ответной реакции на различные инфекционные агенты. Кроме того, ФНО $\alpha$  является индуктором апоптоза, который способен влиять на формирование плода и обладает потенциальной способностью повреждать трофобласт [3, 4, 7, 9, 12].

При анализе уровня ИЛ-10 отмечается достоверное ( $p=1e-04$ ) снижение его количества у беременных основной группы по сравнению с группой контроля и группой сравнения, что приводит к нивелированию его ингибирующей роли в воспалительной реакции и свидетельствует о нарушении процессов адаптации иммунорегуляторных механизмов при развитии внутриутробного инфицирования.

Особого внимания заслуживают результаты, полученные при исследовании уровня ИФН- $\gamma$  (табл. 3). У женщин основной группы, ро-

Таблица 3

Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов и уровень цитокинов периферической крови беременных (Me(Q1;Q2))

Фенотип лимфоцитов	Контрольная группа (n=18)	Группа сравнения (n=52)	Основная группа (n=35)
CD3 <sup>+</sup>	68,0 (60,5;76,5)	68,2 (54,6;74,4)	66,8 (59,8;73,8)
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup>	30,6 (28,8;34,7)	31,03 (25,5;33,6)	34,01 (30,2;40,1)*
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	31,6 (30,0;37,0)	32,4 (27,6;36,8)	28,4 (24,8;31,5)*
CD19 <sup>+</sup> 20 <sup>+</sup>	12,5 (9,18;15,3)	10,6 (9,22;12,6)	11,2 (6,0;15,5)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup>	8,85 (6,5;11,7)	8,4 (6,5;12,5)	12,2 (9,83;17,2)*
CD5 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup>	1,05 (0,25;1,4)	1,1 (0,1;2,1)	1,1 (0,25;2,35)
HLA-DR	6,8 (6,2;12,5)	9,45 (5,2;11,9)	6,45 (5,0;10,2)
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup>	81,6 (80,1;85,4)	84,9 (76,8;90,8)	81,5 (77,3;89,9)
ИФН $\gamma$ спонтан.	114 (75,7;181)	71,85 (51,6;125,4)	10,92 (3,08;16,9)*
ИФН $\gamma$ стимул.	1640 (1540;1700)	1374,6 (1030,2;1660,1)	1130,4 (902;1550)*
ИЛ-1 $\beta$	6,12 (2,3;8,5)	8,38 (6,82;12,35)	91,26 (74,1;111,6)*
ИЛ-6	3,2 (1,1;8)	13,6 (7,17;24,1)	12,4 (4,3;32,2)
ИЛ-8	18,4 (5,58;35,1)	58,3 (26,4;108)	50,3 (7;122)
ИЛ-10	26,2 (12,4;38,6)	15,52 (12,5;20,5)	4,19 (3,1;4,95)*
ФНО	4,1 (1,35;14,6)	6,8 (2,2;8,85)	80,83 (61,6;72,7)*

\* -  $p<0,001$  по сравнению с контрольной группой и группой сравнения

Примечание: Me – медиана, Q1-нижний квартиль, Q2-верхний квартиль;

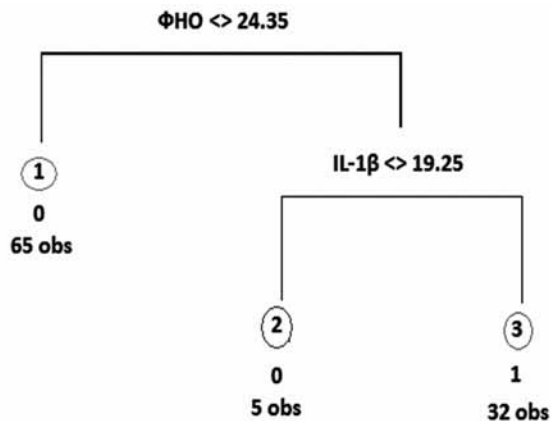


Рис. 1. Модель прогнозирования ВУИ.

дивших детей с внутриутробным инфицированием, уровень ИФН-γ, как спонтанного ( $p=0,002$ ) так и стимулированного ( $p=0,022$ ), был значительно ниже, чем в группе сравнения и контроля, что свидетельствует о несостоятельности противовирусного ответа у беременных при высокой антигенной нагрузке и, как следствие, увеличении риска перехода инфекционных возбудителей от матери к плоду.

Проведенное исследование показало, что реализация ВУИ сопровождается нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, достоверным повышением содержания ФНОα, ИЛ-1β, и снижением ИЛ-10 и ИФНγ в сыворотке крови беременных с внутриутробным инфицированием плода (в отличие от группы сравнения).

Следующим этапом проведенного исследования было составление модели прогноза риска внутриутробного инфицирования с использованием выявленных критериев риска.

Предварительно полученные данные о состоянии иммунной системы беременных с наличием внутриутробного инфицирования позволили минимизировать спектр лабораторных исследований. Наиболее прогностически значимыми оказались следующие ведущие показатели: ИЛ-1β, ФНОα, которые являются стабильными лабораторными маркерами, достаточно четко отражающими активность инфекционного процесса у беременной.

Данные цитокины были использованы для построения прогноза развития ВУИ с помощью статистического метода «дерево решений» (рис. 1) в рамках программы R\_MED: распознавание: 98%; чувствительность 94%; специфичность 100%. В соответствии с полученной моделью риск развития передачи инфекции плоду и развития внутриутробной патологии наиболее высок при повышении уровня ФНО более 24,35 pg/ml, а ИЛ-1β более 19,25 pg/ml.

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что развитию внутриутробной инфекции плода предшествуют изменения в состоянии иммунной системы матери, проявляющиеся в наличии дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, а также в снижении синтеза ИФН. Вероятнее всего, проникновение инфекционного возбудителя от матери к плоду происходит при исходной несостоятельности иммунного ответа беременной на фоне хронических инфекционно-воспалительных процессов в организме.

На основании исследования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНОα), являющихся стабильными лабораторными маркерами, уровень которых достаточно четко отражает активность воспалительного процесса, были разработаны иммунологические критерии прогнозирования риска развития ВУИ, что позволило увеличить качество прогноза по сравнению с использованием только клинических критериев.

В соответствии с полученными данными был разработан алгоритм прогнозирования и ведения женщин группы риска по развитию внутриутробного инфицирования, состоящий из 4 этапов:

1 этап. Отбор женщин группы риска по ВУИ осуществляется в соответствии с разработанной прогностической таблицей (табл. 1).

2 этап. При выявлении риска тяжелой степени (более 13 баллов) необходимо провести оценку цитокинового профиля пациентки: ИЛ-1β, ФНОα. При уровне в сыворотке крови беременных ФНОα > 24,35 pg/ml, а ИЛ-1β > 19,25 pg/ml – имеется высокий риск рождения ребенка с ВУИ.

3 этап. Пациенткам высокой группы риска по ВУИ показано прове-

дение расширенного спектра лабораторных исследований для верификации возможных патогенов. Материал для исследования: кровь; выделения из цервикального канала, влагалища; слюна; моча.

Лабораторные исследования должны включать:

I. Прямые методы лабораторной диагностики (этиологическая расшифровка):

a) бактериоскопическое исследование нативных и окрашенных мазков;

b) бактериологическое исследование;

c) полимеразная цепная реакция для идентификации ДНК потенциальных возбудителей (HSV1,2; EBV; CMV; HHV6; T.gondii; Chl. trachomatis; M.hominis; M.genitakium; U.urealyticum);

d) реакция иммунофлуоресценции.

II. Непрямые методы лабораторной диагностики:

Серологические методы: определение специфических IgM, IgA, IgG-avidность.

4 этап. При верифицированной инфекции необходимо проведение этиотропной терапии (противовирусной и/или антибактериальной) параллельно с иммунокоррекцией, санацией влагалища и лечением/профилактикой плацентарной недостаточности [1]. При высоком риске ВУИ и отсутствии возбудителя проводится только лечение/профилактика плацентарной недостаточности [1].

Для оценки эффективности разработанного алгоритма было обследовано 53 беременных с признаками ВУИ по результатам УЗИ (не менее 3 маркеров). Все пациентки были разделены на 2 группы путем последовательного рандомизированного отбора (при помощи таблицы случайных чисел):

I группа ( $n=27$ ) – пациентки, получающие в соответствии со стандартами: антибактериальную и неспецифическую терапию, направленную на улучшение функции маточно-плацентарного комплекса.

II группа пациенток ( $n=26$ ) получала лечение согласно разработанному алгоритму врачебных действий: определение риска ВУИ по предложенной прогностической таблице; при наличии высокого риска (более 13 баллов) проведение комплекса лабораторных тестов для оценки уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНОα) и верификации возбудителя; при обнаружении инфекционного агента проведение этиотропной терапии параллельно с профилактикой/лечением ХПН; при отсутствии инфекта целесообразно проведение только неспецифической терапии, направленной на улучшение функции маточно-плацентарного комплекса.

Контрольную группу составили 49 пациенток без признаков ВУИ при УЗИ и по результатам ПЦР и бактериологической диагностики, сопоставимые по возрасту и другим дополнительным данным.

Выделенные группы были проверены на однородность. С этой целью были использованы: для дихотомических данных –  $\chi^2$  с поправкой Йетса или точный критерий Фишера, для числовых данных – Манна-Уитни U критерий, которому было отдано предпочтение в связи с тем, что не выполнялись условия для использования однофакторного ANOVA – нормальность распределения и равенство дисперсий в сравниваемых группах. При оценке степени риска ВУИ пациентки I и II группы были однородны.

В I группе этиотропную терапию получали все пациентки ( $100 \pm 0,00\%$ ). Во II группе этиотропное лечение было назначено только  $57,7 \pm 9,69\%$  пациенткам, имеющим высокий риск ВУИ (более +13 баллов), повышенный уровень провоспалительных цитокинов при наличии идентифицированного возбудителя, остальные пациентки получали только неспецифическую терапию, направленную на улучшение функции маточно-плацентарного комплекса. Различия в частоте применения этиотропного лечения между сравниваемыми группами были статистически значимы ( $p=0,001$ ). Этиотропное лечение проводилось в соответствии с существующими стандартами [1].

Эффективность разработанного алгоритма врачебных действий оценивалась по результатам течения беременности и родов, в т.ч. оценке состояния новорожденного по шкале Апгар, а также на основании выявления или отсутствия инфекционных возбудителей у новорожденного и в тканях плаценты. После проведенного лечения по результатам течения беременности и родов первая и вторая группы различий не имели ( $p>0,017$ ). Значимые различия выявлялись между контрольной группой и пациентками двух основных групп по частоте диагностики ПН: в первой и второй группе соответственно  $66,7 \pm 9,07\%$ , и  $76,9 \pm 8,27\%$ , в группе контроля –  $20,4 \pm 5,76\%$  ( $p=0,000$ ).

При исследовании новорожденного на наличие ВУИ после проведенного лечения во время беременности первая и вторая группы зна-

чимых различий не имели ( $p > 0,017$ ). Значимые различия между контрольной группой и пациентками первой и второй группы были по частоте выявления морфологических признаков воспаления плаценты: в первой группе морфологические признаки воспаления встречались в  $37,0 \pm 9,29\%$ , во второй  $34,6 \pm 9,33\%$ , в контрольной  $0,0 \pm 0,00\%$  ( $p = 0,000$ ). Таким образом, эффективность проведенного лечения классическим способом и по предложенному алгоритму одинаковая. Следовательно, предложенный алгоритм ведения женщин с риском ВУИ обладает большей приемлемостью и комплаентностью, так как этиотропная терапия назначается только в случае идентификации возбудителя и наличия высокого риска инфицирования новорожденного в соответствии с показателями активности инфекционного процесса, что уменьшает медикаментозную нагрузку у женщин со средним и низким риском ВУИ. Кроме того, фармако-экономическая эффективность разработанного алгоритма проявляется в более низкой стоимости обследования и лечения (выборочное назначение этиотропной терапии) при одинаковой эффективности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство национальное руководство. – Москва, 2009. – С. 1125-1134.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения // Журнал акушерства и женских болезней – 2010, том LX, выпуск 5, с. 17-22.
3. Бубнова Н.И., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией. // Акушерство и гинекология. – 2010. - №4. – С. 55-58
4. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. №3. – С. 61-71.
5. Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8. №2. – С. 61-68
6. Клинические лекции по акушерству и гинекологии: в 2 т.: учеб. пособие. - М.: Медицина, 2010. - (Учебная литература для студентов медицинских вузов). Т. 1 : Акушерство / ред.: А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. - 2010. - 439 с.
7. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Кан Н.Е., Верясов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией. // Акушерство и гинекология. – 2005. - №5. – С.14-17.
8. Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
9. Пастман Н.М., Черных Е.Р., Хонина Н.А., Дударева А.В., Тихонова М.А., Останин А.А., Кустов С.М. Иммунный статус женщин группы высокого риска по преждевременному прерыванию беременности.

// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. №4. – С. 28-32

10. Савичева А.М., Башмакова М.А., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика) // Журнал акушерства и женских болезней – 2002; 2: 71–77.

11. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Генитальный герпес. Иммунологические аспекты. – М.: Миклош, 2010. – 344 с.

12. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А., Черешнев В.А. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6. №1. – С. 3-8

13. Viral infections in Obstetrics and Gynecology / Edited by D.J. Jeffries and C.N. Hudson. 1999. 335 p.

*Tirskaya J.I., Dolgikh T.I.,  
Rudakova E.B., Belkova T.N.*

## STRATIFICATION RISK OF PRENATAL INFECTION RELYING ON CLINIC-LABORATORY MONITORING

**Abstract.** Thanks to research has been specified criterion clinic-immunologic marker for prognosis of intranatal infections. The authors performed a comparative study of the immunity values of women at a risk for prenatal infection. As was shown when prenatal infection develops, there is an increase in the content of proinflammatory cytokines in the pregnant woman serum and activation of the ingestion rate. Account the results to devise an algorithm the pregnant woman care.

**Key words:** prenatal infection, prediction, risk factor, cytokines.

Авторская справка

Тирская Юлия Игоревна, e-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

Долгих Татьяна Ивановна, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru

Рудакова Елена Борисовна, e-mail: doctor\_rudakova@mail.ru

Белкова Татьяна Николаевна, e-mail: belkova.tn@mail.ru

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия  
Россия, 644001, Омск-1, ул. 20 лет РККА, 15.

Authors

Tirskaya Julia I.

Dolgikh Tatyna I.

Rudakova Elena B.

Belkova Tatyna N.

Omskaya state medical academy

Russia, 644001, Omsk-1, street of 20 years RKKA, 15

УДК 616-08-035

*Удилов В.С., Борзунов В.М., Русяков Д.В., Кузнецов П.Л., Шершнев А.А.*  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ГЕНОТИПА 1 ПРИ НИЗКОЙ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКЕ  
ПРЕПАРАТАМИ АЛЬТЕВИР И РИБАВИРИН**

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

#### Резюме

Генотип HCV считают самым важным предиктором стойкого вирусологического ответа. С учетом высокой скорости репродукции и уникальной генетической гетерогенности HCV высказываются преимущества ежедневного режима введения IFN-альфа. Показано быстрое снижение уровня вирусемии при ежедневном использовании IFN-альфа. Введение IFN-альфа2b – альтевира в дозе 3 млн. МЕ ежедневно первые 24 недели с последующим переходом на режим через день, 24 недели, по сравнению со стартовым режимом 3 млн. МЕ через день, 48 недель, увеличивает процент стойкой биохимической и вирусологической ремиссии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, генотип, альтевир, рибавирин, интерферон-альфа.

#### Введение

Использование интерферона-альфа (IFN-альфа) в терапии хрониче-

ского гепатита С (ХГС) позволило изучить его биологические свойства. Данный препарат приводит к развитию побочных эффектов, к числу которых относятся гриппоподобный синдром, цитопения, депрессия, угнетение функции щитовидной железы и др. [1, 2, 3]. Длительное назначение IFN-альфа ведет к аутоиммунизации, появлению специфических антител к IFN. Нарботке антител способствует присутствие сыровоточного альбумина, который широко используется в качестве стабилизатора. Нежелательные эффекты, связанные с приемом препаратов IFN-альфа, приводят к снижению эффективности проводимой терапии [1, 2].

В России разработана принципиально новая лекарственная форма IFN-альфа2b – альтевир, не содержащая альбумин. Альтевир – высокоочищенный рекомбинантный человеческий белок с молекулярной массой около 19 300 Да, полученный по технологии рекомбинантных ДНК с использованием генно-инженерного штамма *Escherichia coli*. По биологическим характеристикам, степени очистки, токсичности препарат

сопоставим с другими аналогами рекомбинантных IFN-альфа [4].

Генотип HCV считают самым важным предиктором стойкого вирусологического ответа (СВО). Результаты клинических исследований показали, что частота СВО у больных с генотипом 1 ниже, чем у пациентов с генотипами 2 и 3. В современных руководствах длительность лечения гепатита С рекомендуется выбирать с учетом генотипа вируса: 48 недель при генотипе 1 и 24 недели при генотипах 2 и 3 [5, 6].

Осознавая высокую скорость репродукции и уникальную генетическую гетерогенность HCV, высказываются преимущества ежедневного режима введения IFN-альфа [7]. Эффект ежедневного введения IFN-альфа объясняют сохранением концентрации IFN-альфа на терапевтическом уровне, в то время как введение препарата через день приводит к возобновлению вирусной репликации [8]. Четко показано быстрое дозозависимое снижение уровня вирусемии (1b генотип HCV) при ежедневном введении IFN-альфа [9].

Результаты эффективности противовирусной терапии с использованием альтевира и рибавирина представлены в работах Эсауленко Е.В. и др. [4]. В нашей работе сделан акцент на результатах наблюдений за пациентами с HCV – инфекцией генотипа 1b в сочетании с низкой вирусной нагрузкой при использовании различных схем ПВТ.

#### Цель исследования

Изучить эффективность комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С препаратами IFN-альфа2b – альтевир и рибавирин у пациентов с генотипом 1b и низкой вирусной нагрузкой при различных схемах лечения.

#### Материалы и методы исследования

Наблюдалось 24 пациента с диагнозом ХГС; 15 мужчин (62,5%) и 9 женщин (37,5%). Средний возраст больных составил  $32,3 \pm 2,3$  года. Диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови антител HCV, положительным тестом PCR-HCV-RNA и гистологической картиной печеночного биоптата. У всех больных выявлен генотип 1b и низкая вирусная нагрузка (VL) – менее 2 млн. копий RNA. Нормальный уровень ALT фиксирован у 6 чел. (25,0%), повышение активности фермента до 2 норм выявлено у 11 чел. (45,8%), выше 2 норм – 7 чел. (29,2%). Гистологические признаки 1 стадии фиброза выявлены у 12 чел. (50,0%), 2 стадии – 7 чел. (29,2%) и 3 стадии – 5 чел. (20,8%).

Всем больным проводилась комбинированная ПВТ, включающая IFN-альфа2b – альтевир и рибавирин. Подбор дозы рибавирина осуществлялся в зависимости от массы тела. В первую группу вошло 11 чел. (45,8%), получавших терапию по схеме: IFN-альфа2b – альтевир 3 млн. МЕ через день внутримышечно и рибавирин 1000 мг или 1200 мг per os в зависимости от массы тела. Во вторую группу включено 13 чел. (54,2%), которым IFN-альфа2b – альтевир в дозе 3 млн. МЕ первые 24 недели вводился ежедневно, а последующие 24 недели – через день. Доза рибавирина второй группы была идентичной дозе первой группы. Общая продолжительность терапии составила 48 недель.

Изучение эффективности ПВТ проводилось на основании оценки биохимического и вирусологического мониторинга. Нормализация уровня ALT – биохимический ответ оценивался на 4, 12, 24 и 48 неделе терапии и на 24 неделе после окончания лечения. Вирусологический ответ (ВО) анализировался на 4 (быстрый – БВО), 12 (ранний – РВО), 24 и 48 (поздний – ПВО) неделе терапии и на 24 неделе по окончании ПВТ (стойкий, устойчивый – СВО) [1, 2, 10, 11, 12, 13, 14].

Переносимость и безопасность изучаемой ПВТ оценивалась на основании жалоб, клинических симптомов, показателей периферической крови. Общий анализ крови контролировался на 4, 12, 24, 36, 48 неделе ПВТ, через 24 недели по окончании ПВТ. При скрининговом исследовании выявлены жалобы на общую слабость – 34,1%, тяжесть в правом подреберье – 25,1%, метеоризм – 11,3%, тошноту – 10,3%. Показатели периферической крови не отличались от нормальных величин в данном географическом регионе ( $p > 0,05$ ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). С целью анализа количественных данных проводилась оценка вида их распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллефорса, Шапиро-Уилка. Нормальным считалось распределение признака симметрично относительно своего среднего значения. При этом среднее значение, мода и медиана распределения признака совпадали. Приблизительно 68% значений признака находились в интервале  $M \pm \sigma$ , 95% – в интервале  $M \pm 2\sigma$ , 99% – в интервале  $M \pm 3\sigma$  [15].

Описание количественных данных в зависимости от вида их распределения выполнялось с использованием модуля «Basic statistics/Tables». Параметрические методы применялись к количественным признакам, имеющим нормальное распределение. Непараметрические методы до-

пускались к количественным признакам независимо от вида их распределения. Сравнение двух независимых групп выполнялось с использованием параметрического метода проверки статистических гипотез – t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрических методов проверки статистических гипотез – критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовица. В сравнении двух зависимых групп применялся параметрический метод – t-критерий для зависимых выборок и непараметрический метод – вычисление критерия Вилкоксона [16].

Для описания распределения качественных признаков использовался модуль «Nonparametrics/Distrib.» и подмодуль «Ordinal descriptive statistics». Вычисление абсолютных частот и процентов для одного качественного признака выполнялось путём построения таблиц частот и процентов в модуле «Basic statistics/Tables» и подмодуле «Frequency tables». Сравнение групп по качественному признаку реализовалось с помощью построения таблиц сопряженности и дальнейшим анализом на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот с использованием методов –  $\chi^2$  по Пирсону,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05 [16].

#### Результаты и обсуждение

На 4 неделе терапии полный биохимический ответ достигнут у 5 чел. (45,5%) в группе пациентов, получавших альтевир через день, и у 8 чел. (61,5%) в группе больных, которым препарат вводился ежедневно ( $p < 0,05$ ). На данном этапе наблюдения в первой группе присутствовало 2 чел. (18,2%) с уровнем ALT выше 2 норм; во второй группе таких пациентов не оказалось ( $p < 0,05$ ).

Полный БВО выявлен у 6 пациентов (54,5%), леченных по классической схеме. Существенно большее число больных, быстро ответивших на лечение, наблюдалось во второй группе – 10 чел. (76,9%),  $p < 0,05$ . Частичный ответ отмечен у 2 чел. (18,2%) первой группы. По отсутствию БВО группы не различались (27,3% и 23,1%).

На 12 неделе ПВТ в обеих анализируемых группах увеличилось число больных с наличием полного биохимического ответа (63,6% и 84,6%). Сохранялась межгрупповая разница по числу ответивших больных ( $p < 0,05$ ). В первой группе 2 пациента (18,2%) имели активность ALT выше 2 норм ( $p < 0,05$ ). Полный РВО достигнут у 9 чел. (81,8%) контрольной группы и у 12 чел. (92,3%) опытной группы. У 2 чел. (18,2%) первой группы и у 1 чел. (7,7%) второй группы VL не снизилась на 2lg. В связи с неэффективностью ПВТ лечение у данных больных прекращено. Лечение продолжили 9 чел. первой группы и 12 чел. второй группы.

На 24 неделе классический режим введения интерферона альфа2a позволил нормализовать уровень ALT лишь у 77,8% больных, в то время, как при лечении по индукционной схеме у 100% пациентов ( $p < 0,05$ ). У 2 пациентов контрольной группы (22,2%) и 1 больного опытной группы (8,3%) в данные сроки наблюдения выявлен вирусологический рецидив. Полный вирусологический ответ регистрировался у 7 чел. (77,8%) группы, получавшей альтевир через день, и у 11 чел. (91,7%) второй группы. С учетом пациентов, которым лечение прекращено на 12 неделе, частота вирусологического ответа в группах к 24 неделе составила 63,6% и 84,6% ( $p < 0,05$ ). Терапию продолжили 7 чел. контрольной группы и 11 чел. опытной группы.

По окончании лечения 71,4% пациентов (5 чел.), леченных по стандарту, и 100% больных (11 чел.) опытной группы имели нормальный уровень ALT. В контрольной группе у одного больного (14,3%) произошел биохимический рецидив – повышение активности ALT до 2 норм. У пациентов, завершивших 48 недельный курс ПВТ, отмечался полный вирусологический ответ в 85,7% случаев (6 чел.) в первой группе и в 100% случаев (11 чел.) во второй группе. У 1 чел. (14,3%) контрольной группы, развившего биохимический рецидив, вновь выявлялась репликация HCV. Учитывая больных, которым лечение прервано на 12 и 24 неделях, частота вирусологического ответа в группах к концу ПВТ составила 54,5% и 84,6% ( $p < 0,05$ ). Наблюдение продолжили 6 чел. первой группы и 11 чел. второй группы.

Спустя 24 недели после отмены ПВТ, 1 пациент контрольной группы (16,7%) и 2 чел. (18,2%) опытной группы дали биохимический рецидив – повышение ALT выше 2 норм. Полный биохимический ответ к 24 неделе наблюдения выявлен у 5 чел. (83,3%) первой группы и у 9 чел. (81,8%) второй группы. Суммируя пациентов с наличием биохимического рецидива на предыдущих этапах исследования, общий биохимический ответ в первой группе составил – 5 чел. (45,5%), во второй группе – 9 чел. (69,2%),  $p < 0,05$ . СВО регистрировался в 83,3% и 81,8% случаев. Кровь пациентов, у которых фиксировано повышение ALT, оказалась RNA позитивной. Учитывая всех больных, давших вирусологический рецидив во время и после лечения, частота СВО в группах состави-

ла 45,5% и 69,2% ( $p < 0,05$ ). Наблюдение продолжили 5 чел. контрольной группы и 9 чел. опытной группы.

При дальнейшем тестировании ALT и RNA (48 неделя после окончания ПВТ) биохимических и вирусологических рецидивов не наблюдалось.

#### Выводы

1. Комбинированная противовирусная терапия с использованием IFN-альфа2b – альтевира и рибавирина у больных хроническим гепатитом С генотипа 1b при низкой вирусной нагрузке приводит к ранней нормализации биохимической активности в 63,6–84,6% случаев; стойкую биохимическую ремиссию удается достичь в 45,5–69,2% случаев.

2. Комбинация противовирусных средств IFN-альфа2b – альтевир и рибавирин определяет формирование раннего вирусологического ответа в 81,8–92,3% случаев; устойчивый вирусологический ответ выявлен в 45,5–69,2% случаев.

3. Схема терапии оказывает влияние на исход лечения: введение IFN-альфа2b – альтевира в дозе 3 млн. МЕ ежедневно первые 24 недели с последующим переходом на режим через день, 24 недели, по сравнению с режимом 3 млн. МЕ через день, 48 недель, увеличивает процент стойкой биохимической и вирусологической ремиссии ( $p < 0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кокорева Л.Н., Змызгова А.В., Шалыгина Н.Б. Интерферонотерапия больных хроническим вирусным гепатитом: факторы, влияющие на результаты лечения. Терапевтический архив 1996; 68(2): 10-14.

2. Крель П.Е., Никулкина Е.Н., Лопаткина Т.Н. Комбинированная терапия Интроном А и рибавирином хронического гепатита С: наиболее эффективный режим лечения. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12(2): 51-54.

3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. СПб: Фолиант; 2003.

4. Эсауленко Е. В., Павлова О. О., Го А. А., Осе И. В. Эффективность нового отечественного препарата Альтевир (МНН-интерферон альфа-2b) в терапии хронического гепатита С: результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования. Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2007; 1:29-35.

5. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130:225-230.

6. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-1171.

7. Крель П., Лопаткина Т., Никулина Е., Игнатова Т., Бурневич Э., Некрасова Т. Современная комбинированная терапия хронического гепатита С. Вирусные гепатиты 2003; 2(7):3-5.

8. Лопаткина Т.Н. Опыт лечения хронического гепатита С высокими дозами интерферона альфа. Вирусные гепатиты 1999; 3(7):16-19.

9. Крель П.Е. Интрон А в лечении вирусных гепатитов. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень 1998; 2(3):3-7.

10. Дуданова О. П., Яхонтова О. И. Оценка первичного вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию при хроническом гепатите В и С с использованием разных способов мониторинга вирусной инфекции. РЖГТК 2008; 1:27.

11. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Лапшин А. В., Павлов Ч. С. Стандартный интерферон-а в лечении больных хроническим гепатитом С. РЖГТК 2007; 1:14-19.

12. Иониди Е. А., Попов С. Ф., Беликова Е. А. Применение лайфферона в лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС). РЖГТК 2008; 1:29.

13. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Combination of peginterferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection // New Engl. J. Med. 2002; 347:975–982.

14. Zeuzem S., Hultcrants R., Bourliere M. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 // J. Hepatol. 2004; 40:993–999.

15. Чуланов В.П. Молекулярные методы диагностики и оптимизация лечения хронического гепатита С. Клиническая гепатология 2007; 3(2):19-25.

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002.

*Udilov V.S., Borzunov V.M., Rusljakov D.V.,*

*Kuznecov P.L., Shershneva A.A.*

## EFFICIENCY OF THE COMBINED ANTIVIRAL THERAPY OF THE CHRONIC HEPATITIS FROM THE GENOTYPE 1 AT LOW VIRUS LOADING PREPARATIONS ALTEVIR AND RIBAVIRIN

**Abstract.** Genotype HCV consider as the most important the predictor proof virology answer. Taking into account high speed of a reproduction and unique genetic heterogeneity HCV advantages of a daily mode of introduction an IFN-alpha express. Fast decrease in level viremia is shown at daily use an IFN-alpha. Introduction IFN-alfa2b – altevir a in a dose of 3 million ME daily the first 24 weeks with the subsequent transition to a mode every other day, 24 weeks, in comparison with a starting mode of 3 million ME every other day, 48 weeks, increases percent of proof biochemical and virology remission.

**Key words:** chronic hepatitis C, genotype, altevir, ribavirin, interferon-alpha.

Авторская справка

Удилов Виталий Станиславович

МУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург., к.м.н., врач-инфекционист инфекционного отделения № 3

Борзунов Виктор Михайлович

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней

Русляков Дмитрий Викторович

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней

Кузнецов Павел Леонидович

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней

Шершнева Алена Алексеевна

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней

620219, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, ГОУ ВПО УГМА Минздрава России, кафедра инфекционных болезней  
e-mail: 75vit@mail.ru

Authors

Udilov Vitaliy S

«City clinical hospital number 40» c. Yekaterinburg, doctor infectionist of infection department number 3

Borzunov Viktor M.

Ural state medical academy c. Yekaterinburg, professor of chair infection diseases

Rusljakov Dmitriy V

Ural state medical academy c. Yekaterinburg, assistant of chair infection diseases

Kuznecov Pavel L.

Ural state medical academy c. Yekaterinburg, docent of chair infection diseases

Shershneva Alena A.

Ural state medical academy c. Yekaterinburg, clinical ordination of chair infection diseases  
620219, the Russian Federation, Ekaterinburg, Repin street, 3  
e-mail: 75vit@mail.ru



Серёгина Е.К., Ларионов Л.П., Башкирова И.Б.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АДАПТОГЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

ГОУ СПО «Свердловский областной медицинский колледж», г. Екатеринбург, Россия;

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Работа посвящена изучению некоторых аспектов общепарамакологического действия фармацевтических композиций, содержащих адаптогены, на белых крысах среднего возраста подтипа популяции Wistar обоего пола. В результате проведенных исследований выявлены некоторые закономерности и особенности поведения опытных животных на фоне введения изучаемых адаптогенов, установлена их безопасность применения и тонизирующая активность этологических реакций.

**Ключевые слова:** адаптогены, безопасность, фармацевтические композиции, ориентировочно-исследовательские реакции.

### Введение

Проблема сохранения физического и психического здоровья детей становится всё более очевидной в связи с наблюдаемым ростом общей заболеваемости, увеличением нервно-психических болезней и функциональных расстройств, для профилактики и лечения которых в настоящее время довольно широко применяются недостаточно хорошо обоснованные психотропные, ноотропные и другие химиотерапевтические средства.

Нередко широкое применение различных фармакологических препаратов (особенно в спиртованных жидких лекарственных формах) у детей не только не приводит к положительным результатам, но чаще наносит значительный вред здоровью ребенка. В то же время сохраняющаяся тенденция к росту числа часто и длительно болеющих детей требует создания новых фармацевтических препаратов и технологического применения для реабилитационных мероприятий. Для решения этой проблемы, на наш взгляд, возможно воспользоваться известными адаптогенами и вновь разрабатываемыми.

Адаптогены – это средства растительного или животного происхождения, способные поддерживать и стимулировать защитные силы организма, ускорять процессы адаптации организма человека (к холоду, жаре, недостатку кислорода, ионизирующему излучению, промышленным загрязнениям и др.), повышать физическую и умственную работоспособность, стрессоустойчивость [2]. Спектр их эффектов лежит в промежуток между психотропными стимуляторами и ноотропами, соответственно, их обычно относят к «общетонизирующим средствам» (если эффекты ближе к «быстрым» стимуляторам) либо к «адаптогенам», подразумевая их способность помочь организму адаптироваться к неблагоприятным условиям (если эффекты ближе к ноотропам). Поскольку адаптогены по-разному влияют на организм ребенка, поэтому рекомендуется комбинировать и чередовать их для усиления эффекта. В этом аспекте нас заинтересовал вопрос поиска новых биологически активных веществ растительного происхождения. В настоящее время много известно о фармакологическом действии таких адаптогенных растений, как женьшень, элеутерококк колючий, родиола розовая (золотой корень), левзея сафлоровидная (маралий корень), заманиха высокой, аралия маньчжурская, сапалар. Но на сегодняшний день недостаточно изучены водно-спиртовые жидкие лекарственные формы из коры осины и сирени и в литературе очень мало сведений об использовании и действии на организм этих препаратов. Также недостаточно изучен вопрос о действии адаптогенов на детский организм. Так как настойки и экстракты готовятся на основе этилового спирта, который обладает выраженным токсическим действием на детский организм, особенно на ЦНС, соответственно целесообразно использовать данные препараты с веществами, смягчающими этот побочный эффект.

Однако такие смягчающие лекарственные формы в настоящее время отсутствуют, что нам и позволило определить цель - разработать новые фармацевтические композиции адаптогенов, выделенных из коры осины и сирени, на основе сиропа шиповника, а также изучить их безопасность и фармакологическую активность в условиях эксперимента.

### Материалы и методы исследования

Для создания вышеуказанных лекарственных форм были использованы сироп шиповника, фармакопейный адаптоген - жидкий экстракт элеутерококка и изготовлены в условиях лаборатории настойки коры осины и коры сирени. Дозы указанных адаптогенов в сиропе шиповни-

ка экстраполированы с возраста детей 5–14 лет на белых крысах подтипа линии Wistar. Было сформировано 24 группы (по 10) животных обоего пола, с массой 70, 150 и 250г, которые подразделены по 2 группы контрольных: с жидким экстрактом элеутерококка, водно-спиртовыми настойками коры осины и сирени. После определения и подтверждения фармакологической совместимости новых композиций адаптогенов *in vitro* они были использованы *in vivo* на белых беспородных мышках и крысах при внутрижелудочном введении (через зонд) в соответствующих дозах. Предварительно провели исследования по определению токсичности и безопасности применения изучаемых композиций при однократном и длительном шестимесячном применении согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств (М., 2005г). Для определения острой токсичности препараты вводили внутрижелудочно в объемах для мышей (массой 18–22г) по 1мл, для крыс (массой 180–220г) по 5 мл. Дальнейшие исследования осуществляли на крысах трёх возрастов с соответствующими весовыми категориями для крыс массой 70г – 0,2мл (960мкг действующих веществ); 150г – 0,5мл (2,4мг); 250г – 1,0мл (4,8мг). Фармакодинамику изучаемых фармацевтических композиций адаптогенов оценивали в тесте «открытое поле» (Р. Хайнд, М.1975), в котором учитывали время ухода животного с центрального круга в секундах, количество пересеченных квадратов (горизонтальная активность), вертикальных стоек (вертикальная активность), количество приёмов чистки (груминг) и обследованных «нор» (отверстий) за период трёх минут.

### Результаты и их обсуждение

В процессе проведенных исследований *in vitro* установлена фармакологическая совместимость адаптогенов с сиропом шиповника, а *in vivo* на мышках и крысах показана безопасность применения изучаемых фармацевтических композиций, как при однократном, так и при длительном (шестимесячном) внутрижелудочном введении. При определении острой токсичности новых фармацевтических композиций, максимально вводимых объемов в желудок животным, нам не удалось за период 14-дневного наблюдения установить для них ЛД50. Однако, как известно, эти препараты способны оказывать влияние на функциональное состояние ЦНС, соответственно и было проведено исследование при длительном применении препаратов. При оценке влияния адаптогенов на физическую работоспособность было установлено, что прием различных лекарственных форм, содержащих адаптогены в исследуемых дозах, повышал физическую работоспособность животных. При курсовом десятидневном свободном доступе к корму и питью зарегистрированы некоторые особенности опытных животных. Крысы среднего (2-х месячного) возраста более охотно пили сиропы с настойкой коры сирени и осины.

При этом нарастание массы опытных особей увеличивалось незначительно. В процессе изучения действия композиций на функциональное состояние ЦНС выявлено достоверное снижение времени нахождения в центре круга и снижение количества пересеченных квадратов. При данных условиях активизировалась вертикальная активность.

Однако поисковый рефлекс возрос только на фоне композиций, содержащих настойку коры осины.

Таким образом, на основании представленного материала следует отметить, что изучаемые адаптогены, содержащиеся в сиропе шиповника, не оказывают токсичности на различные возрасты крыс, безопасны в применении. Однако при анализе этологических реакций крыс нам удалось выявить некоторую особенность действия фармацевтической композиции с осиной и сиренью. Под влиянием сиропа, содержащего осину, в большей степени проявлялся адаптационный эффект в «открытом поле», а сирень – стимулирующий на двигательную активность. Всё вышесказанное дает возможность предполагать, что после дальнейших углубленных исследований, возможно будет рекомендовать препараты для апробации в условиях клиники, в том числе в педиатрической практике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и

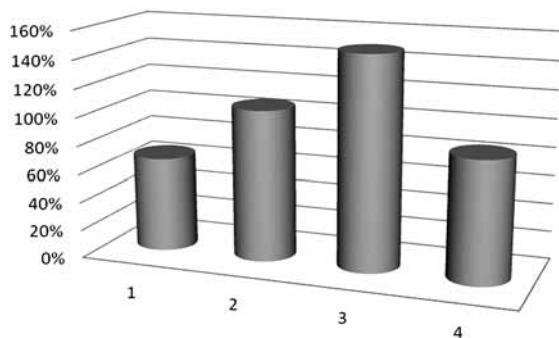


Рис.1. Объемы выпитой лекарственной композиции за 10 дней, в мл. 1 – интактные пили воду; 2 – настойку осины, 3 – сирени и 4 – элеутерококк в сиропе. Примечание: \* – достоверные отличия от интактной группы ( $P < 0,05$ ).

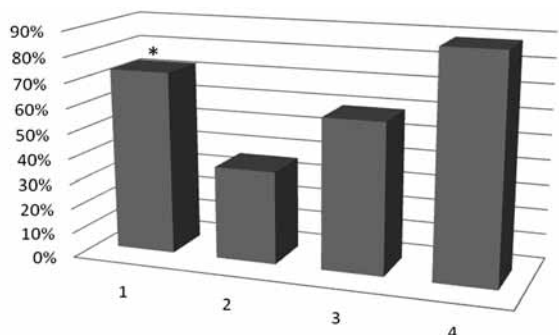


Рис.2. Нарастание показателей массы в процентах за 10 дней. 1-интактные, 2 – на фоне настойки осины, 3 – на фоне настойки сирени, 4 – элеутерококка в сиропе. Примечание: \* – достоверные отличия от интактной группы ( $P < 0,05$ ).

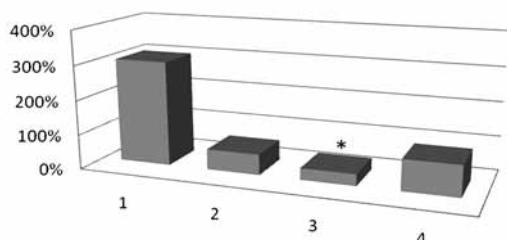


Рис.3. Время нахождения в центре круга «открытое поле» за 10 дней. 1 – интактные, 2 – на фоне настойки осины, 3 – на фоне настойки сирени, 4 – элеутерококка в сиропе. Примечание: \* – достоверные отличия от интактной группы ( $P < 0,05$ ).

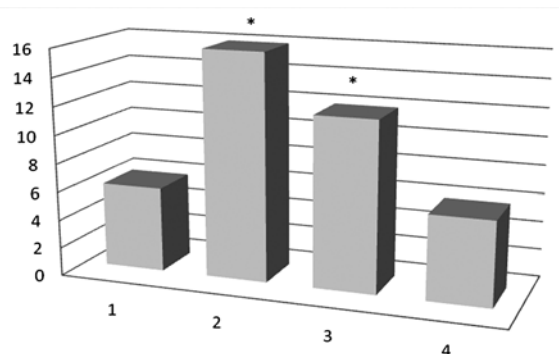


Рис.4. Средние показатели количества пересеченных квадратов крысами за 30,60,90,120 мин. период исследования при 3-х минутной регистрации в «открытом поле» за 10 дней. 1 – интактные, 2 – на фоне настойки осины, 3 – на фоне настойки сирени, 4 – элеутерококка в сиропе. Примечание: \* – достоверные отличия от интактной группы ( $P < 0,05$ ).

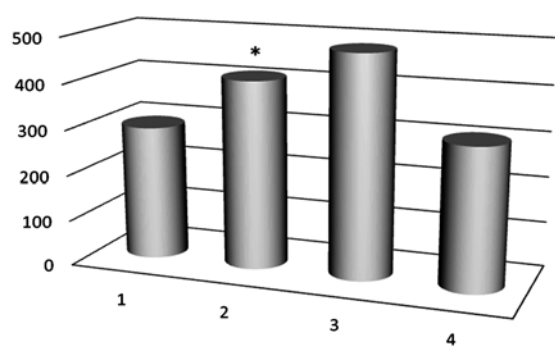


Рис.5. Средние показатели вертикальных стоек крыс за 30,60,90,120 мин. период исследования при 3-х минутной регистрации в «открытом поле» за 10 дней. 1 – интактные, 2 – на фоне настойки осины, 3 – на фоне настойки сирени, 4 – элеутерококка в сиропе.

контроль безопасности /А.В.Астахова, В.К.Лепехин.-2-изд., испр. и доп. – М.: Эксмо, 2008. – 256с. – (Профессиональная медицина).

2. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. – Л.: Наука, 1980.

3. Гузиков Б.М. Мейроян А.А. Алкоголизм у женщин. – Л.: Медицина, 1998. 224с.

4. Завидова С.С. Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения / С.С. Завидова // Педиатрическая фармакология. - М: Союз педиатров России, 2010. Т. 7, №1.С.6-14.

5. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т.1. Основы биомедицины и фармако моделирования – М.: Изд-во ВПК, 2007. -320 с.:86 ил.

6. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) - М., 1991.

7. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. / В.В.Фролькис Л.: Наука, 1988. - 239с.

8. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). – М.: Издательство РАМН, 2008. 336с.

## Seryogina E.K., Larionov L.P., Bashkirova I.B. BIOLOGICAL SAFETY AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING ADAPTOGENS

**Abstract.** The paper describes some aspects of general pharmacological effects of pharmaceutical compositions containing adaptogens on male and female middle-aged white rats of the Wistar population. As the result of studies some regularities and features of experimental animals' behavior under conditions of introduction of adaptogens under study were detected. Also safety of their application and tonic effect of etological reactions were established.

**Key words:** safety, pharmaceutical compositions, orientirovachno-research reactions.

Авторская справка

Серёгина Елена Кузьминична e-mail: seregina\_68@mail.ru

ГОУ СПО «Свердловский областной медицинский колледж», г. Екатеринбург

Ларионов Леонид Петрович e-mail: Pharm\_usma@rumbler.ru

Башкирова Ирина Борисовна e-mail: iri-bashkirova@yandex.ru

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ Россия, 620000, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Autors

Seregina Elena K.

Sverdlovsk Regional Medical College (SRMC) Yekaterinburg

Larionov Leonid P.

Ministry of health and social development of the Russian Federation, Ural State Medical Academy (USMA)

Bashkirova Irina B.

Ministry of health and social development of the Russian Federation, Ural State Medical Academy (USMA)

Russia, 620000, Yekaterinburg, 3, Repin Str.

Гилева О.Б.

## ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ У ШКОЛЬНИКОВ 12-13 ЛЕТ г. ЕКАТЕРИНБУРГА

Уральский государственный университет путей сообщения, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В статье приводятся результаты изучения показателей ЭЭГ при предъявлении когнитивной нагрузки (трех типов задач) у практически здоровых школьников г. Екатеринбурга в возрасте 12-13 лет. Обнаружено, что реакция ЭЭГ на предъявление задач различается в зависимости от пола, возраста испытуемых и типа предъявленной задачи. Показано, что характеристики ЭЭГ при когнитивной нагрузке школьников г. Екатеринбурга соответствуют возрастным нормам. Обсуждаются возможности использования ЭЭГ в оценке психофизиологического развития школьников.

**Ключевые слова:** школьники; психофизиология развития; электроэнцефалограмма.

**Введение**

В нашей предыдущей публикации (Гилева, в печати) мы исследовали вопрос о соответствии характеристик ЭЭГ в состоянии покоя школьников г. Екатеринбурга возрастным нормам. Известно, что ЭЭГ покоя можно рассматривать как своеобразное «фоновое» состояние мозга, которое влияет на успешность выполнения когнитивной деятельности (Горев, 2007; Онищенко, Мосягин, 2008; Умрюхин и др., 2009). Особенности ЭЭГ детей школьного возраста при когнитивной деятельности остаются малоизученными. Подобное исследование представляется особенно важным, поскольку эта деятельность является ведущей для школьников.

Кроме того, такие исследования могут послужить основой для проведения нормативных исследований. Данные по ЭЭГ детей и подростков, приведенные в литературе, получены на сравнительно немногочисленных, ограниченных в пространстве и времени выборках. В то же время весьма убедительно показана необходимость проведения регулярных (не реже 1 раза в 10 лет) исследований с целью определения и уточнения региональных норм физиологических показателей детей и подростков (Прахин, Грицинская 2004).

В настоящем сообщении приводятся результаты изучения спектральных показателей ЭЭГ при когнитивной нагрузке у практически здоровых школьников 12-13 лет одной из школ г. Екатеринбурга.

**Материал и методы**

В качестве испытуемых в исследовании принимали участие школьники г. Екатеринбурга, 92 человека, 49 девочек и 43 мальчика, практически здоровых (I-II группа здоровья), возраст испытуемых 12-13 лет.

Исследование ЭЭГ проводилось в изолированном помещении в здании школы. Испытуемые располагались в удобном кресле. ЭЭГ регистрировали монополярно в 10 симметричных отведениях (F3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4, O1, O2) по системе 10/20 с помощью интегрального инструментально-методического комплекса CONAN-м (частота дискретизации 128, фильтр низких частот 1 Гц, высоких – 45 Гц). В качестве референтного использовался правый ушной электрод. Записи анализировали с помощью ресурсов программы CONAN-м, после ручного удаления артефактов. Для каждого испытуемого была проведена запись ЭЭГ в четырех экспериментальных ситуациях: в состоянии покоя с закрытыми глазами и при решении трех типов задач (вербально-логических, простых арифметических и задач на пространственное вращение фигуры).

**Примеры задач:**

Арифметическая: «Сколько глаз у морского ежа, если у него на три глаза больше, чем у обычного лесного?».

Вербально-логическая: «Сестрица Аленушка старше братца Иванушки на четыре года. На сколько лет будет старше брата Аленушка через пять лет?».

Задача на пространственное вращение: подбор «готовой коробочки» для одного из вариантов развертки.

Спектральную плотность ЭЭГ определяли методом быстрого преобразования Фурье. Для анализа были использованы пять частотных диапазонов: тета 1 (4-6 Гц), тета 2 (6-8 Гц), альфа 1 (8-10 Гц), альфа 2 (10-13 Гц), бета 1 (13-20 Гц).

Полученные результаты были обработаны с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 1984-2001).

**Результаты**

Было обнаружено, что некоторые из предъявленных типов задач пред-

ставляли для наших испытуемых различную субъективную сложность. Арифметические задачи состояли в простейших вычислениях на сложение и вычитание одно-двухзначных чисел и не вызвали сложностей ни у одного из наших испытуемых. Вербально-логические задачи, также достаточно простые с точки зрения взрослого человека, оказывались совершенно неразрешимыми для части наших испытуемых. Также у некоторых испытуемых возникали непреодолимые трудности при решении задач на пространственное вращение фигуры, однако другие учащиеся справлялись с этими задачами легко и с первого предъявления. Поэтому арифметические задачи можно охарактеризовать как субъективно простые, а вербально-логические и задачи на пространственное вращение фигуры – как субъективно сложные для части наших испытуемых.

Оказалось, что изменения ЭЭГ подростков при предъявлении интеллектуальной нагрузки различались в зависимости от пола, возраста испытуемых и типа предъявленной задачи. На рис. 1-5 в качестве примера представлены графики, отражающие изменения спектра ЭЭГ при интеллектуальной нагрузке в виде арифметических задач у мальчиков и девочек 12-13 лет и задач на пространственное вращение фигуры у мальчиков 12 лет.

Арифметические задачи вызвали у девочек 12 лет снижение мощности биоэлектрической активности в отведениях F3 и F4 практически на всем частотном диапазоне. По остальным отведениям наблюдается более или менее значительное повышение мощности тета-диапазона при незначительном повышении мощности в бета-диапазоне. У девочек 13 лет, в отличие от 12-летних, в ответ на предъявление арифметических задач видно значительное повышение мощности тета-ритма по всем исследованным отведениям, в том числе и во фронтальных отведениях. При этом во фронтальных отведениях также увеличивается мощность бета-диапазона, а в правом центральном – альфа2 диапазона.

Реакция на предъявление вербально-логических задач у девочек 12 лет выразилась в том, что на фоне снижения мощности большинства исследованных диапазонов повышается мощность тета- и бета-диапазонов. В левом фронтальном и центральных отведениях вместо повышения мощности в бета-диапазоне наблюдается некоторое повышение мощности альфа-диапазона. Необходимо отметить наличие некоторой полусферной асимметрии, выраженной во фронтальных и височных отведениях, она выражается в более значительной депрессии альфа-ритма в правых фронтальном и височном отведениях. У девочек 13 лет усиливается проявление межполушарной асимметрии биоэлектрической активности (ее также можно наблюдать в центральных отведениях) и концентрация характерного подросткового типа реакции на предъявление задач (повышение мощности тета- и бета-ритмов) в передне-центральных областях. При этом в парietальных и затылочных отведениях наблюдается снижение мощности ЭЭГ практически по всему спектру.

При предъявлении задач на пространственное вращение у 12-летних девочек наблюдается весьма незначительное увеличение мощности бета- и тета-ритмов в левом фронтальном отведении и отчетливое повышение активности в альфа-диапазоне в центральных отведениях. В остальных областях наблюдается снижение мощности по всему спектру при некотором увеличении тета1- активности. У девочек 13 лет наблюдается снижение активности альфа-диапазона, особенно выраженное во фронтальных, парietальных и окципитальных отведениях и повышение активности в тета- и бета-диапазонах, наиболее значительное в теменных и затылочных отведениях. Наблюдается некоторая асимметрия темпоральных областей. У девочек 13 лет, по сравнению с 12-летними, наблюдается более выраженная активность в парietально-затылочной области, это выражается в более значительном падении мощности альфа- и повышении мощности тета- и бета-ритмов.

В целом полученная картина соответствует данным других авторов о том, что у подростков при предъявлении нового стимула может наблюдаться экзальтация альфа-ритма и усиление активности в тета-, альфа2- и бета-диапазонах и менее дифференцированное, по сравнению со взрослыми, вовлечение структур неокортекса (Аракелов, Фефилов, 2003; Физиология подростка, 1988). Также отмечается, что реакция испытуемых на интеллектуальную нагрузку может различаться в зависимости от ха-

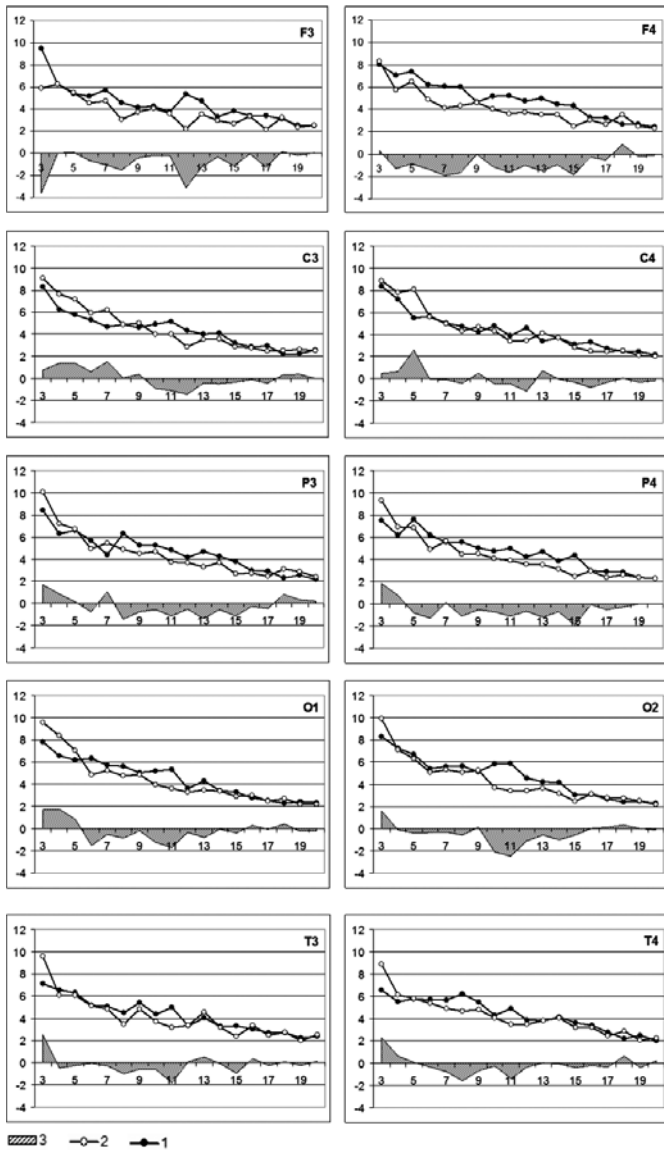


Рис. 1. Сравнение частотных спектров ЭЭГ по отведениям в покое и при решении арифметических задач у девочек 12 лет.  
1 – в покое; 2 – интеллектуальная нагрузка; 3 – разница нагрузка-покой.

рактера задачи и ее субъективной сложности, пола и возраста испытуемых (Нейродинамика мозга..., 1974, Rocha et al, 2005).

Таким образом, по реакции ЭЭГ девочек 12–13 лет на предъявление когнитивных задач различного типа можно сказать, что в целом они демонстрируют характерный для подростков тип активации с повышением бета- и тета-активности при снижении мощности альфа-диапазона. При этом у 13-летних девочек, по сравнению с 12-летними, наблюдается более зрелое пространственное распределение активности коры головного мозга и в большей степени выражена специализация полушарий.

У мальчиков 12 лет при решении арифметических задач наблюдается межполушарная асимметрия биоэлектрической активности. Это выражается в более выраженной депрессии альфа-ритма в левой фронтальной, темпоральной и правой затылочной областях. То есть наблюдается перекрестный тип активации, описанный другими авторами (Павлова, Романенко, 1988; Звягина, Матигорова, 2007).

В целом реакция на предъявление когнитивной нагрузки выражается в усилении тета-, альфа1- и бета-активности при снижении мощности альфа2-диапазона.

На интеллектуальную нагрузку (арифметические задачи) головной мозг 13 летних испытуемых отвечает, прежде всего, усилением активности в тета- и альфа1-диапазонах при снижении альфа2-активности. У мальчиков 13 лет происходит дальнейшее усиление межполушарной асимметрии, которая в наибольшей степени выявляется по альфа-диапазону и состоит в усилении альфа-активности в правых фронтальной, центральной и темпоральной областях и ее снижении в левых фронтальной, центральной и темпоральной областях.

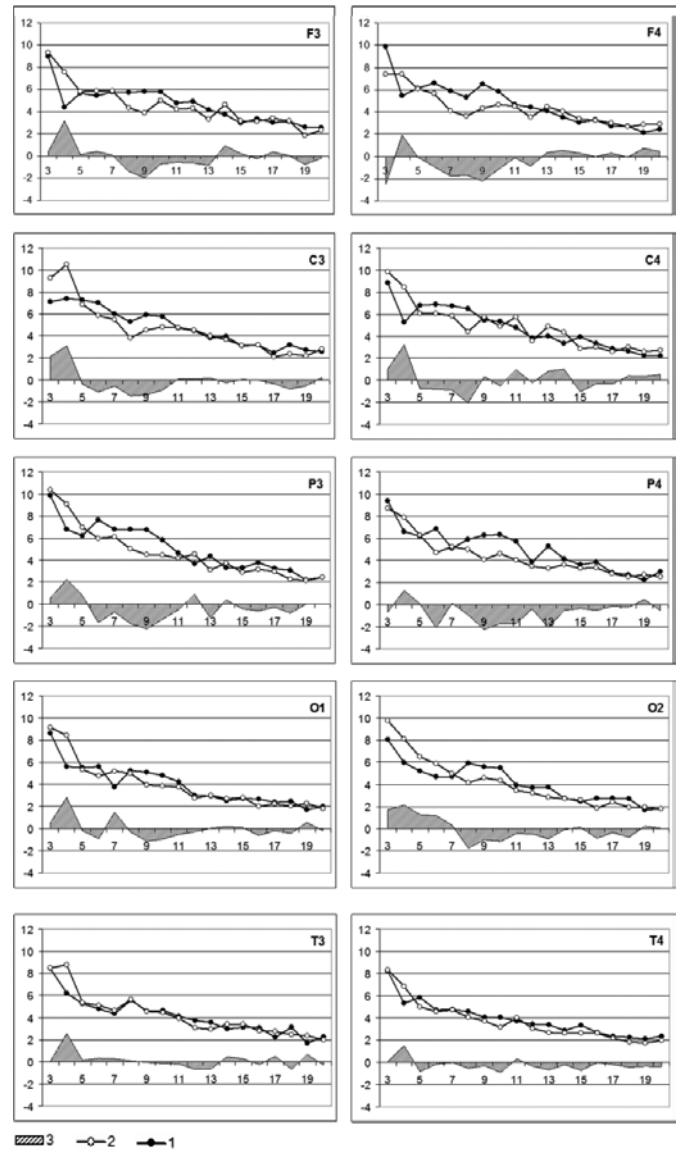


Рис. 2. Сравнение частотных спектров ЭЭГ по отведениям в покое и при решении арифметических задач у девочек 13 лет.  
1 – в покое; 2 – интеллектуальная нагрузка; 3 – разница нагрузка-покой.

тальной, центральной и темпоральной областях. В затылочных отведениях снижение альфа-активности наблюдается в правом полушарии, т.е. в возрасте 13 лет перекрестный тип активации сохраняется и даже усиливается.

Ответ мальчиков 12 лет на вербально-логические задачи состоит в снижении мощности медленноволновой активности с повышением мощности бета-ритма. При этом также наблюдается перекрестный тип активации, который выражается в том, что мощность альфа2-диапазона снижается в левом фронтальном и правом затылочном отведениях и заметно повышается в правом фронтальном и центральном и парietальном отведениях левого полушария. У мальчиков 13 лет асимметрия проявляется по медленноволновой части спектра во фронтальных и парietальных областях. При этом характерно повышение мощности тета- и бета-ритмов в левой фронтальной и правой парietальной области и снижение тета-ритма в правой фронтальной и левой парietальной области.

Наиболее характерной особенностью реакции мальчиков 12 лет на предъявление задач на пространственное вращение фигуры было появление пика частотного спектра ЭЭГ в области 7–8 Гц. Снижение мощности альфа2-диапазона и повышение мощности бета-диапазона наблюдалось в передне-центральных отведениях правого полушария и обоих затылочных и височных отведениях, т.е. наблюдается межполушарная асимметрия биоэлектрической активности. В большинстве отведений также наблюдается некоторое повышение мощности тета1-диапазона. У мальчиков 13 лет в ответ на предъявление задач данного типа несколько снижается мощность практически всего спектра ЭЭГ, за исключени-

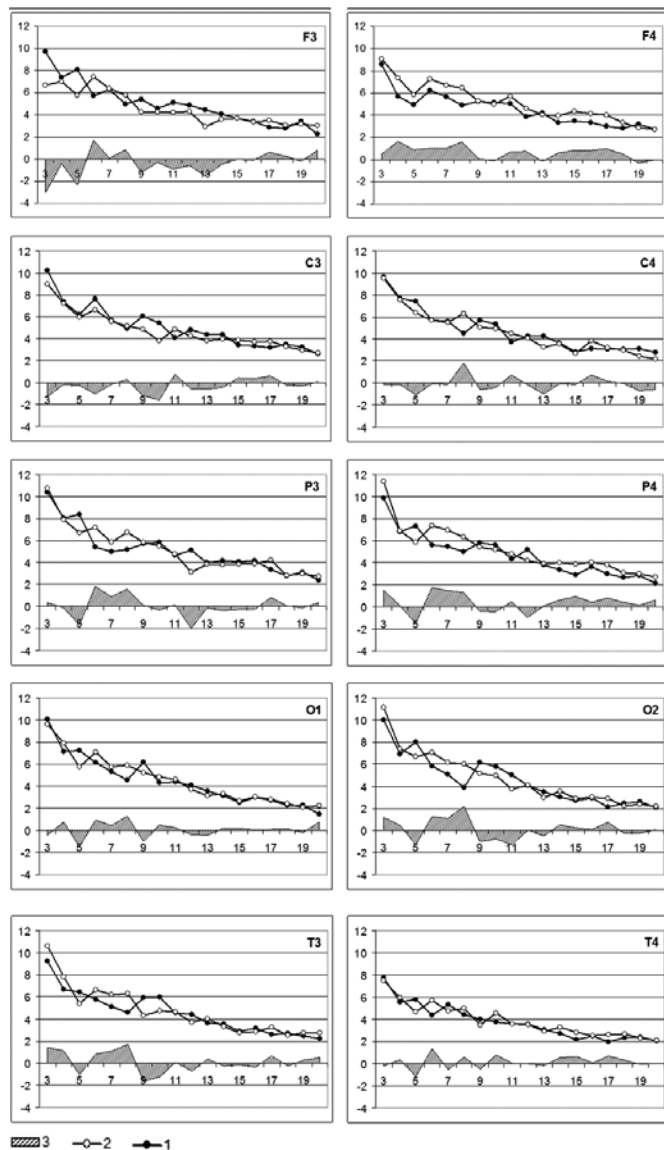


Рис. 3. Сравнение частотных спектров ЭЭГ по отведениям в покое и при решении арифметических задач у мальчиков 12 лет  
1 – в покое; 2 – интеллектуальная нагрузка; 3 – разница нагрузка-покой.

ем тета-диапазона. Наиболее значительное снижение мощности альфа-диапазона наблюдается в правых парietальном и окципитальном отведениях.

В целом реакция ЭЭГ мальчиков 12-13 лет также соответствует данным других авторов о характерных особенностях реакции активации у подростков этого возраста (Араkelов, Фeфилoв, 2003; Физиология подростка, 1988).

#### Обсуждение результатов

Считается, что при предъявлении взрослым испытуемым интеллектуальной нагрузки происходит снижение амплитуды альфа-ритма и даже его исчезновение, которое сопровождается увеличением бета-активности. Тем не менее, есть данные о том, что понижение альфа-активности происходит только у половины взрослых испытуемых, иногда может происходить и ее увеличение, появляется тета-ритм, иногда биоэлектрическая активность снижается или остается без изменений (Нейродинамика мозга..., 1974; Егорова, 1973).

При этом отмечается, что возникновение альфа-ритма в процессе интеллектуальной деятельности нарушает ее, например, на фоне выраженного альфа-ритма семантическая обработка вербальных и зрительных стимулов резко затрудняется или прекращается. (Павлова, Романенко, 1988).

Показана специализация зон коры – фронтальные зоны коры участвуют в восприятии нового, программировании поведения, контроле, саморегуляции, поиске стратегии решения задач, целеобразовании; левое полушарие доминирует в вербальных, правое – в невербальных мыслитель-

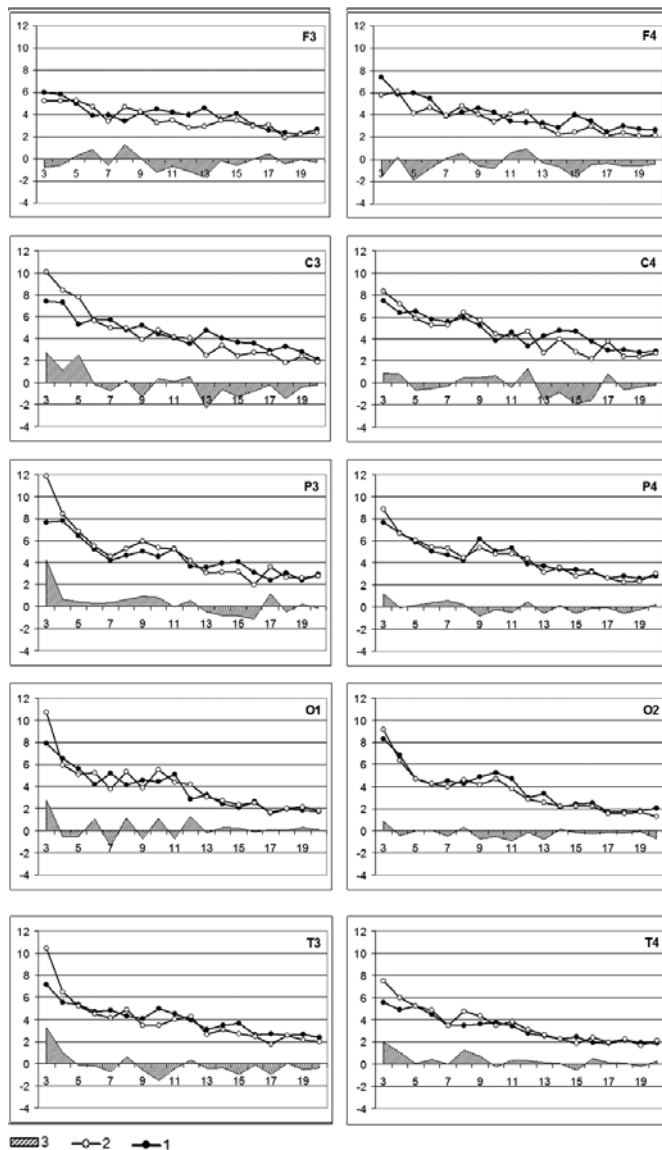


Рис. 4. Сравнение частотных спектров ЭЭГ по отведениям в покое и при решении арифметических задач у мальчиков 13 лет.  
1 – в покое; 2 – интеллектуальная нагрузка; 3 – разница нагрузка-покой.

ных операций и «дистантно-диагональный» характер распределения зон активации у испытуемых, успешно решавших предъявленные задачи. Специализация зон коры усиливается с возрастом (Звягина, Матигорова, 2007; Павлова, Романенко, 1988).

Отмечены половые различия характера активации головного мозга у лиц мужского и женского пола при интеллектуальной нагрузке (у девочек и женщин рекрутируются нейроны правых фронто-стриато-темпоральных зон, а у мальчиков и мужчин – левых темпорально-париетальных зон), эти различия усиливаются по мере взросления. При этом подчеркивается, что особенности активации головного мозга не влияют на успешность решения задач. (Bell, et al., 2006; Rubia, et al., 2010; Rubia, et al., 2006; Christakou, et al., 2009).

Таким образом, реакция на интеллектуальную нагрузку может значительно отличаться у взрослых испытуемых в зависимости от пола, возраста, индивидуальных особенностей, характера и успешности решения предъявленной задачи. Однако, в большинстве случаев, при успешном решении интеллектуальных задач наблюдается депрессия альфа-активности и возникает бета-ритм. Кроме того, при успешной интеллектуальной деятельности образуются выделенные зоны активации коры, расположение которых может различаться у лиц мужского и женского пола. Эти признаки отражают зрелый тип реакции на интеллектуальную нагрузку.

У подростков отмечаются определенные возрастные особенности реакции на интеллектуальную нагрузку. Согласно данным ряда исследователей, у подростков, наряду со зрелой формой реакции активации (в виде

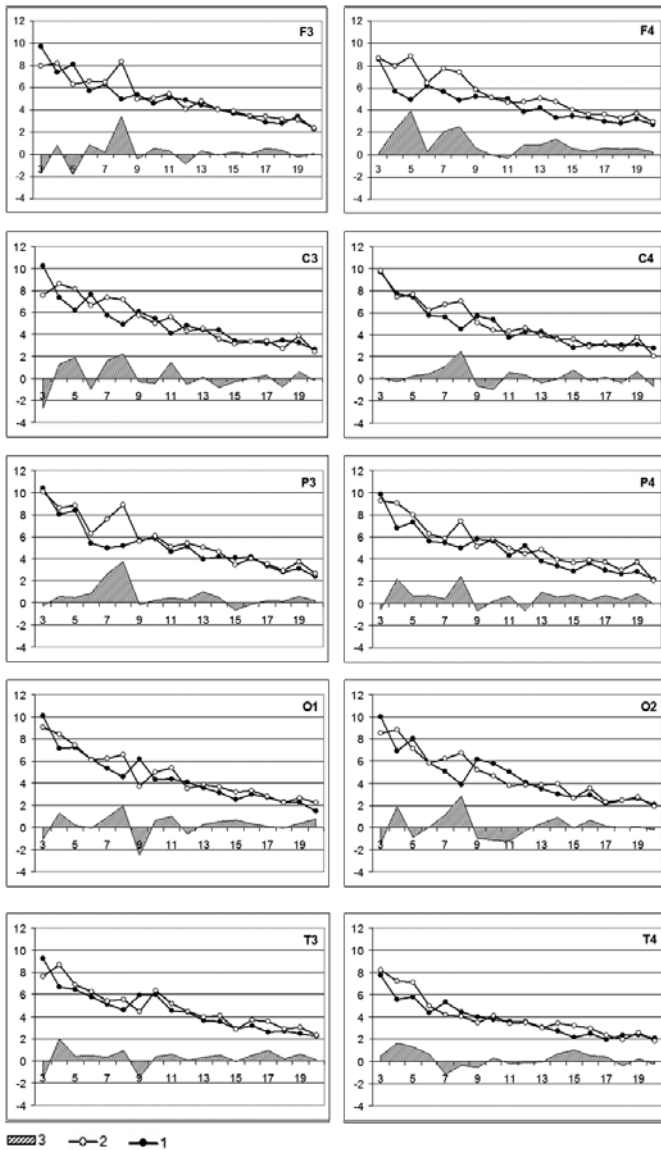


Рис. 5. Сравнение частотных спектров ЭЭГ по отведениям в покое и при решении задач на пространственное вращение у мальчиков 12 лет. 1 – в покое; 2 – интеллектуальная нагрузка; 3 – разница нагрузка–покой.

блокады альфа-ритма) может наблюдаться парадоксальная реакция – не депрессия, а экзальтация альфа-ритма. Также для подростков характерен тип активации, который сопровождается ростом представленности тета-, альфа2- и бета-колебаний. Отмечается менее дифференцированное вовлечение структур неокортекса в организацию деятельности и разнообразие реакций на предъявление когнитивной нагрузки даже у одного испытуемого (Аракелов, Фефилов, 2003; Физиология подростка, 1988). Особо подчеркивается гетерохронность развития гностических функций (Гальперина, и др., 2010; Физиология подростка, 1988).

Обнаруживаются различия реакции активации у девочек и мальчиков и более раннее достижение зрелости головного мозга у девушек, при этом подчеркивается, что головной мозг лиц женского и мужского пола может использовать несколько различные стратегии для достижения сходных результатов. (Lenroot, Giedd, 2010).

Таким образом, наиболее характерной чертой, отличающей реакцию активации подростков от зрелого типа активации является появление на ЭЭГ медленноволновой составляющей в ответ на предъявление задачи, иногда в сочетании с увеличением мощности бета- или альфа2-диапазонов. Для подростков также характерно наличие половых различий реакции активации.

Из рис. 1–5 видно, что наиболее характерной реакцией наших испытуемых на предъявление интеллектуальной нагрузки является повышение мощности тета- и бета- диапазонов, чаще сопровождающееся снижением мощности альфа2-диапазона. Это характерно и для мальчиков, и для девочек и более четко выражено у 13-летних школьников. Также в некото-

рых случаях наблюдается зрелый тип активации, состоящий в депрессии альфа-ритма. Картина реакции ЭЭГ на когнитивную нагрузку соответствует данным других авторов об особенностях реакции активации подростков (Аракелов, Фефилов, 2003; Физиология подростка, 1988).

У наших испытуемых обнаруживается различие реакции активации при предъявлении задач разного типа. Подобные различия отмечаются и другими авторами и, в том числе, для взрослых людей (Нейродинамика мозга..., 1974, Rocha et al, 2005).

Можно видеть, что к 13 годам картина пространственной организации изменений ЭЭГ в ответ на предъявление задачи принимает формы, более близкие к соответствующим изменениям этой картины, характерной для взрослых людей. У девочек это более заметно во фронто-окципитальном направлении, а у мальчиков усиливается межполушарная асимметрия и начинает формироваться перекрестный характер активации. Тем не менее, сохраняется подростковый тип активации с повышением медленноволновой части спектра при решении задач, описанный и другими авторами (Аракелов, Фефилов, 2003; Физиология подростка, 1988).

При этом у девочек предъявление вербально-логических задач вызывает более значительную депрессию альфа-ритма в правых фронтальном и височном отведениях. Это соответствует данным о том, что у лиц женского пола при решении задач активизируются в большей степени правые фронто-стриато-темпоральные зоны.

У мальчиков альфа-активность снижается в левых фронтальных и правых затылочных отведениях, это соответствует данным других исследователей о том, что при успешном решении задач образуется «дистантно-диагональное» распределение зон активации, усиливающееся с возрастом (Звягина, Матигорова, 2007; Павлова, Романенко, 1988). Однако не вполне соответствует данным о том, что при когнитивной нагрузке лица мужского пола демонстрируют активацию левых темпорально-париетальных зон (Rubia et al., 2010; Rubia et al., 2006). Такое несоответствие можно объяснить гетерохронностью созревания гностических функций, отмечаемое и другими авторами (Гальперина, и др., 2010). Либо различием в предъявленной задаче и ее субъективной трудности, что также может изменять картину активации коры (Нейродинамика мозга..., 1974, Rocha et al, 2005).

Значительные половые различия реакции ЭЭГ на предъявление когнитивной нагрузки, которые обнаруживаются на нашем материале, также соответствуют данным других авторов, которые отмечают, что активация головного мозга и ее формирование у лиц женского и мужского пола происходит различно при достижении сходных результатов интеллектуальной деятельности и что половые различия усиливаются с возрастом. (Lenroot, Giedd, 2010; Rubia et al., 2010; Rubia et al., 2006).

Интересно, что у девочек 12 лет при решении сложных для них вербально-логических задач увеличивается мощность альфа-диапазона. Возникновение альфа-активности в момент решения задач, по данным некоторых авторов, значительно осложняет и даже делает невозможной интеллектуальную деятельность. (Павлова, Романенко, 1988). Возможно, увеличение мощности альфа-ритма в момент решения вербально-логических задач отражает субъективную сложность вербально-логических задач для наших испытуемых.

Также субъективную сложность задач, вероятно, маркирует появление при предъявлении вербально-логических и пространственных задач (в отличие от арифметических задач) подросткового типа активации у девочек 12 лет с появлением тета- активности.

В целом можно сказать, что картина изменения ЭЭГ при предъявлении интеллектуальной нагрузки наших испытуемых соответствует данным, полученным другими авторами и соответствует возрастным особенностям подростков этого возраста. Это дает нам основания считать, что обследованная выборка детей является вполне представительной для изучения вопросов взаимосвязи особенностей ЭЭГ учащихся и их школьной успешности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелов Г. Г., Фефилов А. В. Изменение узкочастотных ЭЭГ-показателей при арифметическом счете у младших школьников // Психологический журнал, 2003. № 5. С. 81-87.
2. Гальперина Е.И., Цицерошин М.Н., Зайцева Л.Г. Становление нейрофизиологических механизмов стереогностической функции (ЭЭГ-исследование) // Физиол. человека, 2010. Т. 36, № 1. С. 18-31.
3. Горев А.С. Влияние произвольной регуляции функционального состояния на организацию корковых процессов при мнестической деятельности у школьников 9-10 лет // Физиол. человека, 2007. Т. 33, № 2. С. 35-41.
4. Егорова И.С. Электроэнцефалография. Москва: «Медицина», 1973. 296 с.

5. Звягина Н.В., Матигорова И.В. Возрастная реорганизация биоэлектрической активности мозга в процессе зрительного восприятия // Вестн. Помор. ун-та. Сер. Физиол. и психол.-пед. н., 2007. № 1. С. 36-43.
6. Нейродинамика мозга при оптико-гностической деятельности / под ред. Е.А. Жирмунской, Э.С. Бейн. М.: «Медицина», 1974. 159 с.
7. Онищенко А.В., Мосягин И.Г. Волновая активность головного мозга у военных моряков в различных условиях профессиональной деятельности // Экология человека, 2008. №8. С. 49-53.
8. Павлова Л.П., Романенко А.Ф. Системный подход к психофизиологическому исследованию мозга человека. Л.: «Наука», 1988. 213с.
9. Прахин Е.И. Грицинская В.Л. Характеристика методов оценки физического развития детей // Педиатрия, 2004. № 2. С. 60-62.
10. Умрюхин Е.А., Коробейникова И.И., Каратыгин Н.А. Успешность выполнения тестовых заданий студентами с различными спектральными характеристиками  $\alpha$ -ритма фоновой электроэнцефалограммы // Физиол. человека, 2009. Т. 35, № 5. С. 33-39.
11. Физиология подростка / Под. ред. Фарбер Д.А. М.: Педагогика, 1988. 208 с.
12. Bell EC, Willson MC, Wilman AH, Dave S, Silverstone PH. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks // Neuroimage, 2006. 30(2). P. 529-538.
13. Christakou A, Halari R, Smith AB, Ifkovits E, Brammer M, Rubia K. Sex-dependent age modulation of frontostriatal and temporo-parietal activation during cognitive control // Neuroimage, 2009. 48(1). P. 223-236.
14. Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain // Brain Cogn., 2010. 72(1). P. 46-55.
15. Rocha, F.T, Rocha, A.F., Massad, E., Menezes, R. Brain mappings of the arithmetic processing in children and adults // Cognitive Brain Research, 2005. V. 22, № 3. P. 359-372.
16. Rubia K, Hyde Z, Halari R, Giampietro V, Smith A. Effects of age and sex on developmental neural networks of visual-spatial attention allocation // Neuroimage, 2010. 51(2). P. 817-827.
17. Rubia K, Smith AB, Woolley J, Nosarti C, Heyman I, Taylor E, Brammer M. Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control // Hum Brain Mapp., 2006. 27(12). P. 973-993.

*Gileva O.B.*

## ELECTROENCEPHALOGRAM INDICATORS UNDER THE COGNITIVE LOADING AT PUPILS OF 12-13 YEARS OF YEKATERINBURG

**Abstract.** Results of studying of indicators EEG under three types of cognitive tests at practically healthy pupils of 12-13 years age of Yekaterinburg are presented. The changes of EEG reaction are differs depending on age of pupils and type of the shown problem. It is shown, that EEG characteristics under cognitive loadings of Yekaterinburg pupils correspond to age norms. Possibilities of use EEG in an estimation of psychophysiological development of pupils are discussed.

**Key words:** pupils; development psychophysiology; electroencephalogram.

Авторская справка

Гилева Ольга Борисовна

Уральский государственный университет путей сообщения, Россия, Екатеринбург

Россия, 620146, Екатеринбург, ул. Расковой, д. 52

e-mail: ogileva@narod.ru

Author

Gileva Olga B.

The Ural State University of Railway Transport, Russia, Yekaterinburg

Russia, 620146, Yekaterinburg, Raskovoj st., 52

e-mail: ogileva@narod.ru

Вахлова И.В., Бердышева О.И., Каминская Л.А.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НАРУШЕНИИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В статье представлены современные данные об онтогенетических особенностях липидного обмена, данные научных исследований, связанных с изучением обмена свободных жирных кислот и их роли в формировании инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии у детей, страдающих ожирением.

**Ключевые слова:** свободные жирные кислоты, инсулинорезистентность, ожирение, липидный обмен, дети.

Патология углеводного и липидного обмена находится под пристальным вниманием детских эндокринологов и педиатров. За последние 20 лет распространенность ожирения у детей в развитых странах увеличилась в 2 раза. При этом отмечается высокая частота нарушений углеводного и липидного обмена, артериальной гипертензии. Проводимые в разных странах исследования позволяют предполагать, что до 10% детей могут иметь клинически ожирение, а немалое число подростков, имеющих избыточную массу, сохраняют её и во взрослом возрасте [1, 28]. По оценкам экспертов в 2010 г. число детей с избыточной массой тела в мире превышает 42 млн. Около 35 млн. из них живут в развивающихся странах [10, 28].

Увеличение массы тела в детском возрасте создает риск формирования ожирения в последующие годы жизни и возникновение тяжелых нарушений биохимических и физиологических показателей, объединенных единым понятием «метаболический синдром». Метаболический синдром (МС) характеризуется наличием у одного больного нарушения углеводного обмена, который выражается тканевой инсулинорезистентностью (ИР), гиперинсулинемией (ГИ), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ); изменения липидного обмена, которое проявляется в дислипидемии и гиперлипидемии; возникновение гиперурикемии, абдоминального ожирения (АО), первичной артериальной гипертензии (АГ). В развитии МС наиболее вероятной является следующая последовательность метаболических нарушений: во-первых, процесс начинается с АО с формированием инсулинорезистентности; во-вторых, возникает группа нарушений, которая включает в себя гиперинсулинемию, гипертриглицеридемию, гипопальхолеsterинемию; в третьих - формирование сахарного диабета 2 типа (СД 2).

Значительно разнятся сведения о распространенности метаболического синдрома среди детей с ожирением – от 16 до 62 %. Недостаточно изучена у детей частота встречаемости ИР, играющая, по современным представлениям, ключевую роль в развитии МС. Протоколом Международного Консенсуса по детскому ожирению рекомендовано раннее вмешательство, включающее диетотерапию и коррекцию пищевого поведения с целью предупреждения развития осложненного ожирения. Однако до настоящего времени отсутствует целенаправленное выявление ожирения, оно поздно диагностируется специалистами. На врачебный прием поступают лишь 5,5 % детей с ожирением I степени, тогда как среди всех тучных детей они составляют не менее 65% [24]. Патогенетические аспекты формирования ожирения у детей остаются малоизученными.

Изучение биологами, химиками, медиками свойств и метаболических функций жировой ткани и ее основных клеток-адипоцитов, онтогенетических аспектов липидного обмена в организме человека непрерывно обогащает клиническую медицину новыми и часто неожиданными фактами. В последние годы всё больше уделяется внимания изучению метаболизма свободных жирных кислот как одного из предикторов формирования дислипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

### Общие представления о метаболизме жировой ткани

Классические представления о составе, химических свойствах липидов сложились давно. Липиды – это большая, неоднородная по составу и строению группа природных веществ, которые обладают сходными физико-химическими свойствами, плохо растворимы в водной фазе (гидрофобны), хорошо – в липидной фазе и неполярных органических растворителях (липофильны). Большинство из них являются поверхностно-активными веществами, обладают «амфифильными» – двойственными в

отношении растворимости – свойствами. Строгая классификация липидов представляет определенные трудности из-за их разнородного состава. До настоящего времени липиды организма казались хорошо изученными, состав и строение их описан в учебниках и руководствах по биохимии и клинической лабораторной диагностике [11, 16, 18, 23], но в последние годы появилось много новых данных, существенно расширяющих наши знания и представления о функциях липидов в организме [2].

Жировая ткань имеет свои метаболические особенности. Существуют два типа жировой ткани – бурая и белая, они отличаются по своим основным характеристикам, микроскопическим и метаболическим особенностям, от их соотношения во многом зависит способность организма сохранять постоянно массу тела. У детей соотношение площади поверхности тела к массе значительно больше, чем у взрослых, им необходимы дополнительные механизмы теплопродукции, особенно у новорожденных, где бурый жир играет важную роль [16]. Основная метаболическая роль белой жировой ткани заключается в контроле процесса запасаания жиров в форме триацилглицеридов и высвобождения жира в виде незатерифицированных жирных кислот. До определённого времени жировую ткань описывали как метаболически инертную. В настоящее время открыто большое число ферментов белой жировой ткани - липопротеиновая липаза (ЛПЛ), гормончувствительная липаза. Выделяемые адипоцитами СЖК играют важную роль в интеграции обмена веществ на уровне организма [7]. В адипоцитах происходят все основные метаболические процессы: синтез и распад гликогена, циклы синтеза и окисления жирных кислот, Эмбдена–Мейерхофа, Кребса, пентозофосфатный. Биосинтез белков не ограничивается воспроизводством собственных ферментов. Жировая ткань синтезирует биологически активные метаболиты, которые по своей сути являются гормонами и регуляторами: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухолей –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий ростовой фактор В, ангиотензиноген. Особую роль играет ароматизация половых гормонов и превращение их в эстрогены. Кроме того, жировая ткань наряду с другими тканями-мишенями является инсулин-зависимым органом. Инсулин снижает высвобождение СЖК и глицерина в кровоток, обеспечивает утилизацию глюкозы по пентозофосфатному пути, липогенез. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ 3-адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность  $\alpha$ 2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую чувствительность к антилипидолитическому действию инсулина, особенно в постпрандиальный период [14]. Механизм поглощения хиломикронных (ХМ) и липопротеидов очень низкой плотности адипоцитами позволяет понять путь повышения свободных жирных кислот в крови.

Традиционно для диагностики состояния липидного обмена определяют следующие показатели: общие липиды, триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ), свободные жирные кислоты (СЖК), в другом обозначении незатерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), холестерин общий (ХО), холестерин свободный (ХС), холестерин этерифицированный (ХЭ) апопротеины, липопротеины – очень низкой, низкой и высокой плотности (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), коэффициенты атерогенности [15, 20].

### Онтогенетические особенности липидного обмена

Липидный спектр крови имеет свои онтогенетические особенности. Концентрация общего холестерина (ОХС) в крови новорожденного ребенка составляет 1,91–2,12 ммоль/л, затем достаточно резко увеличивается в течение нескольких месяцев жизни, примерно удваиваясь к одному году. В дальнейшем на протяжении первого десятилетия наблюдается постепенное увеличение уровня ОХС и его фракций (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП). Их концентрация при этом не подвержена резким выраженным изменениям, и липидный обмен в данном возрасте в целом характеризуется стабильностью. Это связано с накоплением и депонированием в организме ребенка ХС, необходимого для синтеза половых гормонов, участвующих в процессах роста и дифференцировки тканей перед периодом полового



созревания [19]. Возрастные изменения концентрации ХС-ЛПНП повторяют динамику уровня ОХС, так как именно ЛПНП осуществляют основной транспорт ХС в крови. Необходимо отметить, что наряду со снижением абсолютных уровней атерогенных фракций ХС крови липидный обмен и система его регуляции в пубертатный период наиболее лабильны и подвержены воздействию эндогенных и экзогенных неблагоприятных факторов. При этом постепенное увеличение концентрации ОХС и ХС-ЛПНП крови становится более выраженным у мальчиков [19]. В 10-11 лет начинается формирование «взрослого» липидного спектра крови, что обуславливает интерес к изучению его показателей в данный период и их взаимосвязей с различными факторами риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Именно в периоде раннего и позднего пубертата, когда компенсаторные и адаптационные возможности организма напряжены, наиболее высока эффективность профилактических мер по предупреждению нарушений липидного обмена.

#### **Обмен свободных жирных кислот в организме**

Традиционно считается, что в нарушении липидного обмена в сторону липогенеза или липолиза первоосновой является изменение уровня глюкозы в крови. Главная регуляторная роль во взаимоотношениях углеводов и липидов в цикле Рендла отводилась только инсулину [11]. Суть цикла Рендла: конкуренция глюкозы и жирных кислот за их использование в качестве энергетических субстратов. Постулат цикла Рендла гласит: в нормальных физиологических условиях в крови не может быть высокой концентрации двух энергетических субстратов. В последнее время появились исследования, которые выявляют непосредственное влияние липидного обмена на состояние углеводного. Это касается механизмов развития гипергликемии, инсулинорезистентности тканей, толерантности к глюкозе, и главная роль в развитии вышеперечисленных патологических изменений отводится свободным жирным кислотам [9].

В организме человека встречается около 20 высших насыщенных и ненасыщенных карбоновых кислот, содержащих от 12 до 24 и более атомов углерода. С позиций возможности синтеза в организме все ненасыщенные кислоты подразделяют на заменимые и незаменимые, последние в организме не синтезируются. Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты в составе триглицеридов являются запасными веществами жировой ткани и организма и главным источником метаболической энергии. Они служат субстратами для синтеза ФЛ фосфолипидных структур ЛП и клеточных мембран, необходимы для этерификации свободного холестерина. Арахидоновая кислота – предшественник сигнальных молекул эйкозаноидов, таких как простагландины, тромбоксаны, лейкотриены. Высшие карбоновые кислоты в воде нерастворимы, основная система их транспорта зависит от связывания с альбуминами крови. В условиях нормального кислотно-основного состояния при  $pH = 7,4 \pm 0,05$  они ионизированы, образуют с ионами магния и кальция нерастворимые соли, с ионами натрия и калия – растворимые, которые являются поверхностно-активными веществами, «мылами». Тем не менее, в крови, по сравнению с общим содержанием жирных кислот, в небольшом количестве присутствуют свободные (СЖК), их рассматривают как одну из транспортных форм жирных кислот, это значение не превышает 5% [18]. Свободные жирные кислоты образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани [9]. В плазме крови концентрация СЖК составляет от 0,3–0,9 ммоль/л (0,08–2,0 г/л). Известен профиль плазменных жирных кислот в норме (% от общего количества): олеиновая 26–45, пальмитиновая 20–25, стеариновая 10–14, линолевая 8–16 [20]. На процесс выделения СЖК оказывают колебания уровня гормонов: глюкагона, тироксина, соматотропина, катехоламинов, кортизола, инсулина, циркадные ритмы суток и времени года [9, 18]. После каждого дневного приема пищи уровень СЖК в плазме падает, так как в норме инсулин подавляет липолиз триглицеридов в адипоцитах, в результате которого и образуются СЖК. В ночное время уровень глюкозы снижается, концентрация СЖК в плазме возрастает. Активации липолиза способствует выделение тиреоидных гормонов, пик секреции которых приходится на период 18-22 часа, и соматотропного гормона, который выделяется в ночное время от 0 до 2 часов. К этим нормальным суточным колебаниям уровней СЖК «подстраиваются» почти все другие ткани, в частности, скелетные мышцы, которые «переключаются» с утилизации глюкозы днем на потребление СЖК ночью. Способность скелетных мышц и других тканей подстраивать свой метаболизм к доминирующему в данный момент субстрату принято называть хорошим «метаболическим здоровьем» или «метаболической гибкостью», что связано с нормальной чувствительностью к инсулину [33, 34, 40, 41]. Усиленное окисление жирных кислот создает в митохондриях клеток скелетных мышц и сердца высокую концентрацию Ацил-КоА. Имеющаяся высокая концентрация Ацил-КоА блокирует реакцию превращения пировиноградной кислоты в Ацетил-КоА. Потребление и окисление глюкозы прекращается за счет блокирования пируватде-

гидрогеназного ферментного комплекса в гликолитическом пути обмена (цикл Эмбдена-Мейергофа). При физиологическом голодании, которое сопровождается гипогликемией, этот процесс призван уменьшить потребление глюкозы периферическими тканями. С другой стороны, у людей с высоким уровнем СЖК в крови это является одной из причин возникновения устойчивости к инсулину, или инсулинорезистентности (ИР). ИР – это снижение чувствительности тканей к инсулину которая приводит к хроническим метаболическим изменениям и сопровождается на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией [7].

По данным Васюковой О.В. (2006), жировая ткань является ключевым фактором в развитии и прогрессировании ИР [7]. В физиологических условиях (в норме) инсулин усиливает синтез жирных кислот из глюкозы в гепатоцитах и липоцитах. Под его влиянием активируется весь пальмитоилсинтетазный комплекс, в том числе реакция карбоксилирования ацетил-КоА с последующим образованием малонил-КоА, удлиняющего молекулу СЖК. Мишенью гормона служит фермент ацетил-КоА-карбоксилаза (ацетил – КоА:  $CO_2$  – лигаза КФ 6.4.1.2). Кроме того, инсулин ускоряет транспорт глюкозы в адипоциты и ингибирует основной липолитический фермент клеток жировой ткани – гормонозависимую липазу. Также инсулин стимулирует потребление глюкозы скелетными мышцами и миокардом, подавляет в печени глюконеогенез, формирование ЛПОНП и усиливает активность ЛПЛ. Под действием инсулина активация гликолиза обеспечивает липогенез пластически ( $\alpha$ -глицерофосфат превращается в 3-фосфоглицерол), активация пентозного пути – энергетически: поставкой НАДФН2 для функционирования пальмитоилсинтетазного комплекса [16].

В настоящее время остается невыясненным вопрос, являются ли СЖК первичной причиной в развитии инсулинорезистентности. Ряд авторов считают, что повышение в плазме содержания СЖК может быть следствием ИР и, наоборот, ИР может стать результатом повышенной циркуляции липидов [4]. По данным литературы, механизм влияния СЖК на развитие ИР недостаточно изучен. Большинство исследователей склоняется к тому, что возрастание уровня СЖК действует аналогично гипергликемии, усиливая ИР вследствие снижения транспорта глюкозы и ее фосфорилирования в мышцах [17, 36]. Также имеются данные о роли адипокинов и СЖК в развитии инсулинорезистентности. Однако анализ данных в группах пациентов с различной массой тела выявил, что у лиц с ожирением в развитии ИР может играть роль повышение содержания жирных кислот и лептина, в то время как у пациентов без выраженного ожирения – повышение уровня жирных кислот и снижение адипонектина. Таким образом, можно предположить, что лептин, адипонектин и неэстерифицированные жирные кислоты могут влиять на развитие ИР, однако их вклад зависит от выраженности ожирения [26]. Существует мнение, что может иметь место и патология активного рецепторопосредованного транспорта жирных кислот с преобладанием пассивного поглощения клетками свободных жирных кислот, что является одной из причин формирования инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [22].

#### **Пути образования СЖК**

Образованию СЖК способствуют два взаимнопротивоположных процесса: липолиз и липогенез. Липолиз протекает по двум путям:

1. При гипогликемии активно протекающий метаболический процесс липолиза в жировой ткани, особенно абдоминально висцеральной, обеспечивает поступление большого количества СЖК и цитокинов в кровоток. В норме при избыточном поступлении СЖК в ткани происходит повышение активности ферментов их окисления [22]. Увеличение висцерального жира также обуславливает высокую скорость спонтанного липолиза, в результате которого из адипоцитов высвобождается большое количество СЖК.

2. На любом фоне глюкозы при выделении в кровь катехоламинов (норадреналина, адреналина) и кортизола, которые связываются с  $\beta$ -рецепторами жировой ткани, начинается активный липолиз.

При высоком уровне глюкозы адипоциты настроены на липогенез. Адипоциты захватывают ХМ в абсорбтивный период и ЛПОНП в постабсорбтивный период. Липопротеинлипаза гидролизует триглицериды, СЖК транспортируются в адипоцит, но часть их выделяется в кровоток [18]. Можно предположить, что уже «сытый» в результате предшествующей длительной гиперлипидемии, выделяющий активно лептин, адипоцит снижает захват СЖК, и значительно большая их часть остается в крови. Во всех случаях избыточный поток СЖК попадает в общий кровоток и в печень. В дальнейшем всё будет зависеть от того, в каких именно тканях, не предназначенных для их депонирования, СЖК будут накапливаться. Если в скелетных мышцах - это приведёт к развитию ИР, если в печени – дислипидемии и гепатозу [9, 27].

Развитие инсулинорезистентности при избытке СЖК протекает разными путями. Во-первых, высокие уровни СЖК оказывают прямое токсиче-

ское действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, вызывая «липотоксический эффект» [7, 42]. Это приводит к дисфункции  $\beta$ -клеток, а в дальнейшем к подавлению секреции инсулина и развитию гипергликемии [31, 32]. Параллельно этому процессу повышенный поток СЖК устремляется в печень, повышая эндогенный синтез глюкозы. Это «защитный» процесс от накопления кетоновых тел. При этом часть инсулина поступает в общий кровоток, а часть на фоне дисфункции  $\beta$ -клеток оказывает «глюко-токсическое действие», ещё больше усиливая гипергликемию.

Во вторых, известно, что накопление СЖК в тканях (в частности, скелетные мышцы), не предназначенных для хранения и депонирования СЖК, приводит к возникновению побочных синтезов, так как эти ткани не справляются с окислением избытка СЖК. Как следует из работ Велькова В.В. (2009) происходит накопление метаболитов СЖК в виде интермедиатов, а именно, церамида, диацилглицерола и ТГ [8].

Установлено, что церамид – промежуточное вещество биосинтеза сфингомиелина, который образуется при взаимодействии сфингозина с ацил-КоА. При избытке СЖК повышенные уровни церамида «ошибочно» активируют регуляторный каскад сериновых киназ, и тем самым нарушают путь передачи инсулинового сигнала и, соответственно, транспорт глюкозы [43]. Следовательно, повышается уровень инсулина на периферии из-за низкой чувствительности периферических тканей, приводя к гиперинсулинемии, что, в свою очередь, способствует развитию повышенного аппетита. В то же время, согласно гипотезе теории Рэндла СЖК конкурируют с глюкозой в цикле «глюкоза-жирные кислоты», препятствуют потреблению глюкозы миоцитами, что сопровождается развитием гипергликемии и усилению периферической ИР [3, 12, 21, 35, 43]. Избыточное накопление ТГ в гепатоцитах и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы приводит к «глюколипотоксичности» со всеми последствиями этих феноменов.

В третьих, в условиях избытка СЖК нарушается обмен липидов и развивается дислипидемия. С одной стороны, большое количество СЖК, попадая в печень, способствует нарушению связывания инсулина гепатоцитами и его деградации и развитию ИР на уровне печени (печеночная ИР). Учитывая, что высокие уровни СЖК приводят к снижению печеночного клиренса инсулина, в связи с этим развивается системная гиперинсулинемия, которая ещё больше способствует развитию периферической инсулинорезистентности. Одновременно вследствие усиления глюконеогенеза в печени, снижения гликогенеза и угнетения окисления глюкозы по пентозофосфатному пути, развивается гипергликемия, которая также сопровождается системной гиперинсулинемией. С другой стороны, в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в печени усиливается синтез триглицеридов и возрастает секреция ЛПОНП и аполипопротеина - В, снижается активность липопротеидлипазы, что влечёт за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе ремнантных хиломикрон. Повышается активность печёночной липазы и ускоряется гидролиз обогащённых триглицеридами ЛПВП и ЛПНП; образуются модифицированные ЛПНП (мелкие плотные частицы ЛПНП) и снижается уровень холестерина ЛПВП, особенно кардиопротекторной субфракции холестерина ЛПВП2. Сочетание повышенного синтеза и замедления элиминации ЛПОНП приводит к увеличению концентрации липопротеидов, обогащённых триглицеридами, особенно в постпрандиальный период. Ускоряется обмен липидов с помощью CETP (белок-переносчик холестерина эфилов) между ЛПОНП и ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. Происходит обогащение холестерином, триглицеридами ЛПВП и обеднение эфирами холестерина. Высокий уровень инсулина и триглицеридов способствует снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови [5]. Все эти нарушения приводят к развитию атерогенной дислипидемии, которая характеризуется гипертриглицеридемией, повышенным уровнем холестерина ЛПНП, снижением концентрации холестерина ЛПВП, повышением уровня апо - В, увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем СЖК в плазме и выраженным повышением липопротеидов, богатых триглицеридами, в постпрандиальный период [13, 25]. На фоне гипергликемии увеличивается доля неферментативных реакций гликозилирования, которые повреждают не только белки сосудов, почечного фильтра и канальцев, но и апопротеины липидных фракций, снижая их усвоение тканями и усиливая дислипидотеинемиию.

Кроме того, в ряде работ было показано, что повышенный уровень СЖК вызывает в митохондриях макрососудистых эндотелиальных клеток сверхсинтез активных форм кислорода, что ведет к окислению ЛПНП и к модификации ЛПВП. Это, в свою очередь, индуцирует воспалительный процесс в стенках сосудов и ведет к образованию и накоплению холестерина в бляшек и к развитию ишемии и тем патологическим феноменам, которые, по мнению ведущих специалистов и исследователей, определяют клинико-лабораторный комплекс МС – атеросклероз, арте-

риальную гипертензию, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа [30, 37].

Charles V.A. с соавт. (2007) в проспективном исследовании обнаружили, что у большинства людей развилась нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), которой предшествовали повышенные уровни СЖК. В связи с этим авторы полагают, что повышенные уровни СЖК – это предикторы развития НТГ, независимые от инсулинорезистентности или от нарушений секреции глюкозы [29]. Pankow J.S. и соавт (2004) также показали, что повышенный уровень СЖК – это предвестник прогрессирования НТГ в сахарный диабет [38, 39].

#### Выводы

Научные исследования, связанные с обменом свободных жирных кислот, вносят определённый вклад в знания о механизмах развития нарушений липидного и углеводного обмена у детей с ожирением. Это имеет важное научно-практическое значение, предполагающее разработку диагностических и профилактических программ, направленных на своевременное выявление и профилактику развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и, в целом, метаболического синдрома у детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.П. Ожирение в детском возрасте / А.П. Аверьянов, И.В. Болотова, С.А. Зотова // Лечащий врач. - М., 2010. - №2. - С.13-15.
2. Акимов М.Г. Липиды и рак: Очерки липидологии онкологического процесса / М.Г. Акимов, В.В. Безуглов, М.Ю. Бобров, А.Т. Варфоломеева [и др.]. Изд-во прайм-Евразнак, Харвест. - 2009. - 352 с.
3. Алмазов В.А. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности / В.А. Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, Е.И. Красильникова // Терапевтический архив - 1999. - №10. - С. 15-22.
4. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и её значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. - 2002. - №1 (14). - С. 12-22.
5. Буеверова Е.Л. Атерогенная дислипидемия и печень / Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. - 2008, №1, Т. XIII, С. 17-23.
6. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. - 2004; №1. - С.10 -16.
7. Васюкова О.Ю. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: дис... канд. мед. наук: 14.00.03 / Васюкова Ольга Владимировна – М.: 2006. – 132 с.
8. Вельков В.В. Мёрткая петля свободных жирных кислот / В.В. Вельков // Химия и жизнь, 2009, №2. - С. 46-49.
9. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – новый маркёр инсулинорезистентности и ишемии / В.В. Вельков // Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. № 4. - С.120-122.
10. ВОЗ. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Избыточный вес и ожирение среди детей // Мир медицины. - Питер. - 2001. - №3-4. - С. 28.
11. Генри М. Ожирение и нарушения липидного обмена / М.Генри, Кроненберг, Шломо Мелмед и [др.]. // Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 264 с.
12. Дедов И.И. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения / И.И. Дедов, С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм–2004, №2. -С. 19-24.
13. Джанашия П.Х. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение / П.Х. Джанашия, В.А. Назоренко, С.А. Николенко // М., РГМУ, 2004.
14. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность / Т.Ю. Демидова Архив. Трудный пациент. - №7. – 2006.
15. Елисеева Ю.Ю. Анализы / Полный справочник под ред. Ю.Ю.Елисеева. М.: Эксмо., 2008. - 768с.
16. Зайчик А.Ш. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения): учебник для студентов медицинских вузов, 3-е изд., доп. и исп. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Спб.: ЭЛБИ – СПб., 2007. – 768 с.
17. Кендыш И.Н. Регуляция углеводного обмена / И.Н. Кендыш // Москва: Издательство: Медицина.-1985.-272 с.
18. Климов А.Н. Обмен липидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. - СПб: Питер Ком, 1999. - 512 с.
19. Лебедев А.В. Нарушения липидного спектра крови в детском и подростковом возрасте / А.В. Лебедев. - Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2006. – 76 с.
20. Лифшиц В.М. Биохимические анализы в клинике / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова // Справочник – М. - «Триада-Х», - 2006. -216 с.
21. Мамедов М.Н. Связь абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская,

Р.Г. Оганов // Кардиология.-1999. - №9. – С. 13-21.

22. Новгородцева Т.П. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, М.В. Антоноук, Н.В. Жукова // Клиническая медицина, №5, 2009. – С. 33-36.

23. Оганов Р.Г. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей / Р.Г. Оганов. – М.: ГЕОТАР-Медиа. 2009. - 160 с.

24. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений. Аверьянов А.П., ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Россия 4(22) 2009 / Лекция для врачей /Lecture for Physicians/ <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-9480/article-9506/> Электронный ресурс.

25. Российские рекомендации разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики лечения атеросклероза. М., 2004.

26. Таянский Д.А. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности / Д.А. Таянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко // Проблемы эндокринологии. - 2009. Т. 55. № 3. С. 13 - 17.

27. Aras O. Targeting ischemic memory / O. Aras, V. Dilsizian // Current Opinion in Biotechnology. 2007, 18: 46-51.

28. Branca F. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии её решения / F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein // ВОЗ, 2009. – 408 с.

29. Charles M. et al. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris prospective Study // Diabetologia. 1997. 40(9): 1101–1106.

30. Chinen I. Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty-acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats / I. Chinen, M. Shimabukuro, K. Yamakawa et al. // Endocrinology. 2007; 148 (1):160-165.

31. Haber E.P. New insights into fatty acid modulation of pancreatic beta-cell function / E.P. Haber, J. Procopio, C.R. Carvalho et al. // Int. Rev. Cytol. 2006; 248:1- 41.

32. Joseph J.W. Free fatty acid-induced beta-cell defects are dependent on uncoupling protein 2 expression / J.W. Joseph, V. Koshkin, M.C. Saleh et al. // J. Biol. Chem. 2004; 279(49): 51049–51056.

33. Kattermann R. Lipid - und Lipoproteinstoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM: Textbook Clinical Chemistry and Pathobiochemistry: Schattauer, 1987. P. 223-65.

34. Kelley D.E. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination / D.E. Kelley, L.J. Mandarino // Diabetes. 2000; 49(5): 677–683.

35. Louise S.C. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents / S.C. Louise, J.B. Wendy // Diabetes Care.-2005. Vol. 27. - P. 413-419.

36. Mouraux T. Le poids de l'obésité dans le (pre) diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher? / T. Mouraux, H. Dorchy // Archives de pédiatrie 12 (2005) P. 1779-1784.

37. Oprescu A.I. Free fatty acid-induced reduction in glucose-stimulated insulin secretion: evidence for a role of oxidative stress in vitro and in vivo / A.I. Oprescu, G. Bikopoulos, A. Naassan et al. // Diabetes. 2007; 56 (12):2927-

2937.

38. Pankow J.S. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study / J.S. Pankow et al // Diabetes Care. 2004. 27(1): 77–82.

39. Paolisso G. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM / G. Paolisso, P.A. Tataranni, J.E. Foley et al. E. // Diabetologia. 1995; 38(10): 1213–1217.

40. Pilz S. Free Fatty Acids Are Independently Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Subjects with Coronary Artery Disease / S. Pilz, H. Scharnagl, B. Tiran B et al. // J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2542–7.

41. Smith and Wilson. Free Fatty Acids and Atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2506–8.

42. Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications / R.H. Unger // Diabetes 1995, 44: 863-870.

43. Zierath J.R. The path to insulin resistance: paved with ceramides? / J.R. Zierath // Cell Metab. 2007; 5 (3):161-163.

*Vahlova I.V., Berdysheva O.I., Kaminskaya L.A.*

## MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF FREE FATTY ACIDS VIOLATION METABOLISM OF OBESITY IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

**Abstract.** The article presents current data on the ontogenetic features of lipid metabolism, research data related to the study of exchange of free fatty acids and their role in insulin resistance and atherogenic dyslipidemia in obese of children.

**Key words:** free fatty acids, insulin resistance, obesity, carbohydrate and lipid metabolism, children.

Авторская справка

Вахлова Ирина Вениаминовна

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России профессор, д.м.н., зав. кафедрой детских болезней педиатрического факультета, г. Екатеринбург

Бердышева Оксана Ивановна, e-mail: berdysheva-oksana@mail.ru

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, врач – педиатр, аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, г. Екатеринбург

Каминская Людмила Александровна

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, к.х.н., доцент кафедры биохимии, г. Екатеринбург

620077, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Юмашева 16., кв. 83

Authors

Vahlova Irina V.

USMA, Yekaterinburg, professor, Diseases of childhood department

Berdysheva Oksana I.

USMA, Yekaterinburg, physician-pediatrician, Diseases of childhood department

Kaminskaya Ludmila A.

USMA, Yekaterinburg, professor, Department of Biochemistry,

620077, Russia, Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, 16, Yumasheva Street - 83

УДК 618.31

*Коротовских Л.И.*

## ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ КАК ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ (обзор литературы)

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В обзоре изложены представления о внематочной беременности как о проблеме современной гинекологии, освещены такие общемедицинские аспекты внематочной беременности, как частота, структура и значение для организма женщины. Описаны факторы риска, клиника и диагностика внематочной беременности в современных условиях. Определена роль лапароскопии при хирургическом лечении женщин с внематочной беременностью.

**Ключевые слова:** внематочная беременность, лапароскопия, хирургическое лечение.

Охрана репродуктивного здоровья населения России была объявле-

на руководством страны важнейшей государственной задачей и стала одной из приоритетных составляющих Национального проекта «Здоровье» [1, 2, 16, 32].

### Общемедицинские аспекты внематочной беременности (частота, структура и значение для организма женщины)

По данным статистики, в России по поводу острых гинекологических заболеваний в год проводится около 450 тысяч операций – 100–110 тысяч полостных и 300–340 «малых» гинекологических операций, после которых нарушения репродуктивной функции встречаются в 30–40% случаев. При этом ежегодно умирают 120–150 женщин репродуктивного возраста (внематочная беременность (ВБ), септические осложнения

после аборта и осложнения анестезии) [2, 8, 32, 43].

Современные отечественные и зарубежные авторы, проводя научный анализ уровня и структуры гинекологической заболеваемости, отмечают, что ВБ составляет 47% из числа полостных операций на женских половых органах среди неотложной гинекологической патологии. [20, 43]

Впервые описал ВБ арабский врач Albucahis (936-1013). В течение многих веков этот вид патологии считался смертельным почти во всех случаях [1, 18].

В начале XX века развитие медицины (внедрение в практику анестезии, антибиотиков и переливания крови) значительно снизило материнскую смертность [22]. Несмотря на современные успехи ранней диагностики и лечения ВБ, эта патология по-прежнему представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как наблюдается в популяции 7,4–19,7 случаев на 1000 беременностей. Частота ВБ продолжает возрастать, за последние 30 лет отмечено ее увеличение с 0,5 до 1–2%. В России ежегодно диагностируется до 45 тыс. случаев ВБ. Среди причин материнской смертности в нашей стране ВБ занимает 4-ое место, уступая абортam, кровотечениям при беременности и в родах и гестозу, и составляет в среднем 10,2%. За последние 10 лет от этой патологии умерли 243 женщины. [10, 20, 43]. Благодаря современным высокотехнологичным методам диагностики и терапии ВБ, появилась возможность проведения органосохраняющего лечения у женщин с нереализованной репродуктивной функцией [3].

Ряд отечественных и зарубежных ученых считают, что ВБ является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, и ее частота колеблется от 1 до 6% среди гинекологических больных, поступивших в стационар. Она не только таит в себе явную и непосредственную опасность для жизни больной, связанную с массивным внутрибрюшным кровотечением и геморрагическим шоком, но чревата и неблагоприятными отдаленными последствиями: образованием спаечного процесса в малом тазу, высоким риском развития повторной эктопической беременности, развитием вторичного бесплодия [20, 25].

Увеличение частоты возникновения ВБ за последние 30 лет обусловлено рядом объективных факторов. К ним относятся, в первую очередь, своеобразная эпидемия заболеваний, передаваемых половым путем, рост частоты воспалительных заболеваний женских половых органов и наружного генитального эндометриоза. Большое количество оперативных вмешательств на придатках матки и появление новых технологий ЭКО также отразились на увеличении количества ВБ. Отмечена отчетливая тенденция к увеличению случаев ВБ более чем в 2 раза по сравнению с данными исследований 70-х годов и нередко с атипичным клиническим течением [1, 5, 16, 26, 29].

Внематочная или эктопическая беременность – это общий термин, характеризующий любую беременность, развивающуюся после имплантации бластоцисты в любом другом месте, кроме эндометриальной выстилки матки. Эту патологию в русскоязычной литературе принято называть ВБ, а в англоязычной литературе – эктопической, что является синонимами [1, 8, 10].

Л.В. Адамьян с соавторами считает, что существует 6 анатомических структур, где может развиваться ВБ: маточная труба, яичник, клетчатка в пространстве между передним и задним листками широкой связки, брюшная полость, шейка матки, рудиментарный рог [1, 2, 1].

До недавних пор считалось, что ВБ любой локализации является абсолютным показанием к оперативному вмешательству, при котором, как правило, производят чревосечение с удалением маточной трубы [9, 24, 36].

Удаление даже одной маточной трубы в 70–80% случаев обуславливает развитие вторичного бесплодия, эндокринных расстройств, повышает риск возникновения ВБ в оставшейся маточной трубе, а также ведет к развитию послеоперационного спаечного процесса [8, 34, 35, 44, 48].

С появлением новых методов диагностики повышается вероятность выявления внематочной беременности в ранние сроки [19]. Это позволяет более широко применять консервативные методы лечения. При наличии прогрессирующей внематочной беременности небольшого срока успешно применяется метотрексат. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты. Данный препарат блокирует метаболизм тканей, обладающих высоким уровнем обмена, к числу которых относятся и трофобласт.

Лечение метотрексатом применяют также при таком осложнении как персистенция трофобласта после органосохраняющих методов оперативного лечения внематочной беременности [8, 9, 10, 29 38] под строгим динамическим контролем уровня ХГЧ и УЗИ в условиях стационара, чтобы в любой момент по соответствующим показаниям можно было провести хирургическое лечение. Последнее время в литературе появились данные о применении препаратов антипрогестеронового действия (мифегин, мифепристон) с целью медикаментозного лечения внематоч-

ной беременности.

#### **Факторы риска, клиника и диагностика внематочной беременности**

Учитывая первостепенную важность вопросов, связанных с причинами, которые могут привести к развитию трубной беременности (ТБ), в последние годы учеными активно проводятся научные исследования в этой области. Основными из них являются инфекции органов малого таза. Хронический сальпингит – частая находка (30–50%) при эктопической беременности. Часто ВБ возникает у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, причём частота воспалительного фактора как причины ВБ варьирует в пределах 14–70% [8, 9, 10, 16].

Острый сальпингит в анамнезе увеличивает риск ВБ в 4–6 раз. Важными моментами в этом случае являются количество эпизодов заболевания, возбудитель и начало лечения сальпингита. Хламидийный сальпингит чаще остаётся незамеченным или поздно диагностируется, а проводимое лечение оказывается недостаточно эффективным или назначается с опозданием [38, 42].

Частой причиной ВБ является сужение маточной трубы за счет врожденных дефектов маточной трубы, таких как дивертикулы и карманы; доброкачественные опухоли или кисты трубы; миомы матки в области трубного угла, эндометриоз труб; околотрубные спайки, возникающие вторично при аппендиците или после операций на органах малого таза и брюшной полости. Важную роль в возникновении ВБ имеют хирургические вмешательства на маточных трубах. Частота эктопической беременности выше после пластических операций на маточных трубах по поводу воспалительных заболеваний или восстановления их проходности [1, 8, 9, 10, 38].

Ещё одной причиной ВБ может быть миграция оплодотворенной яйцеклетки. У большинства женщин жёлтое тело обнаруживают в яичнике на стороне, противоположной локализации эктопической беременности [25, 36, 44, 48]. При внешней миграции (например, из правого яичника в левую маточную трубу через брюшную полость или наоборот) бластоциста успевает настолько увеличиться, что не проходит через узкий перешеек трубы. Оплодотворенная яйцеклетка может также пройти через матку (внутренняя миграция) и попасть в противоположную трубу [10, 11].

По мнению исследователей, часто эктопическая беременность возникает при использовании ВМС, половом инфантилизме, эндокринных расстройствах, повышенной активности трофобласта [8, 36, 45, 47, 1].

Мнения ученых совпадают в том, что беременностями, полученными путем вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпорального оплодотворения, пересадки эмбриона в матку (IVF b ET), пересадки гамет в трубу (GIFT), увеличивают количество ВБ [45, 49]. Они отмечают, что перенесенная операция стерилизации, а также курение являются факторами риска развития ВБ [1, 13, 40].

По мнению М.В. Хитрова бесплодие вследствие спаечного процесса в малом тазу, эндометриоз, инфекционные осложнения после родов или абортов, частая смена сексуальных партнеров также являются факторами риска при ВБ [38, 42].

ВБ подобна хамелеону: её клиника может варьировать от незначительной боли внизу живота со скудными кровянистыми выделениями из влагалища до геморрагического шока с гемоперитонеумом. В связи с этим у всех женщин репродуктивного возраста при боли внизу живота на фоне задержки менструации в первую очередь исключают ВБ [8, 9, 10, 18, 22, 1].

По мнению И.С. Сидоровой с соавторами, клиническая картина ВБ такова, что подозрение возникает более чем в 6 раз чаще, чем это имеет место в действительности. Ретроспективный анализ случаев ВБ показывает, что у 90% больных с гистологически подтвержденной этой патологией имелись следующие симптомы: задержка менструации (92%); боли внизу живота разной интенсивности, иррадирующие в прямую кишку или под лопатку (84%); скудные кровянистые выделения из половых путей (63%); опухолевидное образование тестостовой консистенции в области придатков (57%); увеличение размеров матки при гинекологическом осмотре (47%); пастозность заднего свода (42%); болезненность при попытке смещения матки (28%) [10, 18, 22, 23].

У пациенток с прогрессирующей ТБ специфических симптомов не выявлено. В основном характер жалоб бывает обусловлен наличием беременности [7, 9, 34, 36].

Первым симптомом прогрессирующей ТБ является задержка или «необычный» характер очередной менструации (несвоевременное начало, менее продолжительная, более скудная и т.д.). ТБ обычно развивается до срока 3,5–4,5 недель без значительного повреждения стенки маточной трубы. В ряде случаев у пациентки отмечаются небольшие тянущие боли внизу живота, обусловленные растяжением стенки маточной трубы развивающимся плодным яйцом [8, 9, 18, 22, 24, 29, 38].

Клиническая картина прерывания ВБ по типу трубного аборта характеризуется наличием у пациентки признаков беременности и ее прерывания. Симптоматика «стертая», течение заболевания обычно медленное – от нескольких дней до 2–3 месяцев. При трубном аборте, как правило, наблюдаются задержка менструации и схваткообразные боли внизу живота. Приступы боли чаще односторонние, периодические повторяются. У каждой второй больной имеют место скудные темно-кровянистые выделения из половых путей, обусловленные отторжением децидуальной оболочки матки. Для трубного аборта не характерно наличие массивного внутрибрюшного кровотечения и острой анемии. У этих пациенток часто отмечается лабильность показателей артериального давления и пульса при изменении положения тела. Клиническая картина зависит от выраженности кровотечения в брюшную полость и их рецидивов. Внезапное начало заболевания может сопровождать резкая слабость, головокружение, тошнота, потливость, возможна потеря сознания. В связи с выраженным полиморфизмом симптомов имеются определенные трудности дифференциальной диагностики заболевания [3, 6, 7, 8, 11, 18, 22, 24, 26].

У больных с ВБ, осложнившейся разрывом трубы, как правило, имеет место яркая клиническая картина. На фоне полного благополучия внезапно возникает острая боль в виде приступа, иррадиирующая в прямую кишку, правое подреберье и ключицу. При наличии профузного внутрибрюшного кровотечения диагностика не представляет обычно трудности. Во время болевого приступа происходит резкое ухудшение общего состояния пациентки. Имеет место тошнота, рвота, слабость, холодный пот, головокружение, потеря сознания. Степень нарушения гемодинамики находится в зависимости от объема кровопотери. Падение систолического артериального давления ниже 80 мм рт.ст. (геморрагический шок) говорит о наличии острой анемии при отсутствии наружного кровотечения из половых путей. При влагалищном исследовании часто не удается получить информацию о состоянии половых органов из-за выраженной болезненности и наличия гемоперитонеума. При наличии клиники шока нет необходимости производить дополнительные методы исследования с целью уточнения диагноза, т. к. показана экстренная операция. Следует подчеркнуть, что основной причиной материнской смертности при ВБ является разрыв трубы, сопровождающийся массивной кровопотерей, геморрагическим шоком [3, 6, 7, 8, 11, 18, 22, 24, 26].

Данные литературы свидетельствуют, что в процессе диагностики большое значение придается сбору анамнеза. Врач, ведущий диагностический процесс, должен выявить наличие или отсутствие трех факторов: задержку наступления очередной менструации, маточное кровотечение, а также появление болей и их характер. Эти три признака не являются сами по себе патогномичными для внематочной беременности, однако их сочетание должно натолкнуть клинициста на мысль о наличии этой грозной патологии [23, 26].

Наиболее эффективный подход к диагностике ВБ: постоянно помнить о её возможности и быстро переходить к объективным методам ранней диагностики заболевания (количественное определение В-субъединицы хорионического гонадотропина, других сывороточных маркеров и ультразвуковое исследование). При невозможности точно поставить диагноз указанными методами необходимо проведение диагностической лапароскопии (ЛС) [6, 19, 39, 40, 42].

#### **Роль лапароскопического метода при хирургическом лечении женщин с внематочной беременностью**

В нашей стране применяется комплексный подход к лечению внематочной беременности. Он включает в себя операцию, борьбу с кровотечением, геморрагическим шоком и кровопотерей на первом этапе. Следующим этапом является ведение послеоперационного периода и реабилитация репродуктивной функции женщины [2, 4, 6, 9, 18, 24, 26, 35, 37].

Выбор хирургического доступа и характера оперативного вмешательства при ТБ зависит от многих факторов: общего состояния больной, величины кровопотери, выраженности спаечного процесса в малом тазу, размеров и локализации плодного яйца. Однако во всех случаях принципиальная позиция исследователей одна. Лечение нарушенной ВБ должно быть экстренным и хирургическим [1, 4, 5].

По мнению отечественных и зарубежных исследователей выбор метода лечения при ТБ зависит от локализации и размера плодного яйца, состояния трубы и желания пациентки сохранить фертильность. Лечение может быть терапевтическим и хирургическим. Операцию можно выполнить лапаротомным или, что предпочтительнее, лапароскопическим доступом (ЛСД). Частота последующих беременностей составляет более 40%, повторная ВБ возникает в 30% случаев [41, 48].

Использование современных доступов и энергий значительно облегчает ситуацию, способствует выполнению минимально инвазивной операции с более полноценным сохранением органов и функций репродук-

тивной системы женщины и соответственно улучшает здоровье и качество жизни пациентки в целом [1, 14, 15, 17].

К преимуществам лапароскопических методик относятся сокращение продолжительности операции, послеоперационного периода и сокращение продолжительности пребывания в стационаре. Уменьшение количества рубцовых изменений передней брюшной стенки и лучший косметический эффект [9].

Ряд отечественных ученых полагает, что проблема сохранения и улучшения качества жизни женщин после перенесенных гинекологических заболеваний является одной из самых важных в практической гинекологии. Несвоевременная или необоснованная тактика ведения пациенток с патологией маточных труб часто приводит к неправильному выбору метода лечения, большому количеству радикальных, травматичных операций. Тубэктомия до сих пор остается наиболее частой гинекологической операцией при заболеваниях труб во многих странах, приводящей к медицинским, экономическим и социальным проблемам. Все большее внимание вызывают вопросы возможности проведения максимально щадящих, органосохраняющих операций на маточных трубах. В настоящее время диагностика прогрессирующей ТБ по-прежнему представляет определенные трудности. Распознавание ВБ на стадии прогрессирования позволяет обеспечить «идеальные» условия для ее лечения, а правильные реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде определяют успех проведенного оперативного вмешательства и эффективность восстановления репродуктивной функции пациенток [13, 39].

По мнению А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова история лапароскопии (ЛС) начинается с далёкого прошлого, когда в начале XX века (19 апреля 1901 г.) на заседании Петербургского общества акушеров-гинекологов известный русский ученый Д.О. Отт впервые изложил результаты эндоскопического осмотра брюшной полости.

Дмитрий Оскарович Отт (1855–1929), выпускник Медико-хирургической академии г. Санкт-Петербург, профессор, директор Повивального института (ныне НИИ Акушерства и гинекологии РАМН, г. Санкт-Петербург), автор 145 научных публикаций, среди которых фундаментальные труды по оперативному акушерству и гинекологии, физиологии кровообращения [31, 32]. В 1914 г. Д.О. Отт издает классическое руководство по оперативной гинекологии, в котором большая часть уделяется вентроскопии [31].

Предложенный в начале века способ в течение последних десятилетий получил широкое распространение. ЛС настойчиво стали предлагать для диагностики заболеваний органов брюшной полости. В середине столетия в России вышло много работ, посвященных ЛС [4, 33].

Отечественные и зарубежные авторы считают, что лапароскопическая хирургия изначально была создана гинекологами и для гинекологов. Ещё до появления видеомониторов были выполнены многие лапароскопические операции. Неудивительно, что первые видеоэндоскопические операции в общей хирургии были также выполнены гинекологами, а Курт Земм до сегодняшнего дня остается наиболее ярким и продуктивным хирургом в истории эндоскопии. Анатомия малого таза и характер многих гинекологических заболеваний считаются наиболее удобными для ЛСД. Частота переходов на лапаротомию в лапароскопической гинекологии меньше, чем в общей хирургии, и составляет 0,5–1% [13, 24, 33].

По мнению Сухих Г.Т. с соавторами, на сегодняшний день превалирующим объёмом вмешательств при ВБ является тубэктомия (нередко удаление придатков) ЛТД, что снижает репродуктивный потенциал как в связи с утерей органов репродуктивной системы, так и в связи с высокой частотой спаечного процесса. Приоритетными должны быть, полагает автор, раннее выявление ВБ (УЗИ) и определение уровня бета субъединицы ХГТ в едином алгоритме). Следующим этапом должна быть лапароскопическая хирургия (по возможности - туботомия с удалением плодного яйца или тубэктомия). Такие методы ведения позволяют оказывать лечебную помощь на ранних сроках (до развития таких грозных осложнений, как разрыв маточной трубы, внутрибрюшное кровотечение) и сохранять органы репродуктивной системы [37, 38].

Ряд авторов считают, что ЛС явилась тем современным диагностическим методом, применение которого в 100% наблюдений позволило верифицировать прогрессирующую ТБ и выполнить своевременное бережное оперативное лечение [27, 39].

На выбор доступа и вида оперативного вмешательства при ТБ оказывают влияние ряд факторов: объём кровопотери как показатель, определяющий степень деструкции маточной трубы, и клинико-лабораторные признаки геморрагического шока, возраст пациентки, репродуктивный анамнез, локализация плодного яйца, время поступления в стационар, указание на ранее перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости. ЛСД при ВБ имеет ряд статистических преимуществ по сравнению с ЛТД, а именно в 5,5 раз снижалась частота спайко-

образования, в 3,2 раза снижался риск рецидива ВБ, в 1,9 раза возрастала частота наступления маточной беременности [9, 20, 23, 41].

ЛСД оптимален для выполнения большинства хирургических вмешательств. Преимущества данного метода общепризнанны: малая травматичность, оптимальная визуализация операционной зоны, небольшая величина кровопотери, малая вероятность развития адгезивного процесса в послеоперационном периоде, уменьшение длительности пребывания в стационаре [6, 7, 14, 41].

По мнению большинства исследователей, ВБ при наличии условий и адекватного состояния больной полностью излечивается эндоскопическим методом, что позволяет сохранить и восстановить проходимость трубы практически всегда [15, 24]. Внедрение новых технологий позволило сократить послеоперационный койко-день (на 3,5 дня), уменьшить стоимость лечения, сократить расход антибактериальных и обезболивающих препаратов, достичь косметического эффекта, добиться полной реабилитации больных, восстановления генеративной функции у молодых женщин и высокого качества их жизни [13, 28, 30].

Данные литературы свидетельствуют, что подозрение на ВБ может явиться показанием к экстренному оперативному вмешательству при клинической картине внутрибрюшного кровотечения и наличии определенного комплекса симптомов. К этим симптомам относятся обнаружение образования в области придатков матки, сходного, по данным УЗИ, с плодоемкостью, отсутствие плодного яйца в полости матки, повышенные данные бета субъединицы ХГТ в плазме крови, соответствующие анамнезу и жалобы (задержка менструации, кровянистые выделения из половых путей, боли в животе). Откладывание операции (в отсутствие экстренных показаний) до уточнения диагноза, при условии наблюдения больной в стационаре, динамическом контроле УЗИ и ХГТ, позволяет избежать не нужного оперативного вмешательства. ЛС является доступным выбором для хирургического лечения ВБ, позволяя минимально инвазивным способом окончательно установить диагноз и произвести вмешательство в необходимом объеме, включая коррекцию сопутствующей гинекологической патологии [5, 15]. По возможности (то есть при отсутствии выраженных анатомических изменений трубы) следует выполнить органосохраняющую операцию (экстракцию плодного яйца или туботомии с удалением плодного яйца). Ранняя диагностика прогрессирующей ТБ позволяет избежать кровопотери свыше 150 мл и выполнить органосохраняющие операции более чем у 80% женщин [14, 17].

ЛС позволяет повысить качество лечения больных с ТБ путем снижения травматичности и продолжительности операции, обеспечения ранней физической реабилитации, психологического комфорта пациенток и косметического эффекта [14, 15, 25, 28].

Правильные и своевременные реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде являются залогом успеха проведенного оперативного лечения и восстановления репродуктивной функции пациенток в будущем [27].

Перед проведением реабилитационных мероприятий следует выявить возможные причины, приведшие к ВБ. Необходимо провести обследование супружеской пары на наличие инфекций, передаваемых половым путем, с последующим лечением, исследовать гормональный статус женщины с проведением соответствующей коррекции по показаниям [31]. Следует исключить миому матки, опухолевидные образования яичников и эндометриоз. С целью исключения мужского фактора необходимо обследование спермограммы полового партнера и при необходимости рекомендовать его консультирование, наблюдение и лечение у андролога.

Реабилитационные мероприятия заключаются также в профилактике воспалительного процесса путем проведения ряда физиотерапевтических процедур, уменьшающих возможность образования спаек в малом тазу; назначения лечебной физкультуры, гинекологического массажа и санаторно-курортного лечения, а также общеукрепляющих средств, препаратов железа и витаминов.

Немаловажное значение после операции по поводу внематочной беременности придается контрацепции, предпочтительно комбинированными оральными контрацептивами. Длительность предохранения от беременности не должна быть меньше 6 месяцев [12, 21, 45].

По окончании приема контрацептивов необходимо произвести ультразвуковое исследование для определения проходимости маточных труб. В случае их частичной или полной непроходимости, возможно проведение лапароскопической операции, направленной на восстановление их проходимости.

При невозможности зачатия ребенка естественным путем проводится подготовка супружеской пары к использованию вспомогательных репродуктивных технологий.

Оперировавший акушер-гинеколог должен быть готов лечить быстро,

эффективно и по возможности с минимальными потерями. Лапароскопия позволяет максимально быстро, с наименьшими затратами установить точный диагноз и указать план лечения больной, предотвратить излишнее обследование и лечение. Диапазон объема неотложных оперативных вмешательств при лапароскопии зависит от квалификации эндоскописта и оснащенности отделения специальной техникой и инструментами в круглосуточном режиме [27, 37].

Хирургическое лечение ВБ остается актуальной проблемой в гинекологии. Среди эндоскопистов до настоящего времени нет единого мнения в отношении алгоритма ведения, доступа и объема оперативного лечения пациенток с ВБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Высокие технологии в диагностике и лечении патологии репродуктивной системы [Текст] / Л.В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. Л.В. Адамян. - М., 2007. - С. 20 - 32.
2. Адамян Л.В., Чернова И.С., Козаченко А.В. Современные подходы к лечению эктопической беременности // Пробл. репрод. 2008; Спец. Вып.: 177-178.
3. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. 2-е изд., доп. М.: Медицинская книга. - Н.Новгород: НГМА, 2003. - 170 с.
4. Алиева Х.Г., Кадиева Г.М. Лапароскопические возможности лечения внематочной беременности // Пробл. репрод. 2009; Спец. вып.: 226-226.
5. Аскольская С.И. Сочетанная патология при повторных операциях в гинекологии [Текст] / С.И.Аскольская, Л.Т.Кочарян, Р.Ф. Гречишина, А.А. Селиверстов // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. - М., 2006. - С.14 - 16.
6. Бахтияров К.Р. Дифференцированный подход к выбору малоинвазивного вмешательства в оперативной гинекологии [Текст] / К.Р. Бахтияров, И.А. Клиндухов // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - М., 2006. - С. 16 - 18.
7. Гаспаров А.С. Дифференциально-диагностические критерии различных форм внематочной беременности [Текст] / А.С. Гаспаров, Е.Г. Хилькевич, Л.В. Каушанская, О.М. Векилян, А.Н. Хачатрян, Е.В. Дектярева // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под редакцией Л.В. Адамян. М., 2007. - С. 390-391.
8. Гинекология. Национальное руководство. /Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина / ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - 1088 с.
9. Гинекология от десяти учителей. Пер. с англ. / Под ред. С.Кэмпбелла, Э. Монга 17-е изд. - М., ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. - 328 с.
10. Гурьев Т.Д., Сидорова И.С. Внематочная беременность // М., Практическая медицина, 2007. - 99 с.
11. Дворникова З.Г. Клиническая эффективность эндохирurgicalических операций при внематочной беременности [Текст] / З.Г.Дворникова, Л.И.Трубникова, Н.Н.Бикчурова, М.С.Авакян //Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. - М., 2005. - С.265 - 266
12. Дивакова Т.С., Сачек Ю.А., Тихонова Л.В. Коррекция нарушений эндокринной системы у больных после хирургического лечения эктопической беременности. Вестник ВГМУ. - 2006. - Т. 5. - №2. - С. 49-54.
13. Жемчужина Т.Ю. Диагностика, лечение и реабилитация женщин с трубной беременностью, развившейся после вспомогательных репродуктивных технологий [Текст]: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.00.01 /Жемчужина Татьяна Юрьевна. - СПб., 2001. - 23 с.
14. Каушанская Л.В. Прогностические критерии эффективности лечения больных с внематочной беременностью [Текст] / Л.В. Каушанская // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. Л.В. Адамян. - М. 2007. - С. 392 - 393.
15. Кира Е.Ф. Репродуктивная хирургия в гинекологии // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - М.: ПАНТОРИ, 2005. - С. 29-31.
16. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. Акуш-гинекол 2002;2:4-7.
17. Лялина Е.А., Баранов Ш.Б. Результаты лапароскопической линейной сальпинготомии при трубной эктопической беременности // Пробл. репрод. 2009; Спец. вып.:43-244.
18. Лапароскопия в гинекологии (Высокие технологии в медицине) / Под ред. Г.М. Савельевой. - М., ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 328 с.

19. Павлович С. В. Ангиогенные факторы роста в диагностике внематочной беременности [Текст] / С.В. Павлович, В.А. Бурлев, Ш.М. Расулова, // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : матер. конф. под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамьян - М., 2010 - С. 115-116.

20. Мазитова М.И., Ляпахина А.Б. Репродуктивное здоровье женщин после трубной беременности // Трудный пациент. – 2010. - №8. – С. 17–18.

21. Пересада О.А. Применение эстроген-гестагенных препаратов для улучшения репродуктивного здоровья женщин. Мн.: ДД, 2004. – 42 с.

22. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 520 с.

23. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 1056 с.

24. Современные принципы ведения больных с внематочной беременностью / Учебное пособие для студентов. – М.: ГОУ ВПО МГМСУ. – 2006. – 72 с.

25. Сулайманов С.Б. Состояние репродуктивной функции женщин после органосохраняющих хирургических методов лечения трубной беременности // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамьян. – М.: ПАНТОРИ, 2005. – С. 279-280.

26. Радзинский В.Е., Цыганкова Л.А. Хирургическая тактика, исходы и прогноз лечения острых гинекологических заболеваний // Журнал акуш. и женских болезней. 2006; Спец.вып: 21–24.

27. Радзинский В.Е., Духин А.О., Алеев И.А. Неудачи репродуктивной хирургии: новый взгляд на старую проблему // Пробл. репрод. 2008; Спец. вып: 173–175.

28. Радзинский В.Е., Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. М.: 2004; Изд. РУДН, 274.

29. Руководство к практическим занятиям по гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. – М., ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 520 с.

30. Сахаудинова И.В. Применение радиоволн в хирургическом лечении внематочной беременности (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] / И.В. Сахаудинова, А.А. Губайдуллин // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. Л.В. Адамьян. - М. 2004. - С. 247 – 248.

31. Сикорская Н.В., Сафронова Д.А., Соломатин Д.В. Особенности морфофункционального состояния яичников после операций на маточных трубах. XXII Междунар. Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» М.: 2009; 62–63.

32. Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России [Текст] / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамьян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. Л.В. Адамьян. - М., 2007. - С. 5- 19.

33. Сухих Г.Т. Репродуктивное здоровье семьи [Текст] \ Проблемы репродукции \ матер. Конф. под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамьян. - М, 2008. - С. 5-10.

34. Тварадзе И.Э. Прогрессирующая трубная беременность. Особенности диагностики и лечения [Текст] / И.Э. Тварадзе, С.В. Штыров, К.И. Степанов, А.Ю. Лугуева, Н.В. Мартыненко // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. Л.В. Адамьян. - М., 2007. – С.402 – 404.

35. Ускова М.А., Кузьмичев Л.Н. Рациональные подходы к лечению трубно-перитонеального бесплодия (обзор) // Пробл. репрод. 2009; 4: 24–29.

36. Хилькевич Е.Г. Факторы риска и особенности клинического течения внематочной беременности [Текст] / Е.Г. Хилькевич, О.М. Векилян, И.А. Ререкин, Э.Р. Довлетханова, Я.И. Каракозова // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. Л.В. Адамьян. - М., 2007. – С.407 – 408.

37. Хирш Х. Оперативная гинекология: Атлас (пер. с англ. под ред. В.И. Кулакова, И.И. Федорова) / Х. Хирш, О. Кезер, Ф. Икле // Медицина. М., 1999.- С.47 – 50, 179 - 186.

38. Хитров М.В. Внематочная беременность / М.В. Хитров, М.Б. Охалкин, И.Н. Ильяшенко // Пособие для врачей и интернов. – Ярославль, 2003. – 22 с.

39. Хорионический гонадотропин. Структура, функция, диагностическая значимость (обзор литературы) / М.А. Алексеева, Е.В. Екимова, В.Г. Колодзько, Н.Д. Фанченко, Т.С. Понкратова. Проблемы репродукции. – 2006. – №3. – С. 7-14.

40. Цыганкова Л.А. Хирургическое лечение и иммунологические аспекты прогноза исходов при острых гинекологических заболеваниях

[Текст] / Л.А. Цыганкова // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: матер. конф. под ред. Л.В. Адамьян. - М., 2007. – С. 409- 412.

41. Чернова И.С., Адамьян Л.В., Козаченко А.В. Репродуктивная функция женщин после лечения эктопической беременности // Пробл. репрод. 2009; Спец. вып: 253–253.

42. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика / А.Флейшер, Ф. Мэннинг, Ф. Джентли, Р. Ромэро. – 6-е изд. Пер. с англ. – М., 2005.

43. Юсупова А.Н. Материнская смертность после внематочной беременности [Текст] / А.Н. Юсупова, О.Г. Фролова, Е.Г. Фардзинова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : матер. конф. под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамьян - М., 2010 - С. 226-227.

44. Ahmed AA. Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac [Text] / Ahmed AA, Tom BD, Calabrese P // Fertil Steril 2004. – V.81. – P.125–128.

45. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. [Text] / Obstet Gynecol Clin N Am 2004. – V.31. – P.779 – 794.

46. Della-Giustina D. Ectopic Pregnancy/ Della-Giustina D, Denny M. // Emerg Med Clin North Am 2003. – V.21. – P.565–584.

47. Gerton GL. A serum proteomics approach to the diagnosis of ectopic pregnancy [Text] / Gerton GL, Fan XJ, Chittams J, Sammel M, Hummel A, Strauss JF, Barnhart K // Ann N Y Acad Sci 2004. – V. 1022. – P.306–316.

48. Lee D., Patton P.E. Tubal surgery and treatment of infertility // Glob. Libr. Women's med. 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10370 Undate due 2010.

49. O'Rourke N., Kodali B.S. Laparoscopic surgery during pregnancy // Curr Opin Anaesthesiol. 2006;19:3:254–259.

*Korotovskikh L.I.*

## EXTRA-UTERINE PREGNANCY AS THE PROBLEM OF MODERN GYNECOLOGY (The literature review)

**Abstract.** In the review the ideas about extra-uterine pregnancy as a problem of modern gynecology are stated, they thought such general medical aspects of extra-uterine pregnancy, as frequency, structure and the importance women's body. We describe risk factors, clinic and diagnostics of extra-uterine pregnancy in modern conditions. We define the role of the laparoscopy in surgical treatment of women with extra-uterine pregnancy.

**Key words:** extra-uterine pregnancy, laparoscopy, surgical treatment.

Авторская справка.

Коротовских Лилия Ивановна

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России). Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета Россия, 620012, Екатеринбург, ул. Ильича, 52, кв.15  
e-mail: korotovskikh@uralweb.ru

Author

Korotovskikh Liliya I.

The state institution of the higher professional education "The Ural State Medicine academy" of the Ministry of health and social development of the Russian Federation. (SEI HPE USMA)  
3, Repina st., Yekaterinburg, 620028 Russia  
e-mail: korotovskikh@uralweb.ru

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале «Вестник Уральской медицинской академической науки» публикуются статьи проблемного характера, научные обзоры, лекции, отражающие важнейшие достижения в основных разделах медицинской науки. Решением Президиума ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статьи, присылаемые в редакцию, должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

2. Статьи направляются в редакцию в печатном виде (1 экз.) с подписями всех авторов и в электронном виде, на электронном носителе или по e-mail: [vestnik-ural@mail.ru](mailto:vestnik-ural@mail.ru).

3. Формат предоставления статьи:

3.1. Номер УДК по международной библиотечно-библиографической классификации.

3.2. Фамилия(и) автора(ов) статьи, инициалы на русском и английском языках (Фамилия И.О.).

3.3. Название статьи на русском и английском языках.

3.4. Полное юридическое название учреждения, из которого вышла работа, страна, город на русском и английском языках.

3.5. Резюме (основное содержание работы объемом не более 0,5 стр.) на русском и английском языках.

3.6. Ключевые слова на русском и английском языках не более 5, через запятую.

3.7. Текст статьи.

Текст статьи и таблицы набираются в редакторе Word, диаграммы в редакторе Excel, рисунки в виде растровых или графических файлов: растровые (фото) с высоким разрешением (желательно 300 dpi) \*.tif, \*.jpg; графические (чертежи, схемы) \*.cdr, \*.ai, \*.eps, \*.wmf и др. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, 12 кеглем, с полуторным интервалом между строчками, с обычными полями. Размер статьи не должен превышать 15 стр., включая таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии, которые должны быть напечатаны на отдельных листах. При наличии в статье цитат в сноске обязательно указывается источник цитаты (наименование, издание, год, том, выпуск, страница). Количество графического материала должно быть минимальным, не более 5 рисунков (диаграмм, фотографий). Рисунки не должны содержать текстовых надписей и обозначений, которые могут быть помещены в подписях под рисунками. Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых) допускается только с первоначальным указанием полного названия. Специальные термины следует приводить в тексте в русской транскрипции.

3.8. Пристатейный список литературы.

Пристатейные ссылки и/или списки литературы следует оформлять в соответствии с требованиями «ГОСТ 7.0.5-2008. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

3.9. В конце статьи обязательно указать контактное лицо для ведения оперативной редакционной переписки по статье – фамилия, имя, отчество, место работы, должность и контактная информация (мобильный телефон, e-mail).

3.10. К статье обязательно прилагается авторская справка на русском и английском языках.

Обязательные сведения авторской справки:

а) фамилия, имя, отчество в следующем формате: Иванов Иван Иванович/Ivanov Ivan I.;

б) полное название организации – места работы каждого автора в именительном падеже на русском и английском языках. Если все авторы статьи работают в одном учреждении – указать один раз;

в) адрес электронной почты для каждого автора (можно один для всех авторов);

г) корреспондентский почтовый адрес (с указанием страны и почтового индекса) для переписки с авторами статьи (можно один на всех авторов) на русском и английском языках.

4. Издание размещает электронную версию журнала в Интернете на сайте [elibrary.ru](http://elibrary.ru) (Научная электронная библиотека). Аннотации статей, ключевые слова, информация об авторах находятся в свободном доступе. Полнотекстовые версии статей находятся в платном доступе для подписчиков.

5. Плата с аспирантов за публикацию не взимается.

6. Все поступившие рукописи подлежат обязательному рецензированию. Экспертные заключения по результатам рецензирования редакция предоставляет авторам и по запросам экспертных советов в ВАК. Редакция оставляет за собой право на литературное редактирование статьи.

7. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или же посланы для напечатания в другие редакции, не допускается.

8. Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Адрес редакции: 620014, Екатеринбург, ул. 8 Марта, 12а, оф. 917

Наш сайт: <http://vestnikural.ru>

e-mail: [vestnik-ural@mail.ru](mailto:vestnik-ural@mail.ru)

Электронная версия журнала размещена на сайте [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Тел./факс (343) 310 03 06 (Диана Яковлевна Воинова, Карина Валериевна Шелепова)

Оформить подписку на журнал можно в почтовых отделениях на всей территории РФ.

Подписной индекс журнала в Каталоге Агентства Роспечать «Издания органов НТИ» – 66014.