

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 3
2012



Учредитель
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
профессионального образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-45552
от 16 июня 2011 г.)

ISSN 2227-1848

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Роспечать»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Редакционная группа
Е.Ю. Власенко, Н.В. Пенькова

Адрес редакции:
Россия, 432017, г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Подписано в печать 28.08.2012.
Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 18,09. Тираж 500 экз.
Заказ № 137 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

2012

Главный редактор – В.И. Мидленко
Зам. главного редактора – М.В. Балыкин, А.М. Шутов
Ответственный секретарь – И.В. Антипов

Редакционный совет

Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург)
В.И. Горбунов (Ульяновск)
А.Г. Зарифьян (Бишкек)
Л.В. Кактурский (Москва)
М.В. Кукош (Нижний Новгород)
В.З. Кучеренко (Москва)
Е.И. Маевский (Пушино)
А.Л. Максимов (Магадан)
О.П. Мелехова (Москва)
А.Б. Песков (Ульяновск)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург)
М.М. Танащян (Москва)
Б.П. Чураков (Ульяновск)
А.С. Шаназаров (Бишкек)

Редакционная коллегия

И.В. Благовещенский (Ульяновск)
М.И. Бочаров (Ухта)
А.С. Владыченский (Москва)
Н.И. Волков (Москва)
В.Х. Габитов (Бишкек)
Т.П. Генинг (Ульяновск)
В.Б. Кошелев (Москва)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск)
А.И. Кусельман (Ульяновск)
В.Вл. Машин (Ульяновск)
А.И. Мидленко (Ульяновск)
В.К. Островский (Ульяновск)
В.Е. Радзинский (Москва)
Е.М. Романова (Ульяновск)
В.И. Рузов (Ульяновск)
В.И. Сергеев (Москва)
В.Г. Стороженко (Москва)
Л.И. Трубникова (Ульяновск)
М.М. Филиппов (Киев)
Р.М. Хайруллин (Ульяновск)
А.М. Чарышкин (Ульяновск)

© Ульяновский государственный университет, 2012

* Воспроизведение всего или части данного издания недопустимо без письменного разрешения редакции.

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕРАПИЯ7

Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Страхов А.А., Михайлова Е.В.
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ..... 7

Пьянкина О.В., Татаринцев П.Б., Рагозин О.Н.
ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В УСЛОВИЯХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК..... 13

Семёнов В.А., Гноевых В.В., Козырецкий С.Е.
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ
ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ РАСТВОРОВ НИТРОГЛИЦЕРИНА И ЭУФИЛЛИНА..... 21

Машин В.В., Барашков Н.С., Белова Л.А.
КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК СРЕДСТВО ИЗУЧЕНИЯ «ТИПИЧНЫХ
ПРАКТИК» ВЕДЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ..... 28

Белый Л.Е., Коньшин И.И.
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ
ПРИ ОСТРЫХ ЭПИДИДИМИТАХ У МУЖЧИН..... 32

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ37

Трубникова Л.И., Таджиева В.Д., Куликова Т.К., Измайлова Ф.А., Албутова М.Л.
ФОТОТЕРАПИЯ В ПРОГРАММЕ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ
ПОД КОНТРОЛЕМ МОРФОЛОГИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ 37

Вознесенская Н.В., Насыров Р.А., Трубникова Л.И., Савинова Н.А., Кометова В.В.
К ВОПРОСУ О РОЛИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ НА ШЕЙКЕ МАТКИ..... 48

Трубникова Л.И., Азизова Р.Р., Таджиева В.Д., Жданова В.Ю., Измайлова Ф.А., Пигина Г.Р.
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА 55

ХИРУРГИЯ61

Макаровский А.Н., Олейник В.В., Балыкин Ю.М., Герасименко Ю.П.
ЭПИДУРАЛЬНАЯ МНОГОКАНАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА
В СИСТЕМЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ СПИННОМОЗГОВЫХ
РАССТРОЙСТВ..... 61

Чарышкин А.Л., Демин В.П., Гафиуллов М.Р.
АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ У БОЛЬНЫХ С РАЗРЫВОМ СЕЛЕЗЕНКИ
С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ЖИВОТА..... 68

Чарышкин А.Л., Ванина Н.В., Лебедева Л.М.
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРАХЕОСТОМАМИ
И СТЕНОЗОМ ТРАХЕИ..... 75

ПЕДИАТРИЯ	80
Черданцев А.П., Кусельман А.И., Костинов М.П.,	
Лютая З.А., Дерябина Е.В., Азизова Р.Ш., Мельник Р.Х.	
РАЗВИТИЕ В ПОСНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ	
ОТ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ГРИППА БЕРЕМЕННЫХ	80
ОНКОЛОГИЯ	85
Родионов В.В., Занкин В.В., Аюпова С.Р., Алиева Р.М.	
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ	
РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
	85
Городнов С.В., Жинов А.В., Набегаев А.И., Романов Н.А., Аброськин Б.В.	
ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ	
С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИХРЕВЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ.....	
	89
ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ	97
Ивянский С.А., Солдатов О.М., Щёкина Н.В., Теплова Н.С., Балькова Л.А.	
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА В СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ	
	97
Рожков В.П., Бекшаев С.С., Сороко С.И.	
СЕЗОННЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ	
АКТИВНОСТИ МОЗГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА.....	
	104
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА.....	116
Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Генинг Т.П.	
РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ В НЕОПЛАЗМЕ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ	
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	
	116
Воронова О.С., Генинг Т.П., Сысолятин А.А., Светухин В.В.	
ВЛИЯНИЕ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПРО-	
И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ	
ШЕЙКИ МАТКИ	
	123
Мошонкина Т.Р., Мусиенко П.Е., Богачева И.Н., Щербакова Н.А.,	
Никитин О.А., Савохин А.А., Макаровский А.Н., Городничев Р.М., Герасименко Ю.П.	
РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ ЭПИДУРАЛЬНОЙ	
И ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА	
У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА	
	129
Бочаров М.И.	
РЕАКЦИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА НА РАЗНЫЕ ПО ВЕЛИЧИНЕ	
ГИПОКСИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ	
	138
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ.....	146
Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р., Апокина А.Н., Коннон Р., Тигиева А.В.	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ	
ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ.....	
	146
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ	151

CONTENTS

THERAPY.....7

Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Strahov A.A., Mihailova E.V.

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE

DECOMPENSATED HEART FAILURE 7

Pyankina O.V., Tatarintsev P.B., Ragozin O.N.

REMODELING OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN THE PROGRESSION

OF CHRONIC KIDNEY DISEASE..... 13

Semenov V.A., Gnoevykh V.V., Kozyretsky S.E.

CLINICAL IMPORTANCE OF THE MYOCARDIAL FUNCTIONAL CONDITION CHANGES

AT THE CORONARY HEART DISEASE PATIENTS DURING INTRAVENOUS INFUSIONS

OF EUPHYLLINUM AND NITROGLYCERINUM SOLUTIONS..... 21

Mashin V.V., Barashkov N.S., Belova L.A.

CLINICOECONOMIC ANALYSIS AS A MEANS OF STUDY OF "TYPICAL PRACTICE"

APPLIED IN ACUTE CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISORDERS..... 28

Belyi L.E., Konshin I.I.

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF NEW MEDICAL TACTICS

AT ACUTE EPIDIDYMOORCHITES AT MEN..... 32

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY.....37

Trubnikova L.I., Tadzhieva V.D., Kulikova T.K., Izmajlova F.A., Albutova M.L.

PHOTOTHERAPY IN PROGRAM PREGRAVIGATION OF PREPARATION PREGNANT

WITH THE DIABETES IN CONDITIONS OF ECOLOGICAL TROUBLE

UNDER THE CONTROL OF MORPHOLOGY OF WHEY OF BLOOD..... 37

Vosnesenskaya N.V., Nasirov R.A., Trubnikova L.I., Savinova N.A., Kometova V.V.

TO THE QUESTION OF THE ROLE OF THE VIRUS INFECTION

OF DEVELOPMENT OF UTERINE CERVIX DYSPLASIA..... 48

Trubnikova L.I., Azizova R.R., Tadzhieva V.D., Zhdanova V.Y., Izmailova F.A., Pigina G.R.

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF COMPLEX RESEARCH OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL

ANOMALIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF THE FETUS 55

SURGERY.....61

Makarovsky A.N., Oleynik V.V., Balykin Y.M., Gerasimenko Y.P.

MULTI-SITE EPIDURAL SPINAL CORD STIMULATION IN THE SYSTEM

OF SURGERY TREATMENT OF SPINAL PATHOLOGY 61

Charyshkin A.L., Dyomin V.P., Gafiullov M.R.

AUTOTRANSPLANTATION OF THE SPLEEN FABRIC AT PATIENTS

WITH THE RUPTURE OF THE SPLEEN WITH THE CLOSED INJURY OF THE STOMACH..... 68

Charyshkin A.L., Vanina N.V., Lebedeva L.M.

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH TRACHEOSTOMY

AND THE TRACHEA STENOSIS 75

PEDIATRICS	80
Cherdantsev A., Kuselman A., Kostinov M., Lyutaya Z., Deryabina H., Azizova R., Melnik R. POST-NATAL DEVELOPMENT OF CHILDREN BORN BY WOMEN VACCINATED AGAINST FLU	80
ONCOLOGY	85
Rodionov V.V., Zankin V.V., Ajupova S.R., Alieva R.M. CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF AXILLARY LYMPH NODE METASTASES IN WOMEN WITH BREAST CANCER.....	85
Gorodnov S.V., Zhinov A.V., Nabegaev A.I., Romanov N.A., Abroskin B.V. IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF RECTAL CANCER TREATMENT WITH THE USE OF WHIRLWIND MAGNETIC FIELDS	89
INDIVIDUAL AND PUBLIC HEALTH.....	97
Ivyanskiy S.A., Soldatov O.M., Shchyokina N.V., Teplova N.S., Balykova L.A. THE NEW ASPECTS OF L-CARNITINE USE IN SPORTS PRACTICE.....	97
Rozhkov V.P., Bekshaev S.S., Soroko S.I. SEASONAL CHANGES OF THE BRAIN HEMODYNAMICS AND BIOELECTRICAL ACTIVITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FROM THE EUROPEAN NORTH.....	104
FUNDAMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	116
Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Sidorenko E.G., Gening T.P. REDOX-DEPENDENT PROCESSES OF NEOPLASM IN THE CERVICAL CANCER PROGRESSION.....	116
Voronova O.S., Gening T.P., Sysoliatin A.A., Svetukhin V.V. EFFECT OF FEMTOSECOND LASER RADIATION ON PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS OF MICE WITH EXPERIMENTAL CERVICAL CANCER	123
Moshonkina T.R., Musienko P.E., Bogacheva I.N., Scherbakova N.A., Nikitin O.A., Savochin A.A., Makarovskiy A.N., Gorodnichev R.M., Gerasimenko Y.P. REGULATION OF LOCOMOTOR ACTIVITY BY EPIDURAL AND TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL SPINAL CORD STIMULATION IN THE HUMAN AND ANIMALS.....	129
Bocharov M.I. REACTION OF HUMAN HEMODYNAMIC ON DIFFERENT VALUES OF HYPOXIA INTERVENTION.....	138
ORIGINAL MESSAGES	146
Totchiyev G.F., Toktar L.R., Apokina A.N., Konnon R., Tigiyeva A.V. MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CRITERIA OF WEIGHT OF A PROLAPSE OF GENITALS.....	146
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	151

ТЕРАПИЯ

УДК 616.61:616.127-005.8.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В. Мензоров, А.М. Шутов, Е.Р. Макеева,
А.А. Страхов, Е.В. Михайлова

Ульяновский государственный университет

В работе изучены частота и выраженность острого повреждения почек (ОПП) по критериям RIFLE и AKIN у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН). Обнаружено, что более половины больных ОДСН имеют острое повреждение почек по критериям RIFLE и AKIN по креатинину сыворотки. В случае когда при диагностике острого повреждения почек больные с R-классом тяжести по RIFLE и 1 стадией по классификации AKIN не учитывались, ОПП выявлялось более чем в 2 раза реже, а внутригоспитальная летальность была выше, чем у больных без ОПП.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острое повреждение почек, критерии RIFLE, критерии AKIN.

Введение. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДСН) характеризуется неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [2; 3]. Оказалось, что исходы у больных ОДСН тесно связаны с состоянием функции почек. Так, по данным De Luca et al., оценка артериального давления и функции почек имеет важное значение для стратификации пациентов с острой сердечной недостаточностью [11]. Установлено, что высокий уровень мочевины и низкое систолическое артериальное давление являются независимыми предикторами 30-дневной и годовой летальности у пациентов с ОДСН [21]. Кроме того, уровень мочевины, систолического артериального давления и креатинина оказались тремя наиболее значимыми переменными в плане прогнозирования внутригоспитальной летальности у больных ОДСН [23]. В то же время около половины больных с застойной сердечной недостаточностью имеют хроническую болезнь почек (ХБП), а застойная сердечная недостаточность, в свою очередь, в 15 раз чаще развива-

ется у больных с ХБП, чем с нормальной функцией почек [26].

ОДСН является показанием для госпитализации больных в отделение неотложной терапии [4]. Установлено, что в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) наличие у пациентов острой сердечной недостаточности – это фактор риска развития острого повреждения почек (ОПП) [9; 25]. Частота ОПП варьирует от 1 до 25 % и более, в зависимости от подходов к оценке функции почек и изучаемой популяции [4; 5; 17; 22]. При этом наличие ОПП ассоциировано с ухудшением прогноза больных, госпитализированных в ОИТ [4; 5; 6; 17].

К сожалению, вышеперечисленные данные трудно сравнивать, поскольку они основаны на различных критериях диагностики ОПП. С целью стандартизации диагностики и оценки тяжести ОПП экспертами Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group (2004) была предложена система стратификации тяжести ОПП – классификация RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease)

[12]. В 2007 году критерии RIFLE были модифицированы: предложены более мягкие критерии диагностики и деление ОПП на 3 стадии, увеличен период диагностики до 48 часов. Критерии получили название AKIN (Acute Kidney Injury Network) [9]. Обе системы критериев апробированы и применяются для диагностики, оценки тяжести и исходов ОПП при различных заболеваниях, травмах, экзогенных отравлениях [7; 14; 15]. Однако причины частоты и тяжести ОПП по критериям RIFLE и AKIN у больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности неясны.

Цель исследования. Оценка частоты и выраженности ОПП, диагностированного по критериям RIFLE и AKIN у больных ОДСН, а также уточнение связи ОПП с летальностью.

Материалы и методы. Обследовано 104 больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, госпитализированных в отделение кардиологии Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска в 2011 г. Мужчин было 58 (56 %), женщин – 46 (44 %), средний возраст больных составил $65,3 \pm 10,68$ года. При-

чинами ОДСН были ишемическая болезнь сердца (ИБС) (у 13 (12 %) пациентов), артериальная гипертензия (у 4 (4 %)), сочетание гипертонической болезни и ИБС (у 69 (66 %)), порок сердца (у 15 (14 %)), дилатационная кардиомиопатия (у 3 (3 %) больных). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Диагностику ОДСН осуществляли согласно Рекомендациям ВНОК (2006) [2]. Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали по критериям RIFLE [12] и AKIN [9], по креатинину сыворотки. Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки до заболевания, в этой связи исходным считали расчетный креатинин, соответствующий скорости клубочковой фильтрации $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [12]. Кроме того, у всех больных определяли креатинин в течение 48 часов от момента госпитализации. Диагностику ОПП по диурезу не проводили, поскольку пациенты еще до госпитализации получали диуретическую терапию, различную по объему; кроме того, ни у одного из обследованных нами пациентов не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, в этой связи почасовой контроль диуреза был невозможен.

Таблица 1

**Характеристика больных
с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности**

Показатель	Значение
Больные:	104
Мужчины	58 (56 %)
Женщины	46 (44 %)
Возраст, лет	$65,3 \pm 10,68$
Причина ОДСН:	104
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	13 (12 %)
Артериальная гипертензия (АГ)	4 (4 %)
Сочетание АГ и ИБС	69 (66 %)
Порок сердца	15 (14 %)
Дилатационная кардиомиопатия	3 (3 %)
Стадия ХСН	
IIA	21 (20 %)
IIB	76 (73 %)
III	7 (7 %)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$136,4 \pm 29,06$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$82,3 \pm 18,48$
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	$122,0 \pm 44,86$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	$61,0 \pm 18,94$
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м ²	54 (52 %)

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при их нормальном распределении по критерию t Стьюдента для несвязанных переменных или Mann-Whitney U test, если распределение отличалось от нормального. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона. Для исследования связи бинарного признака с несколькими количественными и качественными признаками использовали многофакторный регрессионный анализ. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое,

SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25 процентиль – 75 процентиль. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Медиана длительности госпитализации больных составила 12,5 (ИКР: 11–14) дней. У 21 (20 %) пациента имелась ПА стадия ХСН, у 76 (73 %) – IIБ, у 7 (7 %) – III. У всех больных выявлена картина застоя в малом круге кровообращения по результатам рентгенографии легких. Концентрация креатинина в сыворотке крови составила $122,0 \pm 44,86$ мкмоль/л. ОПП по критериям RIFLE диагностировано у 58 (56 %), по критериям AKIN – у 74 (71 %) больных, причем различие было статистически достоверно ($\chi^2=5,31$, $p=0,02$) (рис. 1).

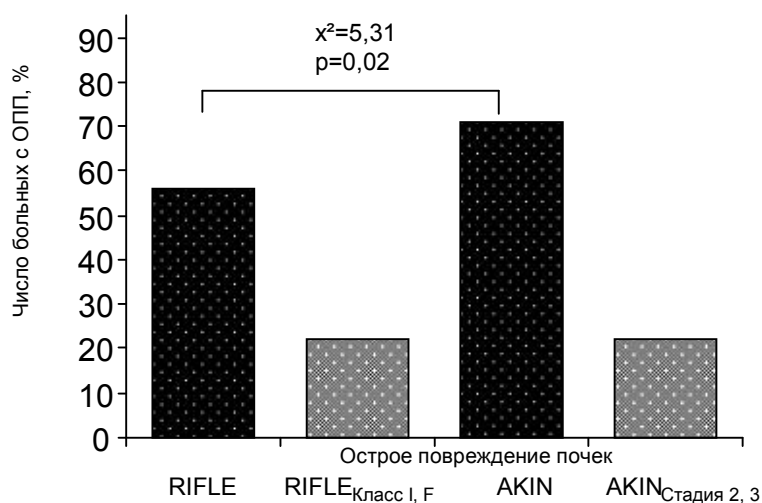


Рис. 1. Частота острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по критериям RIFLE и AKIN

Согласно классификации RIFLE выявлены следующие классы повреждения почек: у 35 пациентов – риск (R), у 20 – повреждение (I), у 3 – недостаточность (F). Согласно критериям AKIN у 51 больного диагностирована 1 стадия, у 20 – 2 стадия и у 3 – 3 стадия ОПП (рис. 2). Если при диагностике острого повреждения почек больные с R классом тяжести по RIFLE и 1 стадией по классификации AKIN не учитывались, то частота ОПП была меньше и составила в обоих случаях 22 % (соотв., RIFLE_{Класс I, F} и AKIN_{Стадия 2, 3}) (рис. 1).

Возраст больных с ОПП и без ОПП существенно не различался, при диагностике как по RIFLE ($64,2 \pm 9,92$ и $67,5 \pm 10,84$ года, $p=0,12$), RIFLE_{Класс I, F} ($64,6 \pm 10,74$ и $66,0 \pm 10,38$ года, $p=0,60$), так и по AKIN ($64,8 \pm 9,88$ и $67,7 \pm 11,56$ года, $p=0,31$) и AKIN_{Стадия 2, 3} ($64,6 \pm 10,74$ и $66,0 \pm 10,38$ года, $p=0,60$). В период госпитализации умерло 5 (5 %) больных. Внутригоспитальная летальность больных ОДСН с ОПП по RIFLE и без ОПП достоверно не различалась ($\chi^2=1,16$, $p=0,28$). Оказалось, что все умершие больные

имели ОПП по AKIN. Также обнаружено, что среди больных ОДСН с ОПП по RIFLE Класс I, F, AKIN Стадия 2, 3 внутригоспитальная летальность была выше, чем у больных без ОПП ($\chi^2=3,72$, $p=0,048$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что внутригоспи-

тальная летальность независимо от пола, возраста, стадии ХСН ассоциирована с низким систолическим артериальным давлением при поступлении ($R=0,35$; $\beta=-0,31$; $p=0,048$) и наличием ОПП по RIFLE Класс I, F, AKIN Стадия 2, 3 ($R=0,35$; $\beta=0,22$; $p=0,027$).

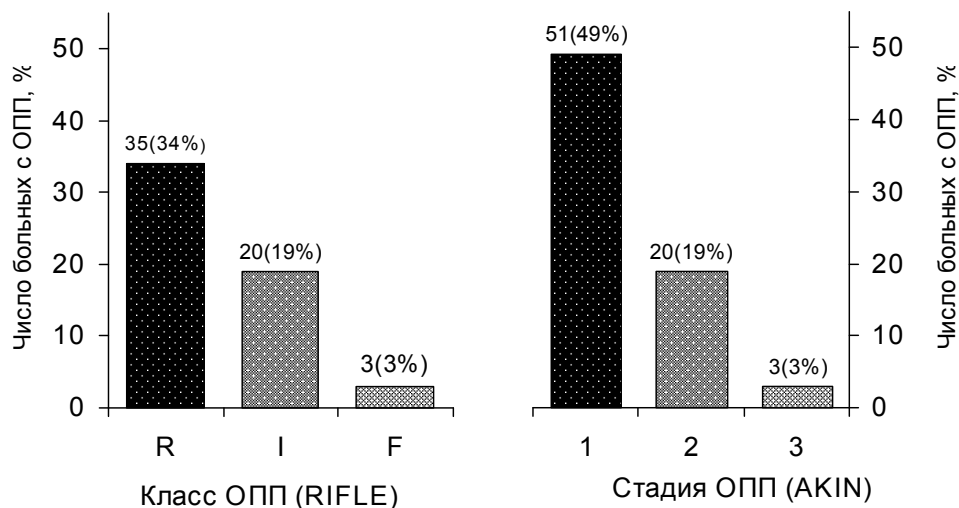


Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности по критериям RIFLE и AKIN

Различные критерии диагностики не только затрудняют выявление и оценку тяжести ОПП, но и не позволяют сравнивать результаты, полученные разными авторами, что послужило причиной разработки критериев RIFLE и AKIN. В многочисленных исследованиях продемонстрирована возможность использования критериев RIFLE и AKIN для диагностики и оценки прогноза больных с ОПП различной этиологии [6; 10; 15].

Острое повреждение почек нами чаще диагностировалось при использовании критериев AKIN, чем критериев RIFLE – у 71 % и 56 % больных соответственно. Ряд авторов отмечает, что более мягкие критерии диагностики ОПП по креатинину в классификации AKIN могут привести к более частому выявлению легкого повреждения почек (1 стадия), а следовательно, и общего числа больных с ОПП [10] по сравнению с критериями RIFLE. Анализ результатов лечения 120 123 больных в 57 реанимационных отделениях показал, что ОПП несколько чаще диагностируется по критериям AKIN, чем по критериям RIFLE, но при этом прогностическая значимость критериев не различалась [7].

Как критерии RIFLE, так и критерии AKIN предполагают оценку функции почек по двум параметрам – креатинину сыворотки и (или) диурезу [12; 9]. Мнения о том, какой критерий использовать предпочтительней, противоречивы. В одном из исследований возможности диагностики ОПП по критерию «креатинин сыворотки» и по критерию «диурез» были изучены у больных реанимационного отделения, при этом обязательным условием включения больного в исследование было наличие постоянного катетера в мочевом пузыре. В таких условиях при тщательном мониторингировании почасового диуреза диагностика ОПП по диурезу оказалась более точной. При этом авторы отмечают, что принятая в клинике оценка суточного диуреза не позволяет адекватно оценить почасовой диурез [18].

У обследованных нами больных ОИМ не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому точное измерение почасового диуреза было невозможно. Учитывая высокую частоту мочевой инфекции, ассоциированной с катетеризацией мочевого пузыря [10], диагностика ОПП по диурезу у больных

без четких показаний к катетеризации мочевого пузыря затруднена. Более того, при тяжелом ОПП объем диуреза в ряде случаев в большей степени зависит от состояния гидратации, чем от поражения почек. Кроме того, больным ОДСН вводятся диуретики, которые, увеличивая диурез, не улучшают прогноз ОПП [19]. Все вышеперечисленное заставляет осторожно относиться к возможностям ранней диагностики ОПП по диурезу.

Классификации RIFLE и AKIN имеют общий недостаток: базальный креатинин сыворотки рассчитывается исходя из предположения, что он соответствует креатинину, при котором расчетная скорость клубочковой фильтрации равна $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [12]. Очевидно, что если за нижнюю границу нормы принять другую скорость клубочковой фильтрации, то частота ОПП будет отличаться [16]. В частности, ряд авторов рассчитывал базальный уровень креатинина, исходя из СКФ $90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [8]. Кроме того, у госпитализированных с ОДСН нельзя исключить наличие хронической болезни почек, частота которой у больных кардиологических отделений нашей клиники составляет 34 % [1]. В последние годы активно обсуждается роль биомаркеров (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL и др.) для диагностики и оценки прогноза ОПП [27; 24]. Не вдаваясь в обсуждение диагностической и прогностической ценности биомаркеров, все же надо отметить, что критерии диагностики ОПП должны быть доступны широкому кругу лечебных учреждений, в противном случае клиническая классификация теряет смысл и становится уделом отдельных лечебных учреждений. Сторонники использования биомаркеров для диагностики ОПП проводят параллели с острым коронарным синдромом, при котором определение маркеров повреждения кардиомиоцитов (тропонин) является общепринятым. Между тем клиническая ситуация при ОПП отличается от ситуации при остром коронарном синдроме, при котором повышение тропонина является ключевым при определении тактики ведения больного. При ОПП решение о заместительной почечной терапии будет основываться на клинических данных, и вряд ли биомаркеры раннего

повреждения почек повлияют на это решение. Что касается раннего лечения больных с ОПП, то при преренальной азотемии наличие негативных тестов на биомаркеры почечного повреждения может привести к недооценке ситуации и ошибочной тактике лечения. Кроме того, уровень NGAL выше у больных с ХБП [20]. В целом на сегодняшний день можно согласиться с мнением Wim Van Biesen и соавт., что время биомаркеров при ОПП еще не наступило [13].

Заключение. Более половины больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности имеют острое повреждение почек по критериям RIFLE и AKIN. В случае когда при диагностике острого повреждения почек больные с R классом тяжести по RIFLE и 1 стадией по классификации AKIN не учитывались, ОПП выявлялось более чем в 2 раза реже. Все умершие пациенты имели ОПП по критериям AKIN. Среди больных с ОПП по RIFLE_{Класс I, F} и AKIN_{Стадия 2, 3} внутригоспитальная летальность выше, чем у больных без ОПП.

1. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек / А.М. Шутов и др. // Нефрология. – 2008. – №12. – С. 19–23.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 57, №1.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 6, №5. Прил. 1.
4. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда и эффективность тромболитической терапии / М.В. Мензоров и др. – Кардиология. – 2012. – №5. – С. 8–12.
5. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М.В. Мензоров и др. // Нефрология. – 2012. – №1. – С. 40–44.
6. Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy / L. De Luca et al. // Heart Fail Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 97–104.
7. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria / C.H. Chang et al. // Shock. – 2010. – Vol. 33. – P. 247–252.
8. Acute kidney injury in tropical acute febrile illness in a tertiary care centre—RIFLE criteria vali-

ation / G. Basu et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 524–531.

9. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R.L. Mehta et al. // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. 31.

10. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G.M. Chertow et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3365–3370.

11. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score / A. De Mendonca et al. // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 915–921.

12. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo et al. // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.

13. *Bagshaw, S.M.* A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / S.M. Bagshaw, C. George, R. Bellomo // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1569–1574.

14. *Chenoweth, C.E.* Urinary tract infections / C.E. Chenoweth, S. Saint // *Infectious Disease Clinics of North America.* – 2011. – Vol. 25. – P. 103–115.

15. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery / L. Engleberger et al. // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. 16.

16. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury / E.D. Siew et al. // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77. – P. 536–542.

17. Defining acute kidney injury: playing hide-and-seek with the unknown man? / W.V. Biesen et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 399–401.

18. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients / E. Macedo et

al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 509–515.

19. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial / B. Mahesh et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 33. – P. 370–376.

20. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Complications and Mortality in Patients Undergoing Non-Cardiac Major Surgery / L. Shavit et al. // *Kidney Blood Press Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 116–124.

21. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model / D.S. Lee et al. // *J. Am. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2581–2587.

22. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / E.A. Hoste et al. // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. R73.

23. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis / G.C. Fonarow et al. // *J. Am. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 293. – P. 572–580.

24. *Self, W.H.* Novel biomarkers: help or hindrance to patient care in the emergency department? / W.H. Self, T.W. Barrett // *Ann. Emerg. Med.* – 2010. – Vol. 56. – P. 60–61.

25. Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 813–818.

26. The association between congestive heart failure and chronic renal disease / D. Silverberg et al. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2004. – Vol. 13. – P. 163–170.

27. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 2154–2165.

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

M.V. Menzorov, A.M. Shutov, E.R. Makeeva, A.A. Strahov, E.V. Mihailova

Ulyanovsk State University

The purpose of this study was to examine the incidence of the acute kidney injury (AKI), defined by the RIFLE criteria and the AKIN criteria in patients with acute decompensated heart failure. Creatinine criteria led to a maximum RIFLE and a maximum AKIN in 56 % and 71 % of patients, respectively. AKI defined by RIFLE criteria (Class I, F) and AKIN (Stage 2, 3) criteria was associated with in-hospital mortality.

Keywords: acute decompensated heart failure, acute kidney injury, RIFLE criteria, AKIN criteria.

УДК 616.63-008.6, 616.12-007.61

ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В УСЛОВИЯХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

О.В. Пьянкина¹, П.Б. Татаринцев², О.Н. Рагозин¹

¹Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,

²Югорский государственный университет, Ханты-Мансийск

Исследование направлено на выявление связи между «уремическими факторами» риска сердечно-сосудистых осложнений и процессами ремоделирования миокарда левого желудочка у больных ХБП. Согласно задачам работы проведено обследование 120 пациентов на стадиях прогрессирования хронической болезни почек, проанализировано комплексное влияние факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с уреимией (анемический синдром, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция), на структурно-функциональные изменения миокарда. Между уремическими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений и показателями гипертрофии миокарда и диастолической функции ЛЖ выявлены нелинейные зависимости. Результаты канонического корреляционного анализа позволили ранжировать «уремические» факторы риска в процессе ремоделирования миокарда ЛЖ с наибольшим весом для LOG Crea и показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, уремические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, гипертрофия миокарда и диастолическая функция левого желудочка.

Введение. Проблема кардио-ренальных взаимоотношений – одна из ключевых в кардиологии и нефрологии. Крупномасштабные популяционные исследования, проведенные в разных странах за последние десятилетия, выявили широкую распространенность хронических прогрессирующих заболеваний почек в общей популяции (NHANES III 1988-94, NEOERICA 2004, EPIRCE 2004 и др.), неизбежным следствием чего является непрерывное увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), констатируемое различными международными регистрами (Регистр РДО, USRDS, EDTA). По данным крупных многоцентровых исследований (HEMO Study 2000, HDFR 1989, Cardiovascular Health Study 1998), основной причиной смерти больных уреимией являются болезни сердца и сосудов. В структуре смертности больных терминальной ХПН (ТХПН) кардиальная смерть составляет от 40 до 54 % [4].

В условиях почечной недостаточности происходит ремоделирование сердца и сосудов, т.е. изменение их структуры и/или функ-

ции под воздействием ряда патологических факторов [4; 8]. Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что вне зависимости от гемодинамических условий уремия рассматривается как некоронарогенный фактор, определяющий большой спектр нарушений структуры миокарда у пациентов ХПН [6]. Прогностическое значение ремоделирования ЛЖ у больных ХПН было детально исследовано [10]. У больных с почечной недостаточностью гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) признается важным фактором неблагоприятного прогноза, что определено развитием нарушения коронарного кровообращения, систолической и диастолической дисфункций ЛЖ [1].

Констатация высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений при ХБП требует дальнейшего изучения факторов риска и механизмов развития патологии сердца и сосудов у пациентов с поражением почек. В последнее время предметом активных исследований является связь ремоделирования ССС с присущими ХПН «специфическими» факто-

рами риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако до сих пор не выяснена последовательность включения отдельных патофизиологических механизмов перестройки сердечно-сосудистой системы (ССС) по мере прогрессирования ХБП.

Цель исследования. Выявление связи между «уремическими факторами» и процессами ремоделирования миокарда левого желудочка у больных по мере прогрессирования ХБП.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач проведено клиническое и лабораторное обследование 150 человек, из них 120 пациентов с ХПН в различных стадиях, находившихся на лечении в отделении нефрологии УХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» (г. Ханты-Мансийск) в 2006–2010 гг. Группу сравнения представили 30 здоровых добровольцев. Среди обследованных мужчин – 63, женщин – 87; средний возраст – $36,4 \pm 12,19$ года. В группе сравнения средний возраст составил $25,6 \pm 6,23$ года.

Критериями включения в исследование явились наличие нефропатии с нарушением азотовыделительной функции почек (повышение уровня креатинина крови более 1,4 мг/дл (123 мкмоль/л) и/или снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение года у лиц старше 18 лет.

Критериями исключения из исследования явились возраст младше 18 и старше 55 лет; наличие сахарного диабета I или II типов; наличие сердечно-сосудистой патологии, развившейся до начала почечной патологии; реноваскулярная гипертензия, наличие тяжелых соматических и психических заболеваний (в том числе стенокардии напряжения III и IV ФК и ХСН III и IV ФК (NYHA)).

Структура нозологии в исследуемых группах: гломерулонефрит – 86 (71,7 %), диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) – 3 (2,5 %), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) – 24 (20 %), АРМВС – 7 (5,8 %). Весь массив мы разделили на четыре группы: СКФ <90, <60, <30 (до диализа) и диализные пациенты.

1. Первая группа: СКФ <90 мл/мин – мужчин – 17, женщин – 13; средний возраст = $36,93 \pm 12,05$ (n=30).

2. Вторая группа: СКФ <60 мл/мин – мужчин – 15, женщин – 15; средний возраст = $40,73 \pm 9,60$ (n=30).

3. Третья группа: СКФ <30 мл/мин – мужчин – 13, женщин – 17; средний возраст = $42,5 \pm 12,43$ (n=30).

4. Четвертая группа – пациенты, находящиеся на программном гемодиализе: мужчин – 10, женщин – 20; средний возраст = $41,33 \pm 11,96$ (n=30).

При обследовании у всех пациентов исследуемых и контрольной групп уровень гемоглобина (Hb) и гематокрит (Ht) определяли на гематологическом анализаторе Beckman coulter. Уровень сывороточного железа (Fe) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) с расчетом сатурации трансферрина (Sat Fe), креатинина (Crea), фосфора (Phos), кальция (Ca), С-реактивного белка (CRP) определяли на аппарате Beckman coulter synchron Clinical system CX4. Обследование проведено в стадии ремиссии основного заболевания. Сатурация трансферрина (St.tr) определялась по формуле:

$$\text{Fe}/\text{ОЖСС} \times 100 \text{ \%}$$

Ферритин определяли на аппарате Beckman coulter Access Immunoassay system. Маркерами дефицита железа считались содержание ферритина сыворотки <200 мкг/л у больных на гемодиализе и <100 мкг/л – у больных на перитонеальном диализе и с додиализной ХПН; насыщение трансферрина <20 %.

Уровни и ППТ и гомоцистеина определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Cockcroft-Gault:

$$\text{СКФ} = [(140 - \text{возраст} - \text{вес (кг)} - 0,85 \text{ (для женщин)})] / [72 - \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}], \text{ мл/мин.}$$

В соответствии с рекомендациями Национального почечного фонда США (NKF K/DOQI, 2002 г.) по уровню СКФ устанавливалась стадия хронической болезни почек (ХБП).

АГ диагностировалась согласно Российским рекомендациям по артериальной гипертензии (ВНОК, 2011), гипертрофия левого

желудочка (ГЛЖ) диагностировалась при $\text{ИММЛЖ} > 125 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 110 \text{ г/м}^2$ у женщин.

По данным эхокардиографии (в М- и В-режимах) и доплеро-эхокардиографии определялись линейные размеры сердца, фракция выброса (ФВ), диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ). По формуле L. Teichgolz рассчитывались объемы ЛЖ в систолу (КСО), диастолу (КДО), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР), ударный объем (УО), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R.B. Devereux (1977). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) получали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ММЛЖ/ППТ). Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка рассчитывалась по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТЗС} + \text{ТМЖП}) / \text{КДР}.$$

Диастолическая функция левого желудочка оценивалась с помощью доплер-эхокардиографии: определялись максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DT).

Первоначально результаты обработаны с использованием методов непараметрической статистики с помощью пакетов статистических программ SPSS 16.0 for Windows. Проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (R). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ данных исследования по методу канонических корреляций выполнялся на кафедре высшей математики Югорского государственного университета. Для проведения анализа использовался модуль Canonical Analysis в статистической программе Statistica, release 6 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение. СКФ в исследуемых группах составила: 1 группа – $65,28 \pm 11,33$ мл/мин; 2 группа – $37,28 \pm 7,33$; 3 группа – $17,08 \pm 3,42$; 4 группа (диализная) – 0 мл/мин. Гипертрофия миокарда левого желудочка выявлена у 75 человек (62,5 %). При

проведении парного корреляционного анализа с помощью пакетов статистических программ SPSS 16.0 for Windows не получено высокой корреляционной связи между «уремическими» факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и ИММЛЖ во всех исследуемых группах. При этом взаимосвязь с уровнем креатинина оказалась слабой – $R \ 0,321$; $p < 0,002$. Более значимой оказалась корреляция ИММЛЖ с уровнем СКФ ($R \ 0,413$; $p < 0,0001$), фосфора ($R \ 0,405$; $p < 0,0001$), PxCa ($R \ 0,402$; $p < 0,0001$), ферритина ($R \ 0,426$; $p < 0,0001$), что сравнимо с влиянием на ИММЛЖ таких показателей, как САД ($R \ 0,4656$; $p < 0,0001$), ДАД ($R \ 0,4145$; $p < 0,0001$), ПАД ($R \ 0,4246$; $p < 0,0001$).

Диастолическая дисфункция ЛЖ в описываемых группах встречается у 77 человек, при этом 1 тип – у 51 человека (42,5 %); 2 тип – «рестриктивный» – у 26 человек (21,7 %). Отношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А) было снижено у 51 пациента (40 %) и составляло в среднем $1,298 \pm 0,57$ (табл. 1). Время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) превышало норму у 56 (46,7 %) человек, в среднем – $92,02 \pm 22,24$ мс. Время замедления раннего диастолического наполнения (DT) было выше нормы у 47 (39,2 %), в среднем – $202,74 \pm 38,22$ мс (табл. 1). У 26 пациентов наблюдалась «псевдонормализация» показателя Е/А, со снижением IVRT и DT (второй тип патологического трансмитрального потока), ассоциированная с более тяжелым нарушением функциональной способности миокарда ЛЖ. Не выявлено корреляции показателей диастолической функции левого желудочка с уровнем СКФ ни в одной из групп. Обнаружена слабая (но достоверная) связь между показателями фосфорно-кальциевого обмена и скоростью в пике Е (PxCa г $0,241$; иПТГ г $0,237$, $p < 0,005$), нет подобной корреляции со скоростью в пике А. В отличие от литературных данных не выявлено положительной корреляции с уровнем Hb . Возможно, у пациентов с ХПН анемия влияет на структуру трансмитрального кровотока, приводя к увеличению скорости наполнения левого желудочка в раннюю диастолу, что может приво-

дить к «псевдонормализации» показателя Е/А. Вторичный гиперпаратиреоз влияет на показатели диастолической функции левого желудочка, что, вероятно, связано с участием паратиреоидного гормона в генезе интерсти-

циального фиброза миокарда в условиях уремии. В экспериментальных исследованиях было доказано, что ведущая роль в поражении интрамиокардиальных артерий принадлежит паратгормону [9].

Таблица 1

**Результаты описательной статистики
структурно-функциональных показателей миокарда у больных ХБП**

	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Параметры	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
САД, мм рт. ст.	119,17±10,59	142,50±18,42	183,17±21,64	183,67±26,68	122,40±12,73
ДАД, мм рт. ст.	75,73±7,18	90,17±11,78	108,17±10,38	106,17±11,50	74,67±9,99
ПАД, мм рт. ст.	43,83±6,52	91,11±11,72	74,33±14,55	77,50±19,29	47,73±14,12
ЧСС, уд./мин	71,87±6,56	73,23±6,27	76,73±8,23	80,83±8,33	74,83±8,35
КДО, мл	84,73±14,79	89,80±16,54	100,47±15,60	98,70±19,06	95,60±18,65
МЖП, мм	9,23±0,77	11,43±1,43	12,27±1,01	12,30±1,70	12,20±1,73
ЗСЛЖ, мм	9,10±0,88	11,33±1,37	12,00±0,83	11,99±1,55	11,92±1,59
ФВ, %	67,30±3,95	63,17±3,94	59,47±4,24	59,33±4,00	60,00±4,98
КДР, см	4,49±0,48	4,36±0,69	4,78±0,74	4,69±0,87	4,44±0,75
Е, см/с	0,88±0,11	0,84±0,15	0,76±0,24	0,87±0,23	0,86±0,23
А, см/с	0,60±0,09	0,62±0,13	0,72±0,18	0,76±0,24	0,77±0,22
IVRT, мс	83,30±9,04	96,00±16,48	96,13±28,26	92,63±27,55	95,43±28,16
DT, мс	187,70±16,27	202,13±30,43	220,67±49,73	200,47±41,92	204,13±40,34
ММЛЖ, г	158,07±41,19	212,38±77,22	268,73±84,36	262,11±92,02	234,10±69,54
ИММЛЖ, г/м ²	88,85±19,04	109,00±35,51	142,24±43,15	155,55±58,33	137,69±36,27
ОТСЛЖ, усл. ед.	0,41±0,04	0,53±0,08	0,52±0,07	0,54±0,14	0,56±0,14

Примечание. Здесь и в табл. 2: SD – стандартное отклонение от среднего значения.

Все вышеизложенное послужило поводом для попытки оценки влияния совокупности «уремических» показателей на множество структурно-функциональных показателей миокарда ЛЖ. Для исследования такого комплексного влияния использовался статистический метод канонических корреляций, позволяющий суммировать вклады отдельных факторов в общую картину ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях прогрессирования ХБП.

Этап предварительного анализа предполагал исследование распределений исследуемых переменных, для чего были рассчитаны описательные статистики параметров сравниваемых множеств с определением среднего и стандартного отклонения (табл. 1, 2). Некоторые показатели обладали выраженным асимметричным распределением, поэтому они были прологарифмированы (Log GFR, Log PTH, Log Crea, Log Ferritin). В этом виде они имели нормальное распределение.

Таблица 2

Результаты описательной статистики уремических факторов риска ССЗ у больных ХБП

	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Параметры	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
Crea, ммоль/л	0,08±0,02	0,17±0,06	0,37±0,07	1,03±0,34	0,85±0,17
Phos, ммоль/л	0,90±0,20	1,19±0,29	1,81±0,47	2,38±0,68	2,25±0,26
Ca, ммоль/л	2,28±0,11	2,32±0,20	2,13±0,14	2,08±0,23	2,28±0,26
PxCa, ммоль/л	2,08±0,48	2,76±0,73	3,82±0,92	4,94±1,43	5,15±1,52
PTH, пг/мл	20,0±6,13	30,67±11,09	108,50±45,18	576,32±354,46	877,06±730,51
Alb, г/л	42,0±4,03	36,22±6,40	33,13±4,48	27,83±4,45	33,40±3,06
Hb, г/л	135,93±8,64	138,2±16,37	108,37±14,3	80,67±14,97	110,3±16,73
Ht, %	39,49±2,53	39,83±4,90	32,15±3,68	23,06±4,26	30,11±4,59
Fe, ммоль/л	20,68±8,53	15,13±5,87	9,34±2,71	12,34±7,39	14,30±5,35
ОЖСС, мкмоль/л	52,53±13,40	46,11±7,57	50,33±8,28	55,33±18,90	52,72±16,76
SatTr, %	41,76±19,16	32,76±10,89	18,57±4,70	22,43±11,12	28,59±11,41
Ferritin, мкг/л	37,84±19,78	49,73±24,31	97,98±28,30	492,24±245,07	572,47±213,76
CRP, мг/л	0,16±0,09	0,23±0,16	0,96±0,42	1,07±0,37	4,34±3,60
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,87±0,46	7,92±3,07	16,21±5,80	23,19±11,41	31,06±18,75

Нормальность распределения морфофункциональных показателей и лабораторных параметров позволила проанализировать парные корреляции по Пирсону (R) (табл. 3).

При обработке данных достоверная корреляция ($p < 0,05$) получена в первых трех канонических корнях: с каноническим R, соответственно, 0,89; 0,73; 0,65.

Таблица 3

Уровень канонических корреляций

№	Canonical R	Canonical R-sqr.	Chi-sqr.	df	p	Lambda Prime
0	0,89	0,79	468,57	252	0,0000	0,0103
1	0,73	0,54	309,14	221	0,0001	0,0490
2	0,65	0,42	230,30	192	0,0307	0,1057

При анализе по группам значения достоверных коэффициентов корреляций по Пирсону были больше 0,2 и меньше 0,7, т.е. имели слабую или среднюю силу связи между параметрами уремии и суммарным фактором правого множества данных.

В первой группе отмечается положительная корреляционная связь средней силы с уровнем креатинина (R 0,45; $p < 0,001$), с GFR (R 0,46; $p < 0,001$); такой же силы достоверная связь отмечается с параметрами фосфорно-

кальциевого обмена (Phos 0,43; PxCa 0,39) и системного воспалительного ответа (CRP 0,40). Из факторных нагрузок параметров правого множества (ось Y, рис. 1) наибольшее значение имели показатели САД (R 0,68), ДАД (R 0,81), ММЛЖ (R 0,79), скорость в пике А (R 0,47), скорость в пике Е (R 0,42). Наиболее значимой была корреляция, выявленная при анализе факторных нагрузок левого множества («уремические» факторы) первого канонического корня.

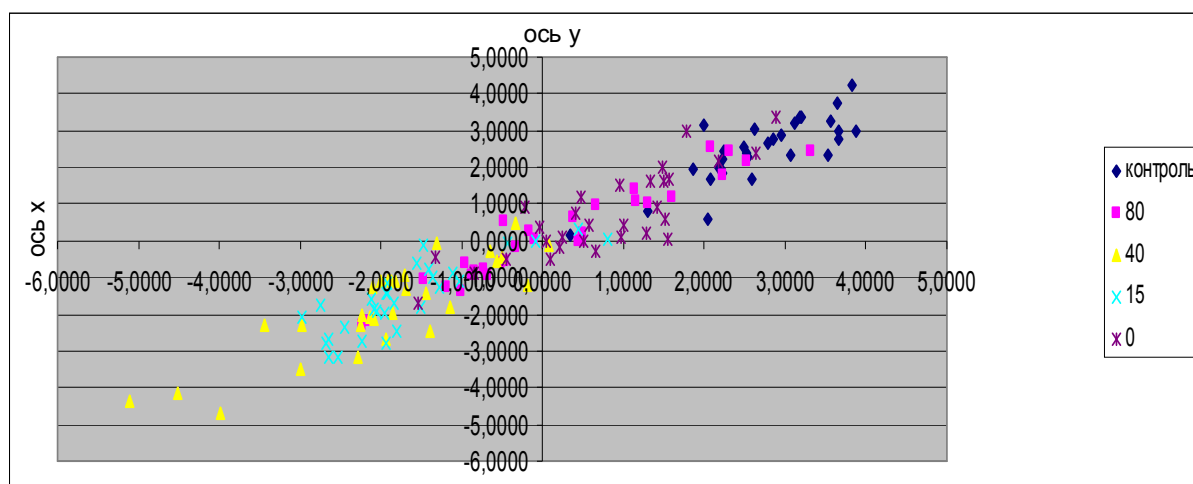


Рис. 1. Факторные нагрузки 1-го канонического корня и диаграмма первой канонической корреляции («уремические» факторы – ось абсцисс, структурно-функциональные показатели ЛЖ – ось ординат)

Во второй группе появляется положительная корреляционная связь средней силы с уровнем LOG РТН ($R\ 0,46$, $p<0,001$), с ST tr ($R\ 0,48$, $p<0,001$). Из факторных нагрузок параметров ремоделирования ЛЖ наибольшее значение имели показатели САД ($R\ 0,56$), ДАД ($R\ 0,71$), ММЛЖ ($R\ 0,69$). Показатели диастолической функции ЛЖ в данной группе (СКФ менее 60 мл/мин) не оказывали значимого влияния на суммарный фактор правого множества.

В группе с СКФ менее 30 мл/мин сохраняется положительная корреляционная связь средней силы с параметрами фосфорно-кальциевого обмена ($Ca\ 0,46$; $RxCa\ 0,46$; $p<0,001$). В этой группе появляется значимая корреляция параметров ремоделирования миокарда ЛЖ с показателями анемического синдрома ($Hb\ -0,45$; $Ht\ -0,52$, ферритин $0,55$; $p<0,001$) и биохимическими маркерами синдрома системного воспалительного ответа (гомоцистеин $0,41$, CRP $0,39$; $p<0,001$).

В группе пациентов, получающих заместительную почечную терапию, сохраняется корреляция суммарного фактора правого множества с маркерами анемического синдрома ($Hb\ -0,48$; $Ht\ -0,45$; $p<0,001$) и фосфорно-кальциевого обмена (LOG РТН $0,48$; $p<0,001$). Именно в этой группе показатели диастолической функции ЛЖ оказали значимое влияние на суммарный фактор правого множества (IVRT $-0,41$; DT $-0,46$; КДР $0,61$; скорость в пике E $0,52$). Для параметра ММЛЖ в «диализной» группе корреляцион-

ная связь оказалась более сильной ($R\ 0,75$; $p<0,001$).

В группе контроля, для сравнения, $Hb\ 0,44$; $Ht\ -0,68$; CRP $0,44$; ALB $0,52$; $Ca\ 0,50$; $RxCa\ 0,39$; $p<0,001$. Для составляющих правого множества: ММЛЖ $0,63$; КДО $0,69$; ФВ $0,55$; $p<0,001$.

В табл. 4 показаны результаты применения метода канонической корреляции для определения влияния факторов уремии на структурные и функциональные параметры миокарда ЛЖ с расчетом весовых коэффициентов.

Суммируя данные, можно утверждать, что корреляционная (каноническая) связь между параметрами ЛЖ и комбинацией «уремических» факторов достигает $R=+0,83$; $p=0,000$. Показано наличие сильной (Canonical $R>0,7$) положительной связи между процессами ремоделирования миокарда и показателями уремии.

При рассмотрении в группах обращает на себя внимание факт наличия значимых весовых коэффициентов параметров фосфорно-кальциевого обмена: для LOG РТН $-21,64$ (с максимумом в первой и второй группах); для Phos $14,14$, $RxCa\ -13,17$ (с максимумом в группе с СКФ <60 мл/мин); при этом для LOG GFR максимальный весовой коэффициент $7,36$, LOG Crea $13,59$ (с максимумом в группе с СКФ <60 мл/мин). Значимо ниже весовые коэффициенты для параметров анемического синдрома $Hb\ 2,17$; $Ht\ -3,4$ (с максимумом в первой группе).

Таблица 4

Канонические (весовые) коэффициенты левого множества первого канонического корня

N	Var	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1	Возраст	-1,08	-0,18	0,40	-0,42	-0,49
2	Пол	0,23	-1,35	-0,15	0,48	0,49
3	BSA	-0,24	-2,11	-0,08	-0,16	-0,46
4	LOG Crea	6,69	13,59	3,90	-0,30	0,59
5	Phos	27,17	-2,87	14,14	4,31	1,33
6	Ca	5,12	1,06	3,71	2,29	0,26
7	PxCa	-27,58	3,20	-13,17	-4,68	-1,08
8	LOG PTH	-27,24	-21,64	-9,20	0,37	-0,26
9	Hb	1,37	2,17	-1,14	-0,81	-0,25
10	Ht	-0,98	-3,40	0,27	0,27	0,72
11	Fe	3,32	-5,76	-7,43	2,68	0,31
12	ОЖСС	-2,30	4,42	2,74	-1,76	-0,12
13	SatTr	-3,64	6,03	6,87	-2,93	0,05
14	LOG Ferritin	6,10	-0,98	3,76	-0,24	-0,61
15	CRP	-0,75	7,59	0,61	-0,99	0,04
16	Гомоцистеин	2,85	-1,87	-2,07	-0,40	0,22
17	Alb	-0,69	-0,98	0,23	0,58	0,27
18	LOG GFR	-0,70	5,67	7,36	0,22	-0,95

Выводы

1. Между уремическими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений и структурно-функциональными изменениями сердца существуют нелинейные зависимости. Доказано наличие сильной (Canonical $R > 0,7$) положительной связи между процессами ремоделирования миокарда и показателями уремии – $R = +0,83$; $p = 0,000$.

2. Максимальный эффект на структурно-функциональные параметры по мере прогрессирования ХБП оказывают показатели фосфорно-кальциевого обмена, причем влияние их отмечено уже при снижении уровня СКФ < 90 мл/мин, достигая максимума при СКФ < 60 мл/мин. Влияние на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ показателей анемического синдрома, синдромов системного воспалительного ответа и эндотелиальной

дисфункции ощутимо при дальнейшем прогрессировании ХБП и снижении СКФ менее 30 мл/мин.

3. Результаты канонического корреляционного анализа позволили ранжировать «уремические» факторы риска в процессе ремоделирования миокарда ЛЖ по мере прогрессирования ХБП с наибольшим весом для LOG Crea и показателей фосфорно-кальциевого обмена.

1. Евсеева, М.Е. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных на ранних стадиях хронической почечной недостаточности / М.Е. Евсеева, З.Э. Григорян, О.И. Рябова // Русский мед. журн. – 2008. – №4. – С. 6–8.

2. Мухин, Н.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н.А. Мухин, С.В. Моисеев,

В.В. Фомин // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – С. 7–14.

3. Томилина, Н.А. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н.А. Томилина, Г.В. Волгина, Б.Т. Бикбов // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, №1. – С. 43–49.

4. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью / Г.В. Волгина и др. // Нефрология и диализ. – 2001. – №4 (3). – С. 252–259.

5. Шевченко, О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза / О.П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №10. – С. 25–31.

6. Amann, K. Cardiovascular changes in chronic renal failure pathogenesis and therapy / K. Amann,

K. Tyralla // Clin. Nephrol. – 2002. – №7. – P. 62–72.

7. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) / P. Stenvinkel et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – №15. – P. 953–960.

8. London, G. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis / G. London, P. Parfrey // Adv. Renal. Replac. Ther. – 1997. – №4. – P. 194–211.

9. Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients / S. Beddhu et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – №15. – P. 733–742.

10. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy / R. Foley et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1995. – №5. – P. 2024–2031.

REMODELING OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

O.V. Pyankina¹, P.B. Tatarintsev², O.N. Ragozin¹

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy,

²Ugra State University, Khanty-Mansiysk

The study aims at identifying the relationship between «uraemic factors» risk of cardiovascular events and processes of left ventricular remodeling in patients with CKD. According to the objectives of a survey of 120 patients at the stages of progression of chronic kidney disease, analyzed the combined effect of risk factors for cardiovascular complications associated with uremia (anemia, disturbances of calcium-phosphorus metabolism, systemic inflammatory response syndrome, endothelial dysfunction), the structural and functional changes in the myocardium. Between uremic risk factors for cardiovascular disease and indicators of myocardial hypertrophy and diastolic function revealed non-linear dependence. Results of canonical correlation analysis were used to rank the «uremic» factors of risk in the process of LV remodeling with the highest weight for LOG Crea and indicators of phosphorus-calcium metabolism.

Keywords: chronic kidney disease, uremic risk factors for cardiovascular disease, myocardial hypertrophy and diastolic LV function.

УДК 612.014.464

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ РАСТВОРОВ НИТРОГЛИЦЕРИНА И ЭУФИЛЛИНА

В.А. Семёнов, В.В. Гноевых, С.Е. Козырецкий

Ульяновский государственный университет

В статье проведен анализ изменений функционального состояния миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) во время внутривенных инфузий нитроглицерина и эуфиллина. Для мониторинга процессов деполяризации и реполяризации миокарда применен метод дисперсии ЭКГ-сигнала с регистрацией интегрального показателя «миокард» (ПМ). Оказалось, что внутривенные инфузии как эуфиллина, так и нитроглицерина у большинства больных улучшают функциональное состояние миокарда. Примерно у 27 % больных ИБС, вероятно за счет «синдрома обкрадывания» миокарда, во время инфузии нитроглицерина мы зарегистрировали увеличение ПМ, что связано с усилением функциональной негомогенности миокарда.

Ключевые слова: дисперсия ЭКГ-сигнала, функциональное состояние миокарда у больных ИБС, внутривенные инфузии растворов эуфиллина и нитроглицерина.

Введение. Ишемическая болезнь сердца доминирует в группе сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно является важнейшей причиной смертности кардиологических больных [8]. Для выявления ранних доклинических нарушений процессов деполяризации и реполяризации миокарда в различных клинических ситуациях применяется построение информационно-топологической модели малых колебаний ЭКГ-сигнала (метод ИТМ ЭКГ, метод дисперсионного картирования сердца – ДКС), основанное на анализе низкоамплитудных хаотических колебаний ЭКГ-сигнала [4; 13].

Микропроцессорные технологии значительно улучшили технические характеристики и функциональные возможности аппаратуры, применяемой для проведения ДКС. Высокая точность цифровой регистрации, автоматическое измерение количественных параметров ЭКГ, эффективная визуализация ЭКГ-сигнала и расчетных параметров, автоматическое создание базы данных – неполный перечень новейших усовершенствований, реализованных в современном приборе, применяемом для дисперсионного картирования сердца [6; 9].

Дисперсионное картирование – ценная скрининговая методика. Показано, что с помощью ДКС можно выявить субклинические дисфункции миокарда, которые в ряде случаев способны повысить риск фатальных осложнений, например угрожающих аритмий [11; 12]. Ряд авторов указывает на значимость динамических изменений интегрального показателя «миокард» при нескольких последовательных измерениях [3].

Больным ИБС по известным показаниям применяют в/в капельное введение различных лекарственных растворов, в т.ч. растворов нитроглицерина и эуфиллина, однако в современной литературе отсутствуют данные о влиянии вышеназванных препаратов на функциональное состояние миокарда непосредственно в момент их введения, а также данные о взаимосвязи между основным показателем ДКС «миокард» и длительностью стационарного лечения.

Цель исследования. Оценить клиническое значение изменений функционального состояния миокарда у больных ИБС во время внутривенной инфузии растворов нитроглицерина или эуфиллина.

Материалы и методы. Выборку составили 30 больных ИБС (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст – $65,13 \pm 10,76$ года), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГУЗ ЦК МСЧ г. Ульяновска. Выборку разделили на 2 группы.

Первую группу составили 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин в возрасте $64,5 \pm 11,7$ года) в удовлетворительном состоянии с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III ФК; артериальная гипертензия I–III степени, III стадии, риск 4; хроническая сердечная недостаточность IIА–Б стадии, III функциональный класс, в плановом порядке получавшие в/в инфузии эуфиллина в основном для улучшения мозгового и периферического кровообращения. Средняя продолжительность койко-дня в первой группе составила $20,0 \pm 10,5$ дней.

Вторую группу составили 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин в возрасте $65,8 \pm 10,0$ года) в среднетяжелом состоянии с диагнозом ИБС, стенокардия, III функциональный класс; артериальная гипертензия I–III степени, III стадии, риск 4; хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, III функциональный класс, в плановом порядке с антиангинальной целью получавшие в/в инфузии нитроглицерина. Средняя продолжительность койко-дня во второй группе составила $17,2 \pm 3,9$ года.

В обеих группах больные по показаниям получали терапию дезагрегантами, β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фактора. Каждому больному для оценки функционального состояния миокарда исходно проводилось дисперсионное картирование сердца с помощью скрининг-анализатора Карди2/4™ [КардиоВизор-06с]. Картирование сердца продолжали во время внутривенной капельной инфузии 10 мл 2,4 % раствора эуфиллина, разведенного в 200 мл физиологического раствора (в первой группе) или 1 мл 1 % раствора нитроглицерина, разведенного в 200 мл физиологического раствора, со скоростью введения 10 капель в минуту (во второй группе) с помощью последовательных непрерывных 30-секундных записей ЭКГ-сиг-

нала. Все исследования проводили через 4 часа после приема препаратов и через 2 часа после приема пищи в утреннее время.

У каждого больного определяли интегральный показатель «миокард» до и во время в/в инфузии указанных выше препаратов (15 исходных измерений и 15 измерений во время инфузии). Динамику показателя «миокард» в обеих группах оценивали по непараметрическому тесту Уилкоксона для связанных выборок. Достоверными считали изменения с вероятностью α -ошибки $< 0,05$.

В каждой группе проводили кластерный анализ для выявления двух кластеров пациентов, максимально различающихся по следующим показателям: Mmin, Mmax, Mme (минимальное, максимальное значение показателя «миокард» и медиана данного показателя соответственно), ИШ (интерквартильная широта показателя «миокард»), возраст, число проведенных в стационаре койко-дней. В обеих группах число итераций устанавливалось равным 10 [2].

Оценка зависимости исходных показателей Mme, ИШ, возраста и числом койко-дней проводилась с помощью рангового коэффициента Спирмена.

Результаты и обсуждение. В первой группе пациентов, получавших в/в инфузии эуфиллина, отмечено достоверное уменьшение показателя «миокард» и его интерквартильной широты – ИШ, что свидетельствует в пользу улучшения функционального состояния миокарда. Данные представлены в табл. 1 и на рис. 1.

У 0,27 (95 % ДИ 0,01–0,52) пациентов, получавших в/в инфузии нитроглицерина, статистически значимых изменений показателя «миокард» и его интерквартильной широты отмечено не было ($p=0,19$ и $p=0,14$ соответственно). Однако у значительно большей части больных второй группы (с относительной частотой 0,73 (95 % ДИ 0,48–0,99)) во время инфузии нитроглицерина показатель «миокард» и его интерквартильная широта достоверно уменьшились, что свидетельствует об улучшении функционального состояния миокарда (табл. 2, рис. 2).

Таблица 1

Динамика показателя «миокард» во время в/в инфузии эуфиллина

Показатель	Me	Min	Max	Квартили	
Возраст, лет	62,0	44,0	84,0	57,0	76,0
Койко-день	17,0	14,0	57,0	15,0	20,0
М	27,0	12,0	71,0	15,0	35,0
МЭ1	19,0	15,0	97,0	15,0	39,0
МЭ2	19,0	12,0	70,0	15,0	37,0
МЭ3	16,0	12,0	71,0	15,0	35,0
МЭ4	19,0	12,0	70,0	15,0	35,0
МЭ5	20,0	12,0	70,0	15,0	35,0
МЭ6	18,0	10,0	70,0	14,0	48,0
МЭ7	18,0*	11,0	58,0	15,0	25,0
МЭ8	16,0	12,0	70,0	15,0	35,0
МЭ9	18,0	14,0	70,0	14,0	35,0
МЭ10	19,0*	12,0	58,0	15,0	35,0
МЭ11	18,0*	12,0	70,0	14,0	35,0
МЭ12	19,0	12,0	56,0	14,0	35,0
МЭ13	15,0*	12,0	70,0	15,0	29,0
МЭ14	17,0*	12,0	61,0	14,0	27,0
МЭ15	18,0*	12,0	72,0	15,0	35,0

Примечание. М – показатель «миокард» перед инфузией эуфиллина; МЭ1–15 – показатель «миокард» в процессе непрерывной регистрации во время инфузии эуфиллина; * – достоверное (тест Уилкоксона для связанных выборок) уменьшение показателя «миокард» с вероятностью α -ошибки 0,05.

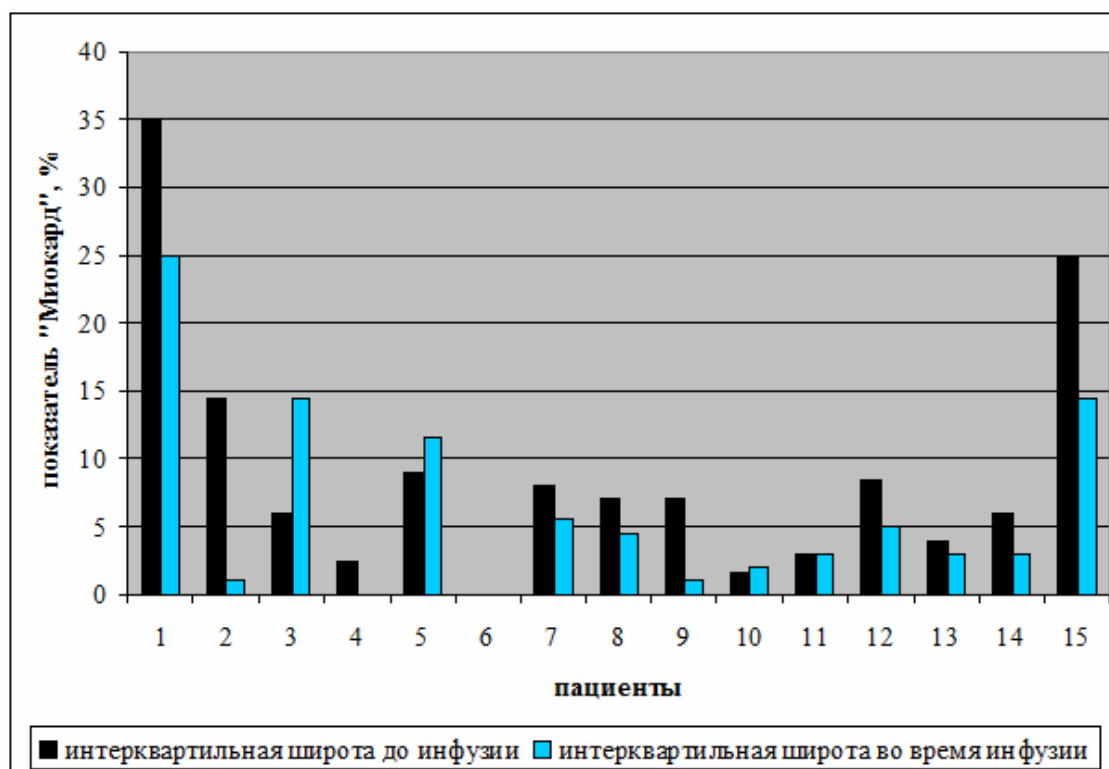


Рис. 1. Динамика интерквартильной широты интегрального показателя «миокард» у каждого пациента первой группы

Таблица 2

Динамика показателя «миокард» во время в/в инфузии нитроглицерина

	Me	Min	Max	Квартили	
Возраст, лет	68,0	38,0	80,0	62,0	73,0
Койко-день	16,0	14,0	30,0	15,0	18,0
М	25,0	15,0	64,0	17,0	40,0
МН1	21,0*	15,0	70,0	17,0	29,0
МН2	23,0*	12,0	51,0	14,0	35,0
МН3	23,0	12,0	70,0	15,0	35,0
МН4	23,0	14,0	50,0	17,0	35,0
МН5	22,0	15,0	61,0	16,0	35,0
МН6	22,0	14,0	70,0	15,0	31,0
МН7	25,0	12,0	71,0	15,0	35,0
МН8	18,0*	14,0	61,0	15,0	29,0
МН9	23,0	14,0	59,0	15,0	36,0
МН10	21,0*	15,0	52,0	15,0	35,0
МН11	24,0*	12,0	51,0	16,0	33,0
МН12	22,0*	13,0	55,0	15,0	28,0
МН13	23,0*	12,0	61,0	16,0	35,0
МН14	19,0*	12,0	59,0	15,0	32,0
МН15	20,0*	14,0	51,0	15,0	33,0

Примечание. М – показатель «миокард» перед инфузией нитроглицерина; МН1–15 – показатель «миокард» в процессе серийной регистрации во время инфузии нитроглицерина; * – достоверное (тест Уилкоксона для связанных выборок) уменьшение показателя «миокард» с вероятностью α -ошибки $<0,05$.

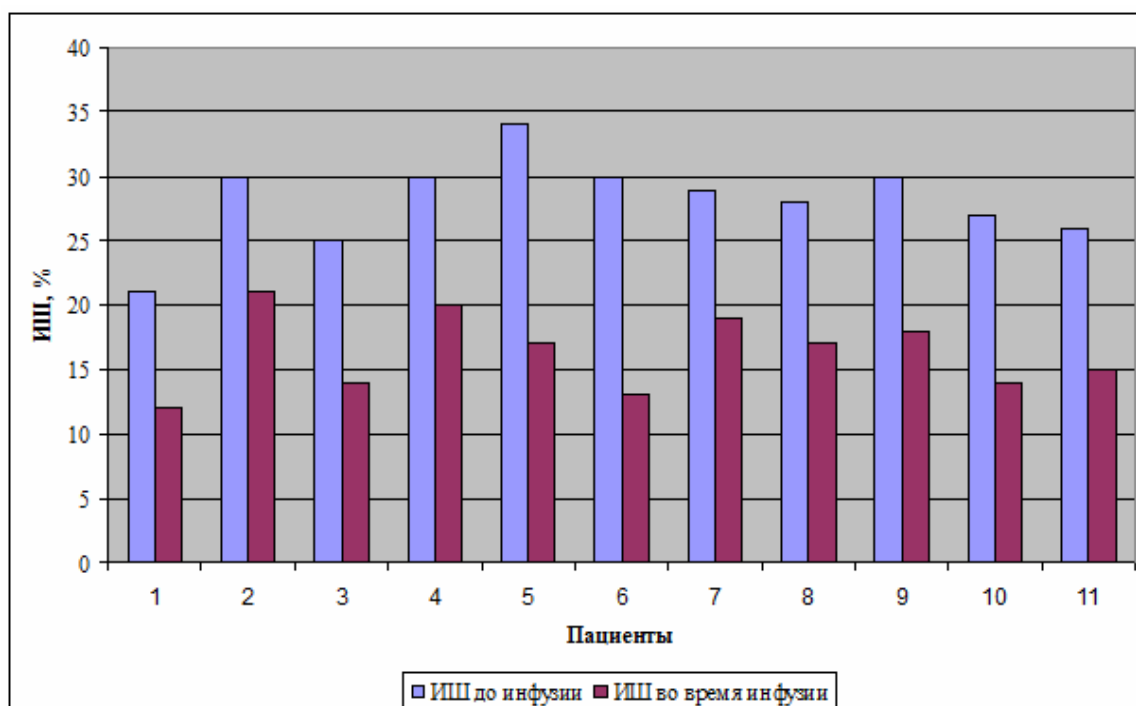


Рис. 2. Динамика интерквартильной широты интегрального показателя «миокард» у каждого пациента второй группы с $p < 0,05$

В первой группе кластерный анализ продемонстрировал следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3

Результаты кластерного анализа по 2 средним в 1 группе

Показатель	Кластер 1	Кластер 2
Возраст	66,60	63,40
ПГ	27,40	16,30
Mmin1	32,60	14,80
Mmin2	28,20	13,40
Mmax1	71,40	26,40
Mmax2	69,40	21,00
Mme1	44,60	18,50
ИШ1	16,40	5,50
Mme2	45,00	15,80
ИШ2	14,00	2,35

Примечание. ПГ – продолжительность госпитализации в койко-днях, Mmin1 – среднее минимальное значение показателя «миокард» до инфузии эуфиллина по 15 исходным измерениям; Mmin2 – среднее минимальное значение показателя «миокард» по 15 измерениям во время инфузии эуфиллина; Mmax1 – среднее максимальное значение показателя «миокард» до инфузии; Mmax2 – среднее максимальное значение показателя «миокард» во время инфузии; Mme1 – среднее значение медианы до инфузии; Mme2 – среднее значение медианы во время инфузии; ИШ1 – средняя интерквартильная широта до инфузии; ИШ2 – средняя интерквартильная широта во время инфузии.

В первом кластере (5 пациентов, 33,3 %) оказались больные с большим числом проведенных койко-дней и со значительно более высокими цифрами основных характеристик показателя «миокард» и ИШ, в отличие от больных второго кластера (10 пациентов, 66,6 %) с достоверно меньшим числом койко-дней, у которых наблюдалась положительная динамика (снижение) характеристик показателя «миокард» и ИШ, что отражает функ-

циональное состояние миокарда.

В отличие от первой группы во второй группе больных, получавших инфузии нитроглицерина, в обоих кластерах оказались больные со статистически идентичной продолжительностью госпитализации (5 и 10 пациентов соответственно), но с достоверным различием между основными характеристиками показателя «миокард» и его интерквартильной широты (табл. 4).

Таблица 4

Результаты кластерного анализа по 2 средним во 2 группе

Показатель	Кластер 1	Кластер 2
Возраст	68,80	64,30
ПГ	17,40	17,10
Mmin1	30,40	15,90
Mmin2	33,00	15,20
Mmax1	56,80	25,60
Mmax2	52,60	24,00
Mme1	43,40	19,50
ИШ1	9,10	2,65
Mme2	39,00	18,60
ИШ2	10,70	3,00

Примечание. ПГ – продолжительность госпитализации в койко-днях, Mmin1 – среднее минимальное значение показателя «миокард» до инфузии нитроглицерина по 15 исходным измерениям; Mmin2 – среднее минимальное значение показателя «миокард» по 15 измерениям во время инфузии нитроглицерина; Mmax1 – среднее максимальное значение показателя «миокард» до инфузии; Mmax2 – среднее максимальное значение показателя «миокард» во время инфузии; Mme1 – среднее значение медианы до инфузии; Mme2 – среднее значение медианы во время инфузии; ИШ1 – средняя интерквартильная широта до инфузии; ИШ2 – средняя интерквартильная широта во время инфузии.

Корреляционный анализ (по Спирмену) не выявил достоверной зависимости между продолжительностью госпитализации и возрастом больных (в первой группе $r=0,43$, $p=0,11$, во второй группе $r=-0,31$, $p=0,25$), но позволил обнаружить взаимосвязь между показателем «миокард» и числом койко-дней в группе больных, получавших инфузии эуфиллина ($r=0,84$, $p=0,00$). Известно, что снижение показателя «миокард» отражает улучшение его функционального состояния.

Во второй группе достоверной связи между показателем «миокард» и продолжительностью госпитализации не было ($r=0,41$, $p=0,12$). Тем не менее в обеих группах мы обнаружили связь между интерквартильной шириной показателя «миокард» с продолжительностью госпитализации (в первой группе $r=0,76$, $p=0,001$, во второй группе $r=0,58$, $p=0,02$).

Заключение. Известно, что механизм действия эуфиллина заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, стабилизации цАМФ, блокаде аденозиновых рецепторов и снижении концентрации внутриклеточного кальция, что может способствовать расширению коронарных артерий [1]. Внутривенные инфузии эуфиллина за счет вышеуказанных эффектов улучшили функциональное состояние миокарда, что подтверждается снижением показателя «миокард» и его интерквартильной ширины.

Нитроглицерин увеличивает содержание свободного радикала оксида азота (NO), активирующего гуанилатциклазу и увеличивающего содержание цГМФ (цГМФ, в свою очередь, контролирует дефосфорилирование легких цепей миозина) в гладкомышечных клетках сосудов [5; 7]. Расширяя преимущественно венозные сосуды, нитроглицерин вызывает депонирование крови в венозной системе и снижает венозный возврат крови к сердцу (преднагрузку) и конечное диастолическое наполнение левого желудочка. Системная артериальная вазодилатация (расширяет в основном крупные артерии) сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, т.е. постнагрузки. Снижение пред- и постнагрузки на сердце и ослабление со-

противления коронарных артерий с одной стороны приводит, к уменьшению потребности миокарда в кислороде, с другой стороны, не исключает развития «синдрома обкрадывания» [10; 14].

Уменьшением потребности миокарда в кислороде и расширением коронарных сосудов объясняется зафиксированное нами у большинства больных стенокардией улучшение функционального состояния миокарда. «Синдром обкрадывания», в свою очередь, можно рассматривать в качестве возможной причины отсутствия снижения и/или даже прироста показателя «миокард» и его интерквартильной ширины.

Следует считать закономерным, что улучшение функционального состояния миокарда по данным дисперсионного картирования сердца коррелирует с уменьшением сроков госпитализации. Проведение дисперсионного картирования миокарда необходимо для решения вопросов об индивидуальной безопасности и эффективности внутривенных инфузий тех или иных лекарственных препаратов, в частности эуфиллина и нитроглицерина.

1. Бархатов, Д.Ю. Ишемия в вертебробазилярной системе: терапевтические подходы / Д.Ю. Бархатов, М.М. Танащян. – М. : Изд-во МАИ, 2010. – 8 с.

2. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика : учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.

3. Грачев, С.В. Новые методы электрокардиографии / С.В. Грачев, Г.Г. Иванов, А.Л. Сыркин. – М. : Техносфера, 2007. – 552 с.

4. Гришаев, С.А. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца: особенности клинико-инструментальной диагностики и прогнозирование течения : дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Гришаев. – СПб., 2006. – 278 с.

5. Журавлева, И.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И.А. Журавлева, И.А. Мелентьев, Н.А. Виноградов // Клиническая медицина. – 1997. – №4. – С. 18–21.

6. Иванов, Г.Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г.Г. Иванов, А.С. Сулла. – М. : Техносфера, 2009. – 196 с.

7. Карпов, Ю.А. Внутривенные инфузии нитроглицерина при нестабильной стенокардии

/ Ю.А. Карпов, Е.А. Ноева, М.Я. Руда // Клиническая медицина. – 1990. – №2. – С. 39–43.

8. Карпов, Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. – М. : Реафарм, 2003. – 256 с.

9. Пивченко, Н.А. Электрическая нестабильность миокарда у больных с артериальной гипертонией : дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Пивченко. – М., 2004. – 132 с.

10. Поздняков, Ю.М. Стенокардия / Ю.М. Поздняков, В.С. Волков. – М., 2006. – 336 с.

11. Рязова, Е.Г. Электрическая неомогенность и нестабильность сердечной мышцы у больных с осложненным и неосложненным течением гипертонической болезни : дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Рязова. – М., 2008. – 158 с.

12. Сулла, А.С. Дисперсионное картирование – новый метод анализа ЭКГ. Биофизические основы электродинамической модели биогенератора сердца / А.С. Сулла. – Режим доступа : http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/07_01/49.shtml.

13. Сулла, А.С. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-06с: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике / А.С. Сулла, Г.В. Рябыкина, В.Г. Гришин // Функциональная диагностика. – 2003. – №2. – С. 69–77.

14. Фрид, М. Кардиология в таблицах и схемах / М. Фрид, С. Грайнс. – М. : Практика, 2003. – 736 с.

CLINICAL IMPORTANCE OF THE MIOCARDIAL FUNCTIONAL CONDITION CHANGES AT THE CORONARY HEART DISEASE PATIENTS DURING INTRAVENOUS INFUSIONS OF EUPHYLLINUM AND NITROGLYCERINUM SOLUTIONS

V.A. Semenov, V.V. Gnoevykh, S.E. Kozyretsky

Ulyanovsk State University

The analyse of functional condition changes at the coronary heart disease (CHD) patients during intravenous infusions of nitroglycerinum and euphyllinum is developed in the article. The method of ECG-signal dispersion is used for the monitoring of depolarisation and repolarisation processes within registration of an integral indicator «myocardium» (IM). We've found that either euphyllinum or nitroglycerinum infusions improve miocardial functional condition at the majority of patients. We've registered increasing of IM during nitroglycerinum infusion at approximately 27 % CHD patients, perhaps, because of the «robbing» syndrome, which has the link with increasing functional miocardial ahomogeneity.

Keywords: ECG-signal dispersion, miocardial functional condition at the CHD patients, intravenous infusions of nitroglycerinum and euphyllinum solutions.

УДК 616.831-005-036

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК СРЕДСТВО ИЗУЧЕНИЯ «ТИПИЧНЫХ ПРАКТИК» ВЕДЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В.В. Машин, Н.С. Барашков, Л.А. Белова

Ульяновский государственный университет

Проведен клинико-экономический анализ «стоимости болезни» при инсульте. Показана структура материальных затрат на пребывание в отделении, обследование и лечение различных групп пациентов с инсультом. Впервые проведено исследование с помощью метода «затраты-эффективность», оценивающее клиническое и экономическое влияние регулярной гипотензивной терапии у лиц с АГ на течение первичного ишемического инсульта, и затраты, понесенные при этом. При сопоставлении данных о больных АГ, принимавших гипотензивные препараты до инсульта постоянно, не лечившихся и лечившихся эпизодически, показано, что наиболее неблагоприятно течение инсульта у лиц, лечившихся эпизодически и не лечившихся.

Ключевые слова: инсульт, клинико-экономический анализ, гипотензивная терапия, приверженность к лечению.

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – одно из самых тяжелых осложнений артериальной гипертензии (АГ), как клинически, так и по своим социально-экономическим последствиям. Показатели смертности от инсульта в РФ за последние годы повысились и достигли к 2011 г. 296 человек на 100 тыс. населения [2].

Артериальная гипертензия является самым частым фактором риска у пациентов с инсультом. По данным различных регистров инсульта в регионах РФ, ее частота колеблется от 70 [2] до 91,6 % [4]. Не вызывает сомнений факт снижения риска церебральных осложнений АГ при снижении цифр артериального давления (АД) – так, даже относительно небольшое снижение уровня АД (в частности, диастолического АД на 6 мм рт. ст.) снижает риск развития инсульта более чем на 1/3 [6].

При этом известны данные о низкой приверженности пациентов с АГ гипотензивной терапии. Среди мужчин и женщин с АГ регулярно принимают гипотензивные препараты 21 и 47 %, а лечатся эффективно (контролируют артериальное давление на уровне не выше 140/90 мм рт. ст.) и того меньше – 5,7 и 17,5 % соответственно [5].

Артериальная гипертензия и вызываемые ею цереброваскулярные осложнения, в первую очередь церебральный инсульт, ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на общество. В России стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт (лечение включает в себя стационарное, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику (прямые расходы)), составляет 127 тыс. руб. в год, а общая сумма прямых расходов на инсульт составляет 63,4 млрд руб. в год [1].

Приведенные данные распространенности и экономических последствий подчеркивают необходимость всестороннего изучения ОНМК, в том числе их клинико-экономических аспектов.

Цель исследования. Изучение влияния приверженности больных с АГ гипотензивной терапии на течение развившегося первичного ишемического инсульта и затраты, понесенные при этом.

Материалы и методы. В основу работы положено наблюдение за пациентами с верифицированным диагнозом церебрального инсульта, находившимися на стационарном лечении в неврологическом отделении МУЗ

«Центральная клиническая медико-санитарная часть» в период с 2004 по 2007 гг.

Было обследовано 510 больных АГ с первичным ишемическим инсультом, находившихся на стационарном лечении в 2004–2007 гг., у которых проводился клинко-экономический анализ «затраты-эффективность» в зависимости от их комплаентности (приверженности) гипотензивной терапии в течение двух предшествующих инсульту лет. Из них 193 больных постоянно принимали гипотензивные препараты, 207 человек принимали гипотензивные препараты эпизодически, и 110 больных не получали гипотензивной терапии.

Источниками сведений по ценам и тарифам на медицинские услуги, оказываемые больным в стационаре, служили прейскурант цен на платные услуги и закупочные цены на медикаменты МУЗ «ЦК МСЧ» г. Ульяновска, официальные тарифы ОМС по Ульяновской области за 2007 г.

Анализ общей стоимости производился с помощью формулы:

$$COI = DC + IC,$$

где COI – показатель стоимости болезни, DC – прямые затраты, IC – косвенные (непрямые) затраты [3].

Расчет косвенных потерь производился по формуле:

$$IC = \frac{Cr3П}{30} * дВУТ,$$

где IC – косвенные затраты, Cr3П – средне-месячная начисленная заработная плата, дВУТ – количество дней с временной утратой трудоспособности.

Производился расчет показателя Cost-effectiveness ratio (CER), т.е. соотношения «затраты-эффективность», с помощью общепринятой формулы:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef},$$

где DC – прямые затраты, IC – непрямые затраты, Ef – эффективность применения медицинской технологии [3].

Эффективность «типичной практики» оценивалась как разница функционального состояния пациентов по Скандинавской шкале инсульта на 3-й и 28-й день заболевания.

Результаты и обсуждение. Анализ «затраты-эффективность» в исследуемой группе пациентов с первичным ишемическим инсультом показал, что наиболее высоки затраты на единицу эффективности среди пациентов группы эпизодического приема гипотензивных препаратов – 5808,9 руб., в то время как наименьший показатель Cost-effectiveness ratio наблюдался у пациентов, регулярно принимавших антигипертензивные препараты – 4727,1 руб. (табл. 1).

Таблица 1

Клинко-экономические показатели у больных с ишемическим инсультом

Клинко-экономические показатели	Постоянное лечение в течение 2 лет (n=193)	Принимали гипотензивные препараты эпизодически (n=207)	Не принимали гипотензивные препараты (n=110)
Прямые затраты, руб.	21352,8±8354,31	20169,2±6192,54	19245,8±5459,86
Доля работающих, %	17,1	27,5	41,2 (p ₁₋₃ <0,05)
Длительность госпитализации у работающих больных, дни	18,8±4,2	24,4±5,3 (p ₁₋₂ <0,05)	23,6±4,1 (p ₁₋₃ <0,025)
Косвенные потери, руб.	1273,5±2977,93	2402,6±3235,52 (p ₁₋₂ <0,05)	2376,6±3085,02 (p ₁₋₃ <0,05)
Общие потери (DC+IC), руб.	22626,3±8312,58	22571,8±7238,49	21622,4±5702,16
Среднесуточная стоимость лечения, руб.	1006,5±290,98	1005,6±334,14	937,5±131,09
Коэффициент CER, руб./балл	4727,1	5808,9 (p ₁₋₂ <0,01)	5572,1 (p ₁₋₃ <0,05)

Примечание. p₁₋₂ – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами, p₁₋₃ – между 1-й и 3-й группами, p₂₋₃ – между 2-й и 3-й группами.

В табл. 1 показаны и другие статистически значимые отличия среди пациентов с различной приверженностью лечению. Так, среди лиц с лучшей приверженностью гипотензивной терапии оказалось всего 17,1 % работающих пациентов, среди пациентов с нерегулярным приемом ЛС – 27,5 %, среди не принимавших ЛС – 41,2 %. Длительность госпитализации работавших на момент инсульта пациентов с эпизодическим приемом гипотензивных ЛС составила $24,4 \pm 5,3$ дня в группе лиц, приверженных лечению, – $18,8 \pm 4,2$ дней.

Средние значения косвенных потерь значительно выше среди лиц, принимавших гипотензивные препараты эпизодически (в среднем 2402,6 руб.), наименьшими косвенные потери оказались среди пациентов, которые принимали гипотензивные препараты регулярно, – 1273,5 руб. Кроме того, были отмечены существенные отличия в показате-

лях АД и функционального состояния пациентов в данных трех группах (табл. 2).

Исходное функциональное состояние пациентов, принимавших гипотензивные препараты эпизодически, оказалось достоверно хуже, чем в остальных двух группах, и составило $31,1 \pm 10,02$ балла. Уровень систолического АД на 3-и сутки достоверно ниже в группе пациентов, которые в течение предшествующих двух лет не принимали гипотензивные препараты ($154,6 \pm 45,05$ мм рт. ст.), в то время как наиболее высокие цифры систолического АД зарегистрированы среди лиц, принимавших гипотензивные препараты эпизодически ($178,9 \pm 43,62$ мм рт. ст.). Среди всех пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде (первые трое суток) оптимальные цифры АД получены у лиц с регулярной гипотензивной терапией в анамнезе ($172,5 \pm 45,09$ / $103,9 \pm 14,2$ мм рт. ст.).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных с ишемическим инсультом

Клинические показатели	Постоянное лечение в течение 2 лет (n=190)	Принимали гипотензивные препараты эпизодически (n=205)	Не принимали гипотензивные препараты (n=108)
АД сист. на 3 сут., мм рт. ст.	$172,5 \pm 45,09$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$178,9 \pm 43,62$ ($p_{2-3} < 0,001$)	$154,6 \pm 45,05$ ($p_{1-3} < 0,025$)
Скандинавская шкала, 3 сут., баллы	$33,2 \pm 9,79$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$31,1 \pm 10,02$ ($p_{2-3} < 0,05$)	$33,0 \pm 10,22$ ($p_{1-3} > 0,05$)
Скандинавская шкала, 28 сут., баллы (среди выживших)	$43,0 \pm 13,22$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$40,5 \pm 13,07$ ($p_{2-3} < 0,05$)	$43,4 \pm 12,20$ ($p_{1-3} > 0,05$)
Индекс Barthel, 28 сут., баллы (среди выживших)	$65,3 \pm 33,65$ ($p_{1-2} < 0,025$)	$56,7 \pm 34,03$ ($p_{2-3} < 0,05$)	$64,9 \pm 33,43$ ($p_{1-3} > 0,05$)

Примечание. p_{1-2} – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами, p_{1-3} – между 1-й и 3-й группами, p_{2-3} – между 2-й и 3-й группами.

На 28-е сутки отмечалось значимо худшее состояние как по Скандинавской шкале инсульта ($40,5 \pm 13,07$ балла), так и по индексу Barthel ($56,7 \pm 34,03$ балла) среди больных группы нерегулярной гипотензивной терапии. Наилучшие показатели функционального состояния продемонстрировали пациенты из группы регулярного приема гипотензивных препаратов – $43,0 \pm 13,22$ балла по Скандинавской шкале и $65,3 \pm 33,65$ балла по индексу Barthel.

Заключение. Таким образом, использование клинико-экономического показателя «затраты-эффективность» позволило установить, что отмечается взаимосвязь между регулярностью антигипертензивной терапии, состоянием больного в остром периоде первичного ишемического инсульта и расходами, понесенными на его лечение. При сопоставлении данных о больных АГ, принимавших гипотензивные препараты до инсульта постоянно, не лечившихся и лечившихся эпи-

зодически, показано, что наиболее неблагоприятно течение инсульта у лиц, лечившихся эпизодически. У них отмечалась более тяжелая неврологическая симптоматика, значительно хуже происходило восстановление функции ходьбы и медленнее восстанавливалась возможность самообслуживания. Кроме того, показатель «затраты-эффективность» среди них был значимо выше, чем в остальных группах, и составил 5808,9 руб. на единицу эффективности (в группе регулярной терапии – 4727,1 руб., в группе отсутствия терапии – 5572,1 руб.), что говорит о большей клинико-экономической эффективности терапии среди тех пациентов, кто регулярно принимал гипотензивные средства.

1. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – №8. – С. 4–10.

2. Инсульт. Диагностика, лечение и профилактика : рук. для врачей / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.

3. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев и др. ; под ред. П.А. Воробьева. – М. : Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

4. Коваленко, А.В. Эпидемиология и факторы риска инсульта в Кемерово / А.В. Коваленко, О.А. Гилева // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – №5. – С. 170–175.

5. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль / С.А. Шальнова и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – №2. – С. 3–7.

6. Табеева, Г.Р. Профилактика инсульта / Г.Р. Табеева // Справ. поликлинического врача. – 2006. – Т. 4, №3.

7. Улимбашева, Э.С. Клинико-эпидемиологическое исследование повторных инсультов при артериальной гипертензии (регистр инсульта в городе Нальчике) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.С. Улимбашева. – М., 2007. – 30 с.

CLINICOECONOMIC ANALYSIS AS A MEANS OF STUDY OF «TYPICAL PRACTICE» APPLIED IN ACUTE CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISORDERS

V.V. Mashin, N.S. Barashkov, L.A. Belova

Ulyanovsk State University

We analyzed the cost of stroke. The structure of material costs of hospital stay, examination and treatment of different patient groups with stroke was shown. For the first time in the study a method «cost-effectiveness» was used. The method allows an assessment of a clinical and economical role of regular antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension, who suffered from a primary ischemic stroke; the method also makes it possible to count the material costs of the treatment. We compared the data of different patient groups with arterial hypertension. The findings displayed more favorable course of the disease in patients, who took chronic medication before the stroke, than in those, who didn't undergo any treatment, or was treated periodically.

Keywords: stroke, clinicoeconomic analysis, antihypertensive therapy, treatment adherence.

УДК 616.682-002

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРЫХ ЭПИДИДИМИТАХ У МУЖЧИН

Л.Е. Белый, И.И. Коньшин

Ульяновский государственный университет

Целью настоящего исследования явилось изучение одного из звеньев патогенеза острого эпидидимита – интраскротальной гипертензии и ее роли в развитии нарушений регионарной гемодинамики придатка яичка с последующей разработкой алгоритма менеджмента данного заболевания. В результате проведенного исследования доказано существование принципиальных отличий гемодинамики в придатке яичка при острых эпидидимитах, сопровождающихся интраскротальной гипертензией. Было установлено, что при отсутствии гнойной деструкции придатка яичка при остром эпидидимите предпочтительно малоинвазивное лечение – пункция мошонки.

Использование пункционной методики в совокупности с традиционной консервативной терапией позволяет снизить количество неоправданных хирургических пособий, уменьшить интенсивность болевого синдрома, ускорить купирование системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: острый эпидидимит, интраскротальная гипертензия, гемодинамика, яичко, придаток, пункция, алгоритм.

Введение. Острый эпидидимит – клинический синдром, продолжительностью менее 6 недель, проявляющийся болью и воспалением придатка яичка на фоне увеличения его размеров. Несмотря на распространенность этого заболевания, мнения о тактике лечения больных с воспалительными заболеваниями мошонки весьма противоречивы [1; 2; 5]. Неоправданно длительная консервативная терапия, проводимая у больных с острым эпидидимитом, может привести к развитию гнойно-деструктивных осложнений, требующих выполнения орхоепидидимэктомии или орхоэпидидимэктомии [3]. Однако не вызывает сомнений и тот факт, что чрезмерная хирургическая активность влечет за собой дополнительный травматизм, увеличивает затраты на лечение, приводит в дальнейшем к снижению фертильности. Очевидно, что для построения оптимальной лечебной тактики необходим поиск патогенетически обоснованных критериев.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение одного из звеньев патогенеза острого эпидидимита – интраскротальной гипертензии и ее роли в развитии нарушений регионарной гемодинамики при-

датка яичка с последующей разработкой алгоритма диагностики и лечения больных с острым эпидидимитом, сопровождающимся реактивным гидроцеле.

Материалы и методы. Ультрасонографическое исследование мошонки у 40 больных острым эпидидимитом проводилось на ультразвуковом сканере Philips HD3. При исследовании в В-режиме особое внимание обращали на наличие реактивного гидроцеле – косвенного признака острого эпидидимита [6].

Изучение количественных параметров кровотока в артериях придатка проводилось с помощью спектрального доплеровского режима. Определялись пиковая систолическая скорость кровотока – V_{PS} , конечная диастолическая скорость кровотока – V_{ED} , индекс резистивности – R_i , равный отношению разности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока. Группу сравнения составили 13 здоровых человек в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст – 34,3 года.

Измерение интраскротального давления проводили пункционным способом с помощью водного столба в градуированной трубке с последующим пересчетом в Па.

Всем больным выполнялся обязательный минимальный объем лабораторных исследований, включающий подсчет количества лейкоцитов крови, общий анализ мочи общепринятыми методами [4].

Интенсивность болевого синдрома оценивали с помощью универсальной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), представляющей собой линейку длиной 100 мм с отметками на ней от 0 баллов («боли нет»), до 10 баллов («максимальная боль»). Пациенты ставили на линейке отметку, которая соответствовала уровню боли, испытываемой ими в момент исследования. С обратной стороны линейки были нанесены миллиметровые деления для отметки полученных значений. Изменение интенсивности боли считалось объективным, если новое значение визуальной аналоговой шкалы отличалось от предыдущего более чем на 1,3 балла, или 13 мм. Согласно общепринятому стандарту снижение уровня боли на 1,5–2,0 балла считали минимальным, на 3,0 – умеренным, на 5,0 и более – существенным.

Полученные данные были обработаны с использованием методов вариационной статистики. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Оценка достоверности различий осуществлялась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Реактивное гидроцеле той или иной степени выраженности на стороне патологического процесса было обнаружено у 29 (72,7 %) больных.

Предположив, что характер нарушения регионарной гемодинамики органов мошонки зависит от наличия и выраженности интраскротальной гипертензии, всех больных мы разделили на 2 группы. В первую группу вошли 29 больных с интраскротальной гипертензией (давление жидкости в полости мошонки превышало значение 490,33 Па). Вторая группа состояла из 17 больных с отсутствием интраскротальной гипертензии либо незначительной ее выраженностью (менее 490,33 Па). Среднее интраскротальное давление в первой группе составило $1085,74 \pm 112,13$ Па. Результаты исследования регионарной гемодинамики придатка яичка представлены в табл. 1.

Таблица 1

Количественные показатели кровотока в придатке яичка при остром эпидидимите

Показатель	Контрольная группа	Эпидидимит без интраскротальной гипертензии		Эпидидимит с интраскротальной гипертензией		
	Значение	Значение	p_1	Значение	p_2	p_3
Vps, см/с	$9,02 \pm 0,39$	$29,52 \pm 3,59$	$<0,001$	$29,32 \pm 2,64$	–	$<0,001$
Ved, см/с	$3,55 \pm 0,62$	$13,11 \pm 1,25$	$<0,001$	$8,66 \pm 0,29$	$<0,002$	$<0,001$
Ri	$0,60 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,07$	–	$0,67 \pm 0,03$	$<0,05$	$<0,01$

Примечание:

p_1 – оценка достоверности разности контрольной группы и группы больных с острым эпидидимитом без интраскротальной гипертензии;

p_2 – оценка достоверности разности группы больных с острым эпидидимитом без интраскротальной гипертензии и группы больных с острым эпидидимитом, сопровождающимся интраскротальной гипертензией;

p_3 – оценка достоверности разности контрольной группы и группы больных острым эпидидимитом, сопровождающимся интраскротальной гипертензией;

«–» – нет достоверных различий.

Результаты исследования показали, что при остром эпидидимите, не сопровождающемся интраскротальной гипертензией, Vps и Ved в воспаленном придатке яичка были достоверно выше, чем в придатке контрлатерального яичка и контрольной группе. Что касается Ri, то при эпидидимите, не сопровождающемся интраскротальной гипертензи-

ей, не было установлено достоверного изменения его значения по сравнению с контрольной группой. Иными словами, был подтвержден известный факт, что одним из основных признаков воспалительного процесса в придатке яичка является усиление его кровоснабжения и снижение периферического сосудистого сопротивления. Иные результа-

ты были получены в группе больных с острым эпидидимитом, сопровождающимся повышением гидростатического давления в полости мошонки. Установлено, что наряду с повышением Vps не регистрировалось аналогичного с первой группой повышения Ved ($p < 0,002$). Анализ Ri показал, что имеет место достоверное повышение среднего значения этого показателя. Полученные данные в совокупности указывают на повышение сосудистого сопротивления и снижение кровотока при возникновении интраскротальной гипертензии.

Полученные результаты мы объясняем следующим образом. По нашему мнению, рассматривая острый эпидидимит, сопровождающийся реактивным гидроцеле, можно говорить о развитии интраскротального компартмент-синдрома. Выраженность интраскротального компартмент-синдрома различна, поскольку повышение давления в замкнутой полости зависит от эластических свойств ее стенок и объема ее содержимого. Так или иначе, гидростатическое давление в полости мошонки растет, вызывая компрессию ее органов и элементов мошоночной части семенного канатика. Итогом вышеописанных процессов является увеличение периферического сосудистого сопротивления в придатке, что, очевидно, может привести к нарушению микроциркуляции и тромбообразованию в его мелких сосудах, ишемии паренхимы, усугубляя течение воспалительного процесса. Очевидно, что наличие интраскротальной гипертензии в сочетании с повышением резистивности сосудистого русла придатка при острых эпидидимитах диктует необходимость выполнения декомпрессии полости мошонки, тем самым определяя показания к хирургическому лечению.

Надо сказать, что проблема менеджмента острого эпидидимитоморхита требует отдельного рассмотрения, поскольку часто выбор метода лечения носит эмпирический характер и зависит лишь от личностных предпочтений клинициста.

В основу построения предлагаемого алгоритма мы положили наличие синдрома интраскротальной гипертензии [3]. Всем больным с признаками острого воспалительного

процесса в органах мошонки производился сбор анамнеза с акцентом на выяснение давности заболевания, предшествующих явлений острого уретрита, внезапности (постепенности) возникновения болевого синдрома, выполнялся установленный объем лабораторных исследований. После физикального осмотра всем без исключения больным проводилось ультразвуковое исследование органов мошонки в В-режиме. Наличие сонографических признаков гнойно-деструктивного процесса являлось показанием для оперативного лечения – ревизии органов мошонки, в ходе которой индивидуально принимается интраоперационное решение об объеме хирургического пособия. При обнаружении реактивного гидроцеле и отсутствии гнойной деструкции выполняли пункцию реактивного гидроцеле с определением уровня гидростатического давления и регистрацией факта его снижения. Пункция реактивного гидроцеле является лечебной процедурой, поскольку наши предыдущие исследования подтвердили факт влияния интраскротальной гипертензии на состояние кровотока в придатке яичка и выраженность воспалительного процесса. При отсутствии признаков гнойной деструкции и наличии реактивного гидроцеле пациенту назначали традиционную консервативную терапию. Для доказательства целесообразности использования данного алгоритма нами проведено сравнительное исследование клинических данных 2 групп больных. В первую группу было включено 16 больных с острым эпидидимитом без признаков гнойной деструкции придатка и яичка (интраскротальное давление – $992,92 \pm 117,99$ Па), которым проведено оперативное вмешательство в объеме скротумтомии на стороне поражения, эвакуации экссудата, ревизии органов мошонки, эпидидимотомии и дренирования полости мошонки. Вторая группа состояла из 13 больных с острым эпидидимитом без признаков гнойной деструкции (интраскротальное давление – $909,23 \pm 88,72$ Па, нет достоверного различия с первой группой), которым вместо скротумтомии выполнены пункция реактивного гидроцеле и эвакуация экссудата со снижением давления в полости мошонки до нулевых значений.

Для сравнения эффективности стандартной декомпрессии органов мошонки путем скротумтомии и пункции реактивного гидроцеле мы провели изучение интенсивности болевого синдрома при остром эпидидимите после выполнения пункции или скротумтомии. Оценка интенсивности боли в баллах по ВАШ проводилась в день поступления в стационар при первичном осмотре больного, в первые часы после пункции или скротумтомии, а также на 2-е, 3-и и 5-е сутки стационарного лечения. Затем полученные данные сравнивались.

В первой группе больных с острым эпидидимитом, которым выполнялись скротумтомия и ревизия органов мошонки, при поступлении интенсивность болевого синдрома составила $6,4 \pm 0,7$ балла, достоверно не отличаясь от аналогичного показателя в первой группе. После выполнения хирургического пособия интенсивность болевого синдрома принципиально не уменьшилась и составила $5,3 \pm 0,4$ балла. Достоверного снижения интенсивности болевого синдрома не произошло. Нужно отметить, что в 1-е сутки в этой группе после проведенного хирургического пособия части больных вводились наркотические анальгетики.

Во второй группе больных с острым эпидидимитом (пункция мошонки) при поступлении среднее значение интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале составило $6,2 \pm 0,4$ балла. После пункции реактивного гидроцеле этот показатель составил $3,1 \pm 0,7$ балла ($p < 0,001$). Среднее снижение интенсивности болевого синдрома составило $2,4 \pm 0,2$ балла. Если придерживаться общепринятых стандартов, то снижение болевого синдрома после выполнения пункционного лечения оказалось минимальным.

В первой группе на 3-и и 5-е сутки стационарного лечения интенсивность болевого синдрома составила $3,7 \pm 0,6$ балла и $3,4 \pm 0,2$ балла соответственно. Во второй группе наблюдалась иная картина – на 3-и и 5-е сутки стационарного лечения интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале составила $2,7 \pm 0,3$ и $1,3 \pm 0,3$ балла соответственно. Иными словами, на 5-е сутки лечения произошло существенное уменьшение болевого синдрома и были отмечены достоверные раз-

личия интенсивности боли в исследуемых группах. Очевидно, что причиной этому является значительная операционная травма в первой группе больных, усугубляющая интенсивность болевого синдрома. Таким образом, при отсутствии гнойно-деструктивных признаков болевой синдром купируется значительно быстрее при использовании пункционных методик.

Исследование динамики количества лейкоцитов в периферической крови показало следующие результаты. В первой группе при поступлении в стационар лейкоцитоз составил $12,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, на 3-и и 5-е сутки количество лейкоцитов составило $11,7 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $10,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Во второй группе при поступлении лейкоцитоз составил $12,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ (нет достоверных различий с аналогичным показателем в 1-й группе), а на 3-и и 5-е сутки лечения – $9,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$ при сравнении с аналогичным показателем в 1-й группе) и $9,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем в 1-й группе), что указывает на более быстрое купирование воспалительной реакции при применении малоинвазивного лечения. При анализе динамики температурной кривой установлено, что в группе больных с острым эпидидимитом, которым выполнялись скротумтомия и ревизия органов мошонки при поступлении, уровень гипертермии составил $39,1 \pm 0,6$ °C, достоверно не отличаясь от аналогичного показателя в первой группе. После выполнения хирургического пособия гипертермия не уменьшилась и составила $38,8 \pm 0,3$ °C. Достоверного снижения температурной реакции не произошло.

Во второй группе больных с острым эпидидимитом при поступлении среднее значение температуры тела составило $38,6 \pm 0,5$ °C. После пункции реактивного гидроцеле этот показатель составил $37,4 \pm 0,3$ °C ($p < 0,05$). На 3-и и 5-е сутки стационарного лечения в первой группе средняя температура тела составила $37,4 \pm 0,6$ °C и $37,2 \pm 0,4$ °C соответственно, а во второй группе – $36,8 \pm 0,2$ °C и $37,0 \pm 0,1$ °C. Т.е. на 5-е сутки было отмечено сохранение субфебрилитета, указывающего на продолженность воспалительного процесса. Очевидно, что причиной этому также яв-

ляется значительная операционная травма во второй группе больных, усугубляющая выраженность эндогенной интоксикации.

Заключение. Развитие интраскротального компартмент-синдрома при остром эпидидимите вызывает специфические расстройства регионарной гемодинамики в придатке яичка, заключающиеся в смене воспалительной вазодилатации вазоконстрикцией, увеличением периферического сосудистого сопротивления. Высокое сосудистое сопротивление сосудов придатка яичка поддерживается за счет прогрессирующей интраскротальной гипертензии, что усугубляет выраженность воспаления и ухудшает прогноз заболевания.

Существуют доказательства эффективности лечения острого эпидидимита, сопровождающегося интраскротальной гипертензией, без применения классической скротумотомии. Пункции мошонки являются одним из направлений патогенетической терапии острого эпидидимита, заключающимся в снижении интраскротального давления. Применение пункции полости мошонки при остром эпидидимите позволяет снизить количество

неоправданных хирургических пособий, уменьшить интенсивность болевого синдрома, ускорить купирование системной воспалительной реакции.

1. Бельй, Л.Е. Интраскротальная гипертензия как фактор отягощения острого эпидидимита / Л.Е. Бельй, И.И. Коньшин // Вестн. экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, №3. – С. 582–583.

2. Бельй, Л.Е. Острый эпидидимит: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Л.Е. Бельй // Проблемы репродукции. – 2010. – №4. – С. 66–71.

3. Диагностика и лечение острого эпидидимоорхита / М.Г. Арбулиев и др. // Урология. – 2008. – №3. – С. 9–52.

4. Острый и хронический эпидидимит: этиология, клиника, тактика ведения / К.И. Забиров и др. // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6., №7. – С. 28–34.

5. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

6. Siegel, M.J. The acute scrotum / M.J. Siegel // Radiol. Clin. North. Am. – 1997. – Vol. 35. – P. 959–976.

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF NEW MEDICAL TACTICS AT ACUTE EPIDIDYMOORCHITES AT MEN

L.E. Belyi, I.I. Konshin

Ulyanovsk State University

The purpose of the research was studying of one of links of a pathogenesis of an acute epididymitis – an intrascrotal hypertension and its role in development of disturbances of a regional hemodynamic of an epididymis with the subsequent development of algorithm of management of this disease. As a result of the carried-out research existence of basic differences of a hemodynamic in an epididymis is proved at acute epididymitis, being accompanied by an intrascrotal hypertension. It was established that in the absence of a purulent destruction of an epididymis at acute epididymitis preferably low-invasive treatment – a scrotum puncture.

Use of a puncture technique in aggregate with traditional conservative therapy allows to reduce quantity of unjustified surgical grants, to reduce intensity of a pain syndrome, to accelerate cupping of systemic inflammatory reaction.

Keywords: acute epididymitis, intrascrotal hypertension, hemodynamic, testicle, epididymis, puncture, algorithm.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.3:616.379-008.64:615.83

ФОТОТЕРАПИЯ В ПРОГРАММЕ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ МОРФОЛОГИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Л.И. Трубникова, В.Д. Таджиева, Т.К. Куликова,
Ф.А. Измайлова, М.Л. Албутова

Ульяновский государственный университет

Были созданы две группы наблюдения: I группа – 42 беременные с СД 1 типа, которые в программе предгравидарной подготовки и в III триместре беременности получали фототерапию аппаратом «Биоптрон»; II группа – 57 беременных с СД 1 типа, не получавших фототерапии (контрольная группа). Эффективность проведенной терапии оценивалась по клиническим данным, лабораторным показателям и маркерам морфологии сыворотки крови. У беременных женщин I-й группы с СД 1 типа, получавших фототерапию, исходы беременности были более благоприятны как для матери, так и для плода. Значительно реже беременность закончилась прерыванием во II триместре ($p < 0,01$), в 2 раза меньше было преждевременных родов, в 3,3 раза реже развились диабетическая фетопатия, синдром ЗРП, хроническая внутриутробная гипоксия, чем в контрольной группе (ОШ 0,42, СОР 76 %, ЧБНЛ 1,31). Частота гестозов, и особенно тяжелых их форм, была достоверно реже, чем в контрольной группе (ОР 0,12 [ДИ 95 % 0,06, 0,2], $p = 0,0033$).

Ключевые слова: предгравидарная подготовка, беременность, сахарный диабет, плацентарная недостаточность, морфология сыворотки крови, фототерапия.

Введение. В настоящее время в России признана неблагоприятная демографическая ситуация, XXI в. отмечен повышенным ростом нарушений углеводного обмена, в том числе СД у беременных [7]. Частота СД среди населения России достигает 1,5–3,5 % [1]. В настоящее время перинатальная смертность при СД составляет 10–40 %, материнская смертность – 0,5–1,0 % [6]. Плацентарная недостаточность (ПН) – частое осложнение беременности, сопровождающееся гипоксией плода, задержкой внутриутробного развития плода (ЗВРП). ПН является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности (до 60 %). Наблюдения за развитием детей, рожденных матерями с подтвержденной ПН, позволили прийти к выводу, что указанная патология обуславливает многочисленные изменения в организме ребенка, которые на протяжении первых лет

жизни являются причиной нарушений в его физическом и умственном развитии, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости [7].

С началом XXI в. здоровье населения приобретает исключительную значимость, становится главным критерием целесообразности и эффективности всех сфер хозяйствования [2]. Мы живем в эпоху экологического кризиса, и это отражается на здоровье человека. Комплекс экологических факторов, характеризующих тот или иной регион, влияет на различные уровни организации живого, ведет к изменению в регуляторных и функциональных системах организма, направленному на поддержание гомеостаза. Качество атмосферного воздуха во многом определяет состояние здоровья населения. Самое большое количество выбросов в нашем регионе осуществляют предприятия г. Ульяновска (30 % от общего объема) (рис. 1).

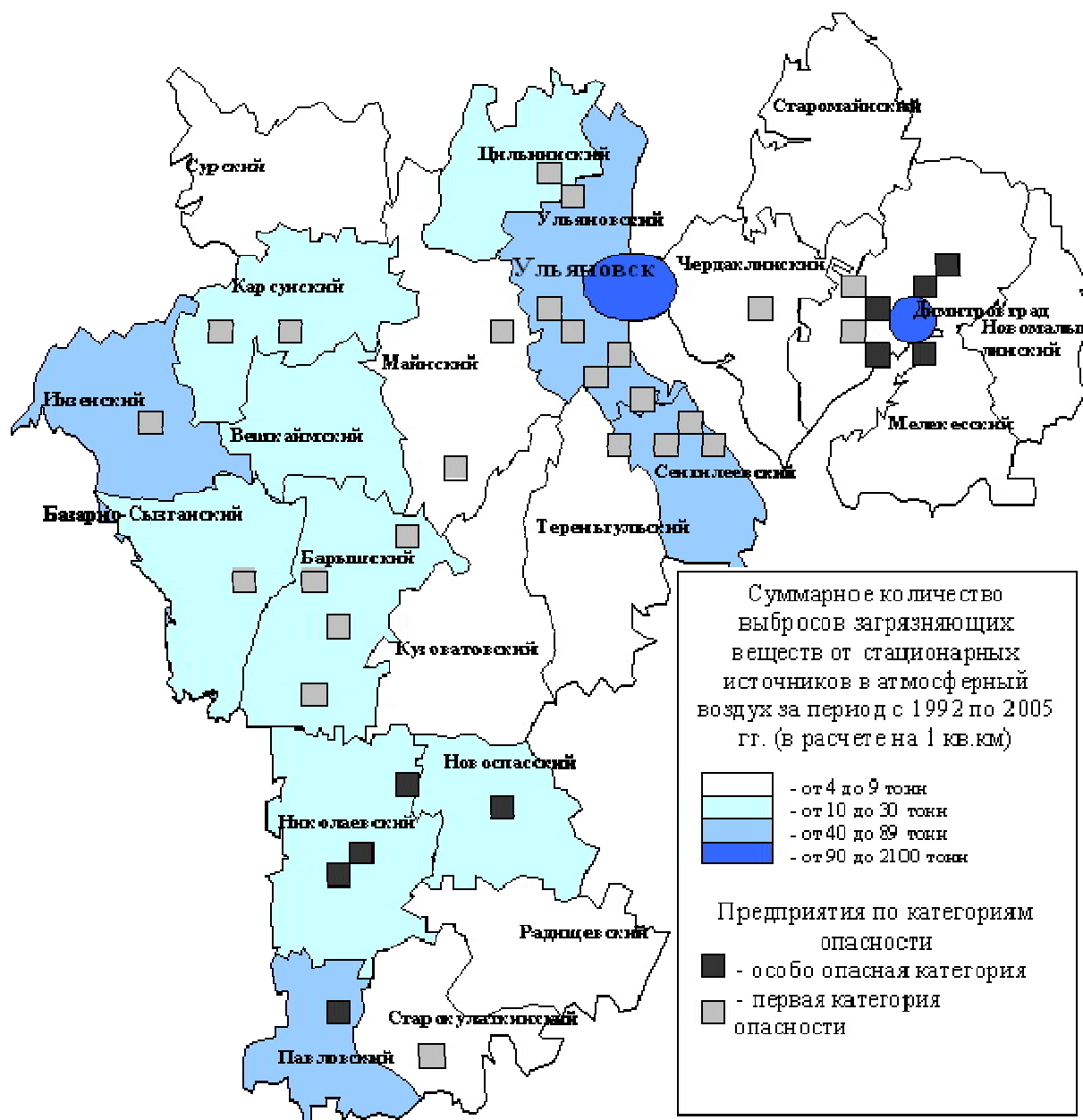


Рис. 1. Суммарное количество выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников в атмосферный воздух по Ульяновской области

В выбросах преобладают 6 видов пыли и сажи, сернистый ангидрид, окислы азота, оксиды углерода и углеводороды. Большую часть выбросов в атмосферный воздух составляют вещества 3-го и 4-го класса опасности – оксид углерода, диоксид серы, азота; в некоторых районах имеются вещества 2-го класса – фенол, формальдегид и др. На протяжении многих лет сохраняется тенденция к увеличению составляющей автотранспорта в общей

величине валовых выбросов. Если в 1992 г. выбросы от передвижных источников составляли 54 %, то в 2005 г. – 75 % [3], с тенденцией к увеличению. Установлено, что длительный контакт с химическими загрязнителями атмосферного воздуха сопровождается снижением устойчивости организма, что повышает опасность возникновения антропогенных заболеваний, в том числе эндокринных, и в частности сахарного диабета (рис. 2, 3) [3].

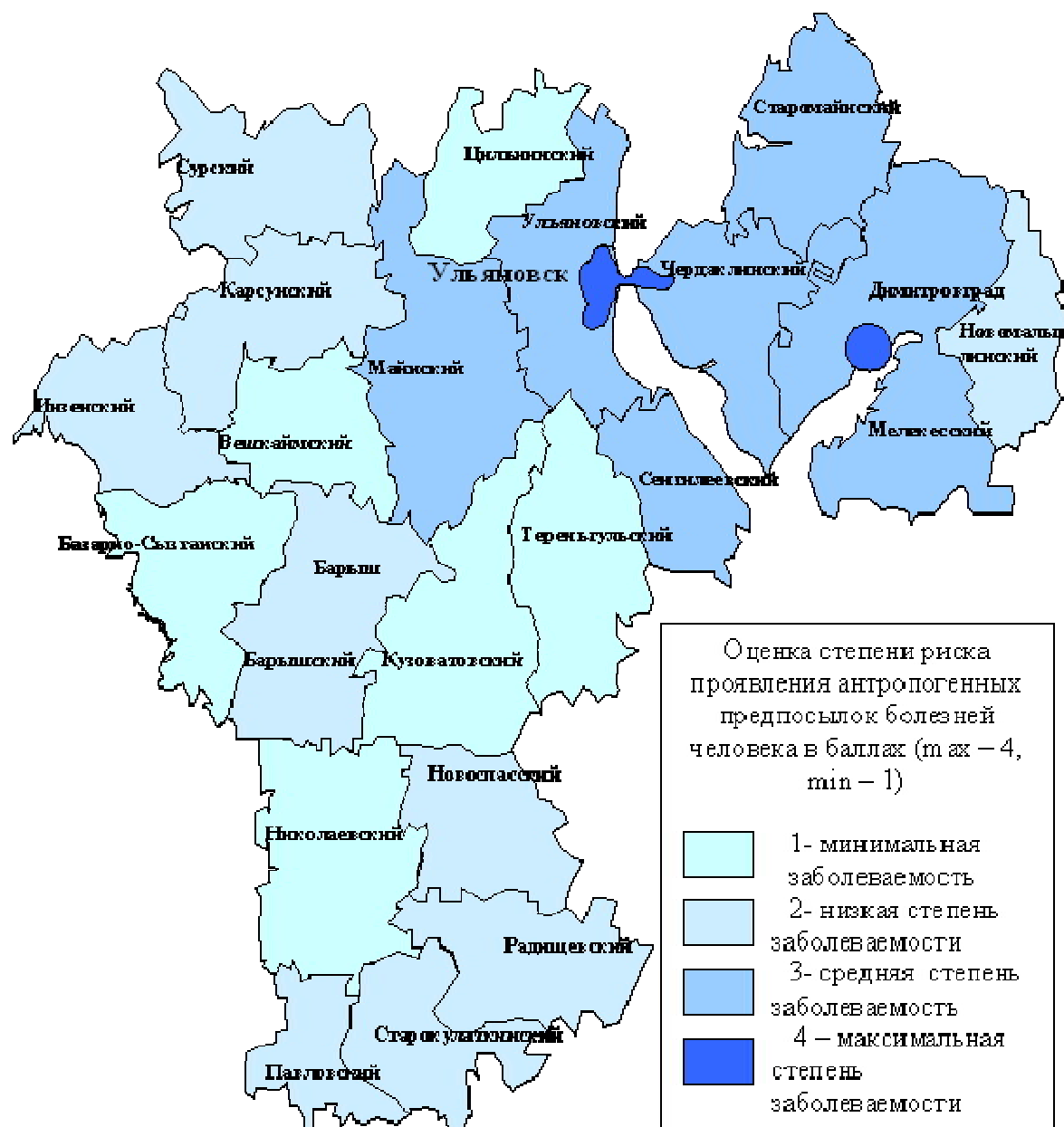


Рис. 2. Ранжирование территории Ульяновской области по совокупности антропогенных предпосылок болезней человека:

- 1 – минимальная (60–79 случаев),
- 2 – низкая (80–90 случаев),
- 3 – средняя (90–110 случаев),
- 4 – максимальная (145 и выше на 1000 населения)

Одной из задач современного акушерства является снижение медикаментозной нагрузки на организм беременной женщины. В клинической медицине в настоящее время для этого используются физиотерапевтические технологии, в том числе различные спектры световой энергии с модифицированными и

модулированными спектрами, обладающими широким диапазоном терапевтических эффектов, что позволяет дифференцированно подбирать наиболее эффективные комбинации различных спектров света для коррекции конкретных клинических проявлений заболевания.

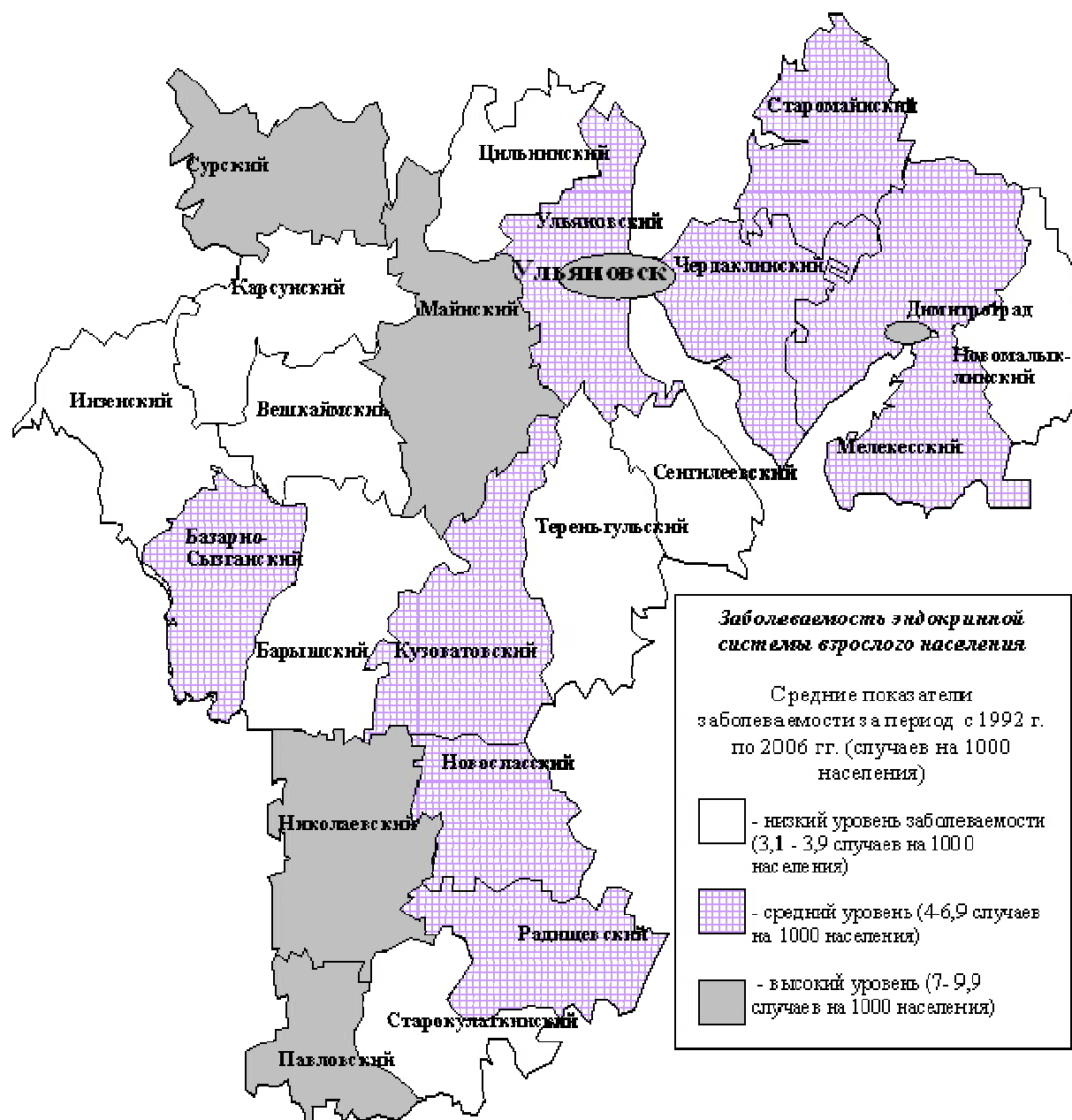


Рис. 3. Заболеваемость эндокринной системы по Ульяновской области

Как показывают современные исследования, ключевые механизмы терапевтического действия света «Биоптрон» связаны с прямой фотомодификацией крови человека. Показано, что коррекция и активация структурно-функционального состояния кровяных клеток и плазмы, вероятно, являются главными причинами того, что фотомодифицированная кровь – это биологически и терапевтически высокоэффективное средство лечения самых разных заболеваний. Исследования, проведенные лабораторией фотобиоло-

гии Института цитологии РАН, выявили фотомодифицирующий эффект поляризованного света аппарата «Биоптрон» на форменные элементы крови, приводящий к усилению продукции некоторых иммуноглобулинов и цитокинов, а также к улучшению реологических свойств крови [4; 9–12]. Установлено, что после облучения светом «Биоптрона» в течение 30–60 мин в эритроцитах нормализуется уровень перекисей липидов, в плазматических мембранах увеличивается лиганд-связывающая активность мембранных рецеп-

торов, повышается связывание кислорода гемоглобином, отмечается снижение вязкости крови, уменьшение скорости оседания эритроцитов, увеличение циркулирующих клеток. В плазме крови снижается содержание воспалительных и повышается уровень противовоспалительных цитокинов, увеличивается количество интерферона, снижается количество циркулирующих иммунных комплексов, повышается содержание ростовых факторов, снижается уровень глюкозы, повышается способность восстанавливать пролиферацию и структуру ДНК в поврежденных аутологичных клетках [4; 9–12]. Поляризованный свет «Биоптрона» в течение 20–30 мин восстанавливает жидкостно-кристаллическую структуру мембраны, повышает выполнение ее функций, нормализует способность клеток к восприятию и передаче информации. Аппараты серии «Биоптрон» продуцируют полихроматический видимый и инфракрасный (ИК) поляризованный свет (480–3400 нм), спектральный диапазон которого, а также соотношение энергии видимого и ИК излучения близки к таковым в естественной радиации солнца, без ее ультрафиолетовой области. Глубина проникновения в ткани – до 2,5–3 мм, мощность потока – 40 мВт/см, терапевтическая доза – 12–19 Дж/см, диаметр облучаемого участка – 5–15 см, номинальная мощность ламп – 20, 48, 100 Вт. Лечебные эффекты реализуются за счет местных рефлекторно-сегментарных и общих реакций организма.

Изменения гомеостаза в процессе и после завершения фототерапии возможно контролировать общеклиническими и лабораторными методами исследований. Установлено, что эффективным методом контроля изменений гомеостаза является изучение в динамике морфологии сыворотки крови (СК). Морфологические структуры СК позволяют в реальном времени получить важнейшую информацию о состоянии организма [8]. Сахарный диабет патофизиологически является гетерогенным метаболическим синдромом, и поэтому изучение особенностей морфологии сыворотки крови (СК) при беременности, протекающей на фоне СД, может позволить контролировать эффективность проводимой

фототерапии [5]. В доступной литературе нет информации об использовании фототерапии при лечении СД у беременных женщин.

Цель исследования. Оценить эффективность применения фототерапии аппаратом «Биоптрон» в комплексе предгравидарной подготовки (ПГП) и лечения беременных с сахарным диабетом.

Материалы и методы. Выполнено клиническое контролируемое исследование с параллельным дизайном. Целью предгравидарной подготовки (ПГП) являлось достижение и поддержание физиологического профиля гликемии, характерного для беременности, не осложненной сахарным диабетом (СД), без кетонурии и симптоматической гипогликемии [1]. При этом следует учитывать, что при жестком контроле нормогликемии существует опасность развития гипогликемии, которая нежелательна, так как может вызвать внутриутробную задержку развития плода [1; 7]. Кроме того, частые легкие гипогликемии, сопровождающиеся ребаунд-синдромами гипергликемии, являются причиной развития многоводия, отечности и макросомии плода [1; 7]. Успешное лечение СД невозможно без активного, грамотного самоконтроля, осуществляемого самой больной в домашних условиях.

Поэтому все наблюдаемые женщины с СД, планирующие беременность, проходили обучение в школах больных СД для получения следующих навыков:

- самоконтроль за уровнем гликемии, глюкозурии, ацетонурии;
- изменение дозы инсулина в зависимости от уровня гликемии;
- профилактика и лечение гипогликемических и кетоацидотических состояний;
- соблюдение диеты и программы физических нагрузок;
- ведение дневника самоконтроля – уровня гликемии, глюкозурии, АД, наличия белка и ацетона в моче.

Созданы две группы наблюдения: I группа – 42 женщины с СД I типа, которым в программе предгравидарной подготовки и в III триместре к стандартному лечению (инсулинотерапия, витаминотерапия, эссенциале, никотиновая и аскорбиновая кислоты, комп-

ламин, трентал или курантил) дополнительно назначалась фототерапия; II группа – 57 женщин с СД 1 типа, на фоне стандартной терапии не получавших фотолечения (контрольная группа).

У 7,1 % женщин I группы СД 1 был легкой степени, у 78,8 % – средней степени, у 14,2 % – тяжелого течения. Женщины во II группе по степени тяжести распределялись следующим образом: 11,5 %, 76,3 %, 12,2 % соответственно. В обеих группах 2/3 беременных были в возрасте до 30 лет. Почти половина (42 и 47 %) в обеих группах были первобеременные, первородящие составили 64 и 68 %. До наступления беременности осложнения СД в виде ангиопатии сетчатки имели 35,7 % женщин, полинейропатии – 57,1 % женщин I группы, во II группе такие осложнения имели 26,3 и 51,1 % женщин соответственно. Явлений кетоацидоза не было выявлено. По степени тяжести, паритету, возрасту и клиническим проявлениям до наступления беременности группы были сопоставимы при $p=0,6559-0,6662-0,3146-0,4642$.

При наступлении беременности на ранних сроках женщины госпитализировались для разработки тактики индивидуального диспансерного наблюдения и профилактического лечения. Женщинам I группы в комплекс предгравидарной медикаментозной терапии включались сеансы фототерапии. Облучение производилось при помощи фототерапевтического аппарата Bioptron-compact (480–3400 нм) на поясничную область Th12-L3 и «иммунную» зону в проекции вилочковой железы по 10 мин в течение 10 дней. Технические параметры: степень поляризации >95 %, удельная мощность – 40 мВт/см², плотность потока световой энергии в мин – 2,4 Дж/см². Второй курс фототерапии проводился в III триместре беременности. Облучение производилось на проекцию плаценты (под контролем УЗИ) в течение 10 мин с расстояния 10 см ежедневно в течение 10 дней. В процессе проведения фототерапии и после проведенных курсов лечения состояние женщин не ухудшалось, побочных и отрицательных явлений не отмечено.

Эффективность лечения оценивалась по клиническим данным, показателям лабора-

торных тестов и данным морфологии сыворотки крови (В.Н. Шабалин и С.Н. Шатохина, 1999) [8]. Морфология СК изучалась до начала и после курса лечения. Капля (фация) СК здоровой беременной представлена на рис. 4В, она имеет характерные маркеры нормального гомеостаза: равномерное расположение трещин, симметричные сектора и конкреции, выраженные белковую и солевую зоны. Аналогичная картина фации является показателем физиологически устойчивого состояния организма.

Забор крови производили путем пункции локтевой вены, натошак. Для определения морфологии на предметное стекло наносили 10–20 мкл сыворотки крови с интервалом 24 часа. Дегидратация осуществлялась при температуре 20–25 °С и относительной влажности 65–70 %, без движения воздуха, продолжительность периода кристаллизации составляла 18–24 ч. Анализ структурообразующих элементов дегидратированной капли СК (фации) проводили с помощью стереомикроскопа MZ-12 фирмы Leica (Германия) в проходящем поляризованном свете.

Математическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере в среде Windows XP, с использованием статистического пакета Statistica 6,0 фирмы STATSOFT, с заданной надежностью 95 % или уровнем значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Эффективность включения фототерапии в программу ППП и дополнительного применения фототерапии в III триместре беременности оценивали по течению беременности, частоте возникших осложнений и исходам для матери и плода. Контролем изменения гомеостаза явились двухсуточные фации СК и изменения морфологических маркеров.

У всех женщин I и II групп до начала терапии морфологические критерии СК соответствовали патологически неустойчивому состоянию организма (рис. 4А), характеризующемуся отсутствием симметрии расположения трещин, секторов, конкреций. Резерв адаптационных возможностей был низким у 90 % женщин, признаки хронической интоксикации были выявлены у всех. Кроме того, у всех женщин с СД выявлены маркеры

гипоксии, нарушения эластичности сосудов и эндотелиоза, в том числе головного мозга – «жгуты» в центре фации и «гребешковые структуры» в белковой зоне (рис. 5 и 6).

У женщин I группы в процессе предгравидарной подготовки с использованием фототерапии произошла существенная коррекция показателей гомеостаза. Морфологическая картина СК приближалась к физиологическому ритму (рис. 4Б), но сохранялись признаки нарушения симметрии трещин, что позволило диагностировать состояние организма у 87 % как *физиологически неустойчивое* (рис. 4Б). Резерв адаптационных возможностей стал умеренным у 100 % женщин с СД, признаки интоксикации исчезли во всех фациях – не определялись «жгуты» и «гребешковые структуры». Положительные изменения гомеостаза послужили основанием для рекомендации зачатия. Беременность наступила в течение 1–3 месяцев после прекращения фототерапии и контрацепции.

У женщин II группы на фоне стандартной предгравидарной терапии состояние гомеостаза оставалось *патологически неустойчивым* (рис. 4А) в течение всего периода наблюдения, однако маркеры гипоксических нарушений – «жгуты» и «гребешковые структуры» – исчезли у 12 %, у остальных женщин уменьшилась степень их выраженности. Надо полагать, что уменьшение гипоксии и степени сосудистой дисфункции

связано с определенной эффективностью стандартной терапии.

При наступлении беременности и накануне родов у женщин, получивших фототерапию, вновь исследовалась морфология СК, женщины обеих групп наблюдались в динамике эндокринологом и акушером-гинекологом по разработанному индивидуальному плану, предусматривающему коррекцию метаболических нарушений, профилактику гестозов, преждевременных родов, плацентарной недостаточности.

Состояние гомеостаза исследовали у беременных в III триместре до начала очередного курса метаболической терапии. Показатели фаций СК были разнообразны и коррелировали с состоянием женщин, осложнениями беременности, состоянием плода. У большинства женщин I группы в первые 2 триместра беременности сохранялось *физиологически неустойчивое* состояние гомеостаза, однако у 16,7 % беременных в фациях появились признаки ангиоспазма и гипоксии, у 5 женщин выявлены единичные языковые структуры (рис. 7), являющиеся признаком воспалительных процессов. У женщин II группы во 2 триместре беременности нарастали признаки метаболических нарушений, фации свидетельствовали о снижении адаптационных возможностей, у 30 % беременных отмечены выраженные признаки ангиоспазма и гипоксии (рис. 5 и 6).

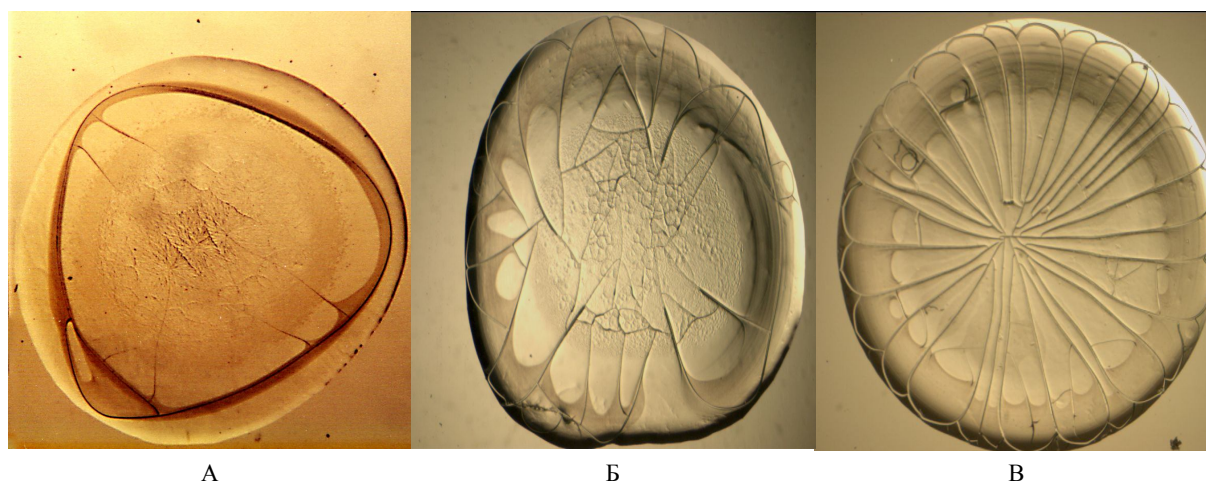


Рис. 4. Фация (капля) сыворотки крови (СК), состояние гомеостаза:

А – патологически неустойчивое, Б – физиологически неустойчивое, В – физиологически устойчивое

В I группе беременных на фоне сочетанной терапии с использованием света «Биоптрон» состояние женщин было удовлетворительным, лишь у 1 беременной на 27–28 нед. произошли преждевременные роды и морфология СК свидетельствовала о гипоксическом состоянии и сосудистых расстройствах.

У других женщин после курса фототерапии при структуропостроении СК формировались фации с симметричным расположением трещин, в белковой зоне исчезли «гребешковые структуры», лишь у 5 женщин сохранились «жгуты», указывающие на сохраняющуюся гипоксию и ангиоспазм головного мозга.

Несмотря на динамическое наблюдение беременных, констатированы типичные для диабета осложнения беременности, однако у женщин, получивших фототерапию, частота и степень выраженности осложнений отмечались в меньшей степени.

Заслуживает внимания частота гестозов. Более чем у половины беременных с СД в III триместре появились признаки гестоза, причем во II группе частота гестозов диагностирована на 7,8 % чаще, чем в I группе. Разли-

чались гестозы по степени тяжести и срокам начала осложнения. У 31 беременной, получавшей фототерапию, диагностированы симптомы гестоза на 34–38 нед. беременности. У 15 женщин (35,7 %) диагностирован гестоз средней тяжести, у 3 женщин (7,1 %) – легкий гестоз, у других 3 беременных (7,1 %) – тяжелое течение гестоза. В группе женщин, не получивших фототерапии, симптомы гестоза появились на 30–32 нед. беременности у 33 женщин (57,8 %). Однако легкие (5,2 %) и средней тяжести (10,6 %) гестозы были только у 9 женщин. Проявления тяжелого гестоза отмечены у 18 беременных (31,6 %), у 6 диагностирована преэклампсия. Таким образом, гестозы развились достоверно реже в группе женщин, получивших фототерапию (ОР 0,12 [ДИ 95 % 0.06, 0.2], $p=0,0033$).

Хроническая плацентарная недостаточность (ПН) проявилась у каждой третьей (30,9 %) беременной I группы и у 63,1 % ($p=0,0399$) во II группе, причем синдром ЗРП установлен у 4,7 % беременных I группы, у 10,5 % во II группе ($p=0,02698$), хроническая внутриутробная гипоксия плода – у 9,8 % в I группе и в 2,3 раза чаще (22,3 %) у женщин, не получавших фототерапии ($p=0,01412$).

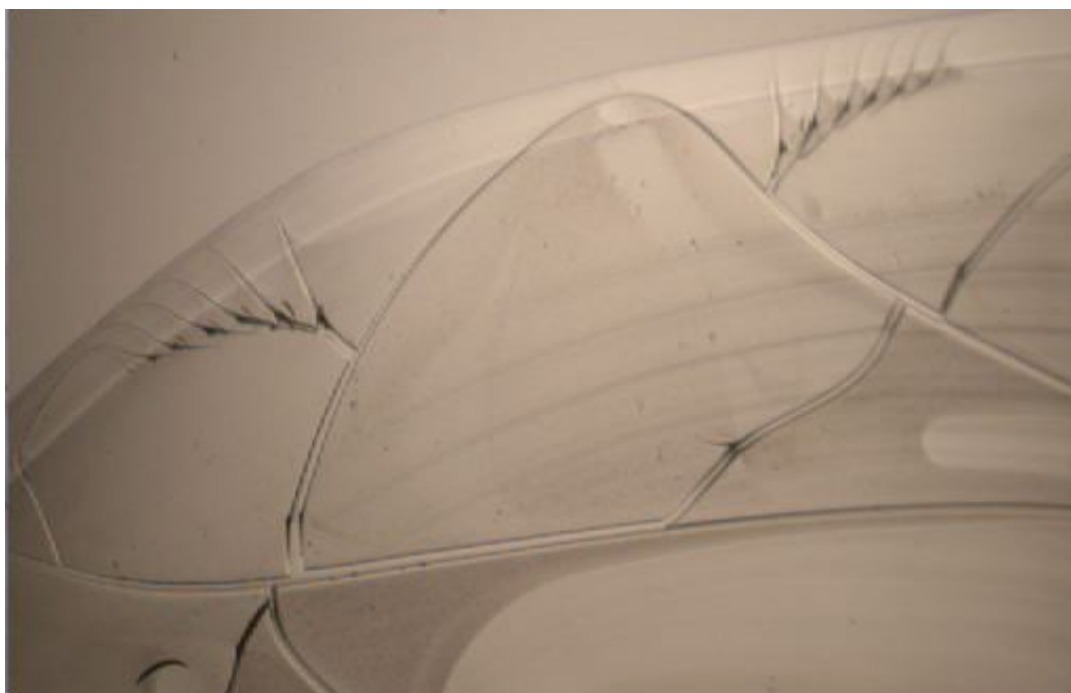


Рис. 5. «Гребешковые структуры» – маркер нарушения эластичности сосудов

Надо сказать, что, несмотря на проводимую терапию, у женщин I группы (2,4 %) на 27–28 нед. произошло преждевременное прерывание беременности, и у 6 женщин (14,6 %) произошли преждевременные роды на 35–37 нед. Все дети остались живы. Во II группе на сроках 22–23 нед. беременности прервались у 9 (15,8 %) женщин ($p=0,0456$), преждевременные роды на 31–33 нед. произошли у 14 женщин (24,6 %), что в 1,7 раза чаще, чем в группе, получавшей фототерапию.

Исходы беременности для плода также были различными. Случаев перинатальной смертности в I группе не было, маловесные, недоношенные дети после интенсивной терапии остались живыми. Во II группе погибли антенатально 7 детей (12,2 %), 3 (5,2 %) ребенка родились с фетопатиями, несовместимыми с жизнью. Кроме того, 5 детей (8,8 %) II группы умерли в раннем неонатальном периоде в связи с недоношенностью, пневмонией, наличием врожденного порока сердца, отека головного мозга. Макросомия плодов была выявлена у 14,3 % (6 детей) в I группе и у 22,5 % (13 детей) – во II группе, что косвенно говорит о недостаточной компенсации СД.

Диабетическая фетопатия развивалась у 9,5 % детей в I и у каждого третьего (31,6 %) ребенка во II группе ($p=0,0091$). Таким образом, в двух группах женщин, сопоставимых по клиническим проявлениям СД 1 типа, получены различные исходы беременности: достоверно более высока частота гестозов, ПН, ЗРП, гипоксии плода, преждевременных родов в группе женщин, не получавших фототерапии. Исходы родов у беременных свидетельствуют о позитивном влиянии световых волн «Биоптрона» на гомеостаз, состояние кровообращения в маточно-плацентарном бассейне, уровень оксигенации плода, вероятно, биосинтез гормонов в маточно-фетоплацентарном комплексе. Хроническая плацентарная недостаточность (ПН) проявилась у каждой третьей (30,9 %) беременной I группы и у 63,1 % ($p=0,0399$) во II группе, причем синдром ЗРП установлен у 4,7 % беременных I группы, у 10,5 % во II группе ($p=0,02698$), хроническая внутриутробная гипоксия плода – у 9,8 % в I группе и в 2,3 раза чаще (22,3 %) – у женщин, не получавших фототерапии ($p=0,01412$). Была достигнута главная цель применения фотолечения – улучшение исходов для детей.



Рис. 6. «Жгуты» – маркер гипоксии клеток.
Чем выше степень гипоксии, тем больше «жгутов» в ее центральной зоне

При воздействии на организм неблагоприятных факторов внешней среды изменения в регуляторных и функциональных системах организма направлены на поддержание гомеостаза. От силы воздействия неблагоприятных факторов и адаптационных возможностей организма зависит устойчивость его и сохранение гармоничного единства с окружающей средой.

Включение в программу ПГП фототерапии аппаратом «Биоптрон», спектральный диапазон света которого, а также соотношение энергии видимого и инфракрасного излучения близки к таковым в естественной радиации солнца, оказывает благоприятное влияние на развитие и исход беременности при сахарном диабете 1 типа. Поляризованный свет «Биоптрона» восстанавливает жидкостно-кристаллическую структуру мембран клеток, способствует повышению функциональной способности клеток к восприятию и передаче информации. У беременных поляризованный свет «Биоптрона» был применен впервые. Полученные результаты обнадеживают и открывают перспективы использования света аппарата «Биоптрон» в ПГП и лече-

ния ПН у женщин с иными осложнениями беременности.

Фототерапия аппаратом «Биоптрон» характеризуется малой энергетической нагрузкой, отсутствием теплообразования, небольшой экспозицией и простотой применения, что позволяет включить ее в программу предгравидарной подготовки беременных с сахарным диабетом 1 типа и лечения ПН в III триместре.

Морфологические особенности фаций сыворотки крови после курсов фототерапии отражают снижение или полное исчезновение количества маркеров – «гребешковых структур» и «жгутов» – и переход состояния организма из *патологически неустойчивого* в *физиологически устойчивое*.

Заключение. Однонаправленная динамика изменения основных клинических показателей и морфологических особенностей структуры СК у беременных с СД 1 типа в процессе предгравидарной подготовки и ведения беременных позволяет рекомендовать диагностический метод В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной для оценки эффективности различных оздоровительных программ.

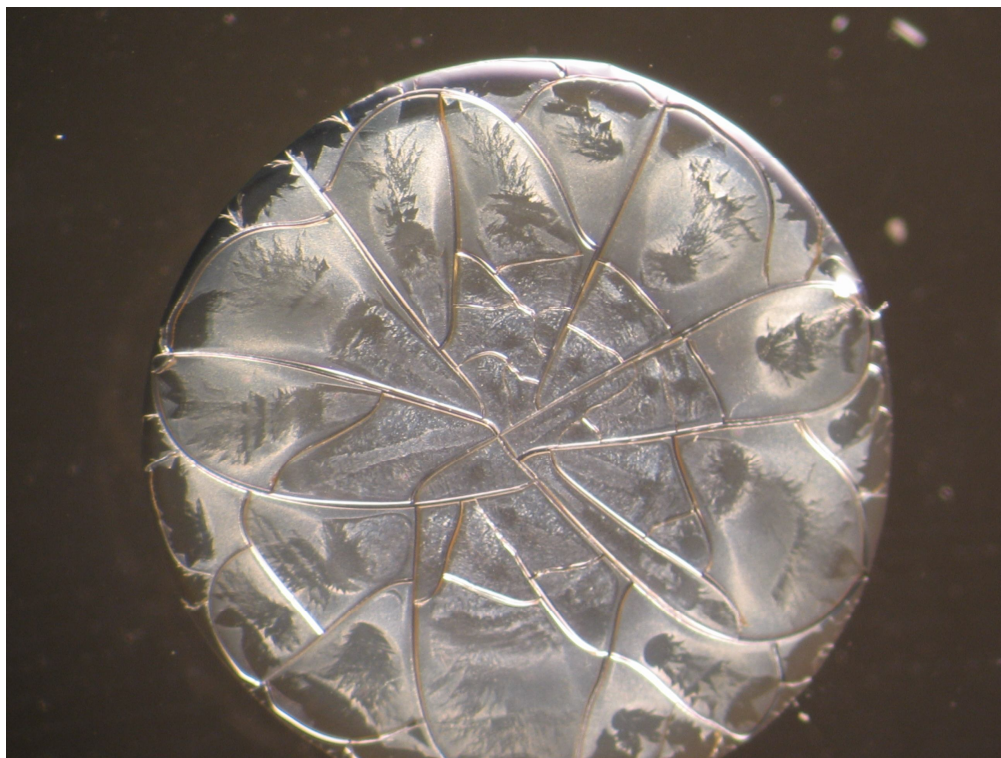


Рис. 7. Фация сыворотки крови. Фация патологическая, симметричность нарушена, мало конкреций, патологические структуры – «языковые поля»

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проводимая предгравидарная подготовка и повторный курс фототерапии в III триместре беременности у женщин с СД 1 типа оказывает положительное влияние на течение беременности. ПН в группе беременных, получавших фототерапию, диагностирована в 2 раза реже (ОШ 0,42, СОР – 76 %, ЧБНЛ – 1,31), чем в контрольной группе. Отсутствие перинатальной смертности, уменьшение в 7 раз поздних выкидышей и в 2 раза – количества преждевременных родов, уменьшение случаев диабетической фетопатии являются основанием для использования фототерапии для профилактики осложнений беременности.

1. *Арбатская, Н.Ю.* Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом : методические рек. для врачей-эндокринологов, акушеров-гинекологов / Н.Ю. Арбатская, И.Ю. Демидова. – М., 2004. – 18 с.

2. *Вдовина, Л.И.* Окружающая среда как фактор, формирующий здоровье и уровень жизни населения / Л.И. Вдовина, Г.И. Стерлигова // Мед. экология: II Международная науч.-практическая конф. : сб. ст. – Пенза, 2003. – С. 170–174.

3. *Здравоохранение в Ульяновской области:* стат. сб. / Ульяновскстат. – Ульяновск, 2006. – 88 с.

4. Изменение содержания цитокинов в периферической крови добровольцев после их облучения полихроматическим видимым и инфракрасным светом / Н.А. Жеваго и др. // Цитология. – 2005. – 47 (5). – С. 446–459.

5. Перекисное окисление липидов и морфология сыворотки крови у беременных с сахарным диабетом / Л.И. Трубникова и др. // Вестн. Российского ун-та дружбы народов. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2008. – №5. – С. 120–130.

6. *Таджиева, В.Д.* Экология и сахарный диабет у беременных / В.Д. Таджиева, М.Л. Албутова // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – 2004. – С. 218.

7. *Федорова, М.В.* Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. – М. : Медицина, 2001. – 288 с.

8. *Шабалин, В.Н.* Морфология биологических жидкостей человека / В.Н. Шабалин, С.Н. Шабохина. – М., 2001. – 304 с.

9. Effect of visible light on some cellular and immune parameters / T. Kubasova et al. // Immunol. Cell. Biol. – 1995. – №73. – P. 239–244.

10. *Zevago, N.A.* Polichromatic light similar to the terrestrial solar spectrum without its UV component stimulates DNA synthesis in human peripheral blood lymphocytes in vivo and in vitro / N.A. Zevago, K.A. Samoilova, R.G. Calderhead // Photochemistry Photobiology. – 2006. – №82 (5). – P. 1301–1308.

11. *Zevago, N.A.* Pro- and anti-inflammatory cytokine content in the human peripheral blood after its transcutaneous and direct (in vitro) irradiation with polichromatic visible and infrared light / N.A. Zevago, K.A. Samoilova // Photomedicine and Laser Surgery. – 2006. – №24 (2). – P. 129–139.

12. *Zevago, N.A.* The regulatori effect of polichromatic (visible and infrared) light on human humoral immunity / N.A. Zevago, K.A. Samoilova, K.D. Obolenskaya // Photochemical and Photobiological Sciences. – 2004. – №3 (1). – P. 102–108.

PHOTOTHERAPY IN PROGRAM PREDGRAVIDATION OF PREPARATION PREGNANT WITH THE DIABETES IN CONDITIONS OF ECOLOGICAL TROUBLE UNDER THE CONTROL OF MORPHOLOGY OF WHEY OF BLOOD

L.I. Trubnikova, V.D. Tadzhieva, T.K. Kulikova, F.A. Izmajlova, M.L. Albutova

Ulyanovsk State University

Two groups of supervision were created: I group – 42 pregnant with D 1 type which in the program predgravitation preparations received phototherapy «BIOPTRON»; II group – 57 pregnant with D 1 type, not receiving (control group). Efficiency of the carried out therapy was estimated on markers of morphology of whey of blood. At pregnant women of 1-st group with D 1 type, receiving phototherapy outcomes of pregnancy were more favorable both for mother, and for a fetus. Almost in 7 times less often pregnancy it is premature ($p < 0,01$ less often), in 2 times was premature birth, in 3,3 times less developed diabetic fetopathia, chronic intra-uterine hypoxia a fetus, in 2 times there was placentary insufficiency (OR 0,42 [RRR 76 %, NNT 1,31]), less often. The pregnancy complicated with heavy forms gestosis, also met much less often (OP 0,12 [ДИ 95 % 0,06, 0,2], $p = 0,0033$), in comparison with control group.

Keywords: predgravitation preparations, pregnancy, a diabetes (D), placentary insufficiency, morphology of whey of blood, phototherapy «BIOPTRON».

УДК 618.146-006.6:616.988

К ВОПРОСУ О РОЛИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ШЕЙКЕ МАТКИ

Н.В. Вознесенская¹, Р.А. Насыров², Л.И. Трубникова¹,
Н.А. Савинова¹, В.В. Кометова³

¹Ульяновский государственный университет,

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,

³Ульяновский областной клинический диспансер

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов шейки матки у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями II–III стадии и раком шейки матки выявлена экспрессия вируса папилломы человека и вируса Эпштейна-Барр. Вирусы были обнаружены как в эпителии, так и в подлежащей строме. Частота выявления обоих вирусов коррелировала со степенью тяжести поражения шейки матки при неоплазиях. Ассоциация вирусов имела место у 37 % больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и у 33 % больных с раком шейки матки.

Ключевые слова: иммуногистохимия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса.

Введение. Обнаружено этиологическое значение в развитии рака шейки матки (РШМ) высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ). Вместе с тем в последнее время дискутируется гипотеза о роли других факторов – комутагенов – в инициации опухолевого роста. Показано, что комутагены самостоятельно не вызывают мутаций, но усиливают мутагенный эффект ВПЧ [8]. К мутагенам следует отнести возбудителей генитальных инфекций, вирусы семейства Herpes Viridae: вирусы простого герпеса 1–2 типа (ВПГ 1–2), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), которые часто рецидивируют, не вызывают стойкого иммунитета и характеризуются прогрессированием иммуносупрессии. По данным С.В. Ключаревой и соавт. [5], обследовавших женское население Санкт-Петербурга, нередко является сочетание онкогенных ВПЧ с гонореей, сифилисом, трихомонозом, ВПГ 1 и ВПГ 2, ЦМВ, ВЭБ, хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами.

Развитие онкопроцесса на шейке матки обычно происходит на фоне иммуносупрессии, при которой ВПЧ-инфекция отличается более тяжелым течением, резистентностью к терапии и высокой частотой рецидивов.

В связи с этим становится очевидной роль сопутствующей вирусной инфекции в потенцировании ВПЧ-инфекции. Распространенность вирусной инфекции достаточно высока. Так, Всемирная организация здравоохранения в 1999 г. объявила о пандемии герпетической инфекции в мире. Около 90 % населения земного шара инфицировано герпесвирусами, 2–12 % страдает рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями [9]. Более того, негативные факторы жизни и внешней среды приводят к изменению вирулентности вирусов, возникновению новых клинических форм болезней [2; 9].

Роль ВПГ 2 в онкогенезе активно обсуждалась в 70–80-е гг. XX в. Предполагалось, что ВПГ 2, выступая в ассоциации с бактериями и простейшими в качестве кофактора канцерогенеза, инициирует развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) шейки матки [7]. Показано, что у женщин с герпетическим кольпитом и цервицитом Carcinoma in situ шейки матки обнаруживалась в 7–21,1 % случаев, тем самым подтверждалось существование связи развития РШМ с латентным герпесом II типа [7].

В исследованиях J.R. Daling, M.M. Madeleine, B. McKnight et al. [12] обнаружено

достоверное повышение риска развития РШМ, связанного с ВПГ2 среди женщин без ВПЧ, что показывает возможную роль ВПГ2 в генезе 5–10 % случаев РШМ, однако, по мнению Я.В. Бохмана [10], инфицированность ВПГ2 способствует развитию CIN шейки матки, препятствует ее регрессии, но не приводит к прогрессии дисплазии в пре- и инвазивный рак шейки матки.

Цитомегаловирус является еще одним представителем семейства *Herpes viridae*. Показаны *in vitro* его способность усиливать неопластическую трансформацию клеток, инфицированных ВПЧ, и возможность участия в развитии цервикальных дисплазий [6]. В настоящее время ЦМВ-инфекция отнесена к группе инфекций, являющихся индикаторами иммунологической недостаточности.

Вирус Эпштейна-Барр является убиквитарным человеческим патогеном, поражающим эпителиальные клетки слизистых оболочек (дыхательных путей, пищеварительного тракта, половых органов), а также клетки иммунной системы, в том числе В-лимфоциты и Т-лимфоциты, в которых происходит репликация вируса. Роль ВЭБ как фактора развития цервикальной патологии должна рассматриваться прежде всего в аспекте вирусного коканцерогенеза [10]. Не исключено, что инфицирование лимфоцитов вирусом ВЭБ ведет к нарушениям локального противоопухолевого иммунного ответа и на фоне папилломавирусной инфекции облегчает ВПЧ-индуцированный процесс малигнизации цервикального эпителия [11]. Кроме того, не подвергается сомнению тот факт, что ВЭБ, как и ВПЧ, имеет несколько видоспецифичных и тканеспецифичных штаммов. Но точный механизм проникновения ВЭБ в клетки нелимфоидной ткани неизвестен, и нет данных о том, имеют ли эти клетки рецепторы к ВЭБ.

Таким образом, актуальной проблемой остается изучение влияния ассоциаций вирусов на функциональное состояние и особенности пролиферации многослойного плоского эпителия шейки матки при CIN и начальных стадиях РШМ. Учитывая, что современным и новым направлением исследований является превентивная медицина, решение указанных вопросов имеет большое клиниче-

ское значение для определения факторов риска развития предрака и РШМ, а также для разработки принципов индивидуальной профилактики этих форм патологии при наличии генитальных инфекций.

Цель исследования. Определить возможное участие сочетанной вирусной инфекции в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки.

Материалы и методы. В результате скрининга больных на специализированном приеме по патологии шейки матки углубленному обследованию подвергнуты 46 пациенток. У 24 из них был диагностирован рак шейки матки (I группа), у других 22 женщин – цервикальная интраэпителиальная неоплазия. С умеренной дисплазией (CIN II) было 10 пациенток и с тяжелой (CIN-III) – 12. Среди последних трех женщин изменения в эпителии соответствовали *carcinoma in situ* (II группа).

В процессе наблюдения всем женщинам было проведено общеклиническое и гинекологическое обследование. Скрининговое обследование для уточнения патологии шейки матки включало цитологическое исследование мазков, кольпоскопию, гистологическое исследование биоптатов экзоцервикса и соскобов эндоцервикса, оценку инфекционного статуса женщины (мазки на степень чистоты, ПЦР-исследование на ИППП (хламидии, микоплазмы, вирус простого герпеса 1–2 типа, ЦМВ, ВЭБ)); бактериологическое исследование секрета шейки матки. Проводилась детекция 12 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 типы) посредством полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-ЕPh» (ИнтерЛабСервис, Москва), предназначенных для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска. Для определения роли сочетанной вирусной инфекции в развитии предраковых заболеваний и РШМ в биоптатах шейки матки изучалась экспрессия антигенов вирусов ВПЧ, ВПГ, ЦМВ и ВЭБ иммуногистохимическими методами (ИГХ). Иммуногистохимическое исследование материала на парафиновых срезах проводилось по схеме, рекомендованной фирмой-производителем. В хо-

де проведения окрашивания выполнялись отрицательные контрольные исследования. В качестве первичных антител при проведении иммуногистохимической окраски использовались первичные поликлональные антитела к вирусу папилломы человека, вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (Dako), моноклональные антитела к вирусу Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу (производство Novocastro). При положительной окраске продукт реакции (искомый антиген) имел вид мелких гранул коричневого цвета. Анализ изображения и фотодокументацию выполняли с использованием программного обеспечения фирмы Zeiss.

В процессе статистической обработки данных применялись методы описательной статистики, корреляционного и графического анализа данных на базе пакетов прикладных

программ Microsoft Excel и Statistica for Windows, Realease 6 фирмы Statsoft Inc., США (2002). Достоверность различий определялась при доверительной вероятности 95 % и выше.

Результаты и обсуждение. Материалом для ИГХ служили биоптаты шейки матки 46 женщин. В первой группе женщин с верифицированным раком шейки матки возраст колебался от 28 до 72 лет (средний возраст – $44,6 \pm 9,4$ года). Во второй группе средний возраст был почти на 10 лет меньше ($35,4 \pm 9,3$ года), однако колебания были также значительными – от 18 до 55 лет, что указывало на достаточно раннее инфицирование женщин онкогенными типами ВПЧ. На рис. 1 представлено распределение всех наблюдаемых нами больных по возрасту.

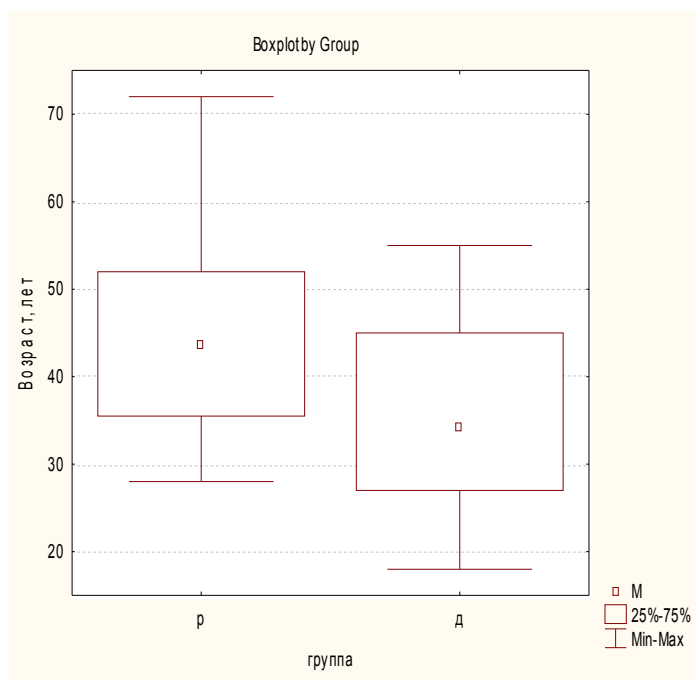


Рис. 1. Распределение обследованных женщин по возрасту.

Обозначения групп: р – PIM, д – CIN

Полученные различия в возрастном аспекте между двумя группами согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что с момента возникновения структурных изменений в шейке матки до развития инвазивного рака проходит 5–10 лет.

Как указывалось, 42 женщины, вошедшие в данное исследование, были инфицированы ВПЧ, однако высокоонкогенные типы

выявлены не у всех женщин. Так, инфицированность женщин с CIN высокоонкогенными штаммами ВПЧ, по данным ПЦР-исследования, составила 92,3 %, причем в 69,1 % выявлялся один тип вируса, в 22,7 % – два типа, в 1,8 % – три типа, в 4,6 % – четыре типа вирусов. Характерно, что при CIN наиболее часто определялись 18 (66,7 %) и 16 (33,4 %) типы ВПЧ, другие типы наблюдались у

16,7 % пациенток. При РШМ высокоонкогенные типы ВПЧ обнаружены у всех женщин, однако структура типов была иной: 16 тип определялся в 66,7 % случаев, 18 тип – в 44,4 %, ассоциации с другими типами ВПЧ – до 11,1 %. Как видно, при CIN и особенно при РШМ женщины инфицированы несколькими онкогенными типами ВПЧ. Проведенные исследования с определением генотипов 12 штаммов свидетельствуют о более широком распространении ВПЧ, чем в данных ранее проводимых исследований других авторов, установивших наличие при CIN ВПЧ 16-го типа в 55–64,9 % случаев [4; 16].

Усугубляющими факторами развития CIN и РШМ являются ассоциации не только различных типов ВПЧ, но и сочетание с другой микробной флорой. Показано, что микроценоз влагалища нарушен у 77 % обследованных женщин. Отмечены ассоциации ВПЧ с уреаплазмозом (20,4 %), бактериальным вагинозом (18,6 %), микоплазмозом (8,1 %), неспецифическим вагинитом (7,6 %), хламидиозом (3,2 %), кандидозом (3,8 %), герпесом (0,2 %), цитомегаловирусом (0,2 %) (рис. 2).

Полученные данные позволяют говорить об изменениях в последние годы структуры возбудителей, ассоциированных с ВПЧ (рис. 2). До 2000 г. авторы указывали на роль *Chlamydia trachomatis* как кофактора в раз-

витии карциномы шейки матки и высокую частоту ассоциации этого возбудителя с ВПЧ [14; 16; 17]. Результаты данного исследования указывают, что почти треть женщин имеют ассоциации ВПЧ с уреаплазмозом и микоплазмозом, тогда как хламидии определены только в 3,2 % случаев. В последнее время появились сообщения о возможном участии микоплазм в онкогенезе [1]. В 2008 г. в американском журнале *Oncogene* опубликованы результаты экспериментального исследования влияния микоплазм на клеточные сигнальные системы. Авторы показали, что микоплазменная инфекция, подавляя функцию онкобелка p53 и активируя ядерный фактор NFkB, приводит к изменениям в клетке, в последующем предрасполагающим к мутациям, генетической нестабильности, хроническому воспалению, пролиферации, блокированию апоптоза и злокачественному перерождению клеток.

Наряду со специфической инфекцией при бактериологическом исследовании выявлен разнообразный спектр неспецифической флоры: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *St. aureus*, *St. saprophyticus*, *St. haemolyticus*, *Streptococcus viridians* и др., что подтверждает известные литературные данные о высокой частоте сопутствующей бактериальной инфекции при ВПЧ-инфекции.

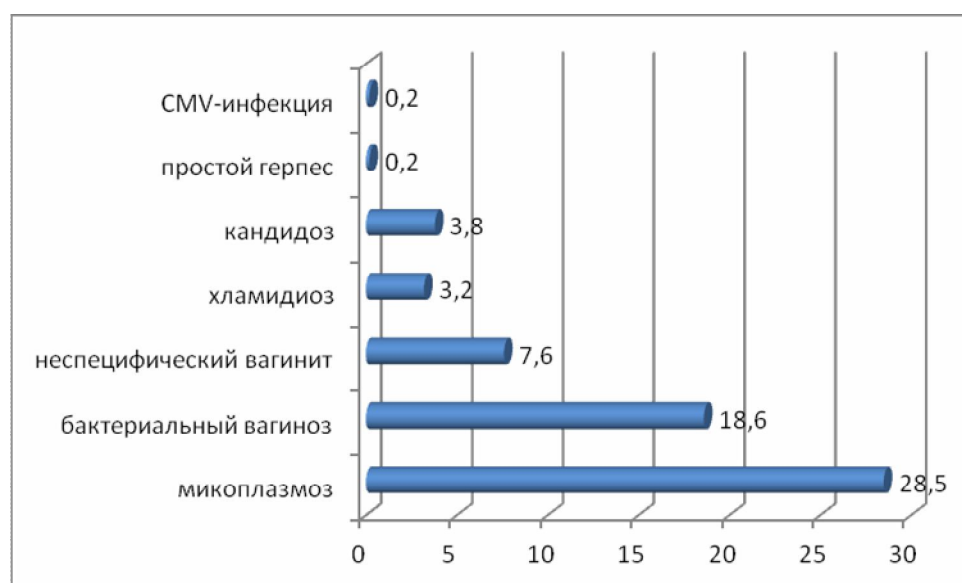


Рис. 2. Ассоциация ВПЧ с влагалищной микрофлорой

ВПГ и ЦМВ в мазках с шейки матки методом ПЦР были выявлены только в 0,2 % случаев. Вирус Эпштейна-Барр этим методом обнаружен не был, вероятно, потому, что концентрация его в мазках с шейки матки была ниже порогового диагностического уровня. При углублении исследований и проведении иммуноцитохимического анализа мазков с шейки матки у ВПЧ-инфицированных женщин экспрессия ВПЧ была выявлена у 31,3 %, а ВЭБ – в 12,5 % случаев. Надо полагать, что достоверное определение вирусов затруднено в связи с тем, что в образцы попадает минимальное количество инфицированного материала.

Иные результаты получены при иммуногистохимическом определении экспрессии ВПЧ и герпес-вирусов в строме и эпителии биоптатов шейки матки. Так же, как и при иммуноцитохимическом исследовании, антиген ЦМВ в структурах шейки матки не обнаружен.

Вирус простого герпеса выявлен только в многослойном эпителии с относительной частотой 0,14 и 0,18 при CIN и РШМ соответственно. В строме ВПГ экспрессии ВПГ при CIN и РШМ нет.

Частота экспрессии ВПЧ и ВЭБ в эпителии оказалась в 2–3 раза выше, чем ВПГ. Как представлено в табл. 1, существенных различий в частоте не обнаружено. Заслуживает особого внимания, что при CIN ВПЧ и ВЭБ выявляются с одинаковой частотой, причем концентрация ВПЧ в строме при РШМ была в 1,5 раза, при CIN – более чем в 2 раза выше, чем в эпителии. Выявлена прямая умеренная корреляция между тяжестью поражения шейки матки при CIN и частотой экспрессии ВПЧ и ВЭБ в строме и эпителии (R 0,48, $p=0,02$). При тяжелых дисплазиях отмечена выраженная прямая корреляция (R 0,74, $p<0,00001$). При РШМ экспрессия ВЭБ возрастает и в строме, и в эпителии по сравнению с CIN ($OR>1,1$), тогда как экспрессия ВПЧ снижается, причем это снижение более выражено в строме. Подобное снижение экспрессии ВПЧ при возникновении рака заслуживает внимания и проведения дальнейших исследований для объяснения механизма подобной динамики или феномена. Проведенные в 2011 г. исследования С.Б. Городецкой и соавт. [3] также показали снижение концентрации онкобелка E7 ВПЧ 16 и 18 типов у женщин с РШМ в цервикальном материале.

Таблица 1

Частота экспрессии герпес-вирусов у больных РШМ и CIN

Герпес-вирусы	Группы	Эпителий		Строма	
		ОЧ	ДИ (95 %)	ОЧ	ДИ (95 %)
ВПЧ	Рак	0,38	(0,11–0,64)	0,56	(0,15–0,96)
	CIN II–III	0,36	(0,07–0,64)	0,79	(0,54–1,00)
ВЭБ	Рак	0,44	(0,16–0,71)	0,60	(0,23–0,97)
	CIN II–III	0,38	(0,11–0,64)	0,40	(0,12–0,68)
ВПГ	Рак	0,14	(0,02–0,49)	0	
	CIN II–III	0,18	(0,01–0,46)	0	
ЦМВ	Рак	0		0	
	CIN II–III	0		0	

Примечание. ОЧ – относительная частота, ДИ – доверительный интервал.

Интересным является тот факт, что ассоциации ВПЧ и ВЭБ встречаются в строме в 33 % при РШМ и в 37,5 % – при CIN. В эпителии процент сочетания несколько ниже и составляет 25 и 18,5 % соответственно. Таким образом, у каждой третьей больной па-

тологический процесс в шейке матки развивался на фоне сочетанной вирусной инфекции. В ходе исследования установлено, что интенсивность экспрессии ВПЧ в строме была самой высокой при диспластических изменениях на шейке матки, но при усугубле-

нии процесса и развитии РШМ повышалась интенсивность экспрессии вируса в пораженном эпителии (табл. 2). ВЭБ определялся с высокой интенсивностью в строме в обеих

группах пациенток, при РШМ число случаев выраженной экспрессии вируса в эпителии было почти в два раза ниже, чем в строме.

Таблица 2

Степень выраженности экспрессии вирусов при CIN I–II и РШМ

Вирус	Выраженность экспрессии вирусов					
	РШМ			CIN II–III		
	0	1	2	0	1	2
ВПЧэ	0,69	00	0,31	0,64	0,36	00
ВЭБэ	0,56	0,25	0,19	0,63	0,37	00
ВПЧс	0,44	0,33	0,23	0,21	0,29	0,50
ВЭБс	0,44	0,23	0,33	0,56	0,13	0,31
ВПГэ	0,86	0,14	00	0,82	0,18	00
ЦМВ	0	0	0	0	0	0

Примечание. 0 – экспрессия отсутствует; 1 – умеренная экспрессия; 2 – выраженная экспрессия.

Закключение. Таким образом, в результате проведенного исследования экспрессия ВЭБ в биоптатах шейки матки была выявлена в 44 % случаев при CIN II–III и в 56 % – при РШМ. Вирус определялся как в эпителии, так и в подлежащей строме. Экспрессия вируса в этих тканях позволяет говорить о наличии в них рецепторов, с которыми вирус может взаимодействовать. Однако значимое различие между относительными частотами экспрессии вирусов при различных стадиях дисплазии и рака отсутствует. Ассоциация ВПЧ и ВЭБ встречалась достаточно часто: в 37 % случаев при CIN и в 33 % – при РШМ, что позволяет сделать вывод о том, что вирус Эпштейна-Барр является кофактором развития неоплазий и рака шейки матки. Увеличение частоты экспрессии ВЭБ в пораженных тканях повышает риск усугубления морфологических изменений в шейке матки. По-видимому, изменения иммунного статуса, обусловленные наличием ВЭБ, облегчают ВПЧ-индуцированный процесс малигнизации цервикального эпителия. То, что иммунодефицит является обязательным компонентом развития вирусной инфекции, которая влияет на тяжесть и исход заболевания, подчеркивают некоторые авторы [18]. Ассоциации этих возбудителей изменяют функциональ-

ное состояние и особенности пролиферации многослойного плоского эпителия шейки матки при CIN, способствуя прогрессированию процесса в начальные стадии РШМ. Определение экспрессии ВПГ позволяет говорить о его меньшей роли в патологической пролиферации многослойного плоского эпителия шейки матки, нежели ВЭБ. Данное исследование как первая попытка изучения комплекса вирусных патогенов в поврежденных тканях шейки матки подтвердило предположение о том, что инфицирование ВПЧ реализуется в развитие CIN и РШМ только при предшествующем и сопутствующем микст-воздействию вирусов, вызывающих иммунодефицитные состояния у женщины.

1. Винаров, А.З. Микоплазменная инфекция: персистенция и возможная роль в канцерогенезе предстательной железы / А.З. Винаров // Урология сегодня. – 2010. – №4. – С. 24–28.

2. Герпесвирусные инфекции / Н.П. Глинских и др. – Екатеринбург, 2001. – 64 с.

3. Значение исследования уровня экспрессии онкобелка E7 вируса папилломы человека 16 и 18 типов в цервикальном материале в диагностике неопластических образований шейки матки / С.Б. Городецкая и др. // Молекулярная биология. – 2010. – №5. – С. 14–19.

4. Особенности экспрессии P16ink4a и уровня метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассо-

цированных плоскоклеточных поражениях шейки матки / Т.В. Клинышкова и др. – *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 10, №2. – С. 45–49.

5. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления / С.В. Ключарева и др. // *Российский журн. кожных и венерических болезней*. – 2007. – №4. – С. 66–70.

6. Козлова, В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – СПб., 2000. – 574 с.

7. Роль герпетической инфекции при эпителиальных дисплазиях шейки матки и опыт лечения противовирусными препаратами / Т.А. Посева и др. // *Вопр. вирусологии*. – 1991. – №1. – С. 78.

8. Русакевич, П.С. Системный патогенетический подход к диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки / П.С. Русакевич, К.И. Шмак // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ*. – Мн., 2004. – С. 215.

9. Шахгильдян, В.И. Клиническая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян // *Мед. кафедра*. – М., 2003. – №1. – С. 29–36.

10. Detection of human papillomavirus types 6 and 11 in pubis and perianal hair from patients with genital warts / I.L. Boxman, et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Jul. – №37 (7). – P. 2270–2273.

11. Cruchley, A.T. Epstein-Barr virus: biology and disease / A.T. Cruchley, D.M. Williams, G. Nie-

dobitek // *Oral Dis.* – 1997. – №3 (Suppl. 1). – P. 153–156.

12. The relationship of human papillomavirus – related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection / J.R. Daling et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1996. – Vol. 5, №7. – P. 541–548.

13. The ins and outs of EBV infection / C. Glenda et al. // *Trends in Microbiology*. – 2000. – №8. – P. 185–189.

14. Association of Chlamydia trachomatis and human papilloma virus as predisposing factors in cervical intraepithelial neoplasia / J.L. Gonzalez Sanchez et al. // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 1995. – Vol. 63. – P. 422–426.

15. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer / E. Jellum et al. // *Int. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 85, №1. – P. 35–39.

16. Lopez-Revilla, R. Prevalence of high-risk human papillomavirus types in Mexican women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma / R. Lopez-Revilla, L. Martinez-Contreras, M. Sanchez-Garza // *Infect Agent Cancer*. – 2008. – Vol. 28 (3). – P. 3.

17. The role of Chlamydia trachomatis infection in cervical cancer development / J. Markowska et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1999. – Vol. 20, №2. – P. 144–146.

18. HPV and intraepithelial neoplasia recurrent lesions of the lower genital tract: assessment of the immune system / P. Stentella et al. // *J. Gen. Virol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 593–602.

TO THE QUESTION OF THE ROLE OF THE VIRUS INFECTION OF DEVELOPMENT OF UTERINE CERVIX DYSPLASIA

N.V. Vosnesenskaya¹, R.A. Nasirov², L.I. Trubnikova¹, N.A. Savinova¹, V.V. Kometova³

¹Ulyanovsk State University,

²St.-Petersburg Pediatric Medical Academy,

³Ulyanovsk Regional Clinical Dispensary

Immunohistochemical detection of biopsy cervix uteri at the women with cervical intraepithelial neoplasia II–III stages and cancer of cervix uteri is revealed expression of the human papilloma virus and Epstein-Barr virus. The viruses were found out both in epithelial, and in subject stroma. The frequency of revealing of both viruses correlated with a degree of weight cervix uteri at the neoplasia. The association of viruses took place at 37 % of the patients with cervical intraepithelial neoplasia and at 33 % with a cancer of cervix uteri.

Keywords: immunohistochemical detection, cervical intraepithelial neoplasia, cancer of cervix uteri, a human papilloma virus, Epstein-Barr virus.

УДК 618.33-007-07

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА

Л.И. Трубникова¹, Р.Р. Азизова², В.Д. Таджиева¹,
В.Ю. Жданова², Ф.А. Измайлова¹, Г.Р. Пигина²

¹Ульяновский государственный университет,

²Ульяновская областная клиническая больница

Изучена структура врожденных пороков развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) плода, выявлены особенности содержания сывороточных маркеров альфа-фетопroteина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) при различных пороках, показано значительное повышение уровня АФП при энцефалоцеле, синдроме Арнольда-Киари, анэнцефалии, разнонаправленное изменение уровня ХГЧ при гидроцефалии. Изменения сывороточных маркеров характерны для 90,9 % женщин с врожденными пороками развития центральной нервной системы.

Ключевые слова: беременность, врожденные пороки развития плода, сывороточные маркеры, центральная нервная система, перинатальная смертность.

Введение. Современная демографическая ситуация в России имеет четко выраженную направленность – низкий уровень рождаемости, сопровождающийся высокими, несмотря на снижение в последние годы, показателями перинатальной и младенческой смертности. Возросло количество осложнений беременности, увеличилась заболеваемость новорожденных. Значительно ухудшилась статистика по структуре ранней детской заболеваемости и смертности за счет увеличения роли перинатальных факторов.

В Ульяновской области в 2000–2010 гг. количество родов в год в среднем составило 12 328 (от 11 543 рожденных в 2000 г. до 13 411 – в 2010 г.), перинатальные потери постепенно снижались от 16,8 ‰ в 2000 г. до 11,2 ‰ в 2005 г. и до 6,7 ‰ в 2010 г., однако ранняя неонатальная смертность несколько увеличилась (с 3,50 на 1000 родившихся живыми и мертвыми в 2000 г. до 5,49 – в 2010 г.). В структуре причин смерти детей первого года жизни основные причины составляли синдром дыхательных расстройств, гипоксические состояния, ВПР. В то же время доля ВПР снижалась с 50,4 на 10 000 родившихся живыми в 2000 г. до 28,4 в 2005 г. и находилась на относительно стабильном уровне до 2010 г. (19,9 на 10 000 родившихся живыми). Таким

образом, среди основных причин репродуктивных потерь в перинатальном периоде врожденные пороки развития плода (ВПР) стабильно занимают лидирующее место. По данным Национального центра по врожденным дефектам США, в мире ежегодно рождается от 10 до 20 млн детей с врожденными аномалиями. Частота ВПР чрезвычайно высока среди живорожденных (1 из 30), мертворожденных (1 из 10), умерших (2 из 10) и перинатальных потерь (20,6 %), в структуре младенческой смертности (20 %), а также в структуре детской заболеваемости (20 %).

По данным EUROCAT, популяционная частота ВПР составляет 2,3 %. В то же время результаты исследований [7] свидетельствуют, что общая частота ВПР в России существенно ниже средневропейского показателя, составляя 0,6 против 1,27 %. Ежегодно в РФ на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями [7]. Общее число впервые зарегистрированных больных с ВПР в России в 2000 г. достигло 213–220 тыс. При этом отмечен заметный рост числа больных с первичным диагнозом ВПР – с 1,48 в 2000 г. до 1,74 – в 2003 г. [1; 2].

В этой связи становится совершенно очевидным, что профилактика наследственной и

врожденной патологии в России имеет не только большое медицинское, но и важное социальное значение. Решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению наследственных и врожденных болезней принадлежит пренатальной диагностике, позволяющей предотвратить рождение детей с тяжелыми некорректируемыми, смертельными пороками развития, генными и хромосомными болезнями и тем самым уменьшить генетический груз популяции. Показатели частоты дородового выявления ВПР варьируют в широких пределах: от 0,29 и 0,14 % до цифр, превышающих средний показатель общей частоты ВПР в Европе (2,8 и 2,53 %), – и в значительной мере зависят от технических возможностей – класса ультразвукового аппарата и квалификации врача [9].

Большую роль в становлении пренатальной диагностики сыграли внедрение в акушерство метода ультразвукографии, биохимического скрининга, разработка методов карiotипирования. Использование УЗИ в настоящее время позволяет выявлять до 86 % всех ВПР [5]. В 80-е гг. XX в. были заложены концептуальные и методические основы биохимического скрининга – определения эмбриональных сывороточных белков. Основным компонентом фетальной сыворотки на ранних сроках беременности является α -фетопротеин (АФП), он вырабатывается желточным мешком и печенью плода, экскретуруется с мочой в амниотическую жидкость, проникает в кровь матери через плаценту или плодные оболочки. АФП определяется в крови матери с 5–6 нед., и уровень его прогрессивно повышается по мере увеличения срока беременности. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) синтезируется клетками цитотрофобласта плаценты и обнаруживается в крови на 10–11 день оплодотворения. По мере увеличения срока беременности ХГЧ в крови повышается на протяжении 30 дней, достигая максимума к 8–9 нед. беременности, и затем после 10 нед. заметно снижается.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота врожденных и наследственных заболеваний плода составляет 4–6 %, из них пороки развития – 2,5 %, хромосомные нарушения – 0,8 % и моногенные

заболевания – 1 %. Наиболее часто встречаются пороки развития сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной системы и органов пищеварения, однако четких представлений о структуре пороков до настоящего времени нет. Общее количество зарегистрированных ВПР в Ульяновской области за 2000–2010 гг. составило 1245.

Анализ частоты встречаемости ВПР у плодов, проведенный в Ульяновской области за 2000–2010 гг., показал, что первое место в их структуре занимают ВПР ЦНС плода – 413 случаев (33 %), ВПР мочевыделительной системы – 239 случаев (19 %), сердечно-сосудистой системы – 189 случаев (15 %), желудочно-кишечного тракта – 76 случаев (6 %), опорно-двигательного аппарата – 76 случаев (6 %), лицевых структур – 60 случаев (4,8 %), и 16,1 % приходится на множественные ВПР, ВПР передней брюшной стенки, опухоли и др. [4; 8].

Изучение ВПР ЦНС имеет большое значение, т.к. заболеваемость и смертность вследствие ВПР мозга в настоящее время занимают одно из первых мест среди всех ВПР в младенческом возрасте. ВПР ЦНС по частоте встречаемости занимают одно из лидирующих мест в популяции, составляя от 10 до 30 % всех пороков развития [3]. Одной из причин такого положения является несвоевременность выявления и сложность точной дифференциальной диагностики ряда нозологических форм ВПР мозга у плода в связи с отсутствием во многих родоовспомогательных учреждениях технических возможностей полноценной диагностики. Современные ультразвуковые технологии, в том числе применение 3D-реконструкций, открыли новые возможности в оценке структур головного мозга плода, идентификации широкого спектра различных аномалий развития ЦНС.

Целью исследования явилась оценка диагностической значимости комплексного применения ультразвуковых критериев и показателей биохимического скрининга в диагностике ВПР ЦНС.

Материалы и методы. В пренатальном центре УОКБ проведено комплексное обследование 2000 беременных женщин при сроке беременности 12–22 нед. Из этого числа бе-

ременных выявлен 131 случай ВПР – 6,6 %, из них у 43 плодов установлены пороки развития ЦНС – 32,8 %. Для углубленного обследования были выбраны 73 беременные женщины в возрасте 17–40 лет.

Обследованные были разделены на две группы: 1-я группа, контрольная – беременные женщины без УЗИ-признаков ВПР (40 женщин); 2-я группа – беременные женщины с УЗИ-признаками ВПР (33 женщины). В обеих группах возраст женщин был сопоставим и в среднем составил 27 ± 6 лет. В контрольной и основной группах первобеременные составили 57,6 %, повторнобеременные – 42,4 %. Среди повторнобеременных у 50 % женщин отмечен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (самопроизвольные выкидыши). У 42 % женщин с ВПР ЦНС имелись такие факторы риска, как курение, профессиональные вредности.

Беременные женщины обследованы в соответствии со стандартом к сроку беременности – общеклиническое, акушерское обследования, УЗИ в динамике, мазки на степень чистоты, бактериологическое обследование, ПЦР на ИППП, в том числе на ВПГ, ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр, краснухи, биохимические исследования крови и мочи. Беременные осмотрены терапевтом и стоматологом.

Для выявления врожденных пороков развития ЦНС плода использовались методы пренатального скрининга в I–II триместре беременности – ультразвуковое исследование плода с использованием УЗ аппарата ACCUVIX XQ фирмы Medison с возможностью 3D/4D-реконструкции. Из ультразвуковых методов исследования применялись двухмерная эхография и трехмерная эхография с использованием серий аксиальных плоскостей, мультиплоскостная методика, которая включает сагиттальные и фронтальные плоскости сканирования мозга. Оценка позвоночника плода осуществлялась УЗИ-исследованием во фронтальной, сагиттальной, поперечной плоскостях. При проведении УЗ исследования использовался динамический режим (исследование проводилось в реальном времени путем получения «динамических» и «статических» изображений), для изучения и проведения измерений – полипо-

зиционный режим (позволял получить максимально возможное количество точек сканирования головы и позвоночника плода).

Для сопоставления информативности УЗИ-исследований и показателей биохимического скрининга проводилось определение содержания сывороточных маркеров: альфа-фетопroteина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) на 15–18 нед. беременности. Определение сывороточных маркеров выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения АФП применялся набор ИФА – АФП – 1, для ХГЧ – набор Гонадотропин ИФА – ХГЧ – 1, в которых использовался «сэндвич» – вариант твердофазного ИФА. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к АФП и ХГЧ. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе, второе конъюгировано с пероксидазой хрена. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству АФП или ХГЧ в исследуемом образце. В связи со значительной индивидуальной вариабельностью уровней сывороточных маркеров в норме индивидуальные их значения у конкретной беременной были оценены дополнительно через величину Мом, которая представляет собой условную единицу кратности, т.е. отношение индивидуальных концентраций в Ме/мл к медиане в Ме/мл для данного срока беременности. Нормативные значения для АФП и ХГЧ составляли 0,5–2 Мом. Математическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере в среде Windows XP, с использованием статистического пакета Statistica 6,0 фирмы STATSOFT, с заданной надежностью 95 % или уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что основным методом раннего выявления пороков развития ЦНС является УЗ диагностика, причем использование метода 3D/4D-реконструкции позволяет в начале II триместра дифференцировать форму порока ЦНС.

На основании УЗ исследования беременных выделены следующие формы ВПР ЦНС: синдром Арнольда-Киари – 15 случаев, из них

11 случаев – в сочетании с открытой формой менингомиелоцеле, анэнцефалия – 8 случаев, голопрозэнцефалия – 2 случая, инииоэнцефалия – 2, энцефалоцеле – 1, гидроцефалия – 5 случаев. Каждая из этих форм имеет характерные УЗ критерии, в основном подтвержденные при патологоморфологическом исследовании. Выявленные пороки явились основанием для прерывания беременности по медицинским показаниям. Средний срок прерывания – 21–22 нед. беременности.

Синдром Арнольда-Киари – ВПР ЦНС, возникает на ранних этапах эмбриогенеза, заключается в смещении одной или обеих миндалин мозжечка и ствола головного мозга в большое затылочное отверстие и ниже. Диагноз был поставлен на основании выявленных эхографических признаков на 19–20 нед. беременности: внутренняя гидроцефалия и «нависающие сосудистые сплетения», уменьшение задней черепной ямки в размерах, смещение мозжечкового намета книзу, типичная форма мозгового черепа типа «лимон». В 73 % случаев (11 плодов) синдром Арнольда-Киари сопровождался нарушением целостности позвонков в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При сагиттальном сканировании определялось менингоцеле или менингомиелоцеле в виде грыжевого мешка, при использовании поперечной плоскости сканирования – расхождение латеральных отростков. С помощью 3D/4D-режимов уточнялись локализация, протяженность дефекта позвоночного столба. Нарушение целостности позвоночника в пояснично-крестцовом отделе подтверждено при патолого-анатомическом исследовании абортусов.

Ультразвуковой диагноз анэнцефалии поставлен при отсутствии костей мозгового черепа и ткани головного мозга, подтвержден поверхностной трехмерной эхографией. При выявлении фрагмента мозговой ткани ставился диагноз экзэнцефалии. У 1 плода в сочетании с экзэнцефалией диагностирован рахишизис – отсутствие дорсальных концов дуг позвонков с образованием дефекта мозговых оболочек и мягких тканей на всем протяжении позвоночника. Преимущественно диагноз анэнцефалии поставлен на сроках 15–16 нед. беременности.

Голопрозэнцефалия характеризуется нарушением процессов деления переднего мозгового пузыря. У одного плода диагностирована лобарная форма голопрозэнцефалии на основании УЗ критериев в виде неразделения лобных рогов боковых желудочков на месте полости прозрачной перегородки, у другого – алобарная форма голопрозэнцефалии на основании визуализации единственного желудочка мозга неправильной формы, отсутствие межполушарной щели, неразделение зрительных бугров. Интересно отметить, что при алобарной форме голопрозэнцефалии диагностированы дополнительные аномалии – срединная расщелина лицевых структур, аномалии скелета в виде искривления и укорочения трубчатых костей. У двух плодов поставлен диагноз инииоэнцефалия в сроках 16–17 нед. в связи с выявлением следующих эхографических данных: значительное укорочение шейного отдела позвоночника, дорсальная флексия головы плода и патологически короткий деформированный позвоночник. УЗ находки были подтверждены при патолого-анатомическом исследовании плодов.

Энцефалоцеле выявлено у 1 плода на 20–21 нед. беременности. При эхографии в области затылка обнаружено паракраниальное образование неоднородной структуры, определялась мозговая ткань. При патолого-анатомическом исследовании отмечены дефект затылочной кости и грыжевые выпячивания.

Гидроцефалия, вентрикуломегалия диагностированы у 5 плодов, причем только в 2 случаях они были изолированными. Диагностика гидроцефалии основана на увеличении размеров желудочков мозга, в том числе боковых желудочков на 12 мм и выше. У 3 других плодов гидроцефалия сочеталась с другими пороками ЦНС. Так, в 2 случаях гидроцефалия наблюдалась на фоне неполной формы синдрома Денди-Уокера, у 1 плода – на фоне агенезии мозолистого тела.

Результаты исследования сывороточных маркеров показали, что на сроке 15–18 нед. беременности индивидуальные колебания содержания АФП и ХГЧ в крови матери довольно широки. В контрольной группе женщин, у которых при УЗИ не выявлено поро-

ков развития плода, уровень АФП колебался от 18,99 МЕ/мл до 98,72 МЕ/мл, среднее содержание его – $38,6 \pm 6,0$ МЕ/мл (1,2 Мом) – соответствовало общепринятым показателям. Уровень ХГЧ был существенно выше, характеризовался также широким размахом индивидуальных величин – от 12 000 МЕ/мл до 87 740 МЕ/мл, причем у 10 % беременных он существенно превышал стандартные отклонения, у 5 %, наоборот, он был низким. Средняя величина ХГЧ составила $39 186 \pm 6154$ МЕ/мл, или 1,1 Мом.

У беременных с выявленными пороками развития ЦНС плода при биохимическом скрининге отклонения в содержании сывороточных маркеров установлены у преимущественного числа женщин (30 женщин – 90,9 %). Если у беременных женщин без ВПР ЦНС плода содержание АФП и ХГЧ находилось в пределах нормативных величин (0,5–2,0 Мом), то при пороках развития ЦНС наблюдались разнонаправленные изменения концентрации сывороточных маркеров. Наиболее информативными были изменения АФП, которые выявлены у 26 (78,8 %) женщин с ВПР ЦНС плодов. В 3 случаях (9,1 %) отклонений в содержании сывороточных маркеров не отмечено.

Характерно, что при синдроме Арнольда-Киари, анэнцефалии, энцефалоцеле, инииоэнцефалии отмечено повышение концентрации АФП. Максимальное повышение АФП (606 МЕ/мл или 16,0 Мом) выявлено при энцефалоцеле. У всех женщин с плодами-анэнцефалами и имеющими синдром Арнольда-Киари АФП был в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы и составил в среднем $138,6 \pm 27,6$ МЕ/мл (4,2 Мом) и $149,1 \pm 22,8$ МЕ/мл (3,2 Мом) соответственно. У двух плодов с инииоэнцефалией выявлено небольшое увеличение концентрации АФП (83,6 МЕ/мл – 2,2 Мом). При данной патологии плодов изменения уровня ХГЧ не отмечено ни в одном случае.

Однако при голопрозэнцефалии, и только при лобарной форме, выявлено небольшое повышение ХГЧ – 2,4 Мом, при алобарной форме изменения сывороточных маркеров не установлено. В то же время в 3 случаях гидроцефалии отмечено изменение концентра-

ции только ХГЧ. Так, в одном случае изолированной гидроцефалии и в 1 случае при сочетанной гидроцефалии с агенезией мозолистого тела уровень ХГЧ был повышен (в среднем до 2,6 Мом), в 1 случае неполной формы Денди-Уокера – снижен, в 2-х случаях изолированной гидроцефалии и неполной формы Денди-Уокера содержание ХГЧ было в пределах нормативных показателей (0,9 Мом).

Заключение. Проведенные исследования показали, что ВПР ЦНС в структуре аномалий развития плода составляют 33,0 %, причем в большинстве случаев они несовместимы с жизнью и вносят существенный вклад в частоту потери плода. При ранней диагностике ВПР, несовместимых с жизнью, и своевременной элиминации плодов предотвращаются увеличение показателя перинатальной смертности и медико-социальные проблемы, связанные с реабилитацией детей-инвалидов. В связи с этим актуальным вопросом остается ранняя и достоверная диагностика ВПР ЦНС.

Полученные результаты указывают на высокую информативность УЗ диагностики с использованием 3D/4D-реконструкций, возможность детализации поражения ЦНС уже в начале II триместра беременности. Определение сывороточных маркеров в начале II триместра является убедительным подтверждением неблагоприятного развития плода. В 90,9 % ВПР ЦНС выявлены отклонения от нормативных показателей АФП и ХГЧ, причем в большинстве случаев при ВПР нервной системы происходит увеличение продукции АФП. Уровень ХГЧ изменяется разнонаправленно в основном при гидроцефалии и голопрозэнцефалии. При синдроме Арнольда-Киари, анэнцефалии, энцефалоцеле, инииоэнцефалии происходит увеличение концентрации только АФП. Характерно, что при энцефалоцеле у 1 плода уровень АФП оказался в 8 раз выше верхней границы нормы (16,0 Мом).

Таким образом, комплексное обследование беременных с использованием УЗ технологий экспертного класса в сочетании с биохимическим скринингом повышает точность диагностики ВПР ЦНС плода на ранних сроках II триместра, позволяет составлять группы риска женщин по контролю раз-

вития этих аномалий плода и снижать перинатальные потери.

1. Айламазян, Э.К. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 416 с.
2. Баранов, В.С. Частота, диагностика, профилактика наследственных болезней и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге / В.С. Баранов, О.П. Романенко, А.А. Симаходский. – СПб. : Медицинская пресса, 2004. – 126 с.
3. Волков, А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А.Е. Волков. – Изд. 2-е. изд. – Ростов н/Д : Феникс, 2007. – 477 с.
4. Врожденные пороки развития плода (ВПП) в Ульяновской области / Л.И. Трубникова и др. // Материалы 47-й межрегиональной науч.-практической конф. мед. работников «Артериальная гипертензия: ретроспектива и современность. Проблемы выживаемости в 21 веке». – 2012. – С. 74–76.

5. Медведев, М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз / М.В. Медведев. – 2-е изд., перераб. – М. : Реал Тайм, 2009. – 384 с.

6. Новиков, П.В. Принципы организации медико-генетической помощи детям с наследственной патологией / П.В. Новиков // Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. – М. : Трида – Х, 2004. – С. 489–504.

7. Сафронов, О.В. Роль ультразвукового исследования в диагностике врожденных пороков развития плода / О.В. Сафронов, Е.В. Ерохина // Ультразвуковая диагностика. Акушерство. Гинекология. Педиатрия. – 1995. – №2. – С. 58–63.

8. Эпидемиология врожденных пороков развития плода (ВПП) в Ульяновской области / Л.И. Трубникова и др. // Материалы XII Всероссийского науч. форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 529–530.

9. Юдина, Е.В. Что может пренатальная эхография? / Е.В. Юдина // Ультразвуковая диагностика. Акушерство. Гинекология. Педиатрия. – 2000. – Т. 8, №1. – С. 18–22.

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF COMPLEX RESEARCH OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF THE FETUS

L.I. Trubnikova¹, R.R. Azizova², V.D. Tadzhieva¹,
V.Y. Zhdanova², F.A. Izmailova¹, G.R. Pigina²

¹Ulyanovsk State University,

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital

The structure of congenital developmental anomalies of the central nervous system of a fetus is investigated, features of the contents serum markers Alfa-fetoprotein and Beta-HCG are revealed at various anomalies, substantial increase of level Alfa-fetoprotein is shown at cephaloceles, syndrome Neural tube Defects, anencephaly, change of level Beta-HCG at hidrophalus. Changes strum markers are characteristic for 90,9 % of women from congenital developmental anomalies of the central nervous system.

Keywords: pregnancy, congenital developmental anomalies of a fetus serum markers, the central nervous system, perinatal mortality.

ХИРУРГИЯ

УДК 617-089.844

ЭПИДУРАЛЬНАЯ МНОГОКАНАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА В СИСТЕМЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ СПИННОМОЗГОВЫХ РАССТРОЙСТВ

А.Н. Макаровский¹, В.В. Олейник¹, Ю.М. Балыкин², Ю.П. Герасименко³

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии Минздрава России,

²Ульяновский государственный университет,

³Учреждение Российской академии наук, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург

В статье детально описывается опыт применения различных видов многоканальной эпидуральной электрической стимуляции спинного мозга и его корешков (ЭССМ) в разработанной нами системе хирургического лечения вертеброгенных спинномозговых расстройств с 1986 по 2012 гг. Показаны новейшие способы и устройства, обеспечивающие лечебные влияния на сегментарный аппарат спинного мозга, параметры оптимальных воздействий и их клиническая эффективность.

Ключевые слова: эпидуральная электростимуляция, спинномозговые расстройства, восстановление сенсомоторных функций, многофункциональный имплантат.

Введение. В настоящее время медицина как научная и практическая дисциплина вынуждена уделять все большее внимание профилирующим фундаментальным и практическим проблемам восстановления утраченных в результате травм или заболеваний (туберкулез, остеомиелит) функций спинного мозга и периферического нервно-мышечного аппарата. Вертеброгенные сенсомоторные спинномозговые расстройства относятся к наиболее тяжелым инвалидизирующим осложнениям. Социальная адаптация таких больных исключительно сложна по структуре, затрачиваемым средствам, научным, практическим усилиям и продолжительна по времени. Основными этапами являются хирургический, послеоперационное восстановительное лечение и дальнейшие реабилитационные мероприятия [10].

Практическое здравоохранение вынуждено постепенно признать, что от успешности своеобразного взаимодействия спиналь-

ной хирургии и специальных электростимуляционных методик, так или иначе связанных с инвазивными воздействиями, зависят инновационные направления. Одним из наиболее эффективных современных, развивающихся с 60-х гг. прошлого столетия методов лечебного воздействия является эпидуральная электростимуляция спинного мозга (ЭССМ) [2; 4; 7; 8; 12; 15].

Цель исследования. Разработка комплексной методики воздействий на спинной мозг для лечения спинальных больных при туберкулезном спондилите, остеомиелите, вертебро-спинальной травме и их нейроортопедических последствиях, основанной на новейших результатах хирургии, фундаментальных исследований физиологических механизмов регуляции двигательной активности.

Принципиальным положением в наших клиничко-экспериментальных исследованиях стало целенаправленное многокомпонентное терапевтическое нетравматичное воздействие

на пострадавшие структуры спинного мозга и на периферический нервно-мышечный аппарат.

Материалы и методы. Общий материал исследований с 1986 по 2012 гг. составил более 500 спинальных больных возрастом от 3 до 70 лет с тяжестью неврологических нарушений А-В-С по шкале ASIA (American Spinal Injury Association, 1988). С целью отработки конкретных приемов, методик, параметров в различные периоды времени выделялись целевые группы больных. Среди них: разработка методов лечения больных с нарушением функций мочевого пузыря ($n=77$), двигательными и сенсорными расстройствами ($n=111$), методов лечения спастического синдрома ($n=75$), разработка и внедрение принципа МФИ ($n=54$), эпидурального лекарственного электрофореза ($n=24$) и др. Соблюдались деонтологические и этические правила взаимоотношений с больными, законодательно установленные в Российской Федерации.

В период исследований использовали авторскую медицинскую технологию лечения миелопатий МЗ РФ ФС-2007/139-у. Для ЭССМ с лечебной целью больным пункционно имплантировались от 2 до 6 электродов диаметром от 0,3 до 0,8–1 мм (Cooper Wire Co., w363A) на дорсальную поверхность твердой мозговой оболочки в области шейного, поясничного утолщений, конского хвоста спинного мозга в течение одной процедуры при деформациях позвоночного столба любой выраженности на любом из требуемых уровней [1; 5]. Оптимальная локализация электродов и алгоритм их использования определялись в соответствии с методическими рекомендациями МЗРФ № 96/269,1998, разработанными в период исследований, и зависели от уровня поражения структур спинного мозга. Что подразумевается под понятием «многоканальная электростимуляция спинного мозга»? С этой точки зрения мы определяем многоуровневые воздействия на сегментарный аппарат спинного мозга в зависимости от клинической симптоматики и уровня его анатомического поражения или одновременное во времени воздействие на основные структуры (шейное, поясничное утолщения) и периферический нервно-мышечный аппа-

рат. При этом в процессе одной процедуры акценты и время воздействий могут меняться с шейного утолщения на конус-эпиконус спинного мозга, пораженные сегменты или конский хвост. Таким образом, мы осознанно опускаем варианты создания «роботизированного комплекса».

Хирургически, в зависимости от этиопатогенеза спинномозговых расстройств, больные были разделены на группы с нейро-ортопедическими последствиями воспалительных заболеваний и с травмами позвоночника. Разработанные в процессе исследований устройство и способ имплантации электродов в заднее эпидуральное пространство [1], сущность которых состоит в одновременном введении пункционной иглы и расположенного в ней электрода с активной эпидуральной частью якорного типа, позволили задействовать в процесс лечения контингенты больных с выраженными кифосколиотическими и торсионными деформациями позвоночника, не позволяющими имплантировать электроды традиционным методом (рис. 1).

Имплантированные таким образом электроды не подвержены жестким воздействиям со стороны остистых отростков и связочного аппарата позвоночника (ротация, наклоны и т.д.) при передвижении больных, что напрямую влияет на итоговую эффективность проводимого лечения [1; 5].

Для ЭССМ вентральных структур спинного мозга в зоне его поражения на заключительных этапах полостных реконструктивно-пластических декомпрессивных операциями применялась методика имплантации электродов «веерного» типа на переднюю поверхность твердой мозговой оболочки спинного мозга (пат. РФ 2145242 [8]).

Использовали импульсные воздействия прямоугольной формы, длительностью от 0,2–0,5 до 1 мс в частотном диапазоне от 0,5 до 100 Гц. Длительность стационарных и амбулаторных курсов лечения колебалась от 1 до 23 месяцев по 40–180 мин в день.

Нейрофизиологическое тестирование осуществлялось на основании данных компьютерной эпидуральной электроспинальной нейрографии (ЭСНГ), заключающейся в регистра-

ции нейрональной активности выше и ниже уровня поражения, анализа соматосенсорных, вызванных потенциалов спинного мозга [5; 11; 13; 14], а также функционального состояния сегментарного аппарата в динамике лечения [5; 9]. Для ЭССМ больные отбирались в связи с отсутствием регресса неврологиче-

ских расстройств в течение 30–60 суток после операции. Контролем служили сравнительные показатели неврологической динамики до и после курса лечения, данные ЭСНГ. Контрольное обследование с ЭССМ проводилось 1 раз в 6–12 месяцев в течение 12–15 лет выборочно.

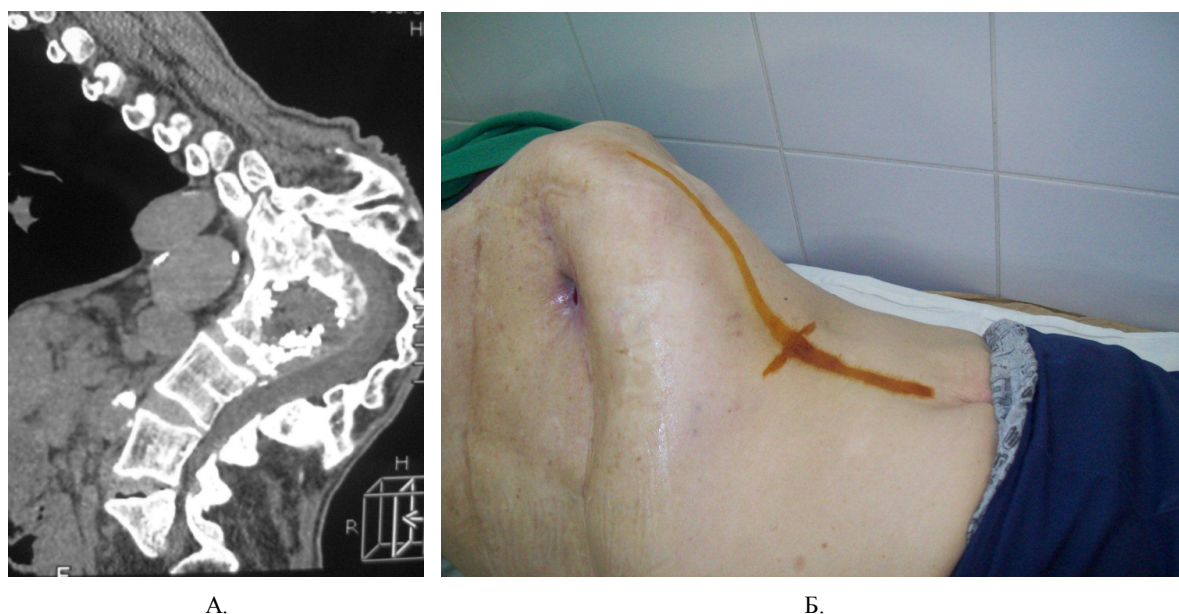


Рис. 1. А – компьютерная томограмма; Б – вид на больного с торпидно текущим туберкулезным спондилитом грудного и поясничного отделов. Характерна выраженная кифо-сколиотическая и торсионная деформация позвоночного столба

Результаты и обсуждение. Кроме разработки методов лечения сформировано представление о необходимости поэтапной модели ЭССМ для представленной категории больных с частичным или полным анатомическим поражением спинного мозга.

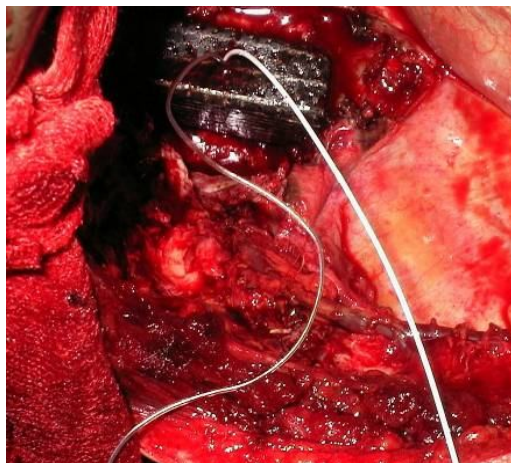
Необходимы полная переднебоковая и задняя декомпрессия спинного мозга, стабилизация позвоночного столба. Унификация методов открыла перспективы разработки новых способов и технологий лечения спинномозговых расстройств в методологии многофункциональности имплантируемых в позвоночник конструкций (МФИ) [5], совмещающих необходимые воздействия как на структуры позвоночника, так и на спинной мозг и его корешки. На рис. 2 показаны два из 6 вариантов хирургической помощи с применением МФИ-технологии.

Этапы применения ЭССМ. На первом этапе лечения для пациентов с выраженными спинномозговыми расстройствами ASIA тип

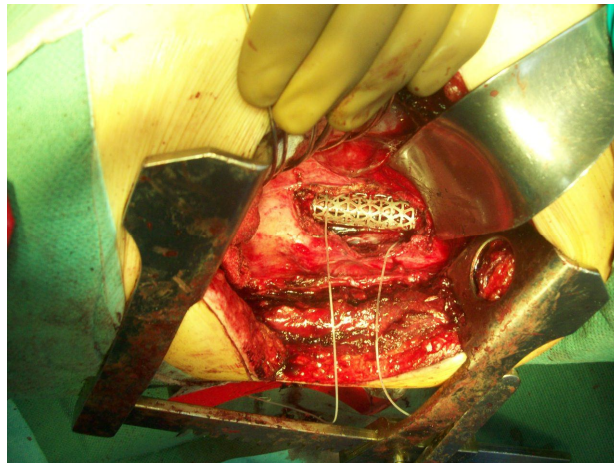
A-B-C (парез, паралич, поперечное поражение спинного мозга) эпидуральная стимуляция осуществлялась на уровне шейного и поясничного утолщений в течение 30–40 дней ежедневно (по 30–180 мин 1–2 раза в день с частотой 0,3–1 Гц и 12, 67–77 Гц). Такое воздействие способствует прежде всего снятию явлений парабиоза, стимуляции спинальной и периферической гемодинамики, улучшению функционального состояния проводящих систем спинного мозга. Длительность каждой процедуры и всего курса подбирается для каждого пациента индивидуально в зависимости от конкретной клинической картины, состояния больного и его реакции на ЭССМ. Например, выяснилось, что при выраженном гипертонусе мышц нижних конечностей вплоть до мышечных контрактур опасно воздействовать с частотами от 1 до 5 Гц из-за еще большего повышения гипертонуса и усиления болевых ощущений пациента. Должен учитываться и тот факт, что анатомо-физиологическое функ-

циональное восстановление – процесс во времени длительный, особенно у пациентов с глубокими спинномозговыми расстройствами.

Как следствие этого – позитивный неврологический эффект накапливается постепенно в течение недель, месяцев и лет.



А



Б

Рис. 2. А – вид на многофункциональный имплантат (МФИ) из углерода с установленными в него электродом и микроинъектором для эпидуральной электростимуляции и эпидурального лекарственного электрофореза после декомпрессии спинного мозга;

Б – вид на МФИ – блок-решетка MESH из титана в телах резецированных Th10-L1 позвонков после переднебоковой широкой декомпрессии спинного мозга с электродом и микроинъектором

На втором этапе восстановительного лечения целесообразна эпидурально-мышечная стимуляция в течение двух-трех месяцев. Для этого используется подача одиночных или двойных прямоугольных биполярных электрических стимулов, прикладываемых последовательно к шейному утолщению, в зону поражения, к поясничному утолщению спинного мозга и его конскому хвосту. Далее последовательно возбуждаются передние, боковые или задние группы мышц бедер, а затем голени пачками стимулов, вызывающих координированные мышечные сокращения. Смысл данной процедуры заключается в «проторении путей» и обеспечении условий для «спраутинга», т.е. образования аксональных коллатеральных путей. Таким образом, осуществляется вызов нисходящей по двигательным трактам к исполнительному аппарату конечностей волны возбуждения, имитирующей «бегущую волну».

У пациентов с последствиями вертебро-спинальной травмы (ПВСТ) первичный положительный эффект отмечен в среднем спустя 2 и максимальный – спустя 3 месяца. Больные туберкулезным спондилитом (ТС) имели практически одинаковые сроки улуч-

шения, но в сравнении с группой ПВСТ – более ранние. Установлено, что электростимуляционные методы необходимо применять в ранние сроки после операции (спустя 6–12 суток). Оптимальная длительность курса у пациентов ТС составляет не менее 25 ± 6 дней, у больных с ПВСТ – не менее 60 ± 8 дней, для достижения максимального эффекта – более 70 дней у больных ТС и более 100 дней в группе больных с ПВСТ.

Третий – амбулаторный – период связан с курсами поддерживающей ЭССМ. Для этого электроды имплантируются на уровнях C5-7, Th10-Th12 и L1-5, вовлекая в лечебный процесс как шейное и поясничное утолщения спинного мозга, так и его конский хвост.

Следует отметить, что ЭССМ с использованием двух спинальных эпидуральных электродов (анод-катод) дает ощутимый положительный неврологический эффект, видимо, по причине существования эффекта ортодромного и антидромного распространения вызванной ЭССМ волны возбуждения. Кроме того, наши исследования показали, что длительная ЭССМ не приводит к эффекту «истощения» собственных резервов организма, как считалось ранее, а постепенно

восстанавливает утраченные функции как в двигательной, чувствительной, так и в психоэмоциональной сферах.

Установлено, что антиспастическим, анальгезирующим действием обладает воздействие как в диапазоне 12, 67–77 Гц, так и в диапазоне 0,3–0,5 Гц. Сочетанное длительное воздействие с частотой 0,5–1 и 12, 67 Гц у больных с умеренно выраженным спастическим синдромом, а также при вялых парезах или параличах способствует улучшению периферического кровообращения конечностей, активации и расширению объема произвольных движений, восстановлению функций мочевого пузыря (общий эффект лечения расстройств функции тазовых органов в различных группах спинальных больных составил 60–74 % на фоне воздействий 0,5–1 Гц и 67–77 Гц на конский хвост и поясничное утолщение), потенции (более 40 % опрошенных), позитивным колебаниям психоэмоционального фона (более 80 % наблюдений). В 5 % случаев плацебо-эффект оказался относительно положительным.

Из числа оперированных больных с туберкулезным спондилитом (ТС) хороший неврологический эффект после оперативного вмешательства составил 47,8 % (восстановление опорной функции, произвольных движений конечностями, функций органов малого таза, чувствительности). Дополнительная ЭССМ привела к повышению общей эффективности до 65,2 %. Удовлетворительный хирургический эффект в неврологической сфере электростимуляционными методами повышен с 26 до 30,4 %. У пациентов с последствиями спондилита ЭССМ повысила хороший эффект хирургического лечения до 38,7 %, удовлетворительный эффект – с 38,6 до 54,8 %, а отсутствие его снижено с 19,3 до 3,2 %. Ближайшие и отдаленные результаты лечения неврологических расстройств прослежены через 12–24 месяца у 17 больных, через 5 лет – у 16 и через 20 лет – у 6 пациентов.

Заключение. Таким образом, экспериментально и клинически доказано, что в условиях тяжелых анатомо-функциональных поражений позвоночника и спинного мозга хирургический метод создает реальные усло-

вия к возможному восстановлению оставшихся анатомически целостными структур мозга. ЭССМ позволяет инициировать и закрепить механизмы анатомо-функционального восстановления спинного мозга и периферического нервно-мышечного аппарата, сократить время и увеличить объем регресса неврологической симптоматики, повышая качество жизни больных, повысить уровень их социальной адаптации.

В числе механизмов ЭССМ, приводящих к регрессу неврологической симптоматики, выделяются следующие факторы. Под влиянием ЭССМ и его корешков ликвидируется фактор парабактериального торможения [6], стимулируется образование коллатерального снабжения («спраутинг-эффект») и аксонального прорастания, дендритный рост [4; 6], процессы ремиелинизации и выделение б-эндорфинов, позитивно влияющих на психический статус больного и потенцирование анальгезирующего эффекта. ЭССМ с частотами 12 и 67 Гц обладает эффектом снижения порога нейрональной возбудимости, что позволяет более эффективно использовать остаточные резервные возможности для функционального восстановления проводящих систем спинного мозга, его корешков и периферического нервно-мышечного аппарата. Специальные экспериментальные и клинические исследования эффектов эпидуральной ЭССМ в зоне поясничного утолщения спинного мозга показали важную роль нейрональной локомоторной сети, называемой спинальным генератором шагательных движений, в процессах восстановления двигательных функций нижних конечностей взрослого человека [3]. Анализ общей эффективности (от 60 до 87,7 %) комплексного лечения свидетельствует о достаточно высокой перспективности системного подхода к лечению ранее считавшейся практически incurable патологией.

Клинический мониторинг состояния больных в течение длительного (5–12 и более лет) времени показал, что: 1) взрослые спинальные больные с нейроортопедическими последствиями спондилита и вертеброспинальной травмы нуждаются в длительных курсах (от 70 суток и более) ежедневной

ЭССМ; 2) достигнутый позитивный неврологический эффект способен и обладает свойством последствия, расширяясь на фоне самостоятельного тренинга; 3) для поддержания положительной динамики показаны регулярные поддерживающие курсы ЭССМ в стационарных условиях или амбулаторные (не реже 1 курса в 6 месяцев).

Эпидуральная электростимуляция утолщений спинного мозга и его корешков при лечении глубоких вертеброгенных спинномозговых расстройств позволяет ускорить регресс неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде, в отдаленном – повысить результативность ранее проведенных операций, а в частных случаях – нивелировать послеоперационные неврологические осложнения. Таким образом, постоянно совершенствуемый лечебный комплекс, в основе которого лежит ликвидация компрессии передних, боковых и задних отделов спинного мозга, восстановление опорной функции позвоночного столба в совокупности с длительной, поэтапной эпидуральной электростимуляцией, является базисным в лечении больных неврологическими последствиями вертебро-медуллярного конфликта.

Вопрос о создании роботизированной технологии для восстановления двигательных функций за счет многоканального электрического воздействия на неповрежденные сегменты спинного мозга остается открытым. Однако первые существенные научные успехи в этом направлении уже достигнуты [12].

1. А. с. СССР. №1832515. Устройство для диагностики и электростимуляции структур спинного мозга / А.Н. Макаровский и др. – Гос. рег. 13.10.92.

2. Бехтерева, Н.П. Электрическая стимуляция мозга и нервов у человека / Н.П. Бехтерева. – Л.: Наука, 1990. – 262 с.

3. Герасименко, Ю.П. Управление локомоторной активностью человека и животных в условиях отсутствия супраспинальных влияний / Ю.П. Герасименко, А.Н. Макаровский, О.А. Никитин // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – Т. 86, №11. – 2000. – С. 1502–1511.

4. Лившиц, А.В. Хирургия спинного мозга / А.В. Лившиц. – М.: Медицина, 1990. – С. 350.

5. Макаровский, А.Н. Электроспиннонейрография и электростимуляция спинного мозга в диагностике и лечении спинномозговых расстройств при туберкулезе позвоночника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1992. – 37 с.

6. Макаровский, А.Н. Комплексное хирургическое лечение больных со спинномозговыми расстройствами при туберкулезном спондилите и последствиях вертебро-спинальной травмы: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2004. – 42 с.

7. Макаровский, А.Н. Электростимуляция спинного мозга у больных туберкулезом позвоночника, осложненным спинномозговыми расстройствами / А.Н. Макаровский // Раннее хирургическое лечение внелегочного туберкулеза. – Л., 1989. – С. 62–66.

8. Современная система хирургического и электронейрофизиологического лечения спинномозговых расстройств компрессионного генеза / А.Н. Макаровский и др. // Травматология и ортопедия России. – 1995. – №6. – С. 16–20.

9. Эффекты электрической стимуляции спинного мозга у пациентов с вертебро-спинальной патологией / Т.Р. Мошонкина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – М. – 2012. – Т. 153, №1. – С. 21–26.

10. Acute Rückenmarkverletzung: Experimentelle Strategien... / J.M. Schwab et al. – J. Deutsches Arzteblatt Jg. 101. Heft 20. 14 Mai. – 2004. – S. 1422–1434.

11. Dimitrijevic, M.R. Underlying mechanisms of the effects of spinal cord stimulation in motor disorders / M.R. Dimitrijevic, J. Faganel, R.R. Young // Appl. Neurophysiol. – 1981. – Vol. 44. – P. 133–140.

12. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study / S. Harkema et al. // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1938–1947.

13. Ertekin, C. Somatosensory cerebral potentials evoked by stimulation of the lumbosacral spinal cord in normal subjects and in patients with conus medullaris and cauda equina lesions / C. Ertekin, Y. Sarica // Electroenceph. and Clin. Neurophysiol. – 1984. – Vol. 59. – P. 57–66.

14. Gerasimenko, Y.P. Neurophysiological evaluation of effects of spinal cord stimulation on spinal cord function in spinal patients / Y.P. Gerasimenko, A.N. Makarovsky // Motor Control / Ed. D.G. Stuart et al. – Tuson. – 1996. – P. 153–157.

15. The strategy of spinal cord stimulation directed to improvement of gait in spinal patients / A.N. Makarovsky et al. // Vestibular & Neural Front: Proceedings of the 12-th Int. Symph. of Posture & Gait, Matsumoto, oct. 1994. – Elsevier. – P. 485–489.

MULTI-SITE EPIDURAL SPINAL CORD STIMULATION IN THE SYSTEM OF SURGERY TREATMENT OF SPINAL PATHOLOGY

A.N. Makarovsky¹, V.V. Oleynik¹, Y.M. Balykin², Y.P. Gerasimenko³

¹St.-Petersburg Institute of Phthiopulmonology,

²Ulyanovsk State University

³I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg

In the paper the experience of using of different approaches of multi-site epidural spinal cord stimulation and dorsal roots in the system of surgery treatment of spinal pathology has been described. Novel methods and devices providing the effective multi-segmental influences on the spinal cord mechanisms for rehabilitative treatment are shown.

Keywords: epidural stimulation, spinal pathology, recovery sensory-motor functions, multi-functional implantat.

УДК 616.411-001-089:617.55

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ У БОЛЬНЫХ С РАЗРЫВОМ СЕЛЕЗЕНКИ С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ЖИВОТА

А.Л. Чарышкин, В.П. Демин, М.Р. Гафиуллов

Ульяновский государственный университет

В работе описан разработанный способ аутоотрансплантации ткани селезенки при спленэктомии. Представлены результаты хирургического лечения больных разрывом селезенки с закрытой травмой живота за период с 2001 по 2011 гг. Проведена оценка предложенного способа аутоотрансплантации ткани селезенки у больных с закрытой травмой живота.

Ключевые слова: спленэктомия, аутоотрансплантация ткани селезенки.

Введение. Разрывы селезенки встречаются у 20–25 % пострадавших с травмой живота [1; 2; 3]. Летальность у больных с разрывом селезенки достигает 40,9 % [4; 5]. Хрупкость паренхимы селезенки обуславливает выраженное кровотечение даже при небольших повреждениях капсулы. Трудно выполнить надежный гемостаз, поэтому хирургическое лечение поврежденного органа в большинстве случаев заканчивается спленэктомией [6; 7]. Вместе с тем вопрос о сохранении селезенки активно обсуждается в литературе [8; 9; 10]. Доказано, что селезенке принадлежит ряд важных функций, участие в кроветворении и иммунном статусе организма [2; 4]. После спленэктомии наблюдаются существенные изменения в основных звеньях гемостаза [5; 6].

Спленэктомия может приводить к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде после спленэктомии количество послеоперационных осложнений достигает 30 % [6; 7; 8]. При этом летальность составляет 16–30 % [5; 6]. С целью предотвращения развития осложнений и сохранения основных функций органа в настоящее время предложены различные виды органосохраняющих операций, при невозможности их применения выполняется аутоотрансплантация ткани селезенки [6; 7].

Таким образом, существует неудовлетворенность результатами оперативного лечения

больных с закрытой травмой живота и повреждением селезенки, которые требуют совершенствования.

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения больных с закрытой травмой живота и повреждением селезенки путем разработки и внедрения способа аутоотрансплантации ткани селезенки при спленэктомии.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами было проведено клиническое обследование 150 пациентов (табл. 1) в возрасте от 18 до 76 лет с закрытой травмой живота, повреждением селезенки, которым выполнена спленэктомия в хирургических отделениях МУЗ УГКБСМП г. Ульяновска в период с 2001 по 2011 гг.

При этом из ранних послеоперационных осложнений у больных чаще наблюдали пневмонию, плеврит – 17 (11,3 %), острый панкреатит, панкреонекроз – 16 (10,7 %), гнойно-воспалительные осложнения послеоперационной раны – 13 (8,6 %), тромбоз селезеночной вены – 12 (8 %). Послеоперационная летальность составила 0,7 %.

Число включенных в анализ пациентов – 90.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, пол мужской и женский, наличие закрытой травмы живота, повреждения селезенки.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет, сочетанные травмы

живота, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения.

Структура ранних послеоперационных

осложнений у больных с закрытой травмой живота, повреждением селезенки за период с 2001 по 2011 гг. отражена в табл. 1.

Таблица 1

Структура ранних послеоперационных осложнений у больных с закрытой травмой живота, повреждением селезенки за период с 2001 по 2011 гг. (n – 150)

Наличие ранних послеоперационных осложнений у исследуемых больных	Количество больных, n (%)
Тромбоэмболия, острая сердечно-сосудистая недостаточность	1 (0,7 %)
Кровотечение в п/о периоде (из ложа селезенки)	3 (2 %)
Абсцесс ложа селезенки	4 (2,7 %)
Тромбофлебит селезеночной вены	12 (8 %)
Гнойно-воспалительные осложнения послеоперационной раны	13 (8,6 %)
Панкреатит и панкреонекроз	16 (10,7 %)
Пневмония, плеврит	17 (11,3 %)
Отсутствие осложнений	84 (56 %)
Всего	150 (100 %)

В исследование были включены 90 больных (табл. 2) с диагнозом закрытая травма живота, разрыв селезенки.

Соотношение мужчин и женщин составило 2,5:1. Более половины (75,6 %) больных – в возрасте от 18 до 40 лет.

По экстренным показаниям с травмой селезенки в клинику было доставлено 100 % больных. С момента травмы в течение первого часа в стационар поступили 48 (53,3 %) больных, 30 (33,3 %) – в течение 6 часов, свыше 6 часов – 12 (13,4 %) пациентов.

Для решения поставленных задач были использованы клинико-лабораторные, рент-

генологический, эндоскопический, УЗИ, гистологический, иммунологический методы исследования.

В лабораторных исследованиях определяли общий анализ крови, биохимию крови (АлАТ, АсАТ, билирубин, амилаза), диастазу мочи. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле В.К. Островского. Изучали субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток с помощью моноклональных антител к различным дифференцировочным антигенам в микроварианте комплементзависимого лимфоцитотоксического теста.

Таблица 2

Характеристика исследуемых больных по полу и возрасту (n – 90)

Возраст (годы)	Пол		Число больных	%
	Мужчины	Женщины		
18–30	24	12	36	40 %
31–40	24	8	32	35,6 %
41–60	11	3	14	15,5 %
61 и старше	5	3	8	8,9 %
Всего:	64 (71,1 %)	26 (28,9 %)	90	100 %

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось с помощью аппарата SIM-5000 (Япония) по стандартной методике. Рентгенологическое исследование осуществлялось с помощью аппаратуры марки Diagnostomax.

Качество жизни изучали с помощью опросника SF-36.

Всем больным выполнены лапаротомия, спленэктомия по поводу закрытой травмы живота и разрыва селезенки.

Все пострадавшие были рандомизированы на две группы в зависимости от выполнения или невыполнения аутоотрансплантации ткани селезенки. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии.

В первую группу вошли 60 пациентов с закрытой травмой живота и разрывом селезенки, у которых выполнена спленэктомия без аутоотрансплантации ткани селезенки.

Вторую группу составили 30 пациентов с закрытой травмой живота и разрывом селезенки, у которых выполнена спленэктомия; у 8 пациентов выполнена аутоотрансплантация ткани селезенки в сформированный карман большого сальника (подгруппа 2А) и у 22 –

предложенным способом (подгруппа 2Б) (заявка на изобретение РФ № 2011139547).

Способ осуществляют следующим образом. Выполняют спленэктомию. Удаленную селезенку помещают в стерильный физиологический раствор и промывают ее до появления неокрашенного кровью раствора. После этого формируют фрагменты 1 (рис. 1) из ткани селезенки и производят их декапсуляцию.

Через окно 2 сосудистой ножки селезенки тупо отслаивают париетальную брюшину 3 в латеральном (боковом) направлении таким образом, чтобы сформировалось забрюшинное пространство. Подготовленные фрагменты 1 из ткани селезенки имплантируют в сформированное забрюшинное пространство в области ложа селезенки. На париетальной брюшине 3 над фрагментами 1 из ткани селезенки формируют отверстия 4 для оттока воспалительного экссудата. В ложе селезенки устанавливают дренажную трубку для наружного оттока экссудата и микроирригатор для введения антибактериальных препаратов через отверстие, сформированное по среднеподмышечной линии, ниже реберной дуги слева.

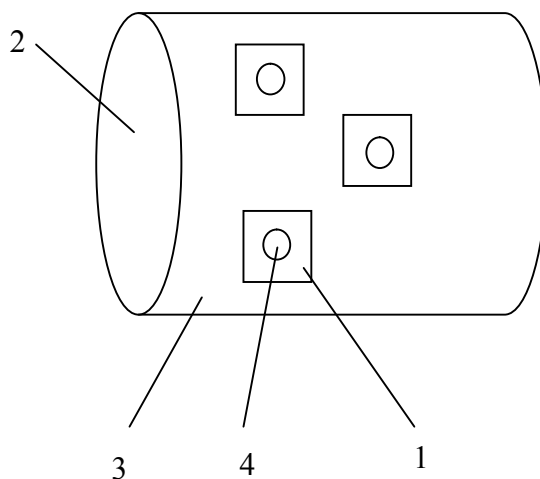


Рис. 1. Схема реимплантации ткани селезенки

В послеоперационном периоде в течение 3-х суток по микроирригатору в сформированное ложе реимплантированной селезенки вводят антибактериальные препараты. Микроирригатор и дренажную трубку удаляют на 5–6-е сутки после операции.

Все больные давали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Третью группу составили 30 относительно здоровых человек, у которых в анамнезе отсутствуют спленэктомия, иммунная патология.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0. Оценку достоверности средних величин проводили с помощью коэффициента Стьюдента (t), оценку достоверности между процентными долями двух выборок с помощью критерия Фишера. За достоверные данные принимали отличия при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов длительности выполнения оперативного вмешательства в первой и второй группах показал, что продолжительность спленэктомии без аутоотрансплантации ткани селезенки составила $42,6 \pm 5,1$ мин, а спленэктомия с аутоотрансплантацией ткани селезенки у больных с закрытой травмой живота –

$46,3 \pm 7,2$ мин. В среднем реимплантация на 4 мин увеличивает длительность операции, что незначительно и не может влиять на исход операции.

По срокам купирования болевого синдрома, тошноты и рвоты, восстановления моторики кишечника статистически значимых различий в первой и второй группах не выявлено.

Исследование субпопуляционного состава периферических иммунокомпетентных клеток через 10 суток после операции позволило установить, что у пациентов, перенесших спленэктомию в первой и во второй группе, развивается дефицит Т-клеток ($CD3^+$), но у больных после спленэктомии и аутоотрансплантации ткани селезенки – в меньшей степени (табл. 3).

Таблица 3

Содержание основных фракций периферических иммунокомпетентных клеток у исследуемых больных через 10 суток после операции

Группы сравнения	Фракции иммунокомпетентных клеток (%)				
	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD20^+$	$CD16^+$
1 группа (n – 60)	$56,4 \pm 3,11$	$29,1 \pm 1,21$	$22,7 \pm 3,23$	$18,8 \pm 1,31$	$22,1 \pm 3,53$
2 группа (n – 30)	$59,2 \pm 3,2$	$32,1 \pm 2,33$	$22,4 \pm 3,82$	$19,7 \pm 2,3$	$22,3 \pm 3,34$
3 группа (n – 30) (здоровые)	$62,1 \pm 0,83$	$37,2 \pm 0,91$	$25,2 \pm 0,91$	$21,9 \pm 0,88$	$23,8 \pm 1,41$

Сравнительная оценка частоты развития послеоперационных осложнений (табл. 4) показала, что во второй группе осложнения

возникали реже, чем в первой группе больных, у которых выполнена спленэктомия без аутоотрансплантации ткани селезенки.

Таблица 4

Характер послеоперационных осложнений

Наличие ранних послеоперационных осложнений у исследуемых больных	Количество осложнений у больных n (%)		
	1 группа (n – 60)	2 группа (n – 30)	
		2А (n – 8)	2Б (n – 22)
Тромбозмболия, острая сердечно-сосудистая недостаточность	1 (1,7 %)	–	
Кровотечение в п/о периоде (из ложа селезенки)	2 (3,3 %)	–	
Абсцесс	3 (5 %)	1 (3,3 %)	–
Тромбофлебит селезеночной вены	4 (6,7 %)	1 (3,3 %)	
Гнойно-воспалительные осложнения послеоперационной раны	8 (13,3 %)	2 (6,7 %)	
Панкреатит и панкреонекроз	5 (8,3 %)	2 (6,7 %)	
Пневмония, плеврит	4 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
Всего осложнений	27 (45 %)	8 (26,7 %)	

Среди зарегистрированных случаев послеоперационных осложнений наибольшую группу составили осложнения воспалительного характера со стороны послеоперационной раны – 8 (13,3 %) пациентов в первой группе, 2 (6,7 %) во второй группе (табл. 4). На 2–3-и сутки после операции острый панкреатит возник у 5 (8,3 %) пациентов в первой группе, у 2 (6,7 %) – во второй. В результате комплексной патогенетической терапии острого панкреатита 4 (6,7 %) пациента в первой группе и 2 (6,7 %) во второй пролечены консервативно. У 2 (3,3 %) пациентов в первой группе на фоне комплексной патогенетической терапии острого панкреатита развились смешанный панкреонекроз, парапанкреатит, перитонит. У одного (1,7 %) пациента выполнены релапаротомия, холецистостомия, санация и дренирование сальниковой сумки, брюшной полости, в послеоперационном периоде продолжена комплексная терапия с благоприятным исходом; у второго пациента – летальный исход. Плевриты, пневмония выявлены у 4 (6,7%) пациентов в первой группе, у 2 (6,7 %) во второй группе они пролечены консервативно. Во второй группе у 1 (3,3 %) пациента после аутоотрансплантации ткани селезенки в сформированный карман большого сальника, развился абсцесс в месте трансплантации на 6-е сутки послеоперационного периода. Выполнены релапаротомия, резекция большого сальника санация и дренирование брюшной полости, в послеоперационном периоде продолжена комплексная терапия с благоприятным исходом.

Способ аутоотрансплантации ткани селезенки, включающий помещение фрагментов в сформированный карман большого сальни-

ка (J.S. Millikans et al., 1982), имеет высокий риск осложнений, в частности образование внутрибрюшных гнойников при аутоспленотрансплантации, риск возрастает в условиях массивного посттравматического инфицирования брюшной полости и при гнойно-воспалительных интраабдоминальных процессах (панкреонекроз, перитонит). При использовании разработанного нами способа реимплантации селезеночной ткани у больных с закрытой травмой живота внутрибрюшных гнойников не наблюдалось. По нашему мнению, способ аутоотрансплантации ткани селезенки, включающий помещение фрагментов в сформированный карман большого сальника, применим только при «чистых» полостных операциях и ятрогенном повреждении селезенки.

Исследование субпопуляционного состава периферических иммунокомпетентных клеток в первой и второй группах больных через 20 суток после операции показало, что у пациентов, перенесших спленэктомию без аутоотрансплантации ткани селезенки, развивается дефицит Т-клеток ($CD3^+$), а у больных после спленэктомии и аутоотрансплантации ткани селезенки содержание Т-лимфоцитов и основных иммунорегуляторных Т-клеточных фракций не отличается от нормальных значений (табл. 5).

Таким образом, предлагаемый способ позволяет компенсировать функции удаленной селезенки уже на 20-е сутки послеоперационного периода путем выполнения реимплантации селезеночной ткани у пациентов, подвергающихся вынужденной спленэктомии по поводу травмы.

Таблица 5

Содержание основных фракций периферических иммунокомпетентных клеток у исследуемых больных через 20 суток после операции

Группы сравнения	Фракции иммунокомпетентных клеток (%)				
	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD20^+$	$CD16^+$
1 группа (n – 60)	55,3±3,1	28,7±1,2	20,4±3,2	18,4±1,3	20,1±3,4
2 группа (n – 30)	61,4±3,2	35,1±2,3	24,3±3,7	20,1±2,3	22,7±3,3
3 группа (n – 30) (здоровые)	62,1±0,83	37,2±0,91	25,2±0,91	21,9±0,88	23,8±1,41

Послеоперационная летальность в первой группе составила 3,3 %. Причины послеоперационной летальности: тромбоэмболия, острая сердечно-сосудистая недостаточность – у 1 больного (1,7 %), панкреонекроз – у 1 больного (1,7 %). Послеоперационной летальности во второй группе не было.

Длительность стационарного лечения больных во второй группе была меньше в среднем на 2 суток, чем в первой, при спленэктомии без реимплантации селезеночной ткани.

Сроки наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах боль-

ных составили от 1 года до 3 лет и прослежены у 90 (100 %) пациентов.

Исследование субпопуляционного состава периферических иммунокомпетентных клеток у больных через 6 месяцев после операции показало, что у пациентов, перенесших спленэктомию без аутоотрансплантации ткани селезенки, в отдаленном послеоперационном периоде сохраняется дефицит Т-клеток ($CD3^+$), а у больных после спленэктомии и аутоотрансплантации ткани селезенки содержание Т-лимфоцитов и основных иммунорегуляторных Т-клеточных фракций не отличается от нормальных значений (табл. 6).

Таблица 6

Содержание основных фракций периферических иммунокомпетентных клеток у исследуемых больных через 6 месяцев после операции

Группы сравнения	Фракции иммунокомпетентных клеток (%)				
	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD20^+$	$CD16^+$
1 группа (n – 60)	52,8±3,13	28,1±1,25	21,8±3,26	18,9±1,32	24,3±3,54
2 группа (n – 30)	61,3±3,22	36,1±2,36	26,1±3,82	20,6±2,32	24,1±3,34
3 группа (n – 30) (здоровые)	62,1±0,83	37,2±0,91	25,2±0,91	21,9±0,88	23,8±1,41

Таким образом, предлагаемый способ позволяет компенсировать функции удаленной селезенки путем выполнения реимплантации селезеночной ткани у пациентов, подвергающихся вынужденной спленэктомии по поводу травмы.

Нами изучены показатели качества жизни у 90 больных: у 60 – после спленэктомии,

у 30 – после спленэктомии и реимплантации селезеночной ткани (табл. 7).

Наши исследования качества жизни показали, что пациенты после спленэктомии и аутоотрансплантации по сравнению с больными после спленэктомии без аутоотрансплантации имели более высокий уровень субъективной оценки здоровья.

Таблица 7

Качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде

Параметры КЖ		Результаты в группах		
Компонент здоровья	Шкала	3 группа (n – 30) (здоровые)	2 группа (n – 30)	1 группа (n – 60)
Физический	ФФ	83,9	83,4	82,1
	РФФ	70,8	71,1	69,5
	Б	70,1	70,3	67,1*
	ОЗ	58,3	57,9	51,9*
Психологический	Ж	59,7	58,8	53,7*
	СФ	72,1	71,9	62,4*
	РЭФ	71,3	71,1	67,6*
	ПЗ	62,4	61,8	53,5*

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

У пациентов после спленэктомии, выполненной по поводу травмы селезенки, в отдаленном послеоперационном периоде отмечается снижение качества жизни, характеризующееся как физическим, так и психологическим компонентом. У пациентов после реимплантации селезеночной ткани качество жизни не снижается. Таким образом, разработанный способ аутотрансплантации ткани селезенки не снижает качества жизни.

Выводы

1. Предложенный способ аутотрансплантации ткани селезенки при выполнении спленэктомии позволяет исключить образование абсцесса в брюшной полости.
2. Разработанный способ аутотрансплантации ткани селезенки при выполнении спленэктомии у больных с закрытой травмой живота способствует снижению послеоперационного панкреатита на 2 %, осложнений воспалительного характера со стороны послеоперационной раны – в 2 раза.
3. У пациентов, перенесших спленэктомию без аутотрансплантации ткани селезенки, развивается дефицит Т-клеток, а у больных после спленэктомии и реимплантации ткани селезенки содержание Т-лимфоцитов и основных иммунорегуляторных Т-клеточных фракций не отличается от нормальных значений, начиная с 20-х суток после операции.
4. После спленэктомии, выполненной у больных по поводу травмы селезенки, в отдаленном послеоперационном периоде отмечается снижение качества жизни, а у больных после спленэктомии и реимплантации ткани селезенки качество жизни не снижается.

1. Альперович, Б.И. Лечение травматических повреждений печени / Б.И. Альперович, В.Ф. Цхай // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2001. – Т. 6, №1. – С. 36–39.

2. К технике резекции печени / В.И. Булынин и др. // *Вестн. хирургии*. – 1996. – Т. 5, №1. – С. 86.

3. Вишневский, В.А. Обширные резекции печени у больных с высоким хирургическим риском / В.А. Вишневский // *Хирургия*. – 2003. – Т. 9, №8. – С. 4–11.

4. Операции на печени : рук. для хирургов / В.А. Вишневский и др. – М. : МИКЛОШ, 2003. – 155 с.

5. Чарышкин, А.Л. Хирургическое лечение травматических повреждений паренхиматозных органов брюшной полости / А.Л. Чарышкин, М.Р. Гафиулов, В.П. Демин // *Креативная хирургия и онкология*. – Уфа. – 2012. – №1. – С. 81–83.

6. Чарышкин, А.Л. Результаты хирургического лечения больных с травматическими повреждениями селезенки / А.Л. Чарышкин, В.П. Демин, М.Р. Гафиулов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – №3. – Режим доступа : www.science-education.ru/103-5981.

7. Чарышкин, А.Л. Результаты хирургического лечения больных с повреждениями селезенки / А.Л. Чарышкин, В.П. Демин, М.Р. Гафиулов // *Мед. наука и образование Урала*. – Тюмень. – 2012. – №1. – С. 157–159.

8. Шапкин, Ю.Г. Проблемы хирургии повреждений печени / Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, Р.Ю. Чалык // *Анналы хирургической гепатологии: материалы XIV Международного конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. – СПб., 2007. – С. 270.

9. Cuff, R.F. Nonoperative management of blunt liver trauma: the value of follow-up abdominal computed tomography scans / R.F. Cuff, T.H. Cogbill, P.J. Lambert // *Am. Surg.* – 2000. – Vol. 66, №4. – P. 332–336.

10. Management of liver trauma / S.A. Badger et al. // *World J. Surg.* – 2009. – Dec. – Vol. 33, №12. – P. 2522–2537.

AUTOTRANSPLANTATION OF THE SPLEEN FABRIC AT PATIENTS WITH THE RUPTURE OF THE SPLEEN WITH THE CLOSED INJURY OF THE STOMACH

A.L. Charyshkin, V.P. Dyomin, M.R. Gafiullov

Ulyanovsk State University

In work the developed way of an autotransplantation of a fabric of a spleen is described at a splenectomy. Results of surgical treatment of patients by a rupture of a spleen with the closed injury of a stomach from 2001 till 2011 are presented. The assessment of the offered way of an autotransplantation of a fabric of a spleen at patients with the closed injury of a stomach is carried out.

Keywords: splenectomy, autotransplantation fabrics of a spleen.

616.231-089.85: 617.531

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРАХЕОСТОМАМИ И СТЕНОЗОМ ТРАХЕИ

А.Л. Чарышкин, Н.В. Ванина, Л.М. Лебедева

Ульяновский государственный университет

В работе описан разработанный способ закрытия трахеостом. Представлены результаты хирургического лечения больных со стенозом трахеи за период с 2001 по 2011 гг. Проведена оценка предложенного способа закрытия трахеостом у больных со стенозом трахеи.

Ключевые слова: трахеостома, стеноз трахеи.

Введение. Развитие реаниматологии привело к увеличению числа больных с посттравматической патологией трахеи, когда после длительной искусственной вентиляции легких в реабилитационном периоде развивается рубцовый стеноз [4; 5]. Стеноз трахеи возникает у 0,1–10 % больных после проведения длительной искусственной вентиляции легких через интубационную трубку или наложенную трахеостому [1; 2].

Увеличение количества больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, обусловлено повышением частоты тяжелой сочетанной травмы и качеством оказания им специализированной хирургической помощи [3; 6]. Изолированная травма трахеи встречается редко, как правило, оказываемая при этом хирургическая помощь позволяет избежать в дальнейшем образования стеноза [2; 4]. В последнее время происходит снижение количества радикальных хирургических вмешательств при стенозе трахеи неопухолевого генеза [4; 5]. Это связано со своевременной диагностикой, развитием эндоскопических методов ликвидации стенозов, а также с техническими возможностями, улучшением качества стентов: их фиксацией и расправлением за счет собственных свойств [1; 2]. Этому же способствует внедрение в практику качественных интубационных трубок низкого давления, позволяющих предотвратить образование стеноза [3; 6].

Циркулярная резекция трахеи с наложением анастомоза конец в конец продолжает оставаться основным методом хирургического лечения рубцового стеноза трахеи [2; 4].

Особенно это касается больных с трахеостомой при стенозах IV степени, что позволяет восстановить просвет трахеи с одновременным удалением ее измененных тканей [1; 3].

У больных с трахеостомой при стенозах I–III степени после бужирования, удаления рубцовой ткани посттрахеостомический дефект чаще закрывают кожным лоскутом [2; 4]. Способ заключается в том, что осуществляют окаймляющий разрез вокруг трахеостомы дугообразной формы, далее выкроенный лоскут укладывают эпидермисом на трахеостому и подшивают с противоположной стороны, а затем кожу на противоположной стороне мобилизуют, укладывают поверх подшитого лоскута и фиксируют швами к коже на стороне выкроенного лоскута [2; 4].

Закрытие трахеостомы только кожными лоскутами не обеспечивает полноценного каркасного закрытия трахеостомы, что приводит к воспалительным реакциям, формированию свищей трахеостомы [3; 6].

Непрерывно рецидивирующее течение заболевания, значительная частота осложнений после оперативных вмешательств (до 20 %), ухудшение качества жизни и инвалидизация больных требуют поиска оптимальных методик и усовершенствования способов закрытия трахеостомы [2; 4; 5].

Цель исследования. Профилактика респираторных осложнений при хирургическом лечении постинтубационных и посттрахеостомических стенозов трахеи с использованием аллопластического метода закрытия трахеостомы.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» и ГУЗ «Центральная городская клиническая больница» находилось за период с 2001 по 2011 гг. 55 человек со стенозами верхних дыхательных путей, из них 21 женщина и 24 мужчины. Средний возраст больных составил $32,7 \pm 4,2$ года. Причинами стенозов были выполнение трахеостомии для ИВЛ по поводу тяжелых сочетанных травм – у 25 больных, трахеостомия при тяжелой абдоминальной хирургической патологии – у 27, трахеостомия при операции на сердце – у 1, трахеостомия при тяжелом течении бронхиальной астмы – у 2.

При поступлении у 20 больных стенозы были I степени, у 35 – II, III степени. Всем больным проводились общеклинические исследования, фибробронхоскопия, рентгенография органов грудной клетки, рентгенотомография, компьютерная томография трахеи. Исследования функции внешнего дыхания до хирургического вмешательства были проведены с помощью пикфлоуметрии и функциональных проб.

В предоперационном периоде проводили эндоскопическое бужирование при фибро-трахеоскопии и ригидной бронхоскопии, удаляли рубцовую ткань, грануляций, суживающие просвет трахеи, щипцами, с помощью ультразвука. Обязательно назначалась физиотерапия на область гортани и трахеостомы: электрофорез с лидазой и прозеринном, магнитотерапия – 7–10 сеансов. Физиотерапия способствовала уменьшению местных воспалительных явлений в области трахеостомы, профилактике процессов рубцевания.

При эрозивно-язвенном трахеите выполняли санационную бронхоскопию, во время которой вводили различные по механизму действия лекарственные вещества непосредственно в очаг воспаления.

Эндоскопические оперативные методы в качестве самостоятельного способа лечения постинтубационных изменений верхних дыхательных путей использовали при наличии грануляций, внутрипросветных перегородок (пристеночных, серповидных, полулунных, кольцевидных «мембран»), рубцово-грануля-

ционного «козырька» над трахеостомой.

Методика удаления рубцово-грануляционных образований гортани и трахеи зависела от количества и размеров грануляций. Если размеры не превышали 3 мм, то производили электрокоагуляцию с помощью диатермической петли или коагулятора. Если размеры образований превышали 3 мм, то на их основание набрасывали диатермическую петлю, затягивали у основания и путем подачи коротких разрядов высокочастотного тока отсекали и извлекали.

Язвы, образовавшиеся на месте удаленных грануляций, эпителизовались на 3–5-е сутки, поэтому контрольное эндоскопическое исследование выполняли не ранее этого срока.

Рубцово-грануляционный «козырек» над трахеостомой служил показанием к удалению, если его размеры превышали 0,5 см в диаметре.

Все больные были рандомизированы на две группы в зависимости от способа закрытия трахеостомы. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии.

В первую группу вошли 30 пациентов с трахеостомой со стенозом трахеи, у которых выполнено закрытие трахеостомы традиционным способом, кожным лоскутом.

Вторую группу составили 25 пациентов с трахеостомой со стенозом трахеи, у которых выполнено закрытие трахеостомы предложенным способом (Способ хирургического лечения трахеостомы при стенозах трахеи. Заявка на изобретение № 2011153674). Способ осуществляют следующим образом.

После обработки операционного поля антисептиком трижды и под местным обезболиванием на первом этапе хирургического лечения проводят вертикальный разрез 1 кожи (рис. 1) длиной 3,0 см на передней поверхности 2 шеи, отступив от трахеостомы 3 на 2,0–3,0 см. В подкожножировом слое тупо формируют ложе 4 размером 3,0х3,0см. В ложе 4 помещают аллотрасплантат из синтетического материала 5 размером 2,5х2,5 см на 25–30 суток до начала второго этапа хирургического лечения, швы на кожу.

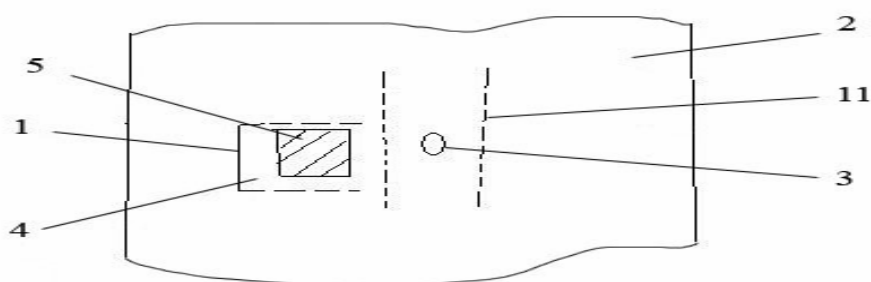


Рис. 1. Предварительное помещение аллотрансплантата на передней поверхности шеи на 25–30 суток до начала второго этапа хирургического лечения:

1 – вертикальный разрез кожи; 2 – передняя поверхность шеи; 3 – трахеостома; 4 – ложе в подкожножировом слое; 5 – аллотрансплантат; 11 – трахея

На втором этапе хирургического лечения, осуществляемом через 25–30 суток после первого этапа, послеоперационный рубец на передней поверхности 2 шеи иссекают. Кожу, ограниченную проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5, отсепаровывают в сторону трахеостомы 3, оставив при этом ножку кожного лоскута с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5 по краю трахеостомы 3.

В результате образуется первый кожный лоскут 6 (рис. 2) с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5 на ножке, который укладывают эпидермисом внутрь на трахеостому 3 и подшивают к краю трахеостомы 3 с противоположной стороны узловатыми швами 7. При этом образуется раневая поверхность 8. В дальнейшем проводят вертикальный разрез 9 кожи длиной 3,0 см на передней поверхности 2 шеи с противоположной стороны по краю трахеостомы 3, мо-

билизуют второй кожный лоскут 10 (рис. 3) и укладывают его поверх подшитого первого кожного лоскута 6 с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5 и раневой поверхностью 8. Вторым кожный лоскут 10 фиксируют швами 12 к коже на стороне выкроенного ранее первого кожного лоскута 6 с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5. При этом швы 7 и 12 располагают снаружки от трахеостомы 3 с противоположных сторон на различной глубине.

Для профилактики осложнений в послеоперационном периоде все больные получали антибиотикотерапию. Состояние трахеи в послеоперационном периоде контролировали при проведении фибротреахеоскопии.

Все больные давали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0.

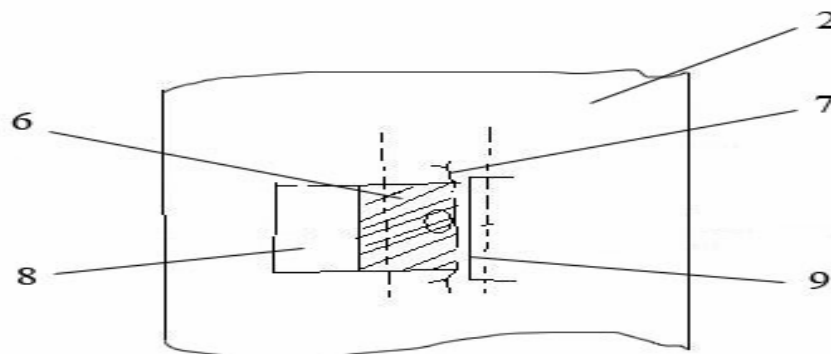


Рис. 2. Второй этап хирургического лечения закрытия трахеостомы:

6 – первый кожный лоскут с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5;
7 – швы, фиксирующие первый кожный лоскут 6 с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5;
8 – раневая поверхность;
9 – вертикальный разрез кожи на передней поверхности 2 шеи с противоположной стороны по краю трахеостомы 3

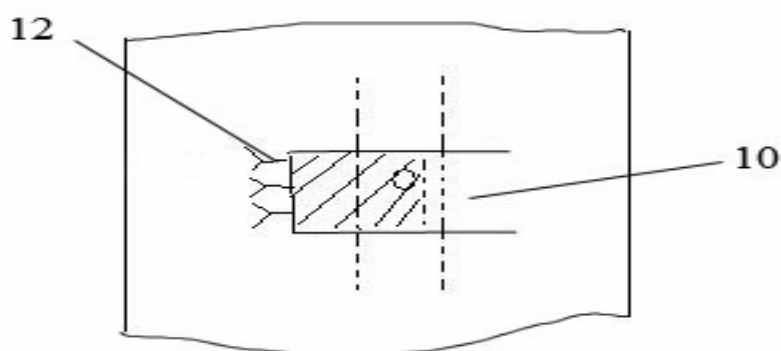


Рис. 3. Окончательный вид операции:

10 – второй кожный лоскут, зафиксирован и уложен поверх подшитого первого кожного лоскута 6 с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5 и раневой поверхности 8;
12 – швы, фиксирующие второй кожный лоскут 10 к коже на стороне выкроенного первого кожного лоскута с проращенным соединительной тканью аллотрансплантатом 5

Результаты и обсуждение. Проведенное клинико-лабораторное исследование позволило выявить дыхательную недостаточность (ДН) у

53 больных со стенозом II и III степени. Распределение больных по степени дыхательной недостаточности представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных со стенозом трахеи в зависимости от степени ДН

Группа	Степень ДН	1 группа	2 группа
Норма при pCO_2 35–45 мм рт. ст.; pO_2 80–100 мм рт. ст.		2	1
Компенсированная pCO_2 46–55 мм рт. ст.; pO_2 79–65 мм рт. ст.		28	23
Субкомпенсированная pCO_2 56–65 мм рт. ст.; pO_2 64–55 мм рт. ст.		–	1
Декомпенсированная pCO_2 70–80 мм рт. ст.; pO_2 54–45 мм рт. ст.		–	–

Компенсированная дыхательная недостаточность встречалась чаще в обеих группах; у 28 (93,3 %) больных первой группы, у 23 (92 %) второй группы декомпенсированной дыхательной недостаточности не наблюдали.

ЭКГ-изменения у больных с постинтубационным стенозом трахеи проявлялись синусовой тахикардией, синусовой брадикардией, блокадами проводящей системы, гипертрофией левых отделов сердца, ранней реполяризацией желудочков (табл. 2).

Таблица 2

Изменения на ЭКГ у больных различных обследуемых групп

Изменения	Группы больных	
	I группа (n – 30)	II группа (n – 25)
Изменение положения ЭОС	7	6
Нарушения ритма	3	5
Расширение и перегрузка левого желудочка	5	4
Гипертрофия левого желудочка	7	6
Нарушения проводимости	8	4

Изменения, как правило, носили временный характер и нормализовались после восстановления дыхательной функции.

При изучении результатов хирургического вмешательства летального исхода не отмечено в обеих группах. Из 30 больных 1-й группы у 5 (16,7 %) в раннем послеоперационном периоде сформировался свищ трахеостомы, у 2 с помощью консервативных мероприятий свищи закрылись. У 3 (10 %) больных 1-й группы развился свищ трахеостомы со стенозом просвета трахеи. Им в дистальный конец трахеи была повторно введена

трахеостомическая трубка. В результате проведенного лечения в первой группе хорошие клинические результаты получены у 27 больных (90 %), хроническими канюлями остались 3 (10 %) больных с тяжелой сопутствующей патологией (табл. 3).

Во второй группе больных получены хорошие клинические результаты. Осложнений не наблюдали. Заживление и выздоровление происходили в стандартные сроки. Через 6 и 12 месяцев патологических изменений со стороны трахеи не наблюдалось.

Таблица 3

Результаты лечения больных

Группы	Число больных	Число реабилитированных
1 группа	30 (100 %)	27 (90 %)
2 группа	25 (100 %)	25 (100 %)

Таким образом, предложенный способ закрытия трахеостомы у больных со стенозом трахеи способствует снижению ранних послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Изменения на ЭКГ у больных с постинтубационным стенозом трахеи носят временный характер и нормализуются после восстановления дыхательной функции.

2. Разработанный способ обеспечивает герметичное закрытие трахеостомы за счет полноценного каркасного закрытия, исключается риск развития стеноза трахеи.

ковская ассамблея «Здоровье столицы», 14–15 декабря 2006 г. – С. 129–130.

2. Лечебный алгоритм при стенозе гортани и шейного отдела трахеи различной этиологии / Е.А. Кирасирова и др. // Вестн. оториноларингологии. – №2. – 2006. – С. 20–24.

3. Паршин, В.Д. Хирургия рубцовых стенозов трахеи / В.Д. Паршин. – М., 2003. – 152 с.

4. Перельман, М.И. Рубцовый стеноз трахеи – профилактика и лечение / М.И. Перельман // Материалы Российской науч.-практической конф. «Профилактика, диагностика и лечение рубцовых стенозов трахеи». – М., 1999. – С. 3–4.

5. Применение препарата «Хаймикс» в комплексной терапии больных с различной патологией полых органов шеи / А.И. Крюков и др. // Материалы V Всероссийской конф. оториноларингологов. – ВОРЛ. – №5. – 2006. – С. 333–334.

6. The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complication after solid organ transplantation / C.A. Keller et al. // Chest. – 2001. – Vol. 119, №6. – P. 1968–1975.

1. Лафуткина, Н.В. Причины формирования рубцовых стенозов гортани и трахеи и способы их коррекции / Н.В. Лафуткина // Пятая Мос-

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH TRACHEOSTOMY AND THE TRACHEA STENOSIS

A.L. Charyshkin, N.V. Vanina, L.M. Lebedeva

Ulyanovsk State University

In work the developed way of closing the tracheostomy is described. Results of surgical treatment of patients with a trachea stenosis from 2001–2011 are presented. The assessment of the offered way of closing tracheostomy at patients with a trachea stenosis is carried out.

Keywords: tracheostomy, trachea stenosis.

ПЕДИАТРИЯ

УДК 614.47:616.65

РАЗВИТИЕ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ГРИППА БЕРЕМЕННЫХ

А.П. Черданцев¹, А.И. Кусельман¹, М.П. Костинов², З.А. Лютая¹,
Е.В. Дерябина¹, Р.Ш. Азизова¹, Р.Х. Мельник³

¹Ульяновский государственный университет,

²НИИВС им. И.И. Мечникова, РАМН, Москва,

³УОДКБ им. Ю.Ф. Горячева, Ульяновск

Проведен анализ течения раннего постнатального развития 122 детей, рожденных от вакцинированных против гриппа во время беременности женщин. Было показано, что в течение 6 месяцев жизни характер вскармливания и массо-ростовые характеристики детей, рожденных привитыми и непривитыми беременными, имели сопоставимые значения. Результаты отражают отсутствие негативного влияния вакцинации женщин во время беременности на последующее развитие ребенка. Дети, рожденные от вакцинированных против гриппа матерей, не имеют повышенного риска развития частых респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети, физическое развитие, вакцинация беременных, грипп.

Введение. Всемирная организация здравоохранения определила беременных и детей раннего возраста в группы особого риска по тяжелому и осложненному течению гриппа. Единственной возможностью предупредить тяжелые последствия данной инфекции для этих категорий людей является обязательная вакцинация [6; 8; 10].

Иммунизация беременных современными инактивированными вакцинами не вызывает каких-либо нежелательных явлений у женщин и не опасна для плода на любом сроке гестационного развития [9]. Благодаря проведению такой программы в ряде зарубежных стран существенно снизились материнская, младенческая заболеваемость и смертность, связанные с гриппом [8; 9].

В нашей стране вакцинация беременных против гриппа имеет ряд малоизученных медицинских аспектов. При наличии положительного опыта использования современных отечественных субъединичных вакцин у детей старшего возраста и взрослых на сего-

дняшний день существуют лишь единичные сообщения о клинической переносимости данных препаратов беременными.

Цель исследования. Оценить параметры физического развития детей в первые месяцы жизни, рожденных от матерей, вакцинированных во время беременности против гриппа субъединичными вакцинами.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с разработанным Протоколом, соответствующим национальному стандарту Российской Федерации, ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и международной практике клинических исследований GCP [4]. Вакцинация беременных проводилась в соответствии с этическими нормами и рекомендациями ВОЗ и Минздравсоцразвития РФ [1; 5]. Исследование являлось проспективным, рандомизированным, открытым, сравнительным на параллельных группах беременных и детей.

На протяжении 6 месяцев жизни наблюдали 122 ребенка, рожденных вакцинирован-

ными во время беременности женщинами. Из них: I гр. – 28 детей – от матерей, получивших моновалентную вакцину «МоноГриппол плюс» (ООО ФК «Петровакс», Россия), II гр. – 38 детей – от матерей с вакцинацией трехвалентным препаратом «Гриппол плюс» (того же производителя), III гр. – 26 детей – от матерей, вакцинированных трехвалентной вакциной «Агриппал S1» (Novartis Vaccines and Diagnostic, Италия) и IV гр. – 30 детей – от женщин, получивших плацебо (стерильный, ампулированный, апиогенный 0,9 % раствор натрия хлорида «ГлаксосмитКляйн Байолоджикалз», Бельгия).

Средний возраст вакцинированных женщин во всех группах наблюдения был сопоставимым и равнялся в среднем $24,5 \pm 4,8$ г.

Особенностью вакцин, применяемых у беременных, «МоноГриппол плюс» и «Гриппол плюс», является технология получения протективных антигенов (H и N) из очищенного вируса гриппа, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуоадьювантом полиоксидонием. Благодаря этому удалось снизить содержание H-антигенов вирусов гриппа в 3 раза (до 5 мкг) по отношению к аналогичным вакцинам зарубежного производства («Агриппал S1»), что уменьшает потенциально возможные риски развития нежелательных реакций. Антигенный состав используемых препаратов соответствует рекомендациям ВОЗ и ЕС для сезонной и пандемической вакцины. Моновалентная вакцина содержит очищенные антигены только против высокопатогенного пандемического вируса типа A/California/7/2009(H1N1)v. В составе трехвалентных препаратов («Гриппол плюс» и «Агриппал S1») дополнительно присутствуют очищенные поверхностные антигены вирусов гриппа еще двух типов – A/H3N2/Victoria и B/Brisbane.

Ранний постнатальный период оценивали критериями физического развития с использованием величин центильных коридоров [3].

На протяжении 6 месяцев после рождения у детей регистрировали все случаи острой инфекционной заболеваемости (весенне-летний период года).

Анализ полученных данных проводили методами описательной статистики с предва-

рительной обработкой выбросов правилом Томпсона. Достоверность различий количественных показателей полученных данных вычислялась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для несвязанных выборок (W). Использован пакет статистических программ AtteStat10 и Microsoft Excel 2003.

Результаты и обсуждение. Анализ клинического течения раннего и позднего поствакцинального периода у беременных не выявил развития нежелательных явлений и существенных отличий в переносимости вакцинации в сравнении с группой плацебо, что отражено в опубликованных ранее материалах [2; 3].

Клиническую оценку состояния детей при рождении давали по шкале Апгар. При анализе полученных результатов нами выявлено, что 8–9 баллов по шкале Апгар регистрировались у 27 (96,4 %) детей, рожденных от матерей, которым вводилась моновалентная вакцина. В других группах мы получили примерно такие же значения: 35 (92,1 %) новорожденных – от матерей, которым вводился «Гриппол плюс», 22 (84,6 %) детей – из группы вакцинации беременных препаратом «Агриппал S1» и 26 (86,7 %) детей – от матерей из группы плацебо ($p > 0,05$). Транзиторно сниженный показатель суммарной оценки по шкале Апгар (4–6 баллов), восстанавливающийся к 5-й минуте до значений 8–9 баллов, встречался у 3,6 % новорожденных I гр., 7,9 % – II гр., 15,4 % – III гр. и 13,3 % – IV гр. наблюдения. Стойких функциональных нарушений в раннем неонатальном периоде среди всех детей нами не зарегистрировано.

Длина тела, так же, как и масса у новорожденных и детей первых месяцев жизни, свидетельствует о физиологически протекавшей беременности и морфологической зрелости ребенка. Существуют различные факторы, влияющие на антропометрические параметры новорожденного, такие как питание беременной, конституция женщины, патология течения беременности и патология развития плода, а в последующем – характер вскармливания и наличие фоновых заболеваний младенца.

Таблица 1

Физическое развитие детей, родившихся от вакцинированных матерей*

		I гр. «МоноГриппол Плюс» (n=28)			II гр. «Гриппол плюс» (n=38)			III гр. «Агриппал S1» (n=26)			IV гр. «Плацебо» (n=30)		
		2–4-й день жизни	3 мес. жизни	6 мес. жизни	2–4-й день жизни	3 мес. жизни	6 мес. жизни	2–4-й день жизни	3 мес. жизни	6 мес. жизни	2–4-й день жизни	3 мес. жизни	6 мес. жизни
Масса тела (гр)		3355,8 ± 187,4	5761,3 ± 122,3	7341,1 ± 110,2	3546,9 ± 168,7	5329,0 ± 141,5	7602,3 ± 171,4	3287,7 ± 201,63	5476,3 ± 133,3	7422,3 ± 169,8	3476,9 ± 146,2	5891,8 ± 162,3	7488,7 ± 126,3
Длина тела (см)		51,2±0,96	58,6±1,12	65,1±1,41	50,8±0,94	59,1±0,99	64,5±2,01	52,1±1,02	59,5±0,77	64,9±1,92	51,6±0,84	60,6±1,31	66,3±1,2
Оценка физического развития	Нижесреднее гармоничное (% детей)	22,1	13,5	19,1	19,3	18,6	15,3	19,2	15,3	11,5	20,8	15,0	17,7
	Среднее гармоничное (% детей)	71,6	64,8	74,3	72,7	65,4	77,8	73,1	69,2	80,8	69,7	70,1	76,1
	Вышесреднее гармоничное (% детей)	6,3	21,7	6,6	8,0	16,0	6,9	7,7	15,3	7,7	9,5	14,9	6,2

Примечание. * – p>0,05 в группах по всем категориям.

Анализ питания детей показал, что в первые дни жизни все новорожденные получали грудное молоко. Через 3 месяца после рождения наблюдали примерно сопоставимые по сравниваемым группам показатели грудного вскармливания: 26 (92,9 %) детей I гр., 34 (89,5 %) ребенка II гр., 20 (76,9 %) детей III гр. и 28 (93,3 %) детей IV гр. ($p>0,05$ между группами сравнения). В 6 месяцев увеличилось количество переводов детей на искусственное вскармливание, но все еще преобладало число младенцев, получающих материнское молоко: 21 (75,0 %) детей I гр., 29 (76,3 %) детей II гр., 17 (65,4 %) детей III гр. и 22 (73,3 %) ребенка от матерей группы IV ($p>0,05$ между группами сравнения). Таким образом, у женщин, вакцинированных против гриппа во время беременности, в первом полугодии после родов интенсивность и продолжительность лактации и грудного вскармливания не отличаются от женщин группы сравнения (плацебо).

В проведенном исследовании дана оценка массо-ростовых показателей у детей первых месяцев жизни, рожденных от вакцинированных против гриппа на II триместре беременности будущих матерей (табл. 1). Исходя из полученных результатов, а также основываясь на сопоставимости характера питания в группах сравнения, нами не выявлено взаимосвязи между применяемыми вакцинами препаратами и нарушениями темпов физического развития. Все дети имели варианты физиологической гармоничности возрастных массо-ростовых параметров, причем в сравниваемых группах мы не регистрировали случаев значительных нарушений этих показателей.

При изучении инфекционного анамнеза выявлено, что частота встречаемости острой респираторной патологии во всех группах младенцев была примерно сопоставимой. Так, к 3 месяцам жизни в I гр. детей было зарегистрировано 2 (7,14 %) случая респираторной инфекции, во II гр. – 3 (7,9 %) случая, в III гр. – 2 (7,7 %) случая и в IV гр. – 2 (6,7 %) случая ($p>0,05$).

Таким образом, использование шкалы Апгар как интегрального показателя функциональной зрелости новорожденного ребен-

ка не показало значимых отличий в сравниваемых группах и косвенно свидетельствует, что вакцинация беременных против гриппа современными субъединичными препаратами не является отягощающим фактором антенатального периода. При рождении, а также в последующие 6 месяцев жизни параметры физического развития и характер вскармливания детей, рожденных от вакцинированных беременных, не отличаются от таковых у детей из группы непривитых женщин. Дети, рожденные от вакцинированных против гриппа матерей, не имеют повышенного риска по развитию частых респираторных инфекций.

Заключение. Вакцинация женщин с использованием современных как моно-, так и трехвалентных субъединичных вакцин против гриппа – «МоноГриппол плюс», «Гриппол плюс» и «Агриппал S1» – во II триместре беременности не имеет негативного влияния на течение как антенатального, так и постнатального развития ребенка.

Дети, рожденные от вакцинированных против гриппа матерей, имеют сопоставимые с группой плацебо параметры физического развития.

Вакцинация во время беременности не сказывается в последующем на лактации и не изменяет длительности грудного вскармливания младенцев.

1. Ботина, А.В. Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста / А.В. Ботина, Т.Г. Медведова, Н.Г. Незнанов // Качественная клиническая практика. – 2003. – №3. – С. 43–46.

2. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных / А.П. Черданцев и др. // Мед. альманах. – 2011. – №4(17). – С. 120–122.

3. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных / М.П. Костинов и др. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, №6. – С. 38–42.

4. Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт Российской Федерации, ГОСТ Р 52379-2005/ Москва 2005. – Режим доступа : <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm>.

5. Рекомендации по организации и проведению вакцинации беременных и родильниц против

гриппа А (H1N1). – Режим доступа : <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/161>.

6. Противогриппозная вакцинация женщин во время беременности. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин. – Режим доступа : http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pregnancy/ru/index.html.

7. Чичко, М.В. Практические навыки педиатра : практическое пособие / М.В. Чичко. – Мн. : Книжный дом, 2005. – 848 с.

8. Englund, J.A. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experi-

ence / J.A. Englund // Vaccine. – 2003. – Vol. 21. – P. 3460–3464.

9. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants / K. Zaman et al. // New England J. of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – P. 1555–1564.

10. Influenza vaccines, WHO Position Paper, Weekly Epidemiological Record. – 2005. – Vol. 80, №33. – P. 277–288. – Режим доступа : <http://www.who.int/entity/wer/2005/wer8033.pdf>.

POST-NATAL DEVELOPMENT OF CHILDREN BORN BY WOMEN VACCINATED AGAINST FLU

A. Cherdantsev¹, A. Kuselman¹, M. Kostinov², Z. Lyutaya¹, H. Deryabina¹,
R. Azizova¹, R. Melnik³

¹*Ulyanovsk State University,*

²*Scientific Research Institute of Vaccine and Serum named after I.I. Mechnikov,
Russian Academy of Medical Science, Moscow,*

³*State Institute of Health Protection Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for Children named after Y. Goraychev*

We have analysed the course of early post-natal development of 112 children born by women vaccinated against flu during their pregnancies. We found that during 6 months character of feeding, growth and weight characteristics of children born by vaccinated and non-vaccinated have got commensurable meanings. These results represented the absence of negative influence of vaccination of women during pregnancies on the following child development. Children born by vaccinated mothers have not got increased risk of getting rapid contagions.

Keywords: children, physical development, vaccinated pregnant women, flu.

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.351-006.6-091; 615.84

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

В.В. Родионов¹, В.В. Занкин², С.Р. Аюпова¹, Р.М. Алиева¹¹Ульяновский государственный университет,²Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск

Целью настоящего ретроспективного исследования явилось изучение влияния ряда клинических и морфологических показателей на вероятность метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 163 больных раком молочной железы. Эти показатели включали возраст, локализацию опухоли, традиционные морфологические показатели (размер опухоли, гистологический вариант, степень злокачественности, статус регионарных лимфоузлов, рецепторный статус и HER-2 статус) и новый интегральный морфологический индекс – суммарный балл. Однофакторный регрессионный анализ показал, что только размер опухоли ($p=0,03$) и суммарный балл злокачественности ($p=0,00004$) статистически достоверно предсказывают метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в регионарные лимфоузлы.

Введение. Научно обоснованная хирургия рака молочной железы (РМЖ) берет свое начало в 1895 г., когда всемирно известный английский хирург W. Halsted опубликовал методику радикальной мастэктомии, заключающейся в удалении единым блоком молочной железы, большой грудной мышцы, подмышечно-подмышечно-подлопаточной клетчатки вместе с лимфатическими узлами [5]. Предложенный объем оперативного вмешательства был выбран не случайно. W. Halsted является автором «центробежной» теории РМЖ, основанной на том, что процессы метастазирования проходят несколько последовательных этапов. Сначала опухолевые клетки из первичной опухоли попадают в лимфатические узлы I порядка (подмышечные), затем – в лимфатические узлы II порядка (подключичные), далее – в лимфатические узлы III порядка (надключичные), и только потом происходит гематогенная диссеминация опу-

холи. Таким образом, вполне логично было предположить, что классическая радикальная мастэктомия, будучи выполненной в адекватном объеме, на I или II этапе метастазирования, может вылечить пациентку раком молочной железы. Однако последующее наблюдение за больными показало, что у многих из них в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы. Это поставило под сомнение правильность данной гипотезы.

Во второй половине XX в. известный американский ученый В. Fisher в эксперименте показал, что лимфогенная и гематогенная диссеминации при РМЖ происходят одновременно. Поэтому метастазы в регионарных лимфатических узлах не являются этапом развития опухоли, а свидетельствуют о приобретении опухолью способности к метастазированию и фактически являются маркером гематогенной опухолевой диссеминации. Все это позволило В. Fisher предположить, что РМЖ на этапе клинической манифестации является, по существу, системным заболеванием, а уменьшение объема удаляемых

* Работа поддержана государственным заданием Минобрнауки РФ. Шифр государственного задания – 4.1219.2011.

тканей не влияет на результаты лечения, т.к. больные в основном погибают не от местного рецидива, а от отдаленных метастазов. При длительном наблюдении (20–25 лет) за пациентами после проведенного «радикального» лечения определено, что причиной смерти 70–85 % больных операбельными формами РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли [1]. Таким образом, началась эра органосохранных операций, которая в основном сводилась к ограничению объема оперативного лечения на молочной железе до секторальной резекции, а затем и до лампэктомии.

Получилось так, что большинство онкологов приняли только часть концепции В. Fisher, касающуюся необходимости системного адъювантного лечения и допустимости органосохранных операций, оставаясь при этом на позициях W. Halsted в отношении объема и уровня удаления регионарных лимфатических узлов [3]. Главным аргументом в пользу лимфодиссекции являются профилактика аксиллярного рецидива и получение прогностической информации, необходимой для планирования последующей адъювантной терапии. Но, с другой стороны, получается, что у больных РМЖ без метастазов в регионарные лимфатический узлы (N0) данная хирургическая процедура является не только бесполезной, но и вредной, т.к. увеличивает количество ранних (длительная лимфорея, формирование лимфокисты) и поздних (ограничение движений и отек верхней конечности, нейропатии, болевой синдром) послеоперационных осложнений [4; 6; 7].

Поэтому не случайно на рубеже веков у больных с ранними стадиями РМЖ на смену аксиллярной лимфодиссекции пришла биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ). Вместе с тем и эта манипуляция не лишена недостатков, т.к. требует наличия специального оборудования и реактивов. Именно по этой причине БСЛУ не нашла широкого применения в России. В последние годы среди онкологов начинают активно дискутироваться вопросы полного отказа от лимфодиссекции у больных РМЖ с отсутствием клинических данных за поражение регионарных лимфоузлов. Данному вопросу посвящены крупные международные иссле-

дования (NSABPB-04, IBCSG 10-93, Z0010, Z0011 и др.). В этой ситуации клиницисты остро нуждаются в надежных прогностических критериях, определяющих вероятность регионарного метастазирования. Существующие прогностические факторы (размер опухоли, рецепторный статус, HER2/neu) оказались ненадежными критериями определения статуса регионарных лимфатических узлов [3; 8]. Неинвазивные методы диагностики метастазов в лимфатических узлах (клинический, ультразвуковой, рентгенографический) характеризуются низкой специфичностью и недостаточной чувствительностью [2].

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 163 больных РМЖ, которым было выполнено оперативное лечение во 2-м хирургическом отделении ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска (ГУЗ ОКОД). Клинические данные включали возраст, локализацию опухоли. К морфологическим факторам относились как традиционные морфологические показатели (размер опухоли, гистологический вариант, степень злокачественности, статус регионарных лимфоузлов, рецепторный статус и HER-2 статус), так и новый интегральный морфологический индекс, предложенный патоморфологами ГУЗ ОКОД, – суммарный балл злокачественности (СБЗ). Для этой цели проводят суммарную оценку шести основных морфологических признаков, характеризующих злокачественность эпителиальных опухолей: степень дифференцировки, клеточный полиморфизм, митотическую активность, характер инвазивного роста, наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы, клеточную реакцию в строме опухоли. В соответствии с полученными баллами все злокачественные опухоли делятся на 4 категории: с очень низким злокачественным потенциалом (4–6 баллов), с низким злокачественным потенциалом (7–10 баллов), с умеренным злокачественным потенциалом (11–15 баллов) и с высоким злокачественным потенциалом (16–20 баллов).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением прикладных программ MSOffice, Statistica 8.0.

Таблица 1

**Факторы, влияющие на вероятность метастатического поражения
регионарных лимфоузлов**

Признак	Всего пациентов	Пациенты с метастазами в л/узлы (%)	P	Относительный риск (95 % ДИ)
Возраст, годы			0,12	0,98 (0,95–1,0)
31–40	10	60		
41–50	28	35,7		
51–60	56	37,4		
61–70	36	30,5		
≥ 71	33	66,7		
Размер опухоли, см			0,03	0,72 (0,54–0,97)
≤ 1 см	8	50		
1,1–2 см	56	33,9		
2,1–3 см	58	41,3		
≥ 3,1 см	41	55,9		
Локализация опухоли			0,79	0,91 (0,45–1,83)
Верхне-наружный квадрант	90	42,3		
Нижне-наружный квадрант	26	50		
Верхне-внутренний квадрант	28	32,2		
Нижне-внутренний квадрант	4	50		
Центральный отдел	15	53		
Морфология			0,18	0,8 (0,63–1,09)
Инвазивный протоковый рак	62	45,1		
Инвазивный дольковый рак	45	33,3		
Смешанная форма рака	46	55,5		
Редкие формы рака	9	47,7		
Степень злокачественности			0,06	0,56 (0,31–1,02)
1	14	14,3		
2	113	45		
3	36	50		
СБЗ			0,00004	0,73 (0,62–0,84)
4–6	2	50		
7–10	17	0		
11–15	111	45		
16–20	32	59,4		
Эстроген-рецепторы			0,63	1,02 (0,93–1,12)
Отсутствуют	50	46		
Имеются	113	41,4		
Прогестерон-рецепторы			0,52	1,03 (0,94–1,13)
Отсутствуют	57	43,7		
Имеются	106	42,3		
HER2-гиперэкспрессия			0,43	1,11 (0,85–1,46)
Отсутствует	135	44,4		
Имеется	28	35,7		

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациенток составил $58,4 \pm 11,4$ года, а средний размер опухоли – $2,6 \pm 1,1$ см. Наиболее часто опухоль локализовалась в верхне-наружном квадранте (55,2 %). Среди морфологических вариантов чаще других диагностировался инфильтрирующий протоковый рак (38,0 %) II степени злокачественности (69,3 %). Большинство опухолей были эстроген-рецептор- (69,3 %) и прогестерон-рецептор- (65,0 %) положительными и Her-2-отрицательными (82,8 %).

Метастазы в регионарные лимфоузлы были диагностированы у 70 (42,9 %) больных. С помощью однофакторного регрессионного анализа было продемонстрировано, что только размер опухоли ($p=0,03$) и суммарный балл злокачественности ($p=0,00004$) статистически достоверно предсказывают метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (табл. 1). На грани достоверности оказалась степень злокачественности ($p=0,06$), в то время как возраст ($p=0,12$), локализация опухоли ($p=0,79$), морфологический вариант ($p=0,18$), наличие рецепторов эстрогена ($p=0,63$) и прогестерона ($p=0,52$), а также HER-2 статус ($p=0,43$) не увеличивали вероятности метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

Заключение. Размер опухоли и суммарный балл злокачественности являются независимыми факторами риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов и могут быть использованы клиницистами при

планировании лимфодиссекции у больных раком молочной железы.

1. Моисеенко, В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы / В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Тюляндин. – СПб. : Грифон, 1997. – 254 с.
2. Семиглазов, В.Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, А.С. Арзуманов. – Алматы, 2001. – 345 с.
3. Семиглазов, В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) / В.Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №1. – С. 21–28.
4. Effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial / I. Dawson et al. // Br. J. Surg. – 1989. – №76. – P. 311–312.
5. Halsted, W.S. The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 / W.S. Halsted // Johns Hopkins Hosp. Bull. – 1895. – Vol. 4. – P. 297.
6. Maunsell, E. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer / E. Maunsell, J. Brisson, L. Deschenes // Can. J. Surg. – 1993. – №36. – P. 315–320.
7. Petrek, J.A. Axillary lymphadenectomy: a prospective, randomized trial of thirteen factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization / J.A. Petrek, M.M. Peters, S. Nori // Arch. Surg. – 1990. – №125. – P. 378–382.
8. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in single institution / G. Viale et al. // Cancer. – Vol. 103, №103. – P. 492–500.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF AXILLARY LYMPH NODE METASTASES IN WOMEN WITH BREAST CANCER

V.V. Rodionov¹, V.V. Zankin², S.R. Ajupova¹, R.M. Alieva¹

¹Ulyanovsk State University,
²Regional Oncology Center, Ulyanovsk

The purpose of retrospective trial is assessment the impact of different clinical and pathological factors on axillary lymph node involvement in breast cancer patients. This data included patients' age, localization of the primary tumor, traditional pathological criteria (primary tumor size, histological variant, grade, HR- and Her-2/neu status) and new total pathological index. Univariative regression analysis revealed that only tumor size ($p=0.03$) and total pathological index ($p=0.00004$) are the most powerful predictors of axillary lymph node involvement.

Keywords: breast cancer, lymph nodes metastases.

УДК 616.351-006.6-091; 615.84

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИХРЕВЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ

С.В. Городнов¹, А.В. Жинов², А.И. Набегаев¹, Н.А. Романов¹,
Б.В. Аброськин¹

¹Ульяновский областной клинический онкологический диспансер,

²Ульяновский государственный университет

В работе рассмотрены лечение больных раком прямой кишки, влияние лучевой терапии и вихревых магнитных полей на изменения тканевых маркеров опухолевого роста. Дана оценка изменений в опухолевой ткани в процессе проведения лечения и выживаемости пациентов в зависимости от использования различных вариантов лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, вихревые магнитные поля, опухолевые тканевые маркеры, выживаемость.

Введение. В последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, наблюдается рост заболеваемости раком прямой кишки. Ежегодное возникновение 50 новых случаев колоректального рака на 100 000 населения определяет 5 % популяционный риск развития заболевания в течение жизни [5; 7]. Вероятность возникновения существенно возрастает после 55 лет и становится особенно заметной после 70–75 лет [7].

Хирургический метод остается ведущим в лечении колоректального рака. За последние 20 лет в специализированных онкопроктологических клиниках удалось значительно улучшить непосредственные результаты лечения [3]. Отдаленные результаты хирургического метода лечения практически не изменились. Основной причиной неудовлетворительных результатов при использовании хирургического лечения рака прямой кишки является возникновение местных рецидивов, частота которых, по данным разных авторов, составляет от 5 до 50 % [2]. Это предопределяет необходимость переосмысления стандартных подходов к выбору показаний к хирургическому методу и целесообразность применения комбинированного и комплексного методов лечения [1; 3].

Дальнейший прогресс в этом направлении следует связывать с мерами, обеспечивающими максимальное подавление агрес-

сивности опухоли до начала оперативного вмешательства, что должно предотвратить лимфогематогенную диссеминацию. Это положение, по сути дела, является научной основой концепции комбинированного метода лечения с неoadъювантным компонентом [1].

В последнее время возрастает интерес к применению в онкологической практике магнитных полей с лечебной и профилактической целью. Получение хороших результатов лечения возможно предположить, учитывая наличие противоопухолевого, противовоспалительного, радиомодифицирующего эффектов магнитного поля [4].

Современные концепции в лечении больных с колоректальным раком должны основываться на использовании молекулярно-генетических данных о развитии злокачественных опухолей у человека. В настоящее время проводятся исследования в области прикладной молекулярной онкобиологии, направленные на определение структурных и функциональных изменений онкогенов, генов-супрессоров и модуляторов, которые могут служить специфическими тканевыми маркерами опухолевого роста [6]. Данные маркеры могут быть использованы в качестве диагностических методов для прогнозирования течения заболевания и выявления изменений в ответ на лечение [8]. Современные разработки с привлечением иммуноморфоло-

гического анализа тканевых биомаркеров позволяют спрогнозировать эффективность проводимого лечения и своевременно его корректировать, изменяя лечебную тактику.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты лечения 123 больных раком прямой кишки. У всех пациентов имелись операбельные формы ампулярного отдела рака прямой кишки T1-4N0M0 и T2-3N1-2M0 по международной системе TNM. Больные были разделены на две группы: 1-я группа – 64 больных, которым была выполнена радикальная операция. Больные 2-ой группы (59 пациентов) получали неоадьювантное лечение по двум схемам: 30 пациентов получили предоперационную лучевую терапию средними фракциями, у 29 больных предоперационная лучевая терапия сочеталась с проведением магнитотерапии как радиомодифицирующего фактора.

Мужчин в 1-й группе было 35 (54,7 %), во 2-й – 33 (55,9 %), женщин – 29 (45,3 %) и 26 (44,1 %) соответственно. Во 2-й группе мужчин, получивших предоперационную лучевую терапию, было 18 (60 %), в группе больных, получивших предоперационную лучевую терапию с радиомодификацией, – 15 (51,7 %), женщин – 12 (40,0 %) и 14 (48,3 %) соответственно. Наибольшее число больных в обеих группах находилось в возрастной группе от 61 до 70 лет (соответственно 40,6 и 39,0 %). Стадирование было произведено после получения результатов морфологического исследования удаленного препарата.

Основное количество больных было с опухолью T3, соответственно 40,6, 43,3 и 37,9 % в группах больных с хирургическим лечением, с предоперационной лучевой терапией и с включением магнитотерапии. После проведенного лечения у 25,0 % больных первой группы и у 30,5 % больных второй группы были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Лечение проводили у больных групп однородных по возрасту, полу, распространенности опухолевого процесса.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических установках «Агат РМ», «Луч-1» методом секторного качания, угол 240° со стороны крестца, глуби-

ной 7–10 см, РИО 75 см, размеры полей на оси вращения – от 6–8 см по ширине до 12–15 см по высоте. Облучение производилось средними фракциями 4–5 Гр ежедневно до СД 20–26 Гр. В объем облучения включались вся прямая кишка и клетчатка малого таза. Верхняя и нижняя граница полей облучения отстояли от границ опухоли не менее 5 см. Верхняя граница располагалась, как правило, на уровне мыса. Границы полей облучения соответствовали границам зон регионарного метастазирования.

Лечение вихревым магнитным полем проводили на магнитотерапевтическом низкочастотном автоматизированном аппарате «АЛМА». Курс магнитотерапии проводился одновременно с курсом лучевой терапии по предоперационной программе. Лечение осуществляли в режиме радиомодификации: частота вращения поля – 100 Гр, индукция поля – 2,3 мТл, форма импульса – синусоидальная, длительность цикла изменения индукции – 120 с, длительность сеанса – 20 мин. Количество сеансов – от 4 до 6.

Воздействие вихревым магнитным полем проводили ежедневно, 1 раз в сутки, за 15–45 мин до облучения.

Было проведено иммуногистохимическое изучение 36 случаев рака прямой кишки. Опухоль исследовали до начала лечения (биопсия), а удаленные препараты – после оперативного вмешательства, с использованием различных вариантов неоадьювантного лечения.

Иммуногистохимические исследования проведены с помощью набора моноклональных (МКАТ) антител к белку Ki-67, белку bcl-2, раково-эмбриональному антигену (РЭА), Е-кадгерину, CD68 (маркеру гистиоцитов/макрофагов), белку p21, антигену CD45RO, CD95/Fas.

Иммуногистохимические реакции на парафиновых срезах проводили с помощью систем стрептавидин-биотин (LSAB 2, Dako-Cytemation) и авидинбиотин (Novostain, Novocastra).

Иммуноморфологические препараты консультированы профессором, д.м.н. С.В. Петровым (Казанский государственный медицинский университет, кафедра патологии и

анатомии, заведующий иммуногистохимической лабораторией КОД МЗ РТ).

Результаты и обсуждение. При анализе результатов лечения одной из поставленных задач исследования являлось изучение иммуногистохимических характеристик опухолевой ткани рака прямой кишки. Нами использован широкий набор моноклональных антител, которые позволили провести подробный анализ основных процессов, характерных для клеток колоректального рака, и их изменений в ответ на проведенное лечение. Больные получали лечение по двум схемам: предоперационная лучевая терапия средними фракциями и предоперационная лучевая терапия в сочетании с магнито-терапией как радиомодифицирующим фактором.

При анализе широкого спектра биомарке-

ров рака прямой кишки (исследование биоптатов до неoadьювантного лечения) отмечен высокий уровень экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА), маркера клеточной пролиферации Ki-67. Слабо- и умеренно положительная экспрессия CD68 и инфильтрация Т-лимфоцитами – во всех случаях. Слабоположительная экспрессия p21 – в половине случаев. Слабоположительная экспрессия е-кадгерина – в 33,3 % случаев. Отрицательная реакция на bcl-2 и CD95 – во всех наблюдениях.

После проведения предоперационной лучевой терапии отмечаются подавление пролиферативной активности и уменьшение экспрессии p21 до негативной ее реакции во всех случаях. Статистически значимых изменений других тканевых маркеров в ответ на лечение не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Изменение уровня экспрессии тканевых маркеров в ответ на лучевую терапию

Маркер	Уровень экспрессии	До лечения	После лечения	P
РЭА	Положительная	18 (100 %)	18 (100 %)	>0,05
Ki-67	Высокая и умеренная	18 (100 %)	0 (0 %)	<0,05
	Слабая	0 (0 %)	18 (100 %)	
Т-лимфоциты	Высокая	0 (0 %)	2 (11,2 %)	>0,05
	Умеренная	8 (44,4 %)	8 (44,4 %)	
	Слабая	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	
CD 68	Высокая	0 (0 %)	0 (0 %)	>0,05
	Умеренная	8 (44,4 %)	8 (55,6 %)	
	Слабая	10 (55,6 %)	10 (44,4 %)	
Bcl-2	Положительная	0 (0 %)	0 (0 %)	>0,05
	Отрицательная	18 (100 %)	18 (100 %)	
p21	Положительная	8 (44,4 %)	0 (0 %)	<0,05
	Отрицательная	10 (55,6 %)	18 (100 %)	
е-кадгерин	Положительная	6 (33,3 %)	6 (33,3 %)	>0,05
	Отрицательная	12 (66,7 %)	12 (66,7 %)	
CD95	Положительная	0 (0 %)	0 (0 %)	>0,05
	Отрицательная	18 (100 %)	18 (100 %)	

При предоперационной лучевой терапии с радиомодифицирующим действием вихревых магнитных полей так же отмечается уменьшение экспрессии p21, как и в группе больных без радиомодификации, имеется выраженный эффект подавления пролиферативной активности опухоли (снижение экспрессии Ki-67). Кроме изменений экспрессии данных тканевых маркеров отмечаются уси-

ление Т-клеточной инфильтрации опухоли и увеличение экспрессии е-кадгерина, маркера межклеточных контактов. Это говорит о повышении степени межклеточных взаимодействий в опухоли и может свидетельствовать об усилении дифференцировки клеток опухоли. Не выявлено изменений уровня экспрессии раково-эмбрионального антигена, bcl-2, CD68 и CD95 (табл. 2).

Таблица 2

Изменение уровня экспрессии тканевых маркеров в ответ на лучевое лечение в сочетании с магнитотерапией

Маркер	Уровень экспрессии	До лечения	После лечения	P
РЭА	Положительная	18 (100 %)	18 (100 %)	>0,05
Ki-67	Высокая и умеренная	18 (100 %)	0 (0 %)	<0,05
	Слабая	0 (0 %)	18 (100 %)	
Т-лимфоциты	Высокая	0 (0 %)	10 (55,6 %)	<0,05
	Умеренная	6 (33,3 %)	6 (33,3 %)	
	Слабая	12 (66,7 %)	2 (11,1 %)	
CD 68	Высокая	0 (0 %)	0 (0 %)	>0,05
	Умеренная	6 (33,3 %)	6 (33,3 %)	
	Слабая	12 (66,7 %)	12 (66,7 %)	
Bcl-2	Положительная	0 (0 %)	0 (0 %)	>0,05
	Отрицательная	18 (100 %)	18 (100 %)	
p21	Положительная	10 (55,6 %)	0 (0 %)	<0,05
	Отрицательная	8 (44,4 %)	18 (100 %)	
е-кадгерин	Умеренная	0 (0 %)	12 (66,7 %)	<0,05
	Слабая	6 (33,3 %)	4 (22,2 %)	
	Отрицательная	12 (66,7 %)	2 (11,1 %)	
CD95	Положительная	0 (0 %)	0 (0 %)	>0,05
	Отрицательная	18 (100 %)	18 (100 %)	

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что предоперационная лучевая терапия средними фракциями до СОД 25 Гр, и особенно в сочетании с радиомодификацией вихревыми магнитными полями, оказывает выраженное воздействие на структуру опухоли. Это проявляется в снижении ее пролиферативной активности, усилении дифференцировки и Т-клеточной инфильтрации опухоли. Логично предположить, что данные изменения отразятся на результатах лечения больных.

С этой целью нами проанализированы непосредственные и отдаленные результаты лечения в трех группах больных.

В группе больных с хирургическим лечением осложнения возникли у 15 (23,4 %) человек. В группе больных, прошедших комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией, осложнения возникли у 8 (26,7 %) пациентов. В группе больных с использованием радиомодифицирующего действия вихревых магнитных полей осложнения возникли у 5 (17,2 %) человек. При ана-

лизе не выявлено статистических различий между сравниваемыми группами ($p>0,05$).

Послеоперационная летальность в группах больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение, составила соответственно 3,1 и 3,3 % ($p>0,1$). Летальных исходов у пациентов с использованием магнитотерапии как радиомодифицирующего фактора не наблюдали.

Таким образом, анализ непосредственных результатов показал, что предоперационная лучевая терапия не сопровождается увеличением осложнений и летальности. Применение магнитных полей как радиомодифици-

рующего фактора не приводило к увеличению числа осложнений.

Анализируя результаты лечения больных, мы придавали особое значение выживаемости больных после различных методов лечения, так как на основе последнего можно выработать показания к оптимальному методу терапии у больных с различной распространенностью опухолевого процесса.

Общая трехлетняя выживаемость при различных методах лечения была выше в группе больных с использованием предоперационной лучевой терапии в двух режимах. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Общая выживаемость при различных методах лечения

Метод лечения	Общая выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	98,4±1,1	90,3±2,7	88,7±2,8	83,8±3,3	79,1±3,7	72,6±4,0
ЛТ+операция	100	100	93,1±3,3	86,2±4,5	82,8±4,9	75,9±5,2
ЛТ+МТ+операция	100	100	93,1±3,3	93,1±3,3	89,6±3,9	82,8±4,8*

Примечание. * – различия достоверны по отношению к хирургическому методу лечения, при $p<0,05$.

Для сравнения методов лечения использовали показатель безрецидивной выживаемости. При анализе трехлетней безрецидивной выживаемости (табл. 4) отмечали статистически значимые различия по отношению к

хирургическому лечению (62,9±4,3 %), как в группе больных, получивших предоперационную лучевую терапию (72,4±4,2 %), так и в группе с магнитотерапией (79,3±5,3 %) ($p<0,05$).

Таблица 4

Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения

Метод лечения	Безрецидивная выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	91,9±2,4	83,9±3,3	74,2±3,9	74,2±3,9	67,7±4,2	62,9±4,3
ЛТ+операция	96,6±2,2	89,7±3,9	79,3±3,8	75,7±4,1	72,4±4,2	72,4±4,2*
ЛТ+МТ+операция	96,5±2,4	93,1±3,3	82,7±4,9	82,7±4,9	79,3±5,3	79,3±5,3*

Примечание. * – различия достоверны по отношению к хирургическому методу лечения, при $p<0,05$.

В группе больных с хирургическим лечением частота местных рецидивов составила 19,4±3,6 %, у больных с предоперационной лучевой терапией – 6,9±3,3 %. У пациентов с предоперационной лучевой терапией и магнитотерапией рецидивы возникли в 3,4±2,4 % случаев ($p<0,05$).

При опухолях в стадии T1-2N0M0 не выявлено достоверных различий в трехлетней

безрецидивной выживаемости больных во всех группах.

Наиболее многочисленна в нашем исследовании была группа пациентов, имевших стадию опухолевого процесса T3N0M0. Установлено улучшение отдаленных результатов лечения при использовании двух режимов предоперационной лучевой терапии (табл. 5).

Таблица 5

**Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения
при стадии T3N0M0**

Метод лечения	Безрецидивная выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	88,5±2,8	80,8±3,5	73,1±4,0	73,1±4,0	65,4±4,3	65,4±4,3
ЛТ+операция	100	92,3±2,4	84,6±3,3	84,6±3,3	76,9±3,8	76,9±3,8*
ЛТ+МТ+операция	100	91,7±4,4	83,3±5,8	83,3±5,8	83,3±5,8	83,3±5,8*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с хирургической группой, при $p < 0,05$.

При анализе результатов выживаемости выявлено снижение частоты местных рецидивов у больных, получивших предоперационный курс лучевой терапии, по сравнению с хирургическим лечением с $19,2 \pm 3,9$ % до $7,7 \pm 4,1$ % ($p < 0,05$). В группе больных с предоперационным курсом лучевой терапии и магнитотерапией локальных рецидивов не

было. При проведении оценки отдаленных результатов лечения у группы больных с распространением опухолевого процесса T2-3N1-2M0 установлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости при предоперационной лучевой терапии в сочетании с магнитотерапией (табл. 6).

Таблица 6

**Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения
при стадии T2-3N1-2M0**

Метод лечения	Безрецидивная выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	86,7±6,1	66,6±7,5	46,7±8,1	40,0±8,4	33,3±8,1	33,3±8,1
ЛТ+операция	88,9±6,3	77,8±8,1	66,7±9,1	55,6±9,3	55,6±9,3	55,6±9,3
ЛТ+МТ+операция	87,5±6,4	87,5±6,4	75,0±9,1	62,5±9,3	62,5±9,3*	62,5±9,3*

Примечание. * – различия достоверны по отношению к хирургическому методу лечения, при $p < 0,05$.

Так же, как и в других группах больных, увеличение выживаемости связано с уменьшением числа местных рецидивов.

Безрецидивная выживаемость при локализации опухоли в среднеампулярном отделе

при хирургическом лечении, предоперационной лучевой терапии и радиомодификации с включением магнитотерапии составила, соответственно, $64,7 \pm 4,4$, $80,0 \pm 8,3$ и $81,8 \pm 7,1$ % ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7

**Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения
при локализации в среднеампулярном отделе**

Метод лечения	Безрецидивная выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	94,1±2,3	88,2±3,2	76,5±3,9	76,5±3,9	67,7±4,3	64,7±4,4
ЛТ+операция	100	100	80,0±8,3	80,0±8,3	80,0±8,3	80,0±8,3*
ЛТ+МТ+операция	100	90,9±5,3	81,8±7,1	81,8±7,1	81,8±7,1	81,8±7,1*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с хирургической группой, при $p < 0,05$.

Частота рецидивов снижается при использовании лучевой терапии с $20,6 \pm 4,8$ до $8,3 \pm 5,1$ % ($p < 0,05$). При использовании лучевой терапии в сочетании с вихревыми магнитными полями локальных рецидивов не выявлено.

Наиболее многочисленной группой больных с неoadъювантным лечением были пациенты с локализацией опухоли в нижеампулярном

отделе прямой кишки. В табл. 8 представлены результаты лечения больных с данной локализацией. При предоперационной лучевой терапии в группах больных с неoadъювантным лечением в двух режимах показатели безрецидивной выживаемости составили $71,4 \pm 4,3$ и $77,8 \pm 4,2$ %, что достоверно выше, чем при хирургическом лечении ($57,9 \pm 4,9$ %) ($p < 0,05$).

Таблица 8

**Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения
при локализации в нижеампулярном отделе**

Метод лечения	Безрецидивная выживаемость, %					
	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев
Хирургический	$89,5 \pm 3,1$	$73,7 \pm 4,4$	$63,2 \pm 4,9$	$57,9 \pm 4,9$	$57,9 \pm 4,9$	$57,9 \pm 4,9$
ЛТ+операция	$95,2 \pm 2,3$	$85,7 \pm 3,5^*$	$80,1 \pm 3,9^*$	$76,2 \pm 4,3^*$	$71,4 \pm 4,3^*$	$71,4 \pm 4,3^*$
ЛТ+МТ+операция	$94,4 \pm 2,3$	$94,4 \pm 2,3^*$	$88,8 \pm 3,2^*$	$77,8 \pm 4,2^*$	$77,8 \pm 4,2^*$	$77,8 \pm 4,2^*$

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с хирургической группой, при $p < 0,05$.

Частота рецидивов в группах больных с двумя вариантами предоперационной лучевой терапии ниже по сравнению с группой больных с хирургическим лечением ($p < 0,05$). В данной группе отмечается высокая частота метастатического поражения, но статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, применение предоперационного курса лучевой терапии приводит к улучшению результатов лечения в группах больных с локализацией опухоли в среднеампулярном и нижеампулярном отделах прямой кишки и при прорастании опухолью всех слоев стенки кишки. Предоперационная лучевая терапия с включением вихревых магнитных полей как радиомодифицирующего фактора приводит к улучшению отдаленных результатов лечения при прорастании опухолью всех слоев стенки кишки и при поражении регионарных лимфатических узлов.

Выводы

1. Для колоректального рака характерен широкий спектр биомаркеров опухолевого роста.

2. Применение предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями изменяет иммуноморфологический фенотип рака прямой киш-

ки, проявляющийся в снижении пролиферативной активности опухоли, уменьшении экспрессии p21, усилении дифференцировки опухоли и повышении внутритканевого иммунитета.

3. Применение предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями не увеличивает частоты послеоперационных осложнений.

4. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки достоверно улучшает трехлетнюю выживаемость пациентов.

5. Использование предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией вихревыми магнитными полями достоверно улучшает трехлетнюю выживаемость у пациентов с локорегионарным распространением рака прямой кишки.

1. Барсуков, Ю.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки с поражением метастазами регионарных лимфатических узлов / Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, №5. – С. 521–524.

2. Бердов, Б.А. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки / Б.А. Бердов, А.Ф. Цыб, Н.И. Юрченко. – М. : Медицина, 1986. – 271 с.

3. Вашакмадзе, Л.А. Диагностика и лечение РПК: современное состояние проблемы / Л.А. Ва-

шакмадзе, В.Н. Хомяков, Д.В. Сидоров // Российский онкологический журн. – 1999. – №6. – С. 47–54.

4. Гаркави, Л.Х. Использование антистрессорной реакции для контролируемой неспецифической противоопухолевой терапии / Л.Х. Гаркави, А.И. Шихлярова // Проблемы современной онкологии: материалы юбилейной конф. – Томск, 1999. – С. 60–61.

5. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2004. – 101 с.

6. Петров, С.В. Фундаментальные и прикладные аспекты иммуногистохимической диагностики опухолей человека / С.В. Петров, Н.В. Балатенко // Казанский мед. журн. – 1998. – №2. – С. 114–119.

7. Boyle, P. Epidemiology of colorectal cancer / P. Boyle, M.E. Leon // Brit. Med. Bull. – 2002. – Vol. 64. – P. 125.

8. Cooperative effects of p53 and pRB alterations in primary superficial bladder tumors / C. Cordon-Cardo et al. // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57, №7. – P. 1217–1221.

IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF RECTAL CANCER TREATMENT WITH THE USE OF WHIRLWIND MAGNETIC FIELDS

S.V. Gorodnov¹, A.V. Zhinov², A.I. Nabegaev¹, N.A. Romanov¹, B.V. Abroskin¹

¹*Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary,*
²*Ulyanovsk State University*

We reviewed the results of rectal cancer patients' treatment with the use of radiotherapy in combination with whirlwind magnetic fields, and its impact on the level of tissue markers of tumor growth. We also assessed the changes in the tumor masses during the treatment and the overall survival of patients who received various schemes of specific therapy.

Keywords: rectal cancer, radiotherapy, whirlwind magnetic fields, tissue tumor markers, survival.

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 615.27:796-053.5

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА В СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ

С.А. Ивянский¹, О.М. Солдатов², Н.В. Щёкина², Н.С. Теплова¹,
Л.А. Балыкова¹

¹Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарёва,

²Детская республиканская клиническая больница, Саранск

В работе обсуждается роль вторичной митохондриальной дисфункции в развитии повреждения скелетных мышц и рабочего миокарда у спортсменов, а также взаимное влияние иммунных сдвигов и уровня физической работоспособности в условиях стрессорного и физического перенапряжения. В работе представлены результаты коррекции стрессопосредованных изменений сердечно-сосудистой системы и расстройств иммунитета с помощью препарата «Элькар» (30 % раствор L-карнитина) у 20 детей-спортсменов. Показано, что прием «Элькара» способствовал значительному (у 65 %) или умеренному (у 35 %) уменьшению признаков повреждения миокарда, коррекции показателей врожденного иммунитета и возрастанию уровня физической работоспособности.

Ключевые слова: стрессорная кардиомиопатия, дети-спортсмены, митохондрии, иммунитет, L-карнитин.

Введение. Митохондриальный аппарат атлетов традиционно является объектом пристального внимания специалистов по спортивной медицине [9]. Представление о ведущей роли свободно-радикальных и биоэнергетических процессов в качестве основного фактора, лимитирующего уровень физической работоспособности атлетов, повлекло за собой разработку и внедрение новых тренировочных схем [5; 11], а в последние годы клиницистов все больше волнуют изменения митохондриального аппарата кардиомиоцитов под действием интенсивных физических нагрузок и вклад этих процессов в развитие стрессорной кардиомиопатии [2; 11].

В настоящее время основным способом ресинтеза АТФ и энергообеспечения мышечной деятельности при длительных физических нагрузках считается аэробный гликолиз [19; 29]. При этом ключевым моментом, лимитирующим физическую работоспособность, является скорость утилизации молочной ки-

слоты и накопления избыточного количества ионов водорода и кальция, приводящих к повреждению митохондриальной мембраны в условиях окислительного стресса [1; 27]. Сходные механизмы имеют значение и в развитии стрессорной кардиомиопатии [2].

На определенном этапе длительных нагрузок роль основного поставщика энергии берет на себя β -окисление свободных жирных кислот, которое поддерживается достаточным уровнем в крови свободного карнитина, но по мере его убывания эффективность аэробного окисления прогрессивно снижается. Следовательно, с теоретических позиций, использование экзогенного карнитина позволяет уменьшить долю анаэробного лактатного энергообразования и увеличить вклад более эффективной аэробной энергопродукции, повышая активность дыхательной цепи и работоспособность в условиях интенсивных физических нагрузок [23]. Учитывая особенности энергоснабжения миокар-

да, этот механизм представляется особенно актуальным в плане профилактики и коррекции стресс-опосредованных кардиальных изменений.

Актуальность использования препаратов карнитина в детской спортивной практике может быть продиктована и возрастными особенностями. В связи с ограничением эндогенных запасов карнитина и высокой потребностью в нем при стрессах, физических и эмоциональных перегрузках у детей очень быстро развивается вторичная карнитиновая недостаточность [6; 8]. Кроме того, для детей и подростков характерен более низкий уровень лактатной работоспособности, а имеющееся несовершенство буферной системы способно привести к более раннему повреждению клеточных мембран, способствуя уменьшению митохондриального пула.

Нельзя не упомянуть о взаимосвязи уровня работоспособности и негативных изменений в системе иммунитета у спортсменов [10; 27]. Литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы. Так, Р.С. Суздальским и соавт. (1998) и N.P. West и соавт. (2008) показано, что физическая нагрузка умеренной интенсивности может стимулировать иммунный ответ [15; 30]. Другие исследователи, рассматривая интенсивные и длительные спортивные нагрузки как мощный стрессовый фактор, отмечают развитие негативных изменений в системе иммунитета атлетов (в виде гипоиммуноглобулинемии, Т-лимфо- и нейтропении с вторичной активацией В-системы и развитием аутоиммунизации, дисбаланса в системе цитокинов) и считают, что именно эти нарушения наряду с нервно-психическими и гуморальными сдвигами составляют основу синдрома перетренированности [3; 10; 13; 14; 24; 27].

Однако имеющиеся знания позволяют утверждать наличие обратного влияния ряда иммунологических параметров на уровень физической работоспособности [14] и состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) атлетов [17; 26]. Имеется тесная взаимосвязь иммунного статуса и характера энергообеспечения мышечной деятельности атлетов, которая определяется целым рядом условий: генетическими особенностями, характером и

сезонностью нагрузок [12]. Экспериментальными и клиническими исследованиями подтверждена корреляция между наличием и выраженностью аутоиммунных реакций и морфологической картиной повреждения миокарда у спортсменов [7; 18]. Большое значение придается и роли цитокинов, особенно ФНО- α , в развитии миокардиальной дисфункции [26].

Цель исследования. Изучить влияние L-карнитина на уровень физической работоспособности и состояние системы иммунитета юных атлетов.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» с одобрения Локального этического комитета при Мордовском госуниверситете проведено клиническое исследование эффективности L-карнитина (препарат «Элькар» ООО «ПикФарма») у 20 спортсменов (16 девочек и 4 мальчика) 11–15 лет, занимающихся спортивной гимнастикой не менее 3–5 лет с интенсивностью тренировок не менее 8–9 ч в нед. с признаками стрессорной кардиомиопатии (СКМП) [2; 13]

Обследование включало физикальный осмотр, стандартную электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, велоэргометрию (ВЭМ), биоимпедансометрию («Медасс АВС-01»), общеклинические лабораторные исследования, определение уровня лактата, тропонина I, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кардиоспецифического изофермента креатинфосфокиназы (КФК-МВ). «Элькар» назначали в дозе 75 мг/кг/сут (не более 3 г) внутрь в 2 приема в течение 1,5 месяцев.

Результаты и обсуждение. Исходно различные ЭКГ-нарушения, расстройства ритма сердца и проводимости (в виде брадикардии ниже 5-го центиля для соответствующего пола и возраста, атриовентрикулярной (АВ) блокады II степени, желудочковой экстрасистолии, нарушений) имели место у 40 % атлетов. Вегетативные расстройства в виде гиперваготонии с асимпатикотонической или гиперсимпатикотонической реактивностью отмечались у 30 % спортсменов, а у 15 % обследованных отмечалось преобладание симпатического тонуса в покое. Нарушения ге-

модинамики в виде стойкой артериальной гипертензии, снижения сократительной способности миокарда, дилатации полости сердца, признаков диастолической дисфункции и увеличения массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) выше 95-го центиля выявлены у 30 % детей-спортсменов. Повышенные уровни ЛДГ, КФК-МВ, тропонина, свидетельствующие о повреждении миокарда, определялись в 55 % случаев. Снижение толерантности и/или патологическая реакция на дозированную физическую нагрузку (избыточный прирост АД, расстройств реполяризации, нарушения ритма и проводимости) регистрировались у 35 % спортсменов. Комбинация признаков патологического ремоделирования ССС была зафиксирована почти у половины атлетов.

По данным стандартной ЭКГ, у юных спортсменов со СКМП назначение «Элькара» приводило к полному купированию потенциально опасных ЭКГ-нарушений: синусовой

брадикардии ниже 5-го центиля для соответствующего пола и возраста, АВ-блокады II степени II типа и расстройств реполяризации (инверсии зубца Т более чем в 2-х последовательных отведениях или депрессии сегмента ST). Прием «Элькара» способствовал также уменьшению представленности «доброкачественных» изменений в виде синусовой брадиаритмии с частотой сердечных сокращений в пределах 5–10-го центиля, пауз ритма порядка 2–2,5 с, эпизодов сино-атриальной блокады II степени, АВ-блокады I степени и АВ-диссоциации (по результатам суточного мониторингирования).

Результаты ЭхоКГ свидетельствовали о сокращении под влиянием препарата размеров ЛЖ сердца и увеличении его фракции выброса (на 2,6–4,7 %, $p < 0,05$). При этом у всех детей, имевших дилатацию полости ЛЖ с нарушением его систолической или диастолической функции, произошла нормализация данных показателей (табл. 1).

Таблица 1

Динамика некоторых показателей ЭхоКГ у юных спортсменов

Показатель	Исходно	На фоне «Элькара»
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	53,6±6,48	49,2±5,73
Фракция выброса левого желудочка, %	59,3±6,59	63,3±5,24*
Отношение скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А)	1,6±0,83	1,5±0,61

Примечание. * – отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$.

Кроме того, на фоне использования «Элькара» у юных спортсменов отмечалось уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ (с $39,6 \pm 3,9$ до $35,9 \pm 3,1$ г/м^{2,7}, $p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают мнение отечественных и зарубежных исследователей о благоприятном влиянии L-карнитина на функцию ЛЖ у пациентов с различной сердечной патологией [8; 28]. Установлено также значительное (на 45–75 % от исходного уровня, $p < 0,05$) снижение уровня биохимических маркеров повреждения миокарда (МВ-фракции КФК, тропонина I, ЛДГ) в ходе приема «Элькара». В целом значительное уменьшение признаков СКМП отмечалось у 65 %, а умеренное – у 35 % обследуемых атлетов.

Прием «Элькара» способствовал также увеличению в среднем на 4,7 % уровня гемоглобина, который достиг среднегруппового значения $128,4 \pm 12,5$ г/л. По данным биоимпедансометрии, на фоне лечения «Элькаром» регистрировалось сокращение доли жировой ткани в среднем на 3,7 % ($p < 0,05$) и увеличение мышечной массы на 2,6 % ($p < 0,05$). Эти результаты можно объяснить усиленным метаболизмом жиров за счет активации аэробной энергопродукции. Данный факт подтверждают и результаты оценки уровня лактата на фоне выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой, указывающие на снижение этого метаболита на 2,3 % ($p < 0,05$) после курсового приема «Элькара». Интер-

претирруя полученные данные, можно говорить об уменьшении доли анаэробного лактатного энергообразования и увеличении вклада более эффективной аэробной энергопродукции на фоне приема препарата.

Этот факт подтверждается и общими результатами ВЭМ-пробы. При динамическом наблюдении установлено, что обследуемые атлеты достигали субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) за более дли-

тельный временной интервал (на 14,6 %), выполняя при этом более высокий объем работы. Продолжительность проведения пробы и меньший прирост ЧСС и артериального давления в ходе пробы приводили к повышению значений показателя физической работоспособности PWC170 (в среднем на 4,6 %, $p < 0,05$), а также уровня максимального потребления кислорода (на 5,8 %, $p < 0,05$) (рис. 1).

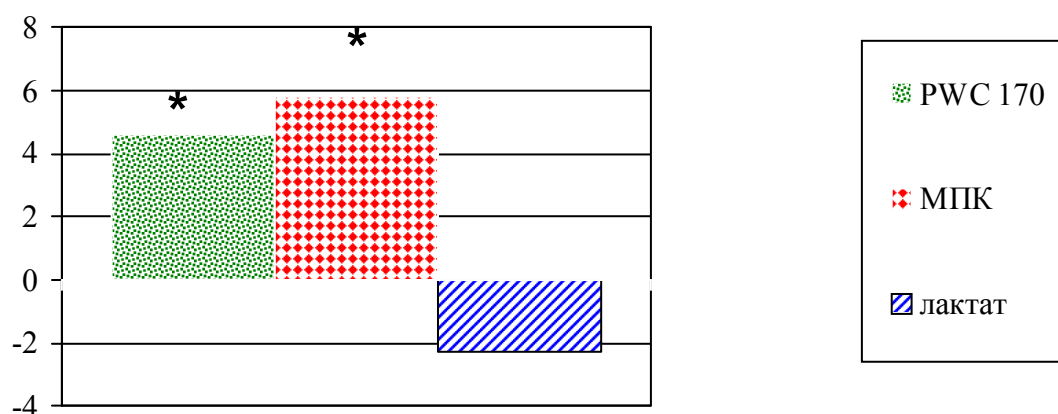


Рис. 1. Динамика уровня PWC170, МПК и уровня лактата у спортсменов на фоне приема «Элькара» (в %)

Примечание. * – отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$.

Данный факт еще раз подтверждает мнение о способности L-карнитина, повышая активность дыхательной цепи митохондрий, стимулировать мышечную деятельность в условиях интенсивных нагрузок. Отрадным является то, что динамическое нагрузочное тестирование ни в одном случае не сопровождалось возникновением нарушений ритма и проводимости, изменений сегмента ST, а также гипертензивной реакцией [25]. Однако увеличение физической работоспособности атлетов реализовалось не только за счет оптимизации энергообеспечения. На результатах пробы, очевидно, благоприятно сказались и изменение параметров гемодинамики, и оптимизация электрофизиологических свойств миокарда, и увеличение уровня гемоглобина, и, вероятно, другие механизмы.

Так, исходно у более чем половины атлетов (65 %) произошли изменения в тех или иных звеньях врожденного и адаптивного иммунитета. У 22,5 % спортсменов имела место депрессия пула нейтрофильных грануло-

цитов, а у 37,5 % – дисфункция фагоцитарной реакции в виде снижения поглотительной способности и повышения метаболической активности нейтрофилов с накоплением реакционно-способных метаболитов кислорода, избыток которых может оказывать повреждающее действие на органы и ткани человека, в том числе на миокард. У большинства атлетов имела место гипоиmuноглобулинемия с преимущественным снижением IgA. Данные сдвиги клинически проявлялись частой (более 5 раз в год) респираторной заболеваемостью у 45 % спортсменов. Уровень γ -интерферона (ИНФ) у детей-спортсменов был снижен в 2,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми сверстниками, а у 10 % обследуемых детей он не был обнаружен, что также обуславливало более высокую вирусную заболеваемость атлетов.

После приема «Элькара» у 45 % спортсменов наблюдалось повышение уровня лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов до нормальных значений, а также вос-

становление поглотительной способности и увеличение числа активных нейтрофилов (рис. 2). Средний уровень γ -ИНФ после приема «Элькара» соответствовал норме, и лишь у 5 % спортсменов он оставался сниженным. Назначение «Элькара» не оказало

заметного влияния на состояние гуморального иммунитета, но в целом при его приеме отмечалось уменьшение степени иммунных расстройств (по А.М. Земскову, В.М. Земскову [4]) у 7 из 13 детей, имевших исходные нарушения.

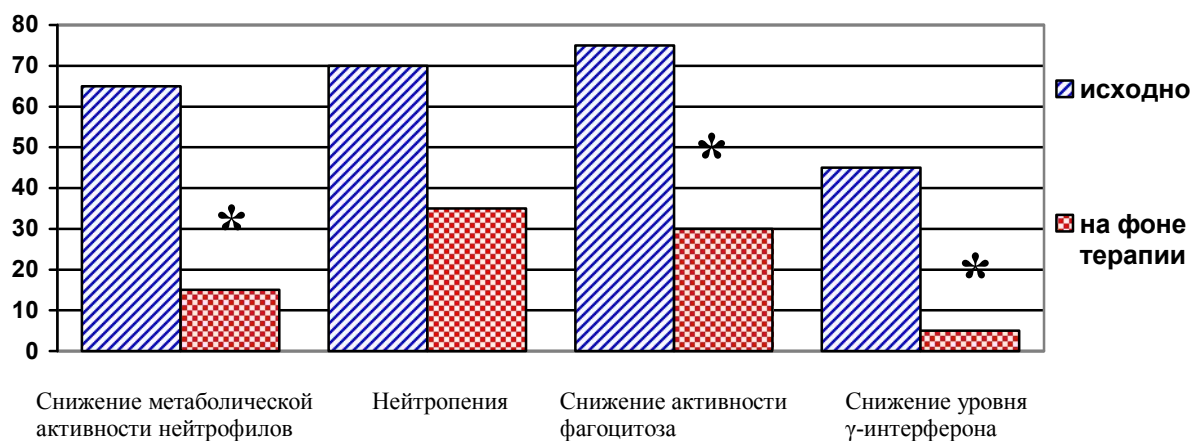


Рис. 2. Динамика некоторых показателей иммунитета у детей-спортсменов на фоне приема «Элькара» (в %)

Примечание. * – отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$.

Положительные сдвиги иммунитета у обследованных спортсменов сопровождались уменьшением числа эпизодов ОРВИ, уменьшением длительности пропуска тренировок по причине болезни, сокращением эпизодов назначения антибактериальной терапии, а также уменьшением выраженности признаков стрессорной кардиомиопатии. Эти эффекты хорошо согласуются с данными зарубежных авторов о способности L-карнитина препятствовать развитию вторичного иммунодефицита путем повышения активности мононуклеаров и защиты лимфоцитов от окислительного стресса, очевидно, благодаря улучшению клеточной энергетики [20; 21].

Таким образом, L-карнитин, корригируя проявления вторичной митохондриальной дисфункции у спортсменов, оказывал комплексное действие на различные показатели здоровья. Препарат уменьшал клинико-лабораторные показатели стрессорной кардиомиопатии, улучшал показатели врожденного иммунитета, уменьшая время пропусков спортивных занятий по причине респираторных инфекций, а также повышал физическую работоспособность атлетов. В основе выше-

указанных эффектов «Элькара» лежит его универсальное энерготропное действие.

Выводы

1. На фоне приема «Элькара» у детей-спортсменов отмечались значительное уменьшение ЭКГ-признаков стрессорной кардиомиопатии, нормализация параметров гемодинамики и регресс патологической гипертрофии миокарда левого желудочка с восстановлением его систолической и диастолической функций.

2. Курсовое назначение «Элькара» восстанавливало уровень γ -интерферона, содержание нейтрофилов и их метаболическую активность, препятствуя развитию вторичного иммунодефицита у детей-спортсменов.

3. Использование «Элькара» способствовало улучшению адаптации юных атлетов к физической нагрузке.

1. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме / Ю.А. Васюк и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №1. – С. 41–47.

2. Гаврилова, Е.А. Спортивное сердце: стрессорная кардиопатия / Е.А. Гаврилова. – М. : Советский спорт, 2007. – 200 с.

3. Гаврилова, Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов / Е.А. Гаврилова. – М. : Советский спорт, 2009. – 192 с.
4. Земсков, А.М. Справочник оперативной информации по клинической иммунологии и аллергологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков. – Воронеж, 1993. – 56 с.
5. Изучение особенностей процессов свободно-радикального окисления крови у людей, адаптированных к различным видам физической деятельности / С.А. Шастун и др. // Теория и практика физ. культуры. – 2006. – №1. – С. 28–35.
6. Копелевич, В.М. Чудо Карнитина / В.М. Копелевич. – М. : Генезис, 2003. – 80 с.
7. Левин, М.Я. Иммунологический ответ миокарда у спортсменов / М.Я. Левин, В.А. Таймазов, В.С. Василенко // Материалы Второго международного конгр. «Спорт и здоровье». – СПб., 2005. – С. 143.
8. Леонтьева, И.В. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции / И.В. Леонтьева, В.С. Сухоруков // Вестн. педиатрии, фармакологии и нутрициологии. – 2006. – №3 (2). – С. 52–61.
9. Мясинченко, Е.Б. Развитие локальной мышечной выносливости в циклических видах спорта / Е.Б. Мясинченко, В.Н. Селуянов. – М. : ТВТ Дивизион, 2005. – 338 с.
10. Першин, Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость / Б.Б. Першин. – М., 1994. – 190 с.
11. Розенфельд, А.С. Стресс и некоторые проблемы адаптационных перестроек при спортивных нагрузках / А.С. Розенфельд, Е.И. Маевский // Теория и практика ФК. Науч.-теоретический журн. – 2004. – №4. – С. 31–38.
12. Сашенков, С.Л. Взаимосвязь показателей фагоцитоза у спортсменов с анаэробным и аэробным энергообеспечением мышечной деятельности / С.Л. Сашенков, В.А. Колупаев, И.И. Долгушин // Российский иммунологический журн. – 2008. – Т. 2 (11), №2–3. – С. 184.
13. Сердце и спорт у детей и подростков. Проблемы взаимодействия / под ред. Е.А. Дегтяревой. – М., 2011. – С. 199–213.
14. Состояние клеточных и гуморальных факторов иммунитета лыжников-гонщиков на различных этапах тренировочного цикла / Н.А. Фомин и др. // Теория и практика физ. культуры. – 1997. – №9. – С. 21–24.
15. Суздальницкий, Р.С. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека / Р.С. Суздальницкий, В.А. Левандо // Теория и практика физ. культуры. – 1998. – №10. – С. 43–46.
16. Таймазов, В.А. Спорт и иммунитет / В.А. Таймазов, В.Н. Цыган, Е.Г. Мокеева. – СПб. : Олимп, 2003. – 200 с.
17. Танцырева, И.В. Роль факторов гуморального и клеточного иммунитета в электрическом ремоделировании миокарда / И.В. Танцырева, Э.Г. Волкова, Л.Н. Мовчан // Журн. АДАИР. – 2007. – №11. – Прил. 2. – С. 95.
18. Терехова-Уварова, Н.А. Аутоаллергические процессы при экспериментальном поражении миокарда / Н.А. Терехова-Уварова // Проблемы аллергологии. – М., 1971. – С. 75–76.
19. Чеснокова, Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – №7. – С. 32–40.
20. Gleeson, M. Exercise, nutrition and immune function / M. Gleeson, D.C. Nieman, B.K. Pederson // J. Sports Sci. – 2004. – №22. – P. 115–125.
21. High dose L-carnitine improves immunologic and metabolic parameters in AIDS patients / C. De Simone et al. // Immunopharmacol., Immunotoxicol. – 1993. – №15. – P. 1–7.
22. Impairment of maximal aerobic power with moderate hypoxia in endurance athletes: do skeletal muscle mitochondria play a role? / E. Ponsot et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298. – P. R558–R566.
23. Karlic, H. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? / H. Karlic, A. Lohninger // Nutrition. – 2004. – Jul.-Aug. – №20 (7–8). – С. 709–715.
24. Mochida, N. The main neutrophil and neutrophil-related functions may compensate for each other following exercise: a finding from training in university judoists / N. Mochida, T. Umeda, Y. Yamamoto // Luminescence. – 2007. – Vol. 22. – №1. – P. 20–28.
25. Prolonged oral L-carnitine substitution increases bicycle ergometer performance in patients with severe, ischemically induced cardiac insufficiency / H. Loster et al. // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 1999. – №13. – С. 537–546.
26. Role of auto immune mechanism in pathogenesis of dilated cardiomyopathy: an immunohistochemical study of biopsy material / Y. Kajihara et al. // J. Moll. Cell. Cardiol. – 1998. – Vol. 90. – P. 26–34.
27. Sari-Sarraf, V. Salivary IgA response to intermittent and continuous exercise / V. Sari-Sarraf, T. Reilly, D. Doran // Int. J. Sports. Med. – 2006. – Vol. 27. – №1. – P. 849–855.
28. Susan, C.W. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine / C.W. Susan // Am. Heart J. – 2000. – №2. – P. 563–569.
29. Ultraendurance exercise increases the production of reactive oxygen species in isolated mitochondria from human skeletal muscle / K. Sahlin et al. // J. Appl. Physiol. – 2010. – Vol. 108. – P. 780–787.
30. West, N.P. The effect of exercise on innate mucosal immunity / N.P. West, D.B. Pyne, J.M. Kyd // Br. J. Sports. Med. – 2008. – №5. – P. 22–28.

THE NEW ASPECTS OF L-CARNITINE USE IN SPORTS PRACTICE

S.A. Ivyanskiy¹, O.M. Soldatov², N.V. Shchyokina², N.S. Teplova¹,
L.A. Balykova¹

¹The Mordovia N.P. Ogaryov State University,

²Children's Republican Clinical Hospital, Saransk

The role of secondary mitochondrial dysfunction during injury development in both the skeletal muscles and the «working» myocardium in athletes is under discussion in the study, along with the mutual effects of the immune shifts and the physical working capacity in stressful conditions and physical overstrain. The results of stress-mediated changes in cardiovascular system and the immune disorders in athletes are presented. Correction was performed by «Elcar» (30 % L-carnitine solution) supplement in 20 children-athletes. «Elcar» was noted to contribute to significant (65 %) or moderate (35 %) reduction in the signs of myocardial disorders. It was also seen to correct dysfunction of the innate immunity and to increase physical working capacity.

Keywords: stress-induced cardiomyopathy, children-athletes, mitochondria, immune system, L-carnitine.

УДК 612.821+612.014+612.43

СЕЗОННЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

В.П. Рожков, С.С. Бекшаев, С.И. Сороко

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Исследовали гемодинамику и электрическую активность мозга у школьников-северян 7–17 лет в осенний и весенний сезоны, отличающиеся контрастными изменениями светового и температурного режимов. Сезонные влияния на гемодинамику мозга проявились изменениями скорости кровотока, тонуса мозговых сосудов, а также вазомоторной реактивности. Изменения ЭЭГ в весенний период характеризовались топически-избирательным увеличением спектральной мощности тета-, альфа- и бета-частот в лобных и височных областях, а также генерализованным снижением мощности дельта-частот, отражающими повышение активности лимбико-ретикулярного комплекса и тонуса активирующей системы ствола мозга. Методом электромагнитной томографии низкого разрешения показана активация лимбической области, характеризующая повышенные нагрузки на регуляторные механизмы мозга в весенний период.

Ключевые слова: адаптация, мозговое кровообращение, ЭЭГ, сезоны, развитие, дети, Север.

Введение. Жесткий климат Севера с его коротким летом и длинным осенне-зимним периодом с низкими температурами, более выраженными колебаниями гелиогеофизических факторов, неустойчивостью атмосферных процессов, повышенным фоном космической радиации оказывает неблагоприятное влияние на человека [2; 4]. Воздействие целого ряда наиболее значимых факторов Севера не является постоянным. Особую роль играют контрастные изменения в течение года светового и температурного режимов. В течение года организм проходит естественные циклы сезонной акклиматизации к холодному и теплему периоду [6].

Сезонные перестройки у жителей Севера обнаруживаются на уровне метаболических процессов и, так или иначе, затрагивают все системы организма [2]. Известны цирканнуальные ритмы нейроэндокринных функций [8; 20]. Яркие проявления сезонной зависимости выявляются в функционировании кардиореспираторной системы [6].

Адаптивные реакции к контрастным сезонным изменениям природных факторов связаны с механизмами регуляции различных звеньев системы кровообращения. Изменения

показателей сердечно-сосудистой системы служат маркером характера адаптационных процессов в организме и одними из первых сигнализируют о состояниях напряжения, истощения и патологии [12].

Менее изучены особенности гемодинамики мозга и ее перестройки в связи с сезонными изменениями природных факторов. По данным реоэнцефалографических исследований, к зимнему сезону наблюдается нарастание негативных тенденций в системе кровоснабжения мозга в виде снижения тонуса сосудов. В весенне-летний период отмечено повышение сосудистого сопротивления, уменьшение скоростных показателей кровенаполнения, что указывает на снижение эффективности мозгового кровотока [18]. Допплерографические исследования показали, что у детей-северян обнаруживаются нарушения регуляции тонуса мозговых сосудов, проявляющиеся в виде билатеральной асимметрии линейных скоростей кровотока [13].

Регуляторные механизмы обеспечивают адекватность кровоснабжения мозга при поддержании его функциональной активности. Пластичность центральных механизмов регуляции является одним из важнейших свойств,

определяющих приспособляемость организма в измененных условиях существования [10; 15]. Действие специфического комплекса раздражителей вызывает функциональную перестройку активности коры больших полушарий и подкорковых центров. Показано, что среди коренного населения Сибирского Севера значительно больший процент лиц с правополушарным и симметричным типом латерализации сенсомоторных функций, что связывается с проявлением генетически закрепленных адаптаций [1].

Воздействие неблагоприятных экологических и социально-бытовых условий оказывает более выраженное влияние на функционально менее зрелые, чем у взрослого, физиологические системы растущего организма, что может приводить к более раннему истощению физиологических резервов и торможению возрастного развития у детей [20]. Важное теоретическое и практическое значение имеют исследования особенностей морфофункционального развития мозга детей в условиях адаптации к природно-климатическим условиям Севера.

Цель исследования. Изучение у детей и подростков-северян особенностей формирования биоэлектрической активности мозга в их взаимосвязи с сезонными перестройками церебральной гемодинамики.

Материалы и методы. В Архангельской обл. (Коношский район, 61° с.ш., 41° в.д.) обследованы 27 мальчиков и 30 девочек от 7 до 17 лет – учащиеся сельской школы. Исследования проведены на одном и том же контингенте учащихся в конце октября и начале апреля – в переходные периоды от осени к зиме и от зимы к весне с контрастными изменениями температурного и светового режима.

Ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов мозга проведено на аппарате «Сономед 300/П» («Спектрмед», Россия). Интракраниально датчиком 2 МГц исследовали по стандартной методике [22] средние мозговые артерии (СМА), передние мозговые артерии (ПМА), задние мозговые артерии (ЗМА), основную артерию (ОА). Идентификацию артерий осуществляли исходя из зоны, глубины и угла локации, направления потока, результатов компрессионной пробы [22].

По спектрам доплеровского сдвига частот определяли линейные скорости кровотока (ЛСК). Анализировали систолическую и среднюю ЛСК, а также индекс резистивности RI. Показатель межполушарной асимметрии кровотока (K_{ac}) вычисляли по формуле:

$$K_{ac}=100 \% \times (V_1 - V_2)/V_1,$$

где V_1 – большая, V_2 – меньшая средняя ЛСК в одноименных сосудах.

Оценку метаболической регуляции мозгового кровотока (в бассейнах СМА) проводили с помощью проб, вызывающих изменения концентрации газов крови. Рассчитывали коэффициент реактивности (КР) на гипоксическую нагрузку:

$$KР_{(-)}=1 - V_{(-)}/V_0,$$

где $V_{(-)}$ – средняя ЛСК в СМА на 25–35-й секундах гипервентиляции, V_0 – ЛСК в исходном состоянии.

Дилятаторную реактивность церебральных сосудов оценивали с помощью пробы с максимальной произвольной задержкой дыхания. Рассчитывали коэффициент реактивности на гипоксически-гиперкапническую нагрузку:

$$KР_{(+)}=V_{(+)} / V_0,$$

где $V_{(+)}$ – диастолическая ЛСК в СМА на максимуме задержки дыхания, V_0 – ЛСК в исходном состоянии. Для обобщенной оценки реактивности рассчитывали индекс вазомоторной реактивности (ИБМР):

$$ИБМР=100 \% \times (V_{(+)} - V_{(-)})/V_0.$$

ЭЭГ регистрировали на компьютерном электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА 21/26 «Энцефалан-131-03» (НПКФ «Медиком» МТД, Россия) в 21 отведении по схеме «10–20». Использовали отведения с объединенным референтным электродом на мочках ушей. Запись ЭЭГ производили в положении сидя. Исследование проводили по стандартной клинической программе. Представленные результаты характеризуют состояние

спокойного бодрствования с закрытыми глазами.

При компьютерном анализе ЭЭГ использованы стандартный спектральный анализ, оригинальные методы изучения динамической структуры взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ. Предварительно применяли цифровую фильтрацию, ограничивая ЭЭГ полосой от 1,7 до 30 Гц, а также исключали фрагменты ЭЭГ, содержащие артефакты. Спектры мощности вычислялись на эпохах анализа 2 с при 50 % перекрытии эпох. Анализировали параметры спектров в 5 частотных диапазонах: дельта (1,7–3,5 Гц), тета (3,5–7,0 Гц), альфа-1 (7,0–12,5 Гц), альфа-2 (7,0–12,5 Гц), бета (12,5–30,0 Гц). С целью нормализации распределений для спектров мощности использовали логарифмическое преобразование $y = \log(x)$.

Временную организацию волновой структуры ЭЭГ, отражающую характер межцентральных взаимоотношений, оценивали по взаимодействию компонентов ЭЭГ. Метод основан на анализе матриц переходных вероятностей между волнами ЭЭГ различных диапазонов частот [15]. По матрице вероятностей переходов строили вероятностный ориентированный граф, вершинам которого соответствуют ритмы ЭЭГ (бета, тета, альфа, дельта), ребрам графа – вероятности переходов. Для описания вероятностных ориентированных графов использованы понятия теории потоков в сетях. Некоторая вершина в графе является источником, стоком или сохраняющей поток, если разность между суммой выходящих из нее и входящих в нее вероятностей будет положительной, отрицательной или нулевой соответственно. Численно величину потоков (Π) рассчитывали по матрице вероятностей переходов. Если $\Pi_i < 0$, то частотный компонент ЭЭГ с номером i называется «стоком» и участвует в формировании устойчивого «функционального ядра» ЭЭГ [15]. Если $\Pi_i > 0$, то частотный компонент ЭЭГ с номером i называется «источником». Переход Π_i через нулевое значение является критическим моментом в перестройке паттерна ЭЭГ.

Статистическая обработка. С целью изучения возрастной динамики показателей

каждый школьник был определен в одну из трех возрастных групп: младшую – от 7 до 10,9 лет, среднюю – от 11 до 13,9 лет, старшую – от 14 до 17,9 лет. Использовали трехфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с целью изучения влияния факторов Сезон (осень, весна), Пол (мальчики, девочки), Возраст (младшая, средняя, старшая группы) на показатели мозгового кровотока и ЭЭГ. Для сравнения средних применяли t-критерий Стьюдента, нулевая гипотеза отклонялась при вероятности ошибки $p < 0,05$. В тексте приведены значения средних со стандартными отклонениями ($m \pm s.d.$). Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ Statistica-6 for Windows.

Результаты и обсуждение. Климат Коношского района Архангельской обл. характеризуется как умеренно континентальный со среднегодовой температурой воздуха $+1,1^\circ\text{C}$. По материалам районирования Севера России, Коношский район относится к зоне дискомфорта для человека.

Метеорологические условия в период проведения исследований (по данным сайта <http://meteo.infospace.ru>) характеризовались следующими показателями. За 9-дневный период в октябре среднесуточная температура варьировала от $+1,4^\circ\text{C}$ до $+7,1^\circ\text{C}$, атмосферное давление (приведенное к уровню моря) – от 766 до 748 мм рт. ст., относительная влажность – от 84 до 95 %. За 12-дневный период наблюдений в апреле среднесуточная температура варьировала от $-5,6^\circ\text{C}$ до $+6,7^\circ\text{C}$, атмосферное давление – от 757 до 773 мм рт. ст., относительная влажность – от 44 до 71%. Таким образом, осенний сезон наблюдений отличался от весеннего сниженным фоном атмосферного давления, повышенной влажностью и облачностью, меньшим среднесуточным разбросом температур.

Сравнительная оценка артериального мозгового кровотока у детей-северян в осенне-зимний и зимне-весенний периоды. Оценку влияния фактора Сезон производили с учетом зависимости показателей кровотока от возраста и возможных различий в величине этих показателей у девочек и мальчиков. Трехфакторный дисперсионный анализ выявил значимое влияние фактора Возраст на

систолическую и среднюю ЛСК по всем исследуемым артериям (табл. 1).

Фактор Пол не оказывал значимого влияния на ЛСК по ПМА, ЗМА и основной артерии. Однако в СМА скоростные показа-

тели кровотока у девочек в среднем были значимо выше, чем у мальчиков. Фактор Сезон оказывался значимым для показателя RI по СМА и ЗМА, а также влиял на ЛСК по ПМА.

Таблица 1

Влияние факторов Сезон, Возраст, Пол на линейные скорости кровотока в артериях основания мозга у школьников Архангельской области

Артерии	Фактор		
	Сезон	Возраст	Пол
Среднемозговые	1,5	11,5***	10,6**
Переднемозговые	4,5*	3,4*	0,3
Заднемозговые	0,6	4,0*	1,0
Основная	0,3	5,2**	0,7

Примечание. В ячейках таблицы даны значения фактора F. Для парных артерий (СМА, ПМА, ЗМА) представлены данные дисперсионного анализа с повторными измерениями. Уровень значимости: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Возрастная динамика изменения ЛСК имеет сезонные особенности, хотя по данным дисперсионного анализа влияние фактора Сезон могло не достигать уровня значимости. Так, коэффициент корреляции (КК) между средней ЛСК по СМА и возрастом школьника значим в сезоне Осень (КК = $-0,51$), тогда как в сезоне Весна значимо не отличался от нуля (КК = $-0,27$). Для ПМА, ЗМА и ОА снижение средней ЛСК с возрастом больше выражено у школьников-мальчиков, чем у девочек. Значимые КК между ЛСК и возрастом выявлены только у мальчиков: для ПМА в сезоне Весна (КК = $-0,35$), для ЗМА в сезоне Осень (КК = $-0,39$), для ОА как в сезоне Осень (КК = $-0,53$), так и в сезоне Весна (КК = $-0,46$).

Статистические оценки ЛСК приведены по данным дисперсионного анализа с включением процедуры апостериорных сравнений, которая, в частности, служила основанием для объединения оценок по возрастным группам, где эти показатели значимо не различались между собой.

Средние ЛСК по СМА в младшей группе были $93,1 \pm 13,1$ см/с у мальчиков и $98,2 \pm 13,5$ см/с у девочек, в объединенной средней и старшей группе составили $76,8 \pm 13,4$ см/с у мальчиков и $85,1 \pm 11,4$ см/с у девочек.

Средние ЛСК в ПМА в младшей группе различались по сезонам: были меньше в сезоне Осень ($67,4 \pm 10,9$ см/с), чем в сезоне Весна ($71,5 \pm 9,2$ см/с). Средние ЛСК в ПМА в средней и старшей группах значимо не различались по сезонам и составили $63,6 \pm 9,7$ см/с. Средние ЛСК по ЗМА у школьников младшей группы составили $56,3 \pm 7,5$ см/с, у школьников средней и старшей групп – $53,8 \pm 7,6$ см/с. При этом средняя ЛСК по ЗМА у школьников младшей группы была значимо больше, чем в средней и старшей, только в сезоне Осень.

Известно, что линейные и объемные скорости кровотока возрастают в первые годы жизни ребенка, достигая максимальных величин в 6–7-летнем возрасте, после чего градуально снижаются к 16–17 годам, выходя на плато [19; 23]. Мы также наблюдали снижение ЛСК: относительно более быстрое у школьников от младшей к средней возрастной группе, чем от средней к старшей группе. Скоростные показатели кровотока в СМА в младшей и старшей группах, по ПМА, ЗМА и ОА в младшей группе соответствовали нормативным данным [14; 23]. В старших группах ЛСК в ПМА, ЗМА и ОА в среднем на 7–9 см/с превышали норматив.

В старшей группе у девочек ЛСК в магистральных сосудах мозга были выше, чем у

мальчиков (значимо – для СМА), по-видимому, в связи с особенностями гормонального профиля, обусловленными завершением процесса полового созревания. Дифференцированные по полу нормативы ЛСК отсутствуют в большинстве руководств по доплерографии [14; 19; 23], однако имеются сведения о более высоких у женщин, чем у мужчин, ЛСК по СМА и ОА как во взрослом, так и в подростковом [9] возрасте.

Диагностически важным показателем является асимметрия средней ЛСК в артериях левой и правой стороны. В среднем асимметрия ЛСК по СМА составила 7,6 %. В 19 (12 %) случаях асимметрия ЛСК по СМА превышала 15 %, у 4 школьников – 20 %. По ПМА средняя асимметрия ЛСК составила 11,7 %. В 26 (14 %) случаях асимметрия ЛСК по ПМА превышала 20 %, в 8 случаях – 30 %. Не обнаружено влияния факторов Сезон, Пол, Возраст на величину асимметрии ЛСК в СМА и ПМА.

В среднем асимметрия ЛСК по ЗМА составила 9,9 %. В 19 (12 %) случаях асимметрия ЛСК по ЗМА превышала 20 %, в 9 случаях – 25 %. При этом асимметрия ЛСК по ЗМА выявлена у 15 % школьников в сезоне Осень и только у 4 % – в сезоне Весна (различия по частоте $p < 0,05$).

В клинической практике [19] в качестве значимой отмечают асимметрию ЛСК, превышающую 15 % для СМА и 30 % – для ПМА и ЗМА. При этом наблюдения [14] показывают, что даже у здоровых детей различного возраста асимметрия ЛСК по СМА и ЗМА обычно не превышает 10 %. Таким образом, у школьников-северян средние величины асимметрии ЛСК превышали значения, которые были получены на выборках из популяций детей, проживающих в более комфортных условиях, а у 13–29 % (в зависимости от выбранного критерия) детей асимметрия ЛСК хотя бы в одной паре артерий мозга превышала норматив. Мы полагаем, что более высокие показатели асимметрии ЛСК у детей-северян являются результатом негативных влияний экологических условий Севера (в сочетании с социально-бытовыми факторами) и обусловлены повышенной нагрузкой на механизмы регуляции тонуса артерий.

Индекс резистивности (RI) был предложен для косвенной оценки циркуляторного сопротивления сосудистого русла. По данным дисперсионного анализа, обнаружено влияние фактора Возраст на показатель RI для ПМА ($F=4,2$; $p < 0,02$) и ЗМА ($F=4,3$; $p < 0,02$), а также фактора Сезон – для СМА ($F=10,8$; $p < 0,002$) и ЗМА ($F=6,0$; $p < 0,02$).

Величины RI для СМА и ЗМА в сезоне Осень (СМА, $0,54 \pm 0,05$; ЗМА, $0,49 \pm 0,05$) были больше, чем в сезоне Весна, главным образом за счет сезонной разницы у школьников младшей и средней группы.

Циркуляторное сопротивление сосудистого русла зависит от тонуса резистивных сосудов и внутричерепного давления. При этом на величину показателя RI оказывают влияние и такие факторы, как ЧСС, амплитуда артериального давления, эластичность сосудов и вязкость крови [22]. Это не дает возможности однозначно интерпретировать динамику RI. В сопоставлении с данными РЭГ исследования [13] более низким значениям RI соответствовали более высокие значения дикротического индекса, что характеризует более высокий тонус артерий мелкого калибра и артериол [21]. Если это так, то в весеннем исследовании у учащихся тонус сосудов резистивного типа был сравнительно выше, чем в осеннем.

Изменения средних ЛСК по СМА под влиянием дыхательных нагрузок измеряли у школьников всех трех возрастных групп. Обнаружено влияние фактора Сезон на показатели реактивности (КР) на гипокapническую ($F=4,3$; $p < 0,04$), гипоксически-гиперкапническую ($F=11,2$; $p < 0,001$) нагрузку и суммарную оценку – ИВМР ($F=18,1$; $p < 0,001$). Фактор Возраст оказывал влияние только на величину КР на гипокapническую нагрузку ($F=6,8$; $p < 0,002$). Величина ИВМР у мальчиков была выше, чем у девочек ($F=4,6$; $p < 0,04$).

КР на гипокapническую нагрузку у обследованных школьников варьировал от 0,25 до 0,61. В сезоне Весна КР на гипокapническую нагрузку значимо не различался у школьников трех возрастных групп. В сезоне Осень величина КР у школьников младшей группы была выше, чем у школьников сред-

ней ($p < 0,02$) и старшей ($p < 0,001$) групп. Эффект изменения величины КР с возрастом в сезоне Осень обусловил межсезонные различия в величинах КР: весной реактивность на гипоксическую нагрузку у учащихся средней ($p < 0,01$) и старшей ($p < 0,05$) возрастных групп была выше, чем осенью.

Величины КР на гипоксически-гиперкапническую нагрузку в сезоне Весна были выше, чем в сезоне Осень, значимо для младшей

($p < 0,005$) и средней ($p < 0,03$) групп (главным образом за счет более высокой реактивности сосудов на задержку дыхания у мальчиков).

Величины ИВМР, характеризующие весь диапазон реактивности, в сезоне Весна были выше, чем в сезоне Осень (рис. 1), значимо различаясь для младшей ($p < 0,02$) и средней ($p < 0,01$) групп, также главным образом за счет значимо более высоких ИВМР у мальчиков в сезоне Весна.

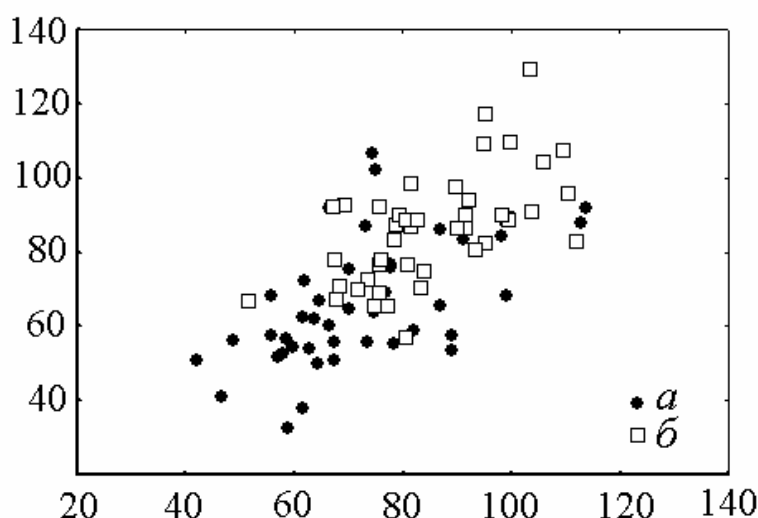


Рис. 1. Оценки вазомоторной реактивности в бассейнах СМА у школьников-северян в осенний (а) и весенний (б) сезоны.

По оси абсцисс – величины ИВМР (в %) для правой СМА; по оси ординат – величины ИВМР (в %) для левой СМА. Значками представлены индивидуальные данные

Как показывают наши данные, величина реакции на гипоксически-гиперкапническую нагрузку превышала величину реакции на гипоксическую нагрузку. Есть основания полагать, что преобладание одной или другой реакции связано с исходным уровнем тонуса сосудов сопротивления [25]. При сниженном тонусе сосудов резистивного типа можно ожидать преобладания констрикторной реакции (на гипоканию), при повышенном – преобладания дилаторной реакции (на гипоксию-гиперкапнию). В таком случае полученные нами данные указывают на исходно повышенный тонус артериол у детей-северян в осенний период с тенденцией к дальнейшему повышению в весенний.

Таким образом, по данным доплерографического исследования выявлены сезонные изменения мозгового кровотока у школьников-северян. Эти изменения больше выражены для детей младшей группы. Изменения от

осени к весне включали повышение ЛСК по ПМА, сглаживание возрастных различий ЛСК по СМА и ЗМА за счет снижения ЛСК у детей младшей группы, повышение тонуса мозговых сосудов, а также возрастание реактивности на гипоксическую нагрузку и общей вазомоторной реактивности.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами косвенной оценки мозгового кровотока методом реоэнцефалографии. Так, у студентов, проживающих в г. Архангельске, были выявлены более низкие показатели пульсового кровенаполнения и более высокие значения диастолического индекса (ДКИ) в весенний период исследований в сравнении с осенним [18]. При этом возрастание ДКИ, характеризующее повышение сопротивления кровотоку и снижение эластичности стенок сосудов, может свидетельствовать о повышении сосудистого тонуса в весенний период, что авторы рассматри-

вают как снижение эффективности мозгового кровотока [18].

Адекватность кровоснабжения мозга при поддержании его функциональной активности зависит от регуляторных механизмов, которые обеспечивают относительную независимость мозгового кровотока от изменений условий внешней среды и системной гемодинамики.

Здоровые дети на Севере по сравнению со сверстниками средней полосы России имеют более низкий уровень показателей гемодинамики и внешнего дыхания [6]. Особенно наглядно эти отклонения проявляются в периоды года, связанные с переходом от осени к зиме, от зимы к весне. В период сезонных переходов у детей-северян отмечается повышенный тонус сосудов, низкий уровень систолического и минутного объема кровотока. Увеличение общего периферического сопротивления сосудов приводит к повышению показателей систолического и диастолического артериального давления, а также среднего гемодинамического давления, что указывает не только на процесс мобилизации сердечно-сосудистой системы, но и на повышение энергетических затрат и уменьшение эффективности работы сердца [6; 12].

В процессе приспособления к холоду одним из мощных нейрогуморальных регуляторов является повышение активности симпатoadренальной системы [6; 12]. Преобладание активности симпатического отдела ВНС в регуляции физиологических функций в зимний период находит отражение в показателях вариабельности сердечного ритма. В зимне-весенний период перенапряжение симпатического контура регуляции тонуса приводит к росту активности центральных механизмов регуляции и повышению роли парасимпатического отдела ВНС [6].

Изменения показателей мозгового кровообращения могут быть отражением как синергично действующих процессов, связанных с балансом симпатических и парасимпатических влияний, так и компенсаторных реакций в ответ на перестройку системной гемодинамики. Регуляция мозгового кровообращения в высокой степени автономна и включает собственные механизмы адаптивных и ком-

пенсаторно-приспособительных реакций, например таких, как перераспределение кровотока в пользу жизненно важных центров в условиях острой гипоксии [3]. К сожалению, нет ясного понимания адаптивных процессов со стороны сердечно-сосудистой системы к воздействию одного из самых значимых факторов Севера – холодового. Так, у взрослых известны различные варианты действия холодного климата на артериальное давление человека: гипотензивное, гипертензивное, разнонаправленные сдвиги [6].

Выявленные в весенний в сравнении с осенним периодом перестройки мозгового кровообращения, как и системного, связаны с адаптационными реакциями в ответ на резкие изменения геофизических и метеорологических условий в весенний период, когда резко возрастают инсоляция, длительность дня, температура воздуха, физическая активность детей (после нескольких месяцев относительной гипокинезии). О напряжении деятельности сердечно-сосудистой системы в это время свидетельствует также увеличение частоты неблагоприятных (особенно сосудистого) типов ее саморегуляции [15], то есть адаптационная перестройка этой системы у школьников в весеннее время года на Севере протекает с ухудшением типа саморегуляции, снижением функциональных возможностей и истощением резервов.

В нашем исследовании средняя величина индекса вазомоторной реактивности составила осенью 76–84 % (по трем группам), весной – 90–98 %. Осенние значения оказались ниже нормативных, полученных при исследовании молодых взрослых [11; 14], весенние соответствовали им.

В исследовании в г. Санкт-Петербурге [8] у детей 6–12 лет ИВМР составил 85 ± 14 %, что соответствует нашим данным, полученным в осенний период. Показательно, что у школьников, представляющих аборигенное население севера Магаданской обл., показатели ИВМР были ниже, чем у потомков пришедшего населения [13], хотя аборигены а priori лучше приспособлены к экологическим условиям Севера. Нельзя исключить, что повышение ИВМР в весенний период не столько отражает «нормализацию» цереброваскуляр-

ной реактивности, сколько является следствием адаптивных перестроек кровоснабжения в зимний период в ответ на воздействие гипоксически-холодового фактора. Об этом может свидетельствовать формирование у подростков Дальневосточного Севера – потомков пришлого населения – феномена повышенной вазомоторной реактивности на дыхательные нагрузки [13].

Влияние сезонных факторов на функциональное состояние мозга у школьников-северян. Пластичность центральных механизмов регуляции является одним из важнейших свойств, определяющих пределы приспособляемости организма в измененных условиях существования [10]. Действие специфического комплекса раздражителей вызывает функциональную перестройку активности коры больших полушарий и подкорковых вегетативных центров. В связи с этим мы сопоставили характеристики основных физиологических ритмов ЭЭГ у школьников-северян осенью и весной – в сезоны с быстрыми и противоположно направленными изменениями температурного и светового режимов.

Дисперсионный анализ показал значимое влияние факторов Сезон и Возраст на спектральные параметры ЭЭГ, избирательное как по диапазону частот, так и топическим характеристикам изменений. Снижение спектральной мощности с возрастом у школьников было наиболее выраженным и касалось всех отведений ЭЭГ в дельта- и тета-диапазонах частот. В альфа-1 и бета-диапазонах тенденция к такому снижению отмечалась в лобных и лобно-височных областях (в альфа-1 – также и в затылочных).

Сезонные изменения в дельта-диапазоне ЭЭГ характеризовались генерализованным снижением спектра мощности в весенний период в сравнении с осенним (рис. 2, а). Изменения спектра мощности в тета-, альфа- и бета-диапазонах были топически избирательными и относительно сходными между собой (рис. 2, б-д). Спектральная мощность ЭЭГ во всех этих диапазонах в лобно-височных (F7, F8) и височных (T3, T4, T5, T6) областях весной была больше, чем осенью, а в затылочных (O1, O2) областях и отведениях Fz, Cz,

Pz, расположенных по сагиттальной линии, – осенью больше, чем весной.

Два сезона исследований различаются противоположным характером фотопериодизма, в конце октября значительно больше продолжительность темного времени суток, в начале апреля – светлого. Установлена взаимосвязь между показателями гормонального статуса человека с длительностью светового дня [8], при этом изменившийся гормональный фон создает предпосылки для дальнейшего развития процесса акклиматизации к изменениям температурного режима [6].

Сдвиг частотного спектра ЭЭГ в сторону медленноволнового (особенно дельта-активности) диапазона в осенний период может как быть связан с перестройками гормонального профиля (снижение концентрации в крови тироксина, тестостерона, эстрадиола [8; 20]), так и отражать снижение общего уровня активации мозга вследствие сокращения афферентации со стороны зрительной системы (относительная сенсорная депривация).

«Восстановление» гормонального профиля, активация зрительной системы в условиях высокой инсоляции в весенний период, очевидно, обуславливает повышение тонуса восходящей активирующей системы мозга. Это приводит к уменьшению амплитудных показателей не только в медленноволновых диапазонах ЭЭГ, но выявляется даже для альфа-ритма (в зонах его типичной локализации).

Дефинитивная организация ЭЭГ характеризуется не только амплитудными соотношениями колебаний потенциалов основных частотных диапазонов ЭЭГ, но и степенью упорядоченности временного взаимодействия волн каждого диапазона со всеми остальными. Для оценки структуры этих взаимодействий использовали показатель Поток, который рассчитывали по матрицам взаимопереходов волн ЭЭГ.

Влияние фактора Возраст на величину показателя Поток особенно заметно в тета-диапазоне частот. Величина показателя значительно возрастает в 12 отведениях из 19, что отражает уменьшение с возрастом роли тета-диапазона частот ЭЭГ как функционального ядра взаимодействия ритмов.

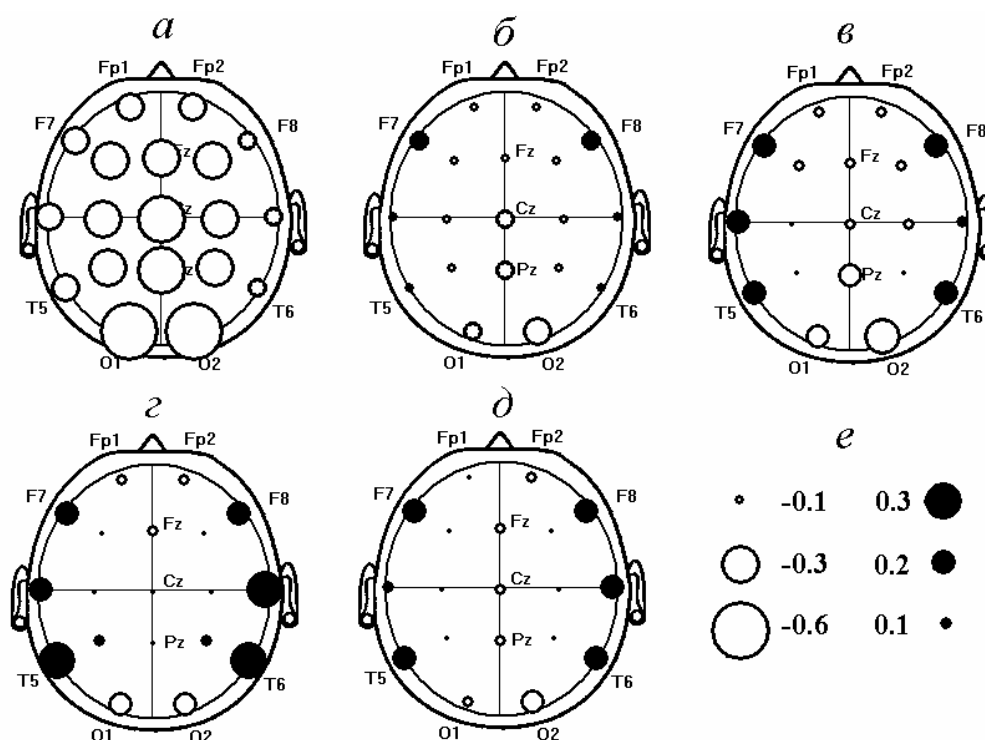


Рис. 2. Изменения спектральной мощности в основных диапазонах частот ЭЭГ: сравнение двух сезонов. Белый фон кружков – снижение мощности, черный – повышение (весной по отношению к осени). Шкала в $\log_{10}(P)$.
а – дельта-, б – тета-, в – альфа-1-, г – альфа-2-, д – бета-диапазоны частот ЭЭГ

Такая динамика показателя Поток соответствует выявленной ранее тенденции к постепенному замещению тета-альфа-ядра взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ у детей младшего возраста на альфа-бета-ядро у школьников средней и старшей возрастной группы [17].

Фактор Сезон оказывал самое заметное влияние (в 11 из 19 отведений) на показатель Поток в тета-диапазоне частот, менее выраженное (в 6 из 19 отведений: P3, P4, C3, T3, T4, T5) в бета-диапазоне и наименьшее (в O2) – в альфа-диапазоне. Во всех случаях весной величина показателя была выше, чем осенью. С учетом численного значения показателя это могло означать увеличение в области положительных значений для тета-диапазона – возрастание его роли в организации устойчивых динамических паттернов волновых компонентов ЭЭГ, увеличение в области отрицательных значений для бета- и альфа-частот – снижение «мощности» данных диапазонов как аттракторов в формировании ядра взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ.

Иными словами, в весенний период обнаруживается тенденция к уменьшению сте-

пени «жесткости» временной упорядоченности волнового паттерна ЭЭГ (ослабление «функциональных ядер» в диапазонах альфа- и бета-ритмов), что может характеризовать пластичность межцентральных взаимодействий, обеспечивающую процесс саморегуляции функционального состояния мозга под давлением комплекса внешних условий и внутренних факторов.

Адекватная работа центральных механизмов управления зависит от полноценности «гомеостатических реакций», которые обеспечивают сохранение определенного функционального уровня структур ЦНС [10]. При изменении условий среды «гомеостатические» механизмы мозга препятствуют значительному отклонению, устраняют развившиеся изменения, возвращают систему к исходному уровню или устанавливают новый функциональный уровень [10; 15].

В условиях чрезвычайных, экстремальных воздействий (на определенных стадиях острой гипоксии) можно видеть постепенное «разрушение» альфа-бета-ядра и формирование тета-функционального ядра взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ. Наблюда-

ния электрических эквивалентных дипольных источников показывают, что этим перестройкам соответствует возрастание плотности источников в проекции медиальных и базальных отделов височной и лобной долей, что, по-видимому, связано с активацией этих образований ЦНС [16]. Высказано предположение, что подобное перераспределение источников отражает переключение механизмов регуляции с корково-таламического на более филогенетически древний лимбико-диэнцефальный уровень для обеспечения более устойчивой регуляции основных систем жизнеобеспечения.

В данном исследовании мы также наблюдаем повышение мощности тета-активности в височных областях, однако при этом в тета-диапазоне частот не только не формируется ядро взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ, но усиливается роль тета-

активности в качестве «донора» волн. Этим может обеспечиваться стабилизация паттерна межволновых взаимодействий, характерного для деятельного состояния коры больших полушарий и продуктивной когнитивной деятельности.

Применение метода электромагнитной томографии низкого разрешения [24] позволяет проследить изменения плотности источников токов, характеризующих распределение потенциалов на поверхности головы, в структурах коркового типа как на конвексимальной поверхности, так и в базальных и медиальных областях больших полушарий мозга, включая лимбические области.

В исходном состоянии (осень, рис. 3, а) наибольшая плотность источников выявляется в затылочных отделах, что соответствует максимуму топического распределения основного ритма ЭЭГ.

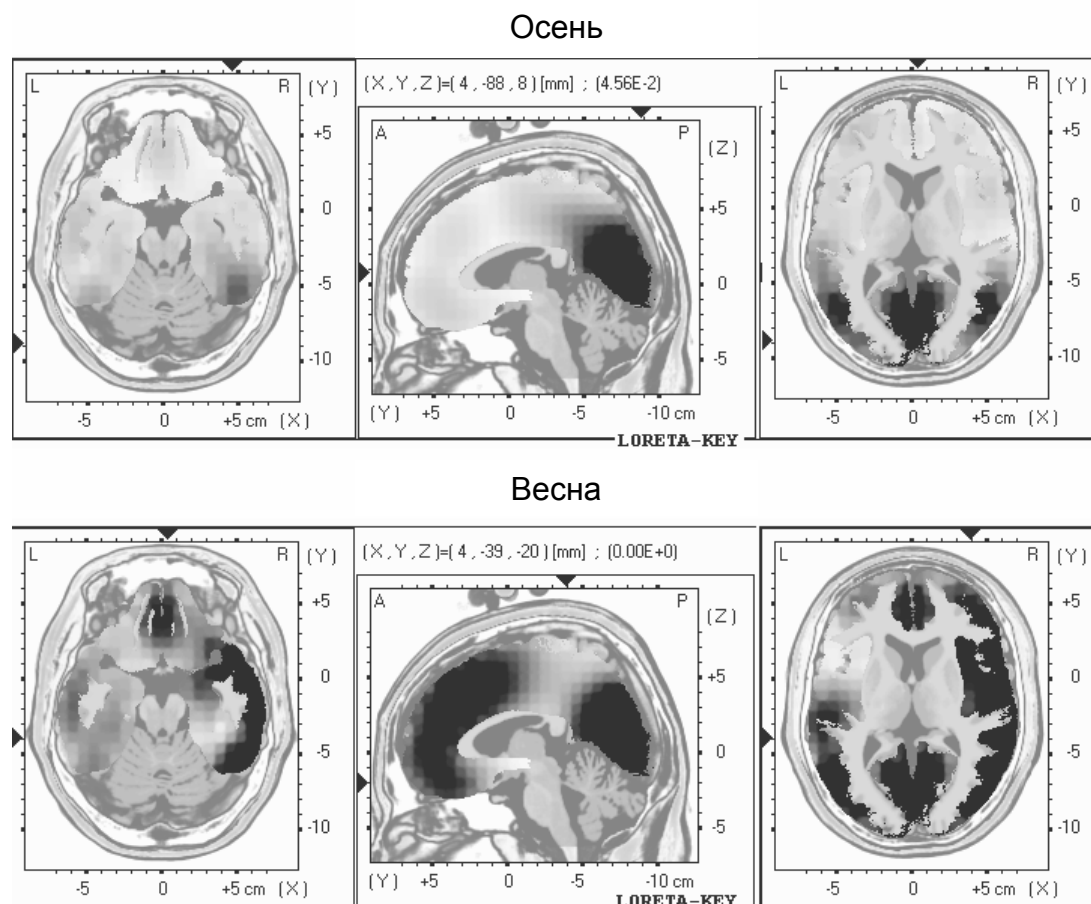


Рис. 3. Вовлечение коры медиальных и базальных отделов височных и лобных долей в функциональную реорганизацию активности мозга при напряжении регуляторных механизмов мозга в зимне-весенний период. По осям – расстояние в см. X, Y, Z – плоскости проекции. Срезы (слева – направо): горизонтальный – на уровне парагиппокампальной извилины; парасагиттальный; горизонтальный – на уровне поясной извилины

В весенний период обнаруживается существенное возрастание плотности диполей в базальных и медиальных областях височной и лобной долей, включая передние отделы поясной извилины (рис. 3, б). Очевидно, что это связано с повышением уровня возбуждения структур лимбической системы мозга в весенний период.

Лимбической системе принадлежит центральная роль в интеграции эмоционально-мотивационных и вегетативно-висцеральных компонентов деятельности организма в различных условиях [5]. По-видимому, в условиях длительного воздействия неблагоприятных факторов среды (в том числе холодового, недостаточной инсоляции) возрастает напряжение физиологических систем организма, мозг переходит к иному, чем в обычных условиях, типу регулирования межцентральных отношений.

В определенном смысле усиление влияния лимбико-гипоталамического уровня регуляции в сопоставлении с неокортикальным может отражать возврат к более «раннему» иерархическому уровню морфо-функциональной интеграции ЦНС, который обеспечивает также и более устойчивую гомеостатическую регуляцию основных систем организма в экстремальных условиях.

Выводы

1. Сезонный фактор оказывает влияние на показатели гемодинамики мозга у школьников-северян, больше выраженное для детей младшей группы. Изменения от осени к весне включали снижение ЛСК по ЗМА и повышение – по ПМА, повышение тонуса мозговых сосудов, а также возрастание вазомоторной реактивности и реакции на гипокапническую нагрузку.

2. Сезонные изменения ЭЭГ в тета-, альфа- и бета-диапазонах частот характеризовались топически-избирательным повышением спектральной мощности в лобных и височных областях и снижением – в затылочных и теменно-центральных областях в весенний период. По сравнению с осенним периодом спектральная мощность в дельта-диапазоне снижалась во всех отведениях.

3. Сопоставление в осенний и весенний периоды динамики взаимопереходов между

волновыми компонентами ЭЭГ, отражающих взаимодействие основных ритмов ЭЭГ, выявило перестройку процессов саморегуляции функционального состояния мозга. Важную роль в обеспечении и поддержании устойчивости паттернов ЭЭГ играет тета-диапазон частот.

4. В регуляции функционального состояния мозга особое значение имеют структуры лимбической области. Методом электромагнитной томографии низкого разрешения показана активация структур лимбической области, характеризующая повышенные нагрузки на регуляторные механизмы в весенний период в сравнении с осенним.

5. Повышенные нагрузки на механизмы регуляции физиологических функций в осенне-зимний период, находящие отражение в показателях мозгового кровотока, усугубляющиеся воздействием гипоксически-холодового фактора, могут приводить к перестройке в зимне-весенний период процессов саморегуляции функционального состояния мозга на фоне нарастающего дефицита адаптационных резервов.

1. Аршавский, В.В. Межполушарная асимметрия в системе поисковой активности (к проблеме адаптации человека в приполярных регионах северо-востока СССР) / В.В. Аршавский. – Владивосток : Изд-во АН СССР, 1988. – 136 с.

2. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург : УрО РАН, 2005. – 190 с.

3. Гелльгорн, Э. Регуляторные функции автономной нервной системы / Э. Гелльгорн. – М. : Иностранная литература, 1948. – 414 с.

4. Данишевский, Г.М. Патология человека и профилактика заболеваний на Севере / Г.М. Данишевский. – М. : Медицина, 1968. – 412 с.

5. Дуус, П. Топический диагноз в неврологии / П. Дуус. – М. : ИЦП «Вазар-Ферро», 1996. – 381 с.

6. Евдокимов, В.Г. Модулирующее влияние факторов Севера на кардиореспираторную систему человека в онтогенезе / В.Г. Евдокимов, О.В. Рогачевская, Н.Г. Варламова. – Екатеринбург : УРО РАН, 2007. – 257 с.

7. Королева, М.Н. Адаптационные возможности мозгового кровотока и варианты их нарушений при церебральной ангиодистонии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Королева. – СПб. : МАПО, 2000. – 23 с.

8. Кубасов, Р.В. Адаптивные реакции эндокринной системы у детей в условиях контрастной фотопериодики / Р.В. Кубасов, Д.Б. Демин, А.В. Ткачев // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, №4. – С. 89–96.
9. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М. : Реальное Время, 2003. – 323 с.
10. Медведев, В.И. Адаптация человека / В.И. Медведев. – СПб. : Ин-т мозга человека РАН, 2003. – 584 с.
11. Оценка функциональных резервов организма человека на основе метода ультразвуковой доплерографии / Н.А. Агаджанян и др. // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, №3. – С. 65–69.
12. Раппопорт, Ж.Ж. Адаптация ребенка на Севере / Ж.Ж. Раппопорт. – Л. : Медицина, 1979. – 192 с.
13. Рожков, В.П. Сравнительная оценка показателей гемодинамики мозга у детей школьного возраста, проживающих на Дальневосточном и Европейском Севере / В.П. Рожков, И.В. Николаев, С.И. Сороко // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, №10. – С. 1113–1133.
14. Росин, Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей / Ю.А. Росин. – СПб. : Санкт-Петербургское книжное изд-во, 2004. – 110 с.
15. Сороко, С.И. Основные типы механизмов саморегуляции мозга / С.И. Сороко, С.С. Бекшаев, Ю.А. Сидоров. – Л. : Наука, 1984. – 152 с.
16. Сороко, С.И. «ЭЭГ-маркеры» нарушения системной деятельности мозга при гипоксии / С.И. Сороко, С.С. Бекшаев, В.П. Рожков // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, №5. – С. 39–53.
17. Сороко, С.И. ЭЭГ корреляты генотипических особенностей возрастного развития мозга у детей аборигенного и пришлого населения Северо-Востока России / С.И. Сороко, С.С. Бекшаев, В.П. Рожков // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, №1. – С. 3–26.
18. Чеснокова, В.Н. Изменение гемодинамики у студентов в условиях северного региона в течение учебного года / В.Н. Чеснокова, А.В. Грибанов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №1. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/101-5139>.
19. Шахнович, А.Р. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография / А.Р. Шахнович, В.А. Шахнович. – М. : Медицина, 1996. – 446 с.
20. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере / А.В. Ткачев и др. – Сыктывкар : Коми НЦ УрО РАН, 1992. – 156 с.
21. Яруллин, Х.Х. Клиническая реоэнцефалография / Х.Х. Яруллин. – М. : Медицина, 1983. – 271 с.
22. Aaslid, R. Transcranial Doppler sonography / Ed.R. Aaslid. – Wien ; N.Y. : Springer Verlag, 1986. – P. 39–56.
23. Bode, H. Pediatric applications of transcranial Doppler sonography / H. Bode. – Wien ; N.Y. : Springer Verlag, 1988. – 280 p.
24. Pascual-Marqui, R.D. Review of methods for solving the EEG inverse problem / R.D. Pascual-Marqui // International Journal of Bioelectromagnetism. – 1999. – Vol. 1. – P. 75–86.
25. Pickard, J.D. Cerebrovascular reactivity and its application / J.D. Pickard, R.J. Nelson, A.H. Lovick // Cerebral blood flow and metabolism. – Manchester ; N.Y. : Manchester University Press, 1990. – P. 48.

SEASONAL CHANGES OF THE BRAIN HEMODYNAMICS AND BIOELECTRICAL ACTIVITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FROM THE EUROPEAN NORTH

V.P. Rozhkov, S.S. Bekshaev, S.I. Soroko

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg

The brain hemodynamics and bioelectrical activity were studied in schoolchildren from the North aged 7–17 years during autumn and spring seasons that distinguished by contrast changes of temperature and light regimes. Seasonal effects upon the brain hemodynamics consist of alterations of blood velocities, tone of cerebral vessels and vasomotor reactivity. EEG changes characterized during spring period by topic-selective increase of spectral power in theta-, alpha- and beta-frequencies in frontal and temporal areas as well as generalized decrease of delta-frequencies that reflected a rise of both activity of the limbic-reticular complex and the brainstem reticular system tone. The low resolution electromagnetic tomography showed the limbic region activation that related to the brain regulatory mechanisms overloading during winter-spring period.

Keywords: adaptation, cerebral circulation, EEG, seasons, children, North.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

УДК 616-066.6:618.11-006.6:612.014.462:612.11

РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ В НЕОПЛАЗМЕ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ*

Д.Р. Долгова¹, И.И. Антонеева^{1, 2}, Е.Г. Сидоренко^{1, 2}, Т.П. Генинг¹

¹Ульяновский государственный университет,

²Ульяновский областной клинический онкологический диспансер

Изучено изменение параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и экспрессия bcl-2, Ki-67 в опухолевой ткани больных раком шейки матки на разных стадиях опухолевого процесса. Показано, что в неоплазме больных с распространенным опухолевым процессом наблюдается накопление ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов наряду с истощением ферментов 1 звена антиоксидантной защиты (СОД, каталазы), а также увеличение экспрессии bcl-2, Ki-67 в паренхиме и строме опухолевой ткани РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, оксидативный стресс, Ki-67, bcl-2.

Введение. Рак шейки матки (РШМ), несмотря на наличие сформировавшихся классических подходов в профилактике, диагностике и лечении, продолжает оставаться важнейшей проблемой онкологии, занимая второе место среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов [2; 20]. На протяжении 20 лет в Российской Федерации в соответствии с общей тенденцией развитых индустриальных стран отмечено постепенное снижение заболеваемости РШМ (стандартизированный показатель – 10,8) [14], однако четко прослеживается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин в возрастной группе до 40 лет, особенно заметный среди женского населения моложе 29 лет [13].

В Ульяновской области заболеваемость РШМ за период 2005–2009 гг. имеет выраженную тенденцию к увеличению. Прирост

заболеваемости за последние 5 лет составил 6,1 тыс. на 100 тыс. населения, в России – 0,9 тыс. на 100 тыс. [1].

Биологическое поведение опухолей, в том числе РШМ, остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания. До настоящего времени одной из проблем в диагностике дисплазии и РШМ является отсутствие достоверных критериев, позволяющих объективизировать полученные патоморфологические данные и использовать их в качестве прогностических факторов при оценке течения РШМ [8; 12].

По современным представлениям, состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» (ПОЛ-АО) в организме играет важную роль в развитии опухолевого процесса. Накапливающиеся в литературе данные о молекулярных механизмах действия различных свободнорадикальных молекул свидетельствуют об их участии в регуляции роста и дифференцировки клеток [17]. Это стимулирует интерес к изучению

* Работа поддержана грантом госзадания Минобрнауки РФ (№4.1219.2011), грантом Президента РФ (16.120.11-836-МК).

роли свободных радикалов в регуляции пролиферации опухолевых клеток в процессе развития неоплазмы [23]. Злокачественный рост, который является болезнью регуляции, в первую очередь регуляции размножения и дифференцировки, может сопровождаться изменениями или сбоями в работе системы ПОЛ-АО [4]. Автором кислородно-перекисной концепции канцерогенеза Б.Н. Лю высказано предположение о том, что результаты любых воздействий, интенсифицирующих свободнорадикальные процессы, должны проявиться прежде всего в клетках неоплазмы, поскольку именно они наиболее подготовлены к переходу в указанное состояние и, следовательно, объективно чувствительнее к подобным воздействиям [10; 11].

Постоянное образование прооксидантов в живых системах уравновешено той же скоростью их дезактивации антиоксидантами. Антиоксидантные ферменты (АОФ), контролируя концентрацию радикалов, могут выступать в качестве регуляторов пролиферации. Длительное локальное повышение антиоксидантной активности одновременно стимулирует свободнорадикальное окисление. Подобное физиологическое состояние клеток, сопряженное с нарушением нормальной регуляции свободнорадикальных реакций, называют «окислительным стрессом», являющимся универсальным механизмом клеточных повреждений [9; 22].

Цель исследования. Оценка редокс-зависимых процессов в неоплазме при прогрессировании рака шейки матки.

Материалы и методы. Материалом для данного исследования послужила опухолевая ткань от 60 больных РШМ и 20 больных с доброкачественными новообразованиями половых органов. Больные находились на обследовании и лечении в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера в 2009–2011 гг. У всех больных диагноз был подтвержден гистологическим исследованием. Стадирование осуществляли по системе FIGO. В первую клиническую группу вошли пациентки с начальным опухолевым процес-

сом (Ia), во вторую – с местноограниченным процессом (Ib-IIa), в третью – с распространенным процессом (IIb-IV). Гомогенат опухоли готовился на Tris-HCl-буфере (pH=7,4).

Интенсивность ПОЛ оценивали по уровню вторичного продукта – малонового диальдегида (МДА) в тесте с тиобарбитуровой кислотой [2]. Активность супероксид-дисмутазы (СОД) определяли по М. Nishikimi в модификации Е.Е. Дубининой [5; 21], каталазы, глутатион-редуктазы – по А.И. Карпищенко [6]; глутатион-S-трансферазы – по W.H. Habig [16]. Активность ферментов и содержание МДА в гомогенатах опухолевой ткани пересчитывалась на мг белка, определенного по методу Брэдфорда [15].

Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием моно- и поликлональных антител для выявления онкобелков Bcl-2, Ki67 (фирма Dako). Bcl-2 обнаруживался с помощью моноклональных антител к Bcl-2, клон Bcl-2/100/D₅, IgG_i (NCL-bcl-2 Novocastra) в разведении 1:80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10 % опухолевых клеток. Пролиферативная активность опухоли оценивалась как процент Ki-67-положительных клеток от общего числа опухолевых клеток. Bcl-2 обнаруживался с помощью моноклональных антител к bcl-2, клон Bcl-2/100/D₅, IgG_i (NCL-bcl-2 Novocastra) в разведении 1:80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10 % опухолевых клеток.

Для оценки достоверности различий данных в двух группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (Stata 6.0).

Результаты и обсуждение. В опухолевой ткани у больных 1-й группы уровень МДА составил $3,39 \pm 0,199$ мкмоль/мг белка, во 2-й группе – $3,47 \pm 0,224$ мкмоль/мг белка, в 3-й – $3,26 \pm 0,179$ мкмоль/мг белка, что значительно ($p < 0,05$) отличалось от уровня МДА в ткани внешне неизменной шейки матки ($2,11 \pm 0,131$ мкмоль/мг белка) (рис. 1).

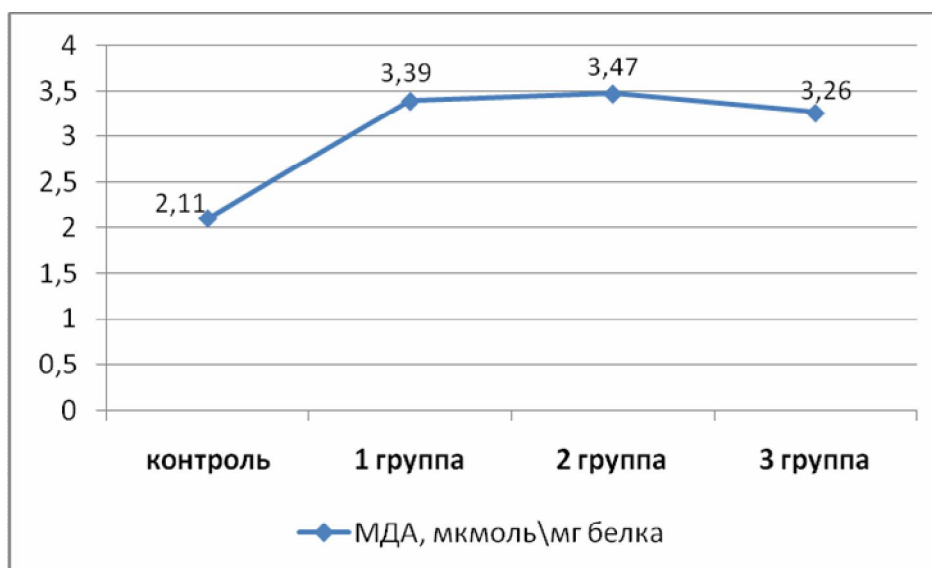


Рис. 1. Содержание МДА в опухолевой ткани при прогрессировании РШМ

Ключевым ферментом антиперекисной защиты клеток считают СОД, инактивирующую супероксид-анион-радикал и работающую в клетке в каскаде с ферментами, способными разлагать перекись водорода, — каталазой и пероксидазой. Активность СОД в опухолевой ткани, значительно повышенная ($p < 0,05$) по отношению к группе сравнения у пациентов с начальным РШМ ($3,21 \pm 0,246$ усл. ед./мг белка против $0,71 \pm 0,169$ усл. ед./мг белка), снижается на стадии Ib-IIa до $1,91 \pm 0,177$ усл. ед./мг белка и продолжает снижаться на стадиях IIb-IV ($1,52 \pm 0,567$ усл. ед./мг белка). Сходная динамика активности имела место и для ка-

талазы опухолевой ткани. Незначительно повышенная ($p > 0,05$) на начальной стадии заболевания ($0,13 \pm 0,005$ ммоль/мг белка против $0,12 \pm 0,003$ ммоль/мг белка в контроле) активность каталазы последовательно и значительно ($p < 0,05$) снижалась на последующих стадиях заболевания ($0,09 \pm 0,003$ ммоль/мг белка и $0,07 \pm 0,003$ ммоль/мг белка при местнораспространенном и распространенном опухолевом процессах соответственно).

Установлено существенное и значимое ($p < 0,05$) возрастание активности ферментов глутатионовой группы при прогрессировании РШМ (рис. 2).

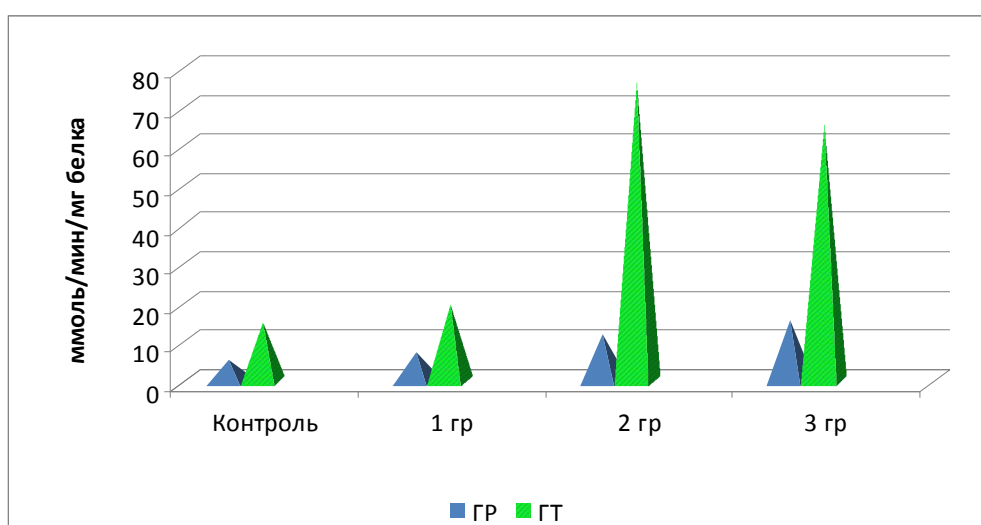


Рис. 2. Активность глутатион-зависимых ферментов в опухолевой ткани больных на разных стадиях РШМ

Активность ГР при РШМ Ia стадии составила $7,23 \pm 0,389$ ммоль/мин/мг белка, при Ib-IIa стадиях – $11,83 \pm 0,818$ ммоль/мин/мг белка, при IIb-IV стадиях – $15,44 \pm 0,330$ ммоль/мин/мг белка против $5,63 \pm 0,192$ ммоль/мин/мг белка в контроле. Активность ГТ при Ia РШМ составила $19,41 \pm 1,985$ ммоль/мин/мг белка; при Ib-IIa стадиях она достигает $76,09 \pm 4,894$ ммоль/мин/мг белка против $15,24 \pm 0,286$ ммоль/мин/мг белка в контроле, оставаясь достоверно высокой ($p < 0,05$) и при IIb-IV стадиях ($65,46 \pm 1,826$ ммоль/мин/мг белка).

Таким образом, по мере прогрессирования опухолевого процесса при снижении активности СОД и каталазы имело место увеличение активности глутатион-зависимых ферментов. Существует мнение, что подобная динамика ферментативного звена антиоксидантной системы в злокачественных клет-

ках указывает на ведущую роль ГТ и ГР в инаktivации пероксидов [3; 19]. Кроме того, снижение активности СОД и каталазы может свидетельствовать о снижении генерации H_2O_2 , ингибирующей размножение клеток, в динамике прогрессии РШМ. Повышение содержания ГТ и ГР при одновременном снижении активности каталазы и СОД усиливает диспропорцию образования O_2 и H_2O_2 .

Иммуногистохимический анализ показал, что во внешне неизменной шейке матки Ki-67+ клетки в эпителии составили $7,6 \pm 3,2$ %, в строме – $3,0 \pm 0,4$ %. В 1-й группе пациенток Ki-67 экспрессировали $93,3 \pm 3,2$ % клеток в эпителии и $66,7 \pm 1,7$ % клеток в строме, у пациенток 2-й группы – в $91,6 \pm 4,8$ % и $40,0 \pm 1,4$ % соответственно. В 3-й группе больных экспрессия Ki-67 в клетках эпителия составила $88,9 \pm 4,5$ %, в клетках стромы – $66,7 \pm 3,1$ % (рис. 3).

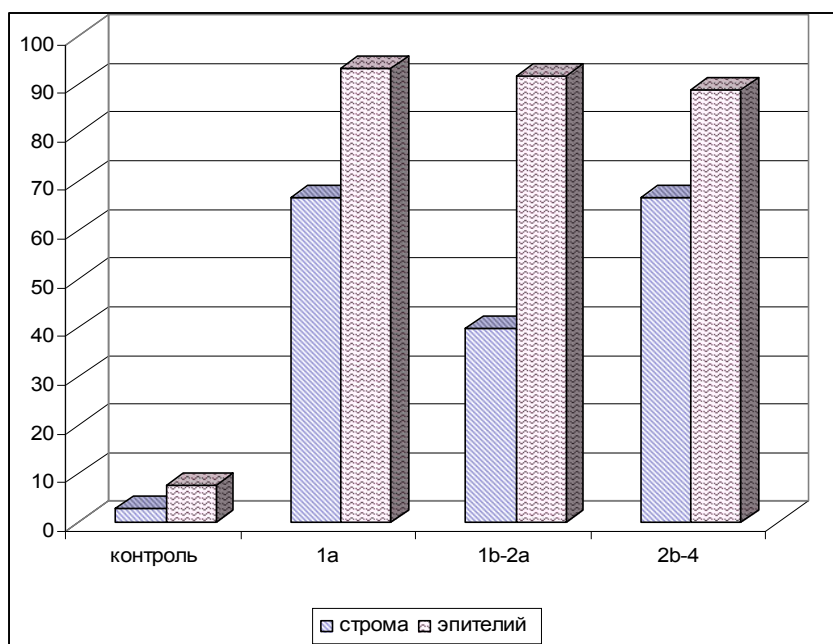


Рис. 3. Экспрессия Ki-67 в эпителии и строме шейки матки в динамике опухолевой прогрессии

Во внешне неизменной шейке матки Bcl-2 экспрессировали $23,4 \pm 2,7$ % в эпителии и $9,6 \pm 2,8$ % клеток в строме. Наблюдаются значимое усиление экспрессии Bcl-2 в эпителии при местнораспространенном процессе по сравнению с начальным РШМ ($66,7 \pm 5,8$ против $33,3 \pm 2,5$ %) и внешне неизменной шейкой матки и последующее снижение экс-

прессии при распространенном процессе до $33,3 \pm 3,1$ % (рис. 4). Динамика экспрессии Bcl-2 в строме аналогичная. При начальном РШМ Bcl-2+ клетки составили $7,4 \pm 2,1$ %, при местно-ограниченном процессе – $12,6 \pm 4,2$ %, при распространенном опухолевом процессе – $8,0 \pm 2,6$ %.

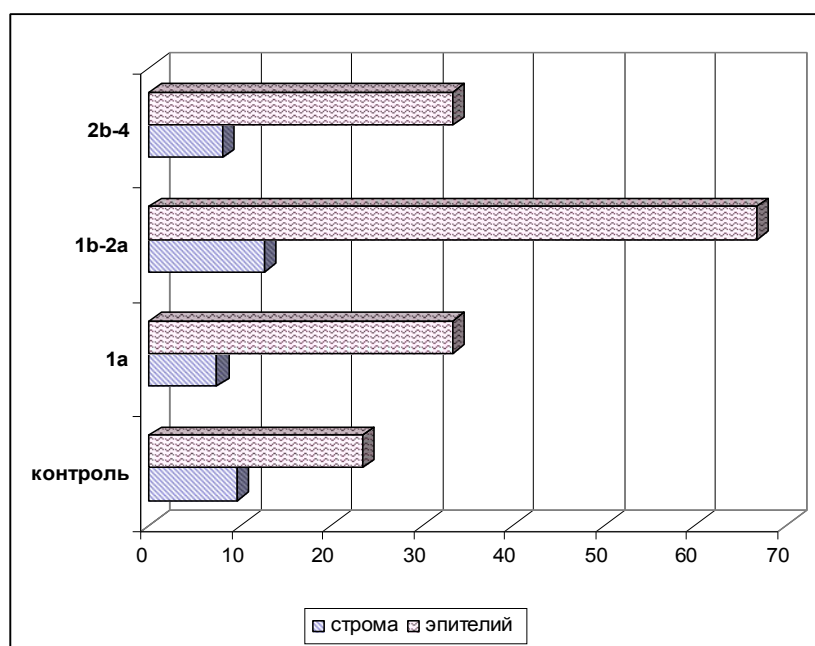


Рис. 4. Экспрессия Bcl-2 в эпителии и строме шейки матки в динамике опухолевой прогрессии

Таким образом, прогрессирование РШМ сопровождается повышением пролиферативной активности раковых клеток, наиболее выраженной при местно-ограниченном процессе. Также отмечено увеличение уровня Bcl-2, что говорит об усилении антиапоптотического фактора, что объясняет высокий злокачественный потенциал этих новообразований.

Заключение. Опухолевая трансформация сопровождается изменениями внутриклеточного метаболизма, в том числе образования и утилизации АФК. Нами показаны повышение активности СОД и каталазы в опухолевой ткани на стадии Ia и снижение их антиоксидантной активности при прогрессировании РШМ (Ib-IV стадиях). При этом наблюдается усиление активности ферментов глутатионовой системы – ГТ, ГР – и повышение уровня МДА. Снижение активности СОД – фермента, катализирующего в митохондриях реакцию дисмутации O_2 с образованием H_2O_2 , а также повышение активности глутатион-зависимых ферментов, ГТ и ГР, участвующих в разложении перекисей, может свидетельствовать о том, что количество супероксидного анион-радикала, усиливающего пролиферацию, возрастает, а количество H_2O_2 , ингибирующей клеточную пролиферацию, значительно снижено.

Данные литературы свидетельствуют о том, что пролиферативный индекс служит независимым прогностическим показателем 5-летней общей и безрецидивной выживаемости пациенток РШМ [18; 19]. Нами установлено, что количество клеток Ki-67+ на всех клинических стадиях РШМ в эпителии значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с внешне неизменной шейкой матки и достоверно не изменяется при прогрессировании опухоли. Количество клеток, экспрессирующих Ki-67 в строме опухоли, также достоверно выше на всех клинических стадиях заболевания по сравнению с внешне неизменной шейкой матки.

Более чем в 2 раза повышен уровень экспрессии bcl-2 при местно-ограниченном процессе по сравнению с начальным и распространенным процессом. По мере нарастания неопластических изменений экспрессия bcl-2 уменьшается; таким образом, не выявлено прямой связи высокой пролиферативной активности эпителиальных клеток со сверхэкспрессией bcl-2.

Полученные результаты позволяют предположить, что при прогрессировании РШМ на фоне оксидативного стресса возникают популяции клеток со сниженным содержанием H_2O_2 и высокой пролиферативной активностью.

1. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41–43.
2. Антонеева, И.И. Анализ заболеваемости раком шейки матки в Ульяновской области / И.И. Антонеева, Е.Г. Сидоренко, Т.П. Генинг // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – №2. – С. 33–35.
3. Горожанская, Э.Г. Роль глутатион-зависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях / Э.Г. Горожанская, В.Б. Ларионова, Г.Н. Зубрихина // Биохимия. – 2001 – Т. 66, вып. 2. – С. 273–278.
4. Горожанская, Э.Г. Содержание глутатиона и активность глутатиона-S-трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии больных раком яичников / Э.Г. Горожанская, В.Б. Ларионова, Г.Н. Зубрихина // Российский онкологический журн. – 2002. – №5. – С. 29–32.
5. Дубинина, Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма / Е.Е. Дубинина // Успехи современной биологии. – 1989. – Т. 108, вып. 1 (4). – С. 3–18.
6. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика : справ. : в 2 т. / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – 564 с.
7. Кезик, В. Скрининг рака шейки матки / В. Кезик // Практическая онкология. – 2009. – Т. 30, №2. – С. 59–61.
8. Козаченко, А.В. Новые направления в диагностике и лечении микрокарциномы шейки матки / А.В. Козаченко // Акушерство и гинекология. – 2006. – Прил. 2. – С. 56–59.
9. Крыжановский, Г.Н. Введение в общую патофизиологию / Г.Н. Крыжановский. – М. : РГМУ, 2000. – 71 с.
10. Лю, Б.Н. Физико-химические и биокibernетические аспекты онкогенеза / Б.Н. Лю, Е.М. Шайхутдинов. – Алма-Ата : Гылым, 1991. – 270 с.
11. Лю, Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция) / Б.Н. Лю. – Алматы : КазНТУ, 2003. – 706 с.
12. Пожарисский, К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожарисский, Е.А. Самсонова, В.П. Тен // Архив патологии. – 2005. – №2. – С. 13–17.
13. Ременник, Л.В. Злокачественные новообразования женских половых органов в России / Л.В. Ременник, Е.Г. Новикова, В.Д. Мокина // Российский онкологический журн. – 1997. – №6. – С. 4–8.
14. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.В. Ременник // Российский онкологический журн. – 1998. – №3. – С. 8–20.
15. Bradford, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 72. – P. 248–254.
16. Habig, W.H. Glutathione-S-transferase: a novel kinetic mechanism in which the major reaction pathway depends on substrate concentration / W.H. Habig, M.J. Pabst, W.B. Jakoby // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249 (22). – P. 7140–7147.
17. Harris, S.R. Oxidative stress contributes to the antiproliferative effects of flavone acetic acid on endothelial cells / S.R. Harris, N.J. Panaro, U.P. Thorgeirsson // Anticancer. Res. – 2000. – Vol. 20, №4. – P. 2249–2254.
18. Keating, J.T. Ki-67, cyclin E and p16INK4 are complementary surrogate biomarkers for human papillomavirus-related cervical neoplasia / J.T. Keating, A. Cvico, S. Riethdorf // Am. J. Surg. Pathol. – 2001. – Vol. 25. – P. 421–426.
19. Liu, S.S. Anti-apoptotic proteins, apoptotic significance in cervical carcinoma / S.S. Liu, B.K. Tsang, A.N. Cheung et al. // Europ. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 1104–1110.
20. Molecular detection of human papillomavirus in women with minor grade cervical cytology abnormalities / A. Vince et al. // J. Clin. Virol. – 2001. – Vol. 20, №1–2. – P. 11–16.
21. Nishikimi, M. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenacine-methosulfate and molecular oxygen / M. Nishikimi, N. Appa, K. Yagi // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1972. – Vol. 46. – P. 849–854.
22. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in Graves ophthalmopathy / H.B. Burch et al. // Int. J. Biochem. – 1998. – Vol. 20. – P. 569–580.
23. Suzuki, Y. Rapid and specific reactive oxygen species generation via NADPH-oxidase activation during FAS-mediated apoptosis / Y. Suzuki, Y. Ono, Y. Hirabayashi // FEBS Lett. – 1998. – Vol. 425, №2. – P. 209–212.

REDOX-DEPENDENT PROCESSES OF NEOPLASM IN THE CERVICAL CANCER PROGRESSION

D.R. Dolgova¹, I.I. Antoneeva^{1, 2}, E.G. Sidorenko^{1, 2}, T.P. Gening¹

¹*Ulyanovsk State University,*

²*Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center*

The parameters of system «lipid peroxidation – antioxidants» and the bcl-2, Ki-67 expression in tumor tissue of patients with cervical cancer at different stages of cancer was studied. It is shown that in neoplasm of patients with common neoplastic process the accumulation of TBA-active products of lipid peroxidation, along with the depletion of antioxidant enzymes, a defense (SOD and catalase) as well as increased expression of bcl-2, Ki-67 in the parenchyma and stroma of the tumor tissue cervical cancer was observed.

Keywords: cervical cancer, oxidative stress, Ki-67, bcl-2.

УДК 616-006: 612.62

ВЛИЯНИЕ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ*

О.С. Воронова¹, Т.П. Генинг¹, А.А. Сысолятин², В.В. Светухин¹

¹Ульяновский государственный университет,
²Научный центр волоконной оптики РАН, Москва

В работе рассмотрено влияние фемтосекундного лазерного излучения на изменение параметров оксидативного стресса в эритроцитах, плазме крови и неоплазме мышей с экспериментальным раком шейки матки (РШМ-5). Дана оценка изменений показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» (ПОЛ-АО) в эритроцитах, плазме крови и неоплазме РШМ-5 на разных сроках роста опухоли под воздействием фемтосекундного лазерного излучения с пиковой мощностью 6 кВт при средней 1,25 мВт.

Ключевые слова: рак шейки матки, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, оксидативный стресс.

Введение. Проблема злокачественного роста является на сегодня одной из самых актуальных в биологии и медицине [11]. Показана роль активных форм кислорода (АФК) и инициируемого ими перекисного окисления липидов (ПОЛ) в механизмах канцерогенеза [10; 18]. АФК являются основным источником свободных радикалов, избыточное образование которых приводит к повреждающему действию на клетки [15]. Важную роль в защите клеток от повреждающего действия АФК играет система антиоксидантной защиты (АОЗ) [14]. Снижение активности антиоксидантной системы или ее несостоятельность способствуют повышению активности ПОЛ, что в конечном итоге приводит к мембранопатологическим процессам [1]. Состояние, при котором происходит активация ПОЛ на фоне депрессии или недостаточности естественных антиоксидантных систем, называется окислительным стрессом. Соотношение про- и антиоксидантного статуса организма играет важную роль в возникновении и развитии неоплазмы [16].

Рак шейки матки (РШМ) – одна из актуальных проблем онкогинекологии. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется около

500 тыс. новых случаев, более 270 тыс. женщин умирают от РШМ [22]. В России в последние десятилетия отмечаются высокий показатель запущенности РШМ и увеличение числа больных молодого возраста [13].

Широкому использованию лазеров в онкологической клинике препятствует отсутствие единой точки зрения на возможность стимуляции лазерным излучением (ЛИ) пролиферации опухолевого узла и процессов метастазирования, невозможность воздействия в точных границах опухоли без повреждения здоровых тканей, а также отсутствие данных об изменении биологического портрета злокачественных опухолей различной тканевой организации при воздействии ЛИ с различными параметрами.

В разрушении раковой опухоли исходным повреждающим агентом может быть синглетный кислород, что объясняется его высокой химической активностью [5]. Он может участвовать в цепных свободно-радикальных реакциях, окислять аминокислоты в белках, гуанин в ДНК, инициировать ПОЛ [21]. Итогом подобных нарушений при превышении репаративных возможностей клетки становится ее деструкция. Светокислородный эффект (СКЭ) заключается в активировании или повреждении биосистем оптическим излучением (в зависимости от световой дозы) посредством прямого перевода растворенного в

* Работа поддержана грантом Президента РФ № 16.120.11-836-МК и госзаданием Министерства образования и науки РФ № 4.1219.2011.

них молекулярного кислорода в синглетное состояние [5]. Л.В. Корси с соавт. [9] в работах по воздействию ЛИ на клетки опухоли установили, что облучение на длине волны 1268 нм приводит к образованию синглетного кислорода и индуцируемых им реакций окисления, так как ближний инфракрасный диапазон является спектром поглощения кислорода [2; 6].

Показано, что существует определенная предельная мощность антиоксидантной системы клеток и (или) организма: антиоксидантная система успешно справляется только с определенным количеством свободных радикалов, появляющихся в единицу времени [9]. Если этот порог превысить, то можно ожидать появления необратимых повреждений, которые при достаточном количестве могут вызвать гибель клеток. Для увеличения СКЭ, вероятно, требуется увеличение интенсивности ЛИ, что возможно за счет увеличения импульсной мощности при сохранении средней мощности [19].

Цель исследования. Изучение влияния фемтосекундного лазерного излучения (ФСЛИ) на про- и антиоксидантный статус мышей в динамике экспериментального рака шейки матки.

Материалы и методы. Модель рака шейки матки воспроизводили путем перевивки опухолевого штамма, приобретенного в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва) на белых инбредных мышках подкожно в подмышечную область.

В эксперименте использовался фемтосекундный эрбиевый лазер, являющийся разработкой Центра волоконной оптики РАН при участии Центра Нанотехнологий НИТИ Ульяновского государственного университета, излучающий в ближнем инфракрасном диапазоне ($\lambda=1550$ нм) и работающий в импульсном режиме ($\tau_{\text{имп.}}=100 \cdot 10^{-15}$ с) с пиковой мощностью 6 кВт, средней мощностью 1,25 мВт.

Импульсный режим лазера имеет определенные преимущества: при импульсной подаче излучения за время, равное длительности импульса, ткани, расположенные на максимальной глубине проникновения лазерного луча, получают значительно больше энергии,

чем при облучении непрерывным НИЛИ, так как происходит более полная утилизация атомами и молекулами импульсной энергии [7]. Также импульсное воздействие способствует образованию в тканях волн сжатия и разрежения, распространение которых обеспечивает общее действие излучения на организм. Импульсный режим генерации излучения исключает развитие «привыкания» биологических тканей к действию излучения [13]. Кроме того, значение длины волны, на которой излучает лазер, находится в инфракрасном диапазоне в полосе поглощения кислорода, такое излучение работает ~ в 20 раз эффективнее, чем в красной полосе, что согласуется со спектром поглощения кислорода [6].

При режиме излучения на расстоянии 10 см (площадь воздействия $3,14 \text{ см}^2$) средняя плотность энергии на ткань (энергетическая доза) за одну процедуру составляла $0,24 \text{ Дж/см}^2$ за 10 мин и $0,36 \text{ Дж/см}^2$ за 15 мин, но при этом облучение проходило в импульсном режиме при огромной пиковой интенсивности, равной $1910,8 \text{ Вт/см}^2$ в момент импульса. Процедуры проводились ежедневно, при 10-и процедурах 10-минутного лазерного облучения суммарная энергетическая доза лазерного излучения за курс составляла $2,4 \text{ Дж/см}^2$. При 10-кратном облучении в режиме 15 мин на расстоянии 10 см суммарная плотность энергии на ткань составляла $3,6 \text{ Дж/см}^2$.

Для биохимического исследования использовали ткань опухоли, плазма крови и эритроциты. Гомогенат опухоли готовился на растворе сахарозы в соотношении 1:9. Для анализа использовали супернатант, который получали центрифугированием при 7000 оборотов.

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в тесте с тиобарбитуровой кислотой по методу Л.И. Андреевой и др. [3]. Для оценки деятельности системы АОЗ использовали звено ферментативных антиоксидантов, анализируя активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР), глутатион-S-трансферазы (ГТ).

Определение активности СОД проводили по методу Е.Е. Дубининой [4] и М. Nishikimi

[20]; активности каталазы, ГТ и ГР оценивали по А.И. Карпищенко [9]. Активность антиоксидантных ферментов (АОФ) и уровень МДА пересчитывались на 1 мг белка для опухолевой ткани. Определение белка проводили по методу Брэдфорда [14].

Математическая обработка данных проводилась с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,5$).

Результаты и обсуждение. Воздействие ФСЛИ на мышей изменяет показатели системы ПОЛ-АО и в опухолевой ткани, и на

уровне организма в целом. На 20-е сутки после трансплантации опухоли у мышей с РШМ-5 после 10-кратного облучения фемтосекундным лазером в разных дозах уровень МДА в эритроцитах остается на том же уровне, что и у мышей, не подвергавшихся лазерному облучению и находящихся на тех же сутках развития опухоли. На 30-е сутки после трансплантации опухоли воздействие в течение 10 дней ФСЛИ на мышей в дозе 2,4 Дж/см² повышает, а в дозе 3,6 Дж/см² – снижает уровень МДА (рис. 1).

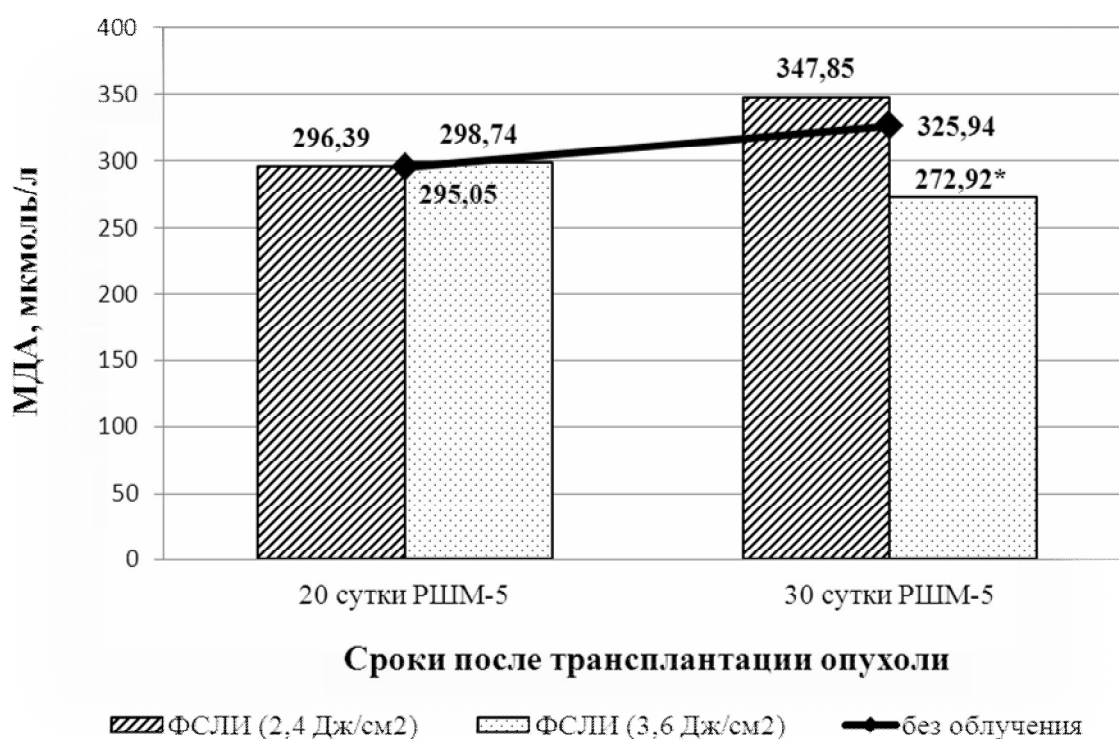


Рис. 1. Влияние различных доз ФСЛИ на уровень МДА в эритроцитах мышей с РШМ-5 на разных сроках после трансплантации опухоли

Примечание. * – данные, статистически значимо отличающиеся от данных без облучения, $p \leq 0,05$.

Воздействие ФСЛИ на 20-е сутки роста опухоли дозозависимо и достоверно повышает активность СОД в эритроцитах, а на 30-е сутки снижает ее (рис. 2). Уровень каталазы также повышается при воздействии ФСЛИ на мышей с РШМ-5 на 20-е сутки после трансплантации. На 30-е сутки после трансплантации опухоли ФСЛИ не вызывает видимых изменений уровня каталазы в эритроцитах мышей (рис. 2).

Уровень ГТ в эритроцитах при облучении животных-опухоленосителей снижается с увеличением дозы лазерного облучения до 3,6 Дж/см² на всех изученных стадиях роста опухоли. Активность ГР в эритроцитах мышей с РШМ-5 изменяется аналогично активности ГТ: наблюдается снижение активности фермента при облучении животных с РШМ-5.

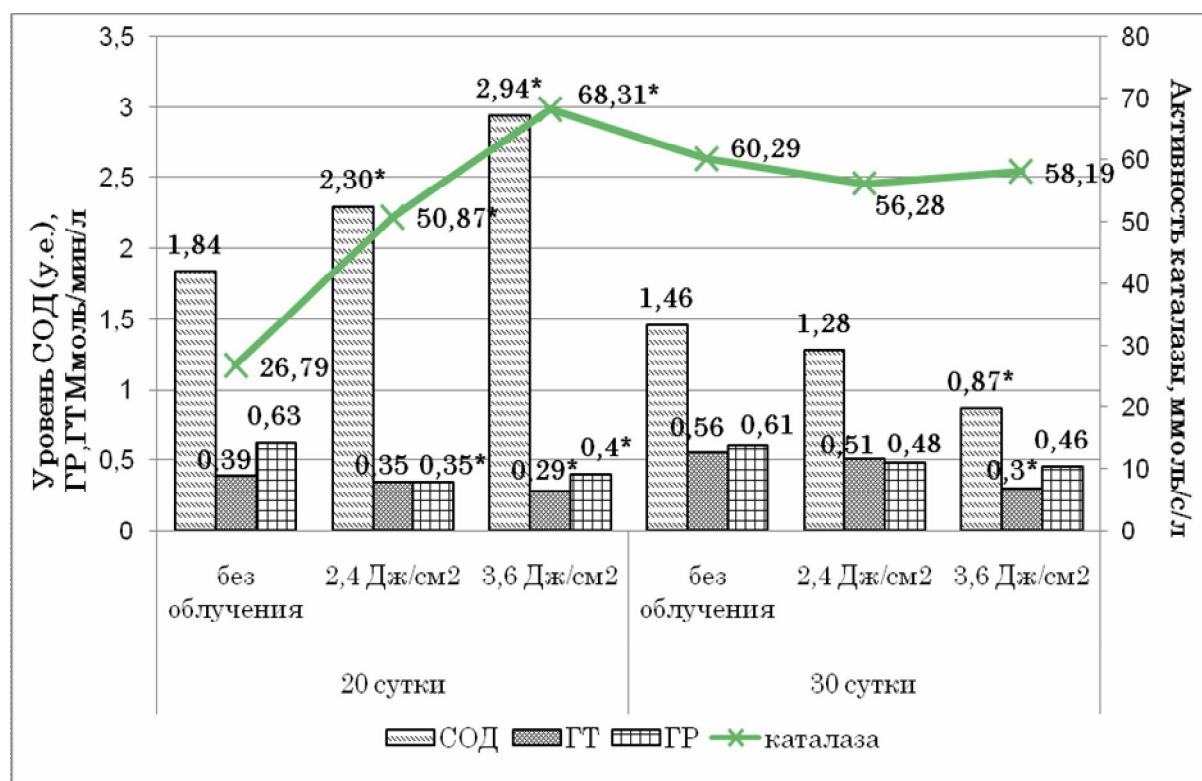


Рис. 2. Активность антиоксидантных ферментов в динамике прогрессирования РШМ-5 до и после воздействия ФСЛИ

При облучении фемтосекундным (ФС) лазером повышается уровень МДА в плазме крови животных-опухоленосителей на 20-е сутки после трансплантации опухоли. На 30-е сутки после трансплантации РШМ-5 уровень МДА увеличивается при воздействии ФСЛИ в дозе 2,4 Дж/см² и уменьшается при повышении дозы облучения до 3,6 Дж/см² (табл. 1).

Облучение мышей на 20-е сутки после трансплантации РШМ-5 в обеих дозах по-

вышает активность каталазы в плазме крови. На 30-е сутки облучение фемтосекундным лазером не приводит к достоверным изменениям в активности каталазы. Динамика изменений ГТ в плазме крови мышей с опухолью после облучения аналогична динамике активности каталазы. Уровень ГР снижается после фемтосекундного лазерного облучения на 20-е сутки роста опухоли, а на 30-е сутки изменяется волнообразно и дозозависимо (табл. 1).

Таблица 1

Показатели системы ПОЛ-АО в плазме крови мышей на разных стадиях развития РШМ-5 после воздействия ФСЛИ

Эксп. группа	Показатель	МДА Мкмоль/л	Каталаза Ммоль/с/л	ГР Ммоль/мин/л	ГТ Ммоль/мин/л
Мыши с РШМ-5 (20 сутки) n=12	Без облучения	2,64±0,30	0,053±0,090	0,033±0,008	0,027±0,003
	2,4 Дж/см ²	3,40±0,59*	0,501±0,062*	0,020±0,005	0,036±0,004*
	3,6 Дж/см ²	4,65±0,44*	0,133±0,069*	0,018±0,004*	0,049±0,005*
Мыши с РШМ-5 (30 сутки) n=12	Без облучения	6,23±0,31	0,172±0,061	0,005±0,001	0,038±0,003
	2,4 Дж/см ²	6,99±0,48	0,168±0,060	0,026±0,006*	0,031±0,003
	3,6 Дж/см ²	5,02±0,67	0,163±0,076	0,017±0,005*	0,042±0,004

Примечание. * – данные, статистически значимо отличающиеся от данных без облучения, $p \leq 0,05$.

При оценке влияния ФСЛИ на неоплазму установлено, что уровень МДА возрастает при воздействии ФСЛИ на 20-суточную опу-

холь и снижается при воздействии на опухоль через 30 суток после трансплантации (табл. 2).

Таблица 2

Уровень МДА (мкмоль/мг) в неоплазме экспериментального РШМ при воздействии разных доз ФСЛИ

Доза ФСЛИ Сроки опухоли	Без облучения	Э _{сред.} =2,4 Дж/см ²	Э _{сред.} =3,6 Дж/см ²
20 сутки n=12	27,94±1,60	32,17±1,15*	33,92±2,78*
30 сутки n=12	36,30±1,22	32,44±0,96*	33,81±1,49

Примечание. * – данные, статистически значимо отличающиеся от данных без облучения, $p \leq 0,05$.

Изучение активности системы АОЗ в неоплазме может являться биохимическим критерием эффективности ФС лазерного облучения.

Облучение ФС лазером на 20-е сутки после трансплантации РШМ-5 не влияет в неоплазме на активность ГР, одновременно

увеличивая активность СОД (табл. 3). Уровень каталазы и ГТ изменяется волнообразно в зависимости от дозы облучения. На 30-е сутки после перевивки опухоли активность ГТ и ГР снижается при возрастании активности СОД и каталазы.

Таблица 3

Активность ферментов АОЗ в опухолевой ткани РШМ-5 на разных сутках после трансплантации опухоли при воздействии разных доз ФСЛИ

Группы Показатели	РШМ 20 суток			РШМ 30 суток		
	Без облучения n=20	Э _{сред.} =2,4 Дж/см ² n=12	Э _{сред.} =3,6 Дж/см ² n=12	Без облучения n=20	Э _{сред.} =2,4 Дж/см ² n=12	Э _{сред.} =3,6 Дж/см ² n=12
ГР ммоль/мин/мг	0,24±0,008	0,240±0,009	0,250±0,006	0,210±0,016	0,170±0,004*	0,140±0,005*
ГТ ммоль/мин/мг	0,470±0,076	0,750±0,070*	0,560±0,077	1,50±0,292	1,74±0,120	0,64±0,065*
СОД у.е./мг	9,23±0,93	12,92±1,92*	17,10±1,40*	26,57±2,00	8,15±0,20*	14,86±3,41*
Каталаза ммоль/с/мг	0,750±0,345	0,530±0,110	1,050±0,169	0,540±0,100	0,450±0,073	0,810±0,019*

Примечание. * – данные, статистически значимо отличающиеся от данных без облучения, $p \leq 0,05$.

Заключение. По результатам нашего исследования установлено, что ФСЛИ в используемых дозах изменяет уровень функционирования системы ПОЛ-АО в неоплазме при облучении на начальных этапах роста опухоли и приводит к возникновению оксидативного стресса в неоплазме РШМ-5 при облучении на стадии интенсивного роста опухоли. Облучение фемтосекундным лазером в обеих изученных дозах в эритроцитах и плазме крови повышает уровень функционирования системы ПОЛ-АО, но не приводит к возникновению оксидативного стресса.

1. *Алексеева, Н.В.* Современные способы оценки процессов пероксидации в организме при заболеваниях у детей / Н.В. Алексеева, Э.А. Юрьева, Б.М. Махачев // Пособие для врачей. – М., 2000. – С. 3–46.

2. *Амбарцумян, Р.В.* Лазерная фотохимическая деструкция злокачественных опухолей без экзогенных сенсбилизаторов / Р.В. Амбарцумян, В.И. Кишко, В.Г. Соколов // V Международный форум «Высокие технологии XXI века». – М., 2004. – С. 339.

3. *Андреева, Л.И.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41–43.

4. Дубинина, Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма / Е.Е. Дубинина // Успехи современной биологии. – 1989. – Т. 108, вып. 1 (4). – С. 3–18.
5. Захаров, С.Д. Светоокислородный эффект в клетках и перспективы его применения в терапии опухолей / С.Д. Захаров, А.В. Иванов // Квантовая электроника. – 1999. – Т. 29, №12. – С. 192–214.
6. Иванов, А.В. Физические основы лазерных методов в онкологии : автореф. дис. ... д-ра физ.-мат. наук / А.В. Иванов. – М., 2003. – 49 с.
7. Илларионов, В.Е. Основы лазерной терапии / В.Е. Илларионов – М. : Респект, 1992. – 123 с.
8. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика : справ. : в 2 т. / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – С. 27–28.
9. Корси, Л.В. Лазерный способ фотохимической деструкции опухолей без экзогенных сенситизаторов / Л.В. Корси, В.Г. Соколов // Сб. ст. «Лазерно-оптические системы и технологии» ФГУП «НПО Астрофизика». – М., 2009. – С. 101–106.
10. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М., 2001. – 78 с.
11. Максимов, С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы / С.Я. Максимов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, №2. – С. 117–123.
12. Морхов, К.Ю. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки / К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкин, В.В. Кузнецов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, №2. – С. 93–100.
13. Оптимизация частотных характеристик инфракрасных лазерных воздействий / С.М. Зубкова и др. // Физ. медицина. – 1994. – Т. 4, №1–2. – С. 84.
14. Смирнова, Л.П. Тип тканевой организации опухоли в определении активности антиоксидантных ферментов / Л.П. Смирнова, И.П. Кондакова // Сибирский онкологический журн. – 2002. – №1. – С. 65–69.
15. Фархутдинов, Р.Р. Свободные радикалы, пролиферация и канцерогенез / Р.Р. Фархутдинов, Ш.И. Мусин, Ш.Р. Кыргалин // Креативная хирургия. – 2011. – №2. – С. 109–112.
16. Чеснокова, Н.П. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова. – Саратов : Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2004. – 400 с.
17. Bradford, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M.M. Bradford // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 72. – P. 248–254.
18. Das, U.N. A radical approach to cancer / U.N. Das // Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, №4. – P. 79–92.
19. He, H. Mechanism of oxidative stress generation in cells by localized near-infrared femtosecond laser excitation / H. He, K.T. Chan, S.K. Kong // Appl. Phys. Lett. – 2009. – Vol. 95.
20. Nishikimi, M. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenacine methosulfate and molecular oxygen / M. Nishikimi, N. Appa, K. Yagi // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1972. – Vol. 46. – P. 849–854.
21. Schweitzer, C. Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen / C. Schweitzer, R. Schmidt // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103. – P. 1685–1757.
22. Waggoner, S.E. Cervical cancer / S.E. Waggoner // Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9376). – P. 2217–2225.

EFFECT OF FEMTOSECOND LASER RADIATION ON PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS OF MICE WITH EXPERIMENTAL CERVICAL CANCER

O.S. Voronova¹, T.P. Gening¹, A.A. Sysoliatin², V.V. Svetukhin¹

¹Ulyanovsk State University,
²Fiber Optics Research Center, RAS, Moscow

In this paper we consider the influence of femtosecond laser radiation on the change of parameters of oxidative stress in erythrocytes, plasma and neoplasms of mice with an experimental cervical cancer (CC-5). The changes in the system of the «lipid peroxidation – antioxidants» in erythrocytes, plasma and cervical neoplasms at different stages of tumor growth under the influence of femtosecond laser pulses with peak power of 6 kW at an average 1.25 mW was estimated.

Keywords: cervical cancer, lipid peroxidation, antioxidants, oxidative stress.

УДК 612.83

РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ ЭПИДУРАЛЬНОЙ И ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА*

Т.Р. Мошонкина¹, П.Е. Мусиенко¹, И.Н. Богачева¹, Н.А. Щербакова¹,
О.А. Никитин¹, А.А. Савохин¹, А.Н. Макаровский², Р.М. Городничев³,
Ю.П. Герасименко¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург,

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального
агентства по высокотехнологичной медицинской помощи,

³Великолукская государственная академия физической культуры и спорта

Проведен сравнительный анализ двигательных эффектов, вызванных электрической эпидуральной стимуляцией и чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга у человека и у кошки. Электрическая эпидуральная стимуляция нижнего поясничного отдела спинного мозга прямоугольными биполярными стимулами с частотой 5–30 Гц способна инициировать шагательные движения у децеребрированных, спинализированных животных и пациентов с патологией спинного мозга. Показано, что чрескожная электрическая стимуляция в области T11 и T12 грудных позвонков с применением сложного по форме электрического стимула с частотами 5–40 Гц вызывает у здоровых испытуемых шагательные движения нижних конечностей в условиях внешней вывески ног в горизонтальной плоскости. Представлены новые данные, демонстрирующие эффект накожной электрической стимуляции поясничного утолщения спинного мозга у децеребрированных и хронически спинализированных кошек. Сходство локомоторных паттернов при чрескожной и эпидуральной стимуляции позволяет говорить о схожих механизмах вызываемых двигательных эффектов. Чрескожная электрическая стимуляция может использоваться в качестве неинвазивного метода реабилитации спинальной патологии.

Ключевые слова: электрическая стимуляция, спинной мозг, электромиографическая активность, реабилитация, локомоция.

Введение. Широкая распространенность спинномозговых патологий, связанных с травмами и заболеваниями позвоночника, требует поиска новых методов реабилитации двигательных функций. Электрическая стимуляция является одним из наиболее широко распространенных экспериментальных методов в физиологии человека и животных, позволяющих изучать функции различных систем организма. В исследованиях, проведенных на пациентах с патологией спинного мозга и в лабораторных условиях на спинализированных животных, было показано, что

электрическая стимуляция нижнего поясничного отдела спинного мозга прямоугольными биполярными стимулами с частотой 5–30 Гц способна инициировать шагательные движения [2; 14; 15]. Результаты этих исследований подтвердили предположение о том, что программа локомоторной активности у млекопитающих формируется специализированной нейрональной сетью спинного мозга, называемой разными авторами по-разному: спинальным локомоторным генератором, генератором шагательных движений и т.д. [1; 13; 16]. Метод электрической стимуляции спинного мозга электродами, расположенными на дорсальной поверхности мозга (эпидуральная стимуляция), начали использовать в конце прошлого века при лечении патологии спинного мозга различной этиологии [6; 3; 4; 7; 10]. Одним из достижений последних лет

* Исследование поддержано грантами РФФИ №№10-04-01172-а, 11-04-01669-а; 11-04-12073-офи-м-2011, 11-04-12074-офи-м-2011, грантом Президента Российской Федерации МК-5684.2012.4 и Госконтрактом № 16.522.11.2009 Минобрнауки РФ.

стало выявление в спинном мозге определенных зон, электрическая стимуляция которых приводит к появлению функции поддержки веса тела, эти локусы находятся в сакральном отделе спинного мозга [8; 18]. Благодаря этому появилась возможность не только вызывать движения с помощью метода электрической стимуляции спинного мозга, но и управлять вызванными движениями, подстраивать их под требуемые моторные задачи. Другим способом управления локомоцией без использования хирургической имплантации электродов на дорсальную поверхность спинного мозга является неинвазивное воздействие на спинальные генераторы. Однако следует отметить, что при накожном размещении электродов на позвоночнике стимуляция спинного мозга принципиально возможна, но малоэффективна и плохо воспроизводима из-за болезненности стимулов: пороговые значения амплитуды стимулов для вызова движений больше или совпадают с пороговыми значениями болевой чувствительности. Недавно нами был описан оригинальный способ электрической стимуляции спинного мозга с применением сложного по форме электрического стимула, где биполярные низкочастотные импульсы (1–40 Гц) заполнялись высокочастотной составляющей (5–10 кГц). Высокочастотная составляющая стимулов обеспечила увеличение болевых порогов стимуляции и позволила увеличивать интенсивность воздействия до уровня активации структур спинного мозга [9]. Таким образом, появился новый инструмент для исследования спинного мозга человека в норме.

Настоящая работа посвящена сравнительному анализу эффектов электрической эпидуральной стимуляции (ЭС) и чрескожной электрической стимуляции (ЧЭС) спинного мозга у человека и у кошки. Представлены новые данные, демонстрирующие эффект чрескожной электрической стимуляции поясничного утолщения спинного мозга у децеребрированных и хронически спинализованных кошек. Сопоставление движений, вызванных разными способами воздействий на спинной мозг, позволило оценить их эффективность и обосновать использование чрескожной стимуляции спинного мозга в

нейрореабилитации двигательных функций поврежденного спинного мозга.

Материалы и методы. Методика проведения электрической эпидуральной стимуляции в остром эксперименте на децеребрированных кошках детально нами описана ранее [2; 5]. Эксперименты с применением ЭС и ЧЭС выполнены на острых децеребрированных ($n=4$) и хронически спинализованных кошках ($n=4$) массой от 2,5 до 3 кг. Децеребрированная кошка помещалась в стереотаксическую установку, где фиксировались голова, таз, а также позвоночник в грудном и поясничном отделах. Передние и задние конечности касались движущегося тредбана. Для осуществления ЭС проводилась ламиноэктомия на уровне T12-L4 и C1-C5. Использовалась монополярная стимуляция спинного мозга. Активный электрод (серебряный, шариковый, диаметром 2 мм) располагался на твердой мозговой оболочке задней поверхности спинного мозга по средней линии. Индифферентный электрод размещался в мышцах спины.

В хронических опытах на кошках были проведены спинализация на Th5-6 и вживление активного эпидурального электрода на поясничное утолщение спинного мозга. Индифферентный электрод размещался подкожно в области спины. Кроме регулярного (2 раза в день) медицинского ухода за парализованными животными (в том числе опорожнение мочевого пузыря и кишечника, разминание и массаж нижних конечностей) проводилась тренировка локомоторных способностей на тредбане в течение 2–3 нед. до регистрации экспериментальных данных [19].

Для ЭС использовался стимулятор А-М System Model 2100, импульсы тока длительностью 0,5 мс, амплитудой 50–200 мкА, частотой 0,3 и 5 Гц. ЧЭС у кошек в остром и хроническом экспериментах (децеребрированное и спинализованное животное соответственно) проводилась на той же электрофизиологической установке. Для накожной электрической стимуляции спинного мозга использовали стимулятор КУЛОН (ГУАП, СПб.), амплитуда стимула составляла от 1 до 10 мА. Электромиографическая активность (ЭМГ) мышц задних конечностей регистрировалась биполярно проволочными электро-

дами, вшитыми в исследуемые мышцы. ЭМГ сигналы усиливались дифференциальным усилителем (А-М Systems Model 1700) в диапазоне от 30 Гц до 10 кГц и оцифровывались с частотой 10 кГц с помощью аналого-цифрового преобразователя фирмы National Instrument с последующим анализом пакетом LabView программ.

Клинические исследования проводились на базе отделения хирургии позвоночника №6 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии. Были исследованы четыре пациента с признаками вертеброгенной прогрессирующей миелопатии. Степень вертеброгенных неврологических нарушений и ее динамику оценивали согласно международным стандартам ASIA (American Spinal Injury Association, 1988). В период исследований использовали авторскую медицинскую технологию лечения миелопатий МЗ РФ ФС-2007/139-у от 2007 г. Для ЭССМ с лечебной целью больным пункционно имплантировались от двух до четырех электродов (Cooner Wire Co., w363A) на дорсальную поверхность твердой мозговой оболочки в разные отделы спинного мозга. ЭССМ с терапевтической целью проводили дважды в день, ежедневно, сеансами по 30 мин, с частотой стимуляции 1–12 Гц на фоне медикаментозной поддержки (церебролизин, кавинтон, мильгамма). Стимуляционную диагностику проводили с помощью тех же эпидуральных электродов. Использовали два вида ЭС. Первый – монополярная стимуляция через каждый из имплантированных электродов, с индифферентным электродом, располагавшимся на кожных покровах паравертебрально. Другой способ – биполярная стимуляция двух сегментов через два электрода. ЭМГ регистрацию и диагностическую ЭС проводили с помощью четырехканального комплекса ЭМГСТ-1 и программы ANDEX. При анализе ЭМГ выделяли поздние ответы с латентными периодами более 10 мс, пачечную ЭМГ активность мышц, являющуюся характеристикой ЭМГ при ходьбе, а также тоническую активность мышц, наблюдаемую в норме в разгибателях при поддержании вертикальной позы.

Эффект ЧЭС спинного мозга у человека был исследован на здоровых испытуемых-добровольцах (6 взрослых испытуемых мужского пола). В соответствии с принципами Хельсинкской декларации было получено информированное письменное согласие испытуемых на участие в экспериментах. Испытуемые располагались на кушетке в положении лежа на левом боку, с ногами, размещенными на отдельных досках, которые были закреплены веревками по типу качелей к крюку в потолке экспериментальной комнаты. При этом правая (верхняя) нога поддерживалась непосредственно в области голени, а левая (нижняя) располагалась на вращающейся шине, прикрепленной к горизонтально ориентированной доске, что обеспечивало максимально возможную амплитуду перемещений ног [9; 17].

Для ЧЭС спинного мозга использовали стимулятор КУЛОН (ГУАП, СПб). Стимулирующий электрод (катод) располагали по средней линии позвоночника на уровне грудных позвонков T11 и T12 между остистыми отростками, индифферентные электроды (аноды) – симметрично на коже над гребнями подвздошных костей. Стимуляцию проводили прямоугольными биполярными стимулами длительностью 0,5 мсек, с несущей частотой 10 кГц; интенсивность стимуляции – 30–100 мА. Частота стимуляции составляла 1, 5, 10, 20, 30, 40 Гц, длительность воздействия колебалась от 10 до 30 с. ЭМГ мышц обеих ног *m. rectus femoris*, *m. biceps femoris*, *m. tibialis anterior* и *m. gastrocnemius* отводили биполярными поверхностными электродами, регистрировали с помощью телеметрического 16-канального электронейромиографа (ME 6000 MegaWin, Финляндия). Движения сгибания-разгибания в коленных суставах регистрировали с помощью гониометров.

Для регистрации кинематических характеристик движений ног использовали видеосистему (Qualisys, Швеция). Угловые перемещения в суставах вычисляли по положениям светоотражающих маркеров, прикрепленных к точкам тела по осям движения в плечевом, тазобедренном, коленном и голеностопном суставах. Реконструкцию движений одного шага-

тельного цикла производили с помощью оригинальной программы.

Регистрации ЭМГ и кинематических параметров шагания были синхронизированы. Среднюю величину периода шагательного цикла и амплитуду угловых перемещений суставов ног определяли за 10–12 циклов.

Статистическую обработку данных производили с применением пакета стандартных компьютерных программ. Для определения статистически значимых различий использовался t-критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Было установлено, что у децеребрированных кошек оба вида стимуляции (ЭС и ЧЭС) с частотой 5 Гц

в области пояснично-крестцового утолщения способны инициировать локомоторную активность в задних конечностях. Следует отметить, что стимулирующий ток и величина порога при ЧЭС были в десятки раз выше, чем при ЭС, что объясняется необходимостью проникновения тока через кожу и костные позвонки и меньшей селективностью ЧЭС. Локомоция при ЧЭС отличалась от ЭС меньшей координацией и стабильностью, однако общий рисунок локомоторного паттерна, реципрокность активации мышц-антагонистов, а также одноименных мышц правой и левой конечности были схожими при ЧЭС и эпидуральной стимуляции (рис. 1).

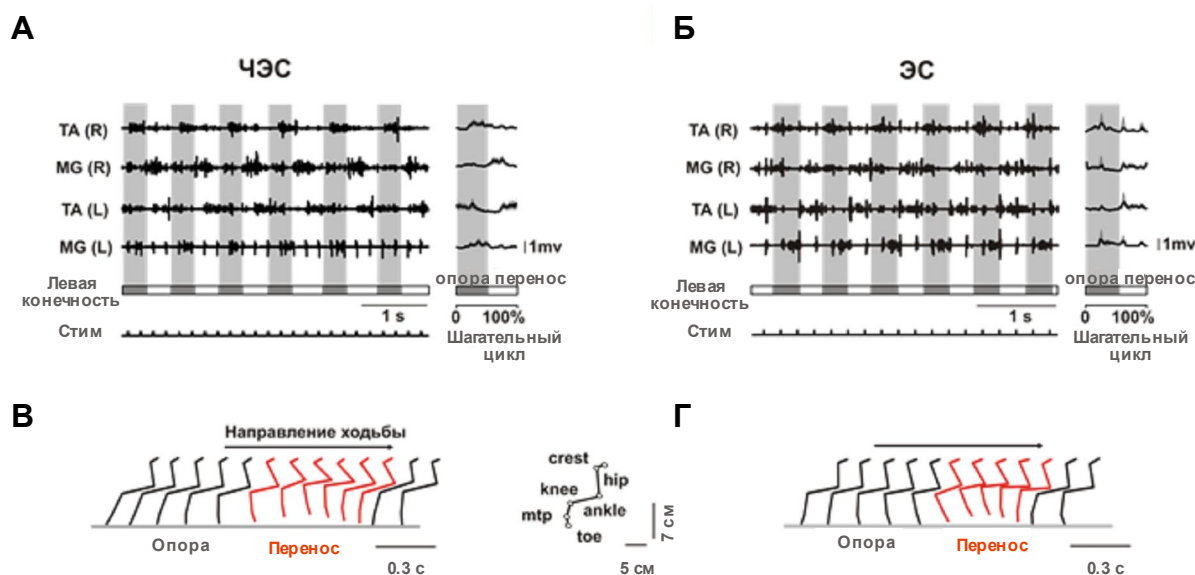


Рис. 1. Локомоторная активность, вызванная чрескожной (ЧЭС) и эпидуральной (ЭС) стимуляцией спинного мозга у децеребрированных кошек (А, В и Б, Г соответственно).

Частота стимуляции – 5 Гц. А, Б – ЭМГ активность во флексорах (ТА – *m. tibialis anterior*) и экстензорах (МГ – *gastrocnemius medialis*) правой (R) и левой (L) конечностей; Стим – стимул; опора, перенос – фазы движения конечности; справа показаны усредненные ($n=8-10$ циклов шага) и выпрямленные миографические сигналы во время фаз опоры и переноса локомоторного цикла. В, Г – кинематика движений при вызванной ходьбе; положение отражателей на подвздошном гребне (crest), тазобедренном (hip), коленном (knee), голеностопном (ankle), плюснефаланговом (mtp) суставах и на первом пальце стопы (toe)

В серии экспериментов на хронических спинализированных кошках с применением эпидуральной стимуляции и ЧЭС с частотой 5 Гц было показано, что ЧЭС, как и эпидуральная стимуляция, способна активировать спинальные нейронные сети и участвовать в восстановлении локомоторной функции после повреждения спинного мозга (рис. 2). Следует отметить, что координация локомо-

торной активности у хронических спинальных животных была существенно хуже, чем у децеребрированных кошек в остром эксперименте. Локомоторные паттерны у спинальных кошек при эпидуральной стимуляции и ЧЭС принципиально были схожи и демонстрировали реципрокность работы экстензоров и флексоров и межконечностную координацию (рис. 2).

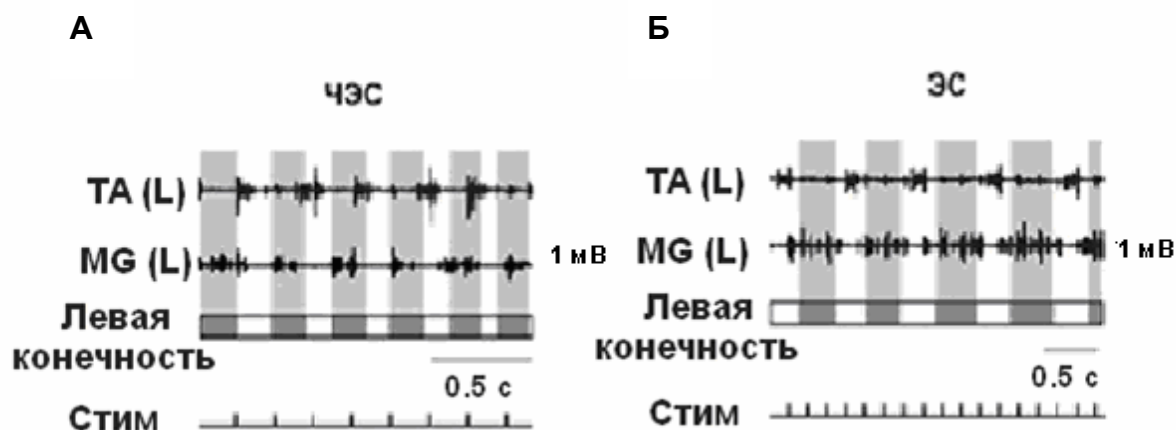


Рис. 2. Локомоторная активность, вызванная чрескожной (ЧЭС) и эпидуральной (ЭС) стимуляцией спинного мозга спинальных кошек (А и Б соответственно); приведены для сравнения. Обозначения как на рис. 1

Таким образом, в условиях острого и хронического экспериментов на децеребрированных и спинализованных животных неинвазивная ЧЭС способна вызывать локомоторную активность так же, как и эпидуральная стимуляция спинного мозга. Сходство локомоторных паттернов при ЧЭС и эпидуральной стимуляции позволяет говорить о схожих механизмах регуляции двигательных эффектов при этих двух методах воздействия на спинной мозг.

Эффект эпидуральной стимуляции спинного мозга у человека был исследован у больных с различной вертебро-спинальной патологией [10], сравнивали эффекты монополярной и биполярной стимуляции спинного мозга. Показано, что характеристики вызванных движений зависят от степени поражения спинного мозга. При неполном поражении значительно легче вызывается пачечная ЭМГ активность, которая является признаком шагательных движений. Зарегистрированы различия в структуре ЭМГ ответов у пациентов с парезом и параличом нижних конечностей (рис. 3). У пациентов с параличом при биполярной стимуляции в *m. quadriceps* возникали только ранние ответы, а в *m. gastrocnemius* – ранние и поздние ответы (рис. 3А). Аналогичная стимуляция у пациента с парезом инициировала шагоподобные движения, сопровождающиеся пачечной ЭМГ активностью

в *m. quadriceps*, а в *m. gastrocnemius* регистрировался четко выраженный ранний компонент, за которым следовала пачка ЭМГ активности (рис. 3Б). ЭМГ пачки не зависели от стимулов, что особенно хорошо проявлялось при усреднении ответов. Во всех случаях биполярная стимуляция двух сегментов спинного мозга оказывалась более эффективной, чем монополярная стимуляция.

При определенных условиях эпидуральная стимуляция спинного мозга была способна инициировать ритмическую ЭМГ активность в мышцах ног у пациентов с клинически полным перерывом спинного мозга [11], характеристики которой соответствовали шагательным движениям. На рис. 4 представлен ритмический шагательный ЭМГ паттерн, вызванный эпидуральной стимуляцией в области L2 сегмента спинного мозга. Особенностью такого шагательного паттерна является реципрокная работа мышц-антагонистов бедра и голени. Полученные результаты свидетельствуют, что эпидуральная стимуляция в «изолированном» от супраспинальных влияний спинном мозге человека способна активировать нейрональную локомоторную сеть (генератор шагания), вызывая непроизвольные шагательные движения. Этот результат открывает новые возможности для использования эпидуральной стимуляции в нейрореабилитации двигательных функций.

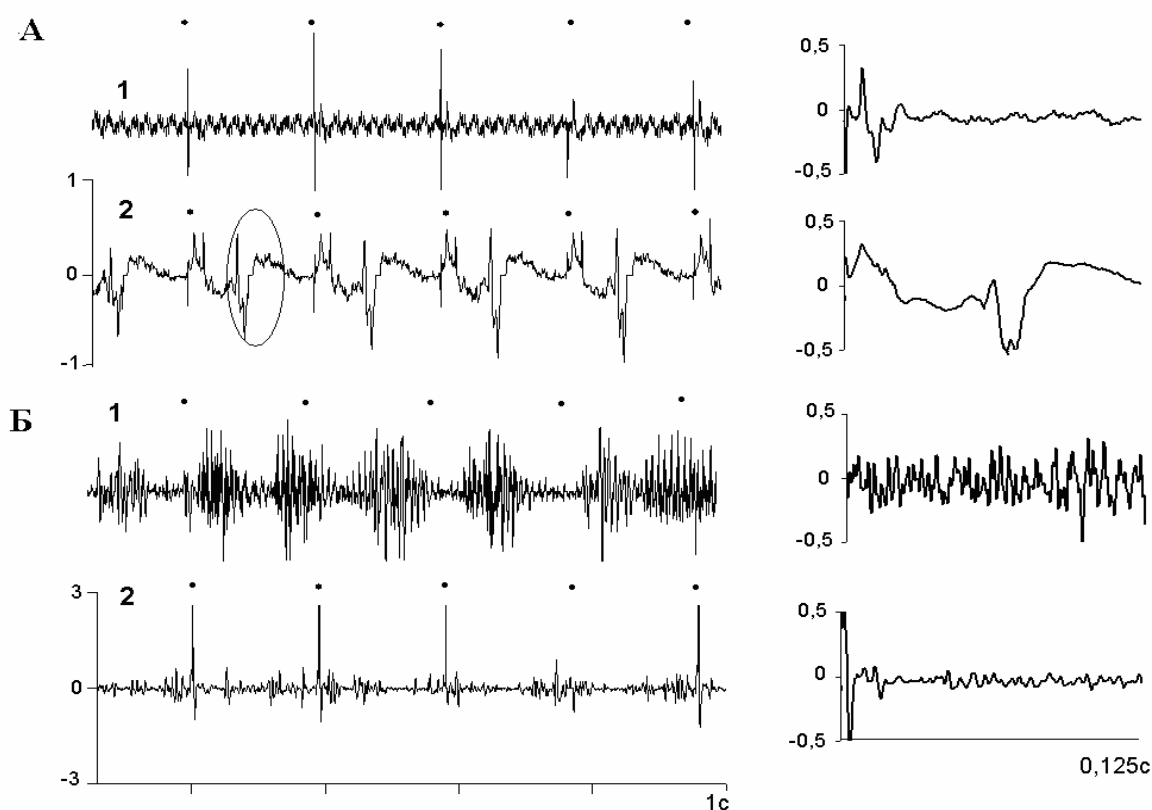


Рис. 3. Локомоторная активность, вызванная эпидуральной стимуляцией спинного мозга человека (цит. по [8]). Биполярная стимуляция L2 и S2 сегментов спинного мозга с частотой 5 Гц на четвертой неделе лечения пациентки (А) и на третьей неделе лечения пациентки (Б). Слева – ЭМГ активность в *m. quadriceps rect.* (1), *m. gastrocnemius lat.* (2). Справа – усредненные ЭМГ ответы (справа, $n=25$). По оси ординат – амплитуда в мВ. Точками показаны отметки стимула. На кривой А2 выделен поздний ответ

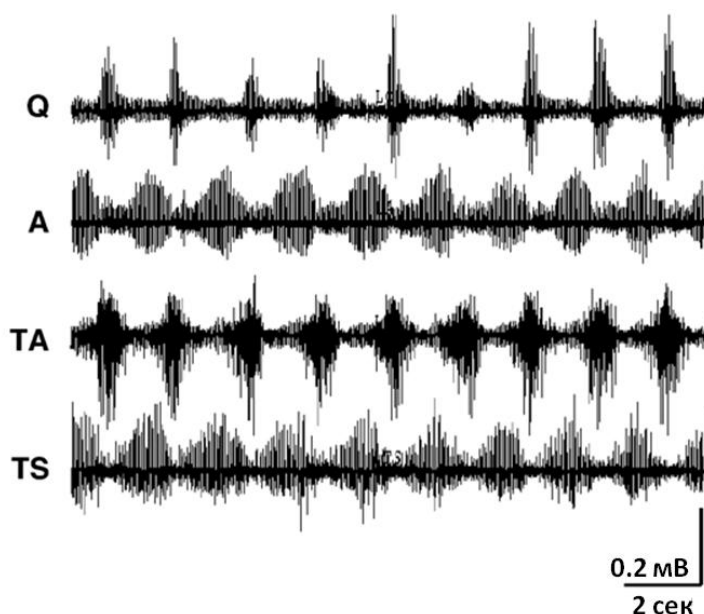


Рис. 4. Локомоторный ЭМГ паттерн в мышцах ног, вызванный эпидуральной стимуляцией спинного мозга у пациента с клинически полным перерывом спинного мозга (ASIA A), находящегося в положении лежа на спине. Ритмическая ЭМГ активность вызывалась при ЭССМ на уровне L2 сегмента спинного мозга с частотой 30 Гц. ЭМГ регистрировали в мышцах *quadriceps* (Q); *adductors* (A); *tibialis anterior* (TA); *triceps surae* (TS)

Эффект ЧЭС спинного мозга у человека был исследован на здоровых испытуемых-добровольцах [9]. ЧЭС с частотой 1 Гц вызывала в мышцах ног рефлекторные ответы, порог вызова которых составлял 70–80 мА (рис. 5). При увеличении интенсивности стимула первыми в двигательный ответ вовлекались мышцы бедра (*m. rectus femoris* и *m. biceps femoris*), а затем – мышцы голени (*m. tibialis anterior* и *m. gastrocnemius*) (рис. 5Б). Ответ на каждый стимул состоит из

ранних моносинаптических ответов с латентным периодом около 12–15 мс, при увеличении интенсивности стимула в двуглавой мышце бедра (мышца-сгибатель) были зарегистрированы поздние ответы с латентным периодом в несколько десятков миллисекунд, которые являются, по-видимому, полисинаптическими. Таким образом, при низкочастотной (1 Гц) ЧЭС были зарегистрированы рефлекторные ответы в мышцах ног с моно- и полисинаптическими компонентами.

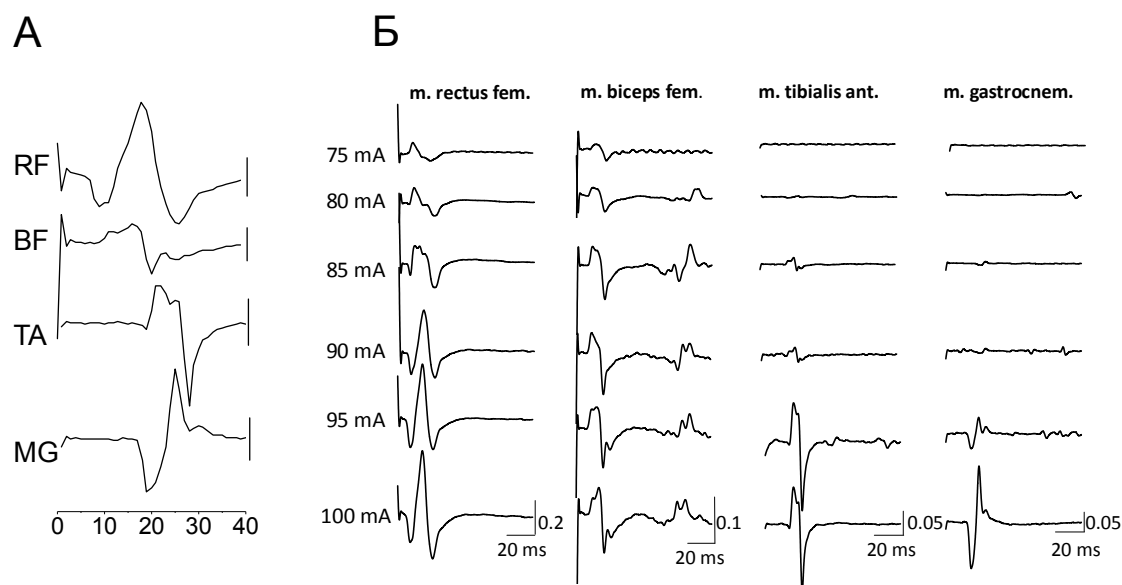


Рис. 5. Локомоторная активность, вызванная ЧЭС спинного мозга человека (цит. по [4]). Частота – 1 Гц. А – динамика возникновения рефлекторных ответов при субмаксимальной стимуляции. Б – зависимость амплитуды ответов от величина стимула. RF и BF – прямая и двуглавая мышцы бедра соответственно; TA и GM – передняя большеберцовая и икроножная мышцы голени соответственно. Внизу справа от нижних записей – отметки амплитуды в мВ и одинаковые для всех мышц отметки времени

ЧЭС с частотой 5–40 Гц у пяти испытуемых из шести вызывала произвольные движения ног (рис. 6). Исследованные зависимости характеристик вызванных шагательных движений от частоты стимуляции показали, что частота вызванных движений не зависела от частоты стимуляции.

Таким образом, показано, что у человека ЧЭС способна вызывать локомоторную активность так же, как и эпидуральная стимуляция спинного мозга у лабораторных животных и спинальных пациентов. В ряде случаев эпидуральная стимуляция спинного мозга у больных не вызывала выраженных локомоторных движений, что может быть связано

с особенностями патологии конкретных больных, на которых проводили исследования, а также с условиями, при которых проводили стимуляцию.

Пациенты лежали на больничной кровати на спине, ноги больных также лежали полностью на кровати. При этом в ЭМГ активности некоторых из пациентов были отмечены ответы, сходные с теми, что регистрируют при локомоции. Все локомоторные ответы на ЧЭС у здоровых испытуемых получены при положении испытуемых лежа на боку, в условиях внешней вывески ног, когда ничто не ограничивает вызываемых движений.

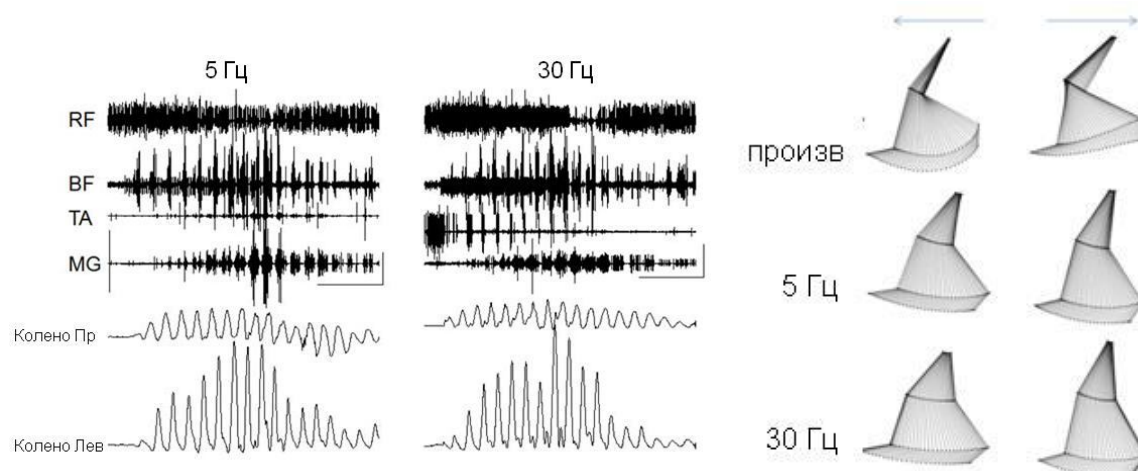


Рис. 6. Локомоторная активность, вызванная ЧЭС спинного мозга человека.

Частота – 5 и 30 Гц. Слева – ЭМГ активность мышц правой ноги и кинематограммы движений в коленном суставе правой (R) и левой (L) ног. RF – m. rectus femoris; BF – m. biceps femoris; TA – tibialis anterior; MG – m. gastrocnemius; длительность записей – 40 сек. Справа – реконструкции движений ног в суставах при произвольных (voluntary) и вызванных движениях (5 и 30 Гц), а также циклограмма движений в коленном и голеностопном суставах

Недавно опубликован случай, демонстрирующий, что эпидуральная электрическая стимуляция спинного мозга у человека (больной с полным моторным поражением спинного мозга) может вызывать локомоторные движения [12]. В упомянутом случае больной находился в вертикальном положении, в подвеске, обеспечивающей частичную компенсацию веса тела, ноги больного опирались на движущуюся ленту тредбана. Таким образом, можно считать доказанным, что эпидуральная стимуляция и ЧЭС у человека могут вызывать локомоторные движения. Так же, как и у животных, у человека сходство рефлекторных ответов и основных характеристик локомоторной активности при ЧЭС и эпидуральной стимуляции позволяет говорить о схожих механизмах регуляции двигательных эффектов при этих двух методах воздействия на спинной мозг. Таким образом, неинвазивная ЧЭС стимуляция, несмотря на другой вид стимула и другое место приложения стимула в сравнении с эпидуральной электрической стимуляцией, возбуждает те же самые структуры, что и эпидуральная стимуляция. В последние годы опубликовано много работ, выполненных на лабораторных животных, с использованием метода эпидуральной стимуляции, открывающих хорошие перспективы использования электрической

стимуляции спинного мозга для лечения болезней спинного мозга, обусловленных утратой супраспинального контроля или нарушением связей на протяжении спинного мозга [15]. Возможность применения неинвазивной чрескожной стимуляции вместо трудоемкой и инвазивной эпидуральной стимуляции приближает перспективу использования электрической стимуляции спинного мозга в рутинной клинической практике, в устройствах типа «мозг-компьютер-интерфейс» и очувствленных протезах.

1. Герасименко, Ю.П. Спинальные механизмы регуляции двигательной активности в отсутствие супраспинальных влияний : автореф. ... дис. д-ра биол. наук / Ю.П. Герасименко. – СПб., 2000. – С. 180.
2. Инициация локомоторной активности спинализированной кошки при эпидуральной стимуляции спинного мозга / Ю.П. Герасименко и др. // Физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – 87 (9). – С. 1161–1170.
3. Исагулян, Э.Д. Хроническая стимуляция спинного мозга в лечении неврогенных болевых синдромов / Э.Д. Исагулян, В.А. Шабалов // Боль. – 2007. – №2. – С. 2–10.
4. Макаровский, А.Н. Эпидуральная электростимуляция спинного мозга в реконструктивно-пластической хирургии при туберкулезном спондилите / А.Н. Макаровский, А.Е. Гарбуз, Ю.П. Герасименко // Проблемы туберкулеза. – 1994. – №3. – С. 32–34.

5. Мусиенко, П.Е. Значение периферической обратной связи в генерации шагательных движений при эпидуральной стимуляции спинного мозга / П.Е. Мусиенко, И.Н. Богачева, Ю.П. Герасименко // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – 95 (12). – С. 1407–1420.
6. Перспективы применения электростимуляции спинного мозга при комплексном лечении миелодисплазии у детей / Г.М. Еликбаев и др. // Вестн. восстановительной медицины. – 2008. – №4. – С. 16–21.
7. Применение метода хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга в лечении болевых нейропатических синдромов: начальный опыт / Д.А. Рзаев и др. // Травматология и ортопедия России. – 2010. – №2. – С. 68–71.
8. Заявка Ru 2418319 Российская Федерация. Способ моделирования и обучения лечению больных с хроническим поражением спинного мозга [Текст] / Ю.П. Герасименко и др. – Заявл. 10.05.2011; приоритет 21.04.2008.
9. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генератора шагательных движений у человека / Р.М. Городничев и др. // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, №2. – С. 4.
10. Эффекты электрической стимуляции спинного мозга у пациентов с вертебро-спинальной патологией / Т.Р. Мошонкина и др. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, №1. – С. 21–26.
11. Dimitrijevic, M. Evidence for a spinal central pattern generator in humans / M. Dimitrijevic, Yu. Gerasimenko, M. Pinter // Ann. NY Acad. Sci. – 1998. – Vol. 860. – P. 360.
12. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study / S. Harkema et al. // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1938–1947.
13. Grillner, S. Locomotion in spinal cat // Control of posture and locomotion / S. Grillner ; eds. R.B. Stein et al. – New York : Plenum, 1973. – P. 513–535.
14. Hindlimb stepping movements in complete spinal rats induced by epidural spinal cord stimulation / R.M. Ichiyama et al. // Neurosci Lett. – 2005. – Vol. 383. – P. 339–344.
15. Recovery of control of posture and locomotion after a spinal cord injury: solutions staring us in the face / A.J. Fong et al. // Prog. Brain Res. – 2009. – P. 393–418.
16. Shik, M.L. Neurophysiology of locomotor automatism / M.L. Shik, G.N. Orlovsky // Physiol. Rev. – 1976. – Vol. 56. – P. 456–501.
17. Tonic central and sensory stimuli facilitate involuntary air-stepping in humans / V.A. Selionov et al. // J. Neurophysiol. – 2009. – Vol. 101. – P. 2847.
18. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input / G. Courtine et al. // Nature Neuroscience. – 2009. – Vol. 12 (10). – P. 1333–1342.
19. Weight-bearing hindlimb stepping in treadmill-exercised adult spinal cats / R.G. Lovely et al. // Brain Res. – 1990. – Vol. 514. – P. 206–218.

REGULATION OF LOCOMOTOR ACTIVITY BY EPIDURAL AND TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL SPINAL CORD STIMULATION IN THE HUMAN AND ANIMALS

T.R. Moshonkina¹, P.E. Musienko¹, I.N. Bogacheva¹, N.A. Scherbakova¹,
O.A. Nikitin¹, A.A. Savochin¹, A.N. Makarovskiy², R.M. Gorodnichev³, Y.P. Gerasimenko¹

¹I.P. Pavlov Institute of Physiology RAN, St.-Petersburg,

²St.-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,

³Velikie Luky State Academy of Physical Education and Sport

Comparative analysis of motor activity induced by electrical epidural stimulation (EES) and transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord (TES) both in human and animals has been performed. ESS of lumbar spinal cord by rectangular bipolar impulses with frequency from 5 to 30 Hz initiated step-like movements in decerebrated and spinal animals as well as in individuals with pathology of the spinal cord. It was found that continuous TES over T11-T12 vertebrae by impulses filled with a carrier frequency of 10 kHz induced involuntary locomotor-like stepping hindlimb movements in subjects with their legs in a gravity-neutral position. New data demonstrating the effects of TES at lumbosacral enlargement in decerebrated and chronic spinal cats are shown. Similar locomotor patterns produced by EES and TES allows to suggest the comparable mechanisms of their regulation. It has been suggested that TES can be used as a non-invasive method in rehabilitation of spinal pathology.

Keywords: electrical stimulation, EMG activity, spinal cord, rehabilitation, locomotion.

УДК 612.172.4

РЕАКЦИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ЧЕЛОВЕКА НА РАЗНЫЕ ПО ВЕЛИЧИНЕ ГИПОКСИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

М.И. Бочаров

Ухтинский государственный технический университет

Изучены реакции гемодинамики у двух групп людей (18–26 лет) в ответ на кратковременную (20 мин) нормобарическую гипоксию (НГ) – 14,5 и 12,3 % O₂. Установлено, что НГ 12,3 % O₂ вызывает большее понижение оксигенации крови, увеличение положительного хронотропного эффекта деятельности сердца, его производительности, понижение общего периферического сопротивления сосудов и активацию процессов пара- и симпатической регуляции, а изменение систолического артериального давления крови зависит от индивидуальных особенностей. В условиях НГ 12,3 % O₂ изменения параметров гемодинамики описываются параболической зависимостью, а при НГ 14,5 % O₂ – больше линейной. Предполагается наличие упреждающих реакций системы кровообращения по мере действия НГ большой мощности, которые возникают значительно раньше наступления критического состояния кислородного баланса организма и признаков нарушения деятельности системы кровообращения.

Ключевые слова: человек, гемодинамика, оксигенация крови, гипоксия.

Введение. До сих пор в литературе продолжают обсуждаться научно-прикладные медицинские и биологические проблемы влияния нормобарической гипоксии на организм человека. Такой интерес вызван, с одной стороны, необходимостью изучения специфических и неспецифических механизмов приспособления физиологических систем организма к недостатку кислорода [1; 7–11], с другой – практической значимостью применения интервальных нормобарических гипоксических воздействий для коррекции и расширения функциональных резервов систем жизнеобеспечения в зависимости от решаемых задач [3; 5; 13 и др.].

Показано, что даже после однократного сеанса прерывистой нормобарической гипоксии наблюдаются снижение периферической хемочувствительности и активация механизмов центральной регуляции легочной вентиляции, приводящие к ослаблению гипоксического и компенсаторному усилению гиперкапнического драйва [7].

Особый интерес представляют исследования, указывающие на фазный характер напряжения вегетативных функций по мере действия острой гипоксии [8; 11], когда с увеличением ее силы или длительности про-

исходит дезорганизация внутрисистемных и межсистемных отношений, обуславливая снижение адаптаспособности компенсаторных механизмов и переносимости развивающейся гипоксемии организма. Отмечаемые нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы при острой гипоксии в первую очередь связывают со сдвигами нейрогуморальной регуляции при доминирующем влиянии симпатической нервной системы [8]. При этом многие исследователи [4; 8; 11 и др.] отмечают, что при острой гипоксии степень вовлечения функции кровообращения и дыхания имеет выраженные индивидуальные особенности.

Этот далеко не полный перечень сведений, и данные других исследований не в полной мере раскрывают особенности реакции системы кровообращения как наиболее значимой при обеспечении компенсаторных реакций организма в ответ на острую гипоксию, особенно в зоне допороговых величин оксигенации крови, при которых преимущественно проводятся курсы интервальных гипоксических тренировок.

Цель исследования. Изучение особенностей реакции центральной гемодинамики на разные по величине гипоксические воздействия.

Материалы и методы. Работа выполнена на практически здоровых молодых людях (18–26 лет), которые добровольно дали согласие на участие в исследовании. Согласно принятым условиям исследуемые были произвольно разбиты на две экспериментальные группы (I гр. $n=30$, II гр. $n=29$), которые существенно не различались по возрасту, массе, длине тела и интегральному показателю вегетативного состояния организма [2].

В положении лежа на кушетке исследуемые I группы в течение 20 мин подвергались воздействию нормобарической гипоксии (НГ) – дыхания воздухом с содержанием кислорода $14,5 \pm 0,16\%$, а II группы – $12,3 \pm 0,14\%$ O_2 соответственно. Обеднение воздуха кислородом осуществляли модифицированным (свидетельство на полезную модель № 24098 от 27.07.02 НИИ физиологии СО РАМН) кислородным концентратором Onyx PSA Oxygen Generator (AirSer Corporation, США). Контроль за содержанием O_2 обеспечивался при помощи анализатора OxiQuant B (EnviteC, Германия), снабженного датчиком кислорода Goel 369 (Greisinger Electronic, Германия).

В состоянии относительного покоя и на каждой минуте воздействия НГ пульсоксиметром с пальцевым датчиком NONIN 8500 измеряли оксигенацию крови (SpO_2 , %) и частоту сердцебиений (ЧСС, уд. · мин⁻¹), а на каждой 4-й мин с помощью автоматического тонометра Omron MX3 – систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) артериальное давление крови (в мм рт. ст.). Дополнительно рассчитывали систолический объем крови (СО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл/кг · мин⁻¹), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин. · с · см⁻⁵), вегетативный индекс Кердо (ВИК) [6] и индекс функциональных изменений (ИФИ, усл. ед.) [2].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием Microsoft Excel 2007, а корреляционный и регрессионный анализы выполняли с помощью программы Statistica V. 6.0 (StatSoft, Inc., США). Достоверность различий устанавливали методами сравнения средних и средней разности отклонений по t-критерию

Стьюдента, а также сравнения дисперсий по F-критерию Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. В тексте численные значения приводятся в средней разности отклонений и их доверительной границы ($d\bar{x} \pm tm_d$).

Результаты и обсуждение. Установлено, что НГ ($14,5\% O_2$) в I группе вызывала к 4-й мин воздействия понижение SpO_2 на $4,53 \pm 1,25$ ($p=0,0000$), а к 20-й мин – на $6,3 \pm 1,5$ абс.% ($p=0,0000$) относительно уровня покоя. Во II группе ($12,3\% O_2$) это понижение было более выраженным – на $10,8 \pm 1,64$ и $19,7 \pm 1,95$ абс.% ($p=0,0000$) соответственно (рис. 1, А). Как видно, уменьшение процентного содержания O_2 во вдыхаемом воздухе в наблюдаемом диапазоне всего на 2,2 абс.% приводит к более интенсивному (в 3,1 раза) понижению оксигенации артериальной крови. На этом основании было принято допущение считать нормобарическую гипоксию $14,5\% O_2$ «малой», а НГ $12,3\% O_2$ – «большой» мощности.

На всем протяжении гипоксического воздействия малой мощности ЧСС достоверно не изменялась ($p > 0,05$), при большой – сначала (на 4-й мин) увеличивалась на $6,1 \pm 2,91$ уд. · мин⁻¹ ($p=0,0001$), а затем на еще большую величину (рис. 1, Б). Характерно, что более выраженная реактивность изменения ЧСС во II группе при НГ $12,3\% O_2$ происходит на фоне большего ее уровня в состоянии относительного покоя ($p=0,013$), чем в первой группе. Очевидно, усиление симпатического влияния на водитель ритма сердца при большой мощности гипоксического воздействия не связано с базальным уровнем активности данного отдела ВНС, на что также указывает ВИК, свидетельствующий о доминировании симпатического контура регуляции над парасимпатическим во II группе при покое ($p=0,014$), и особенно в условиях НГ $12,3\% O_2$ ($p=0,0002$) относительно I группы. По-видимому, ведущим фактором усиления симпатического влияния на сердце является величина гипоксического воздействия [8], в том числе обусловленного развитием гипоксии самого миокарда [10].

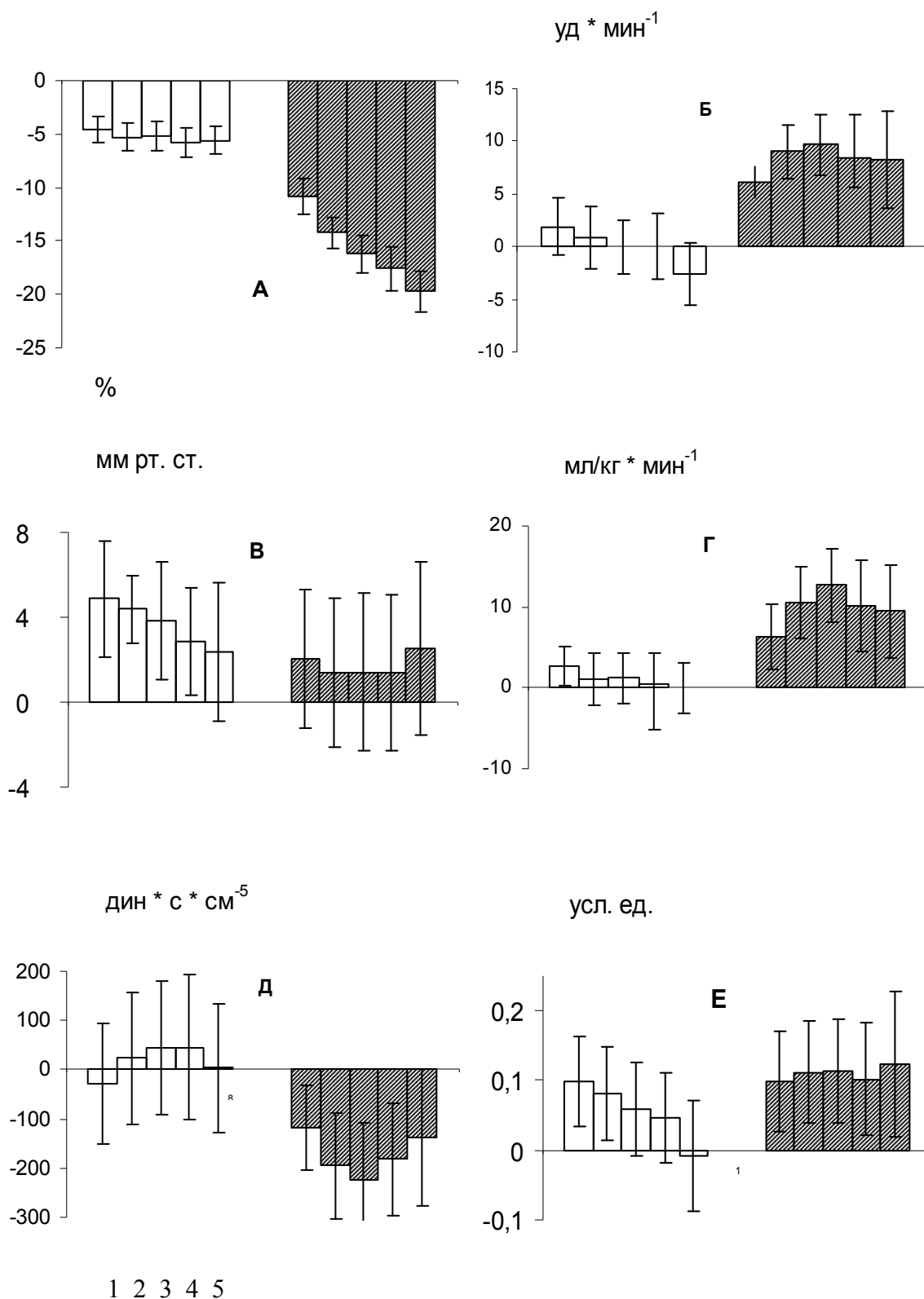


Рис. 1. Отклонение ($\bar{x} \pm m_d$) оксигенации крови (А), частоты сердечных сокращений (Б), систолического артериального давления крови (В), минутного объема кровообращения (Г), общего периферического сопротивления сосудов (Д), индекса функциональных изменений (Е) на разных периодах (1–4, 2–8, 3–12, 4–16 и 5–20 мин) воздействия нормобарической гипоксии – 14,5 % O₂ (светлые столбики) и 12,3 % O₂ (серые столбики)

Систолическое артериальное давление крови при НГ малой мощности заметно увеличивалось на 4-й мин воздействия (на $4,8 \pm 2,72$ мм рт. ст., $p=0,0009$), затем его прирост уменьшался, и к 20-й мин давление достигало исходной величины ($p=0,148$) (рис. 1, В). В условиях НГ большой мощности АДс значительно не изменялось ($p>0,05$). При этом в этих условиях отмечалось увеличение размаха границ экстремумов отклонений АДс, в среднем за период гипоксического воздействия колеблющихся в диапазоне от $-17,2$ до $26,8$ мм рт. ст., тогда как при НГ малой мощности этот диапазон составлял от $-10,4$ до 24 мм рт. ст. Статистическим подтверждением увеличения внутригрупповой неоднородности изменения АДс при НГ $12,3\%$ O_2 являются большие дисперсии (от $p=0,024$ до $p=0,00076$ по Фишеру) в отличие от таковых при НГ $14,5\%$ O_2 . Видимо, именно такая высокая степень вариабельности реакции АДс и обусловила отсутствие каких-либо значимых его изменений в среднем во II группе. Характерно, что АДд практически не изменялось ($p>0,05$) при обоих режимах НГ.

Эти данные в определенном смысле подтверждают некоторые сведения о том, что при кратковременной острой гипоксии в среднем АД может не изменяться [8]. Однако здесь нельзя не учитывать индивидуальные особенности реакции АДс в условиях разной мощности гипоксических воздействий, когда их усиление приводит к увеличению индивидуального разнообразия гемоциркуляторной регуляции, на что указывают и наши ранние исследования [4]. Также важно отметить, что при парном сравнении абсолютных средних и их отклонений вообще нивелируются какие-либо различия систолического артериального давления крови ($p>0,05$) при используемых нами гипоксических воздействиях, что, по-видимому, связано с высокой вариабельностью индивидуального реагирования.

Оказалось, что при обоих режимах гипоксических воздействий СО значительно не изменялся, не отличались и дисперсии. При этом МОК в условиях НГ $14,5\%$ O_2 , увеличиваясь значимо на 4-й мин воздействия (на $2,66 \pm 2,47$ мл/кг $\cdot$ мин $^{-1}$, $p=0,035$), в последующем статистически не отличался от фоновых

значений ($p=0,48$); при НГ $12,3\%$ O_2 МОК к 4-й мин увеличивался на $6,38 \pm 4,0$ мл/кг $\cdot$ мин $^{-1}$ ($p=0,003$) и продолжал нарастать до 12-й мин воздействия, в дальнейшем этот прирост несколько уменьшался, но к 20-й мин НГ сохранялся на более высоком уровне ($p=0,0021$), чем в покое (рис. 1, Г). Существенное увеличение производительности сердца при большой мощности гипоксического воздействия обусловлено главным образом значимым приростом ЧСС, что может рассматриваться одним из важных компонентов компенсаторной реакции, направленной на усиление доставки кислорода к тканям в условиях развивающейся гипоксемии организма [8; 10], подтверждением чему является значительное понижение оксигенации артериальной крови в этих условиях.

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) в условиях НГ малой мощности значимо не изменялось ($p>0,05$). При НГ большой мощности ОПСС постепенно уменьшалось до 12-й мин воздействия ($p=0,00054$), с последующей тенденцией ослабления реакции, и к 20-й мин уже приближалось к фоновому уровню ($p=0,051$) (рис. 1, Д). Такая динамика изменения ОПСС повторяла с обратной зависимостью прирост МОК, что согласуется с физиологическим принципом обратной связи между производительностью деятельности сердца и тонической активностью периферических сосудов, притом, что эта связь наиболее отчетливо проявлялась только при относительно большой мощности гипоксического воздействия. По-видимому, понижение тонуса периферических сосудов с одновременным усилением минутного объема кровообращения в условиях нормобарической гипоксии $12,3\%$ O_2 способствует облегчению процессов доставки кислорода к тканям и увеличению времени его утилизации за счет уменьшения скорости тока крови по капиллярам при вазодилатации. Примечательно, что максимальный пик такой реакции происходит почти в середине (к 12-й мин) исследуемого временного периода действия гипоксии, с последующим ее ослаблением (к 20-й мин). Очевидно, такое вегетативное поведение связано с включением тканевых механизмов компенсации по достижении оп-

ределенной величины развивающейся гипоксемии (в пределах 82,6–81,7 SpO₂ % на 10–12-й мин НГ 12,3 % O₂), что объясняет некоторое ослабление реакции в системе кровообращения, судя по динамике ЧСС, МОК и ОПСС.

Анализ интегрального показателя напряженности вегетативной регуляции показал, что в условия НГ малой мощности ИФИ (рис. 1, Е) в начале воздействия (4-я мин) существенно увеличивался ($p=0,0042$) и поддерживался на более высоком уровне до 8-й мин ($p=0,0198$) относительно фона. Затем его отклонения были не значимы. При большой мощности НГ ИФИ с начала ($p=0,010$) и до конца ($p=0,0219$) воздействия был больше, чем в фоне. Несмотря на обнаруженные различия отклонений ИФИ, средние их значения отличались только на 20-й мин гипоксических воздействий ($p=0,041$). Следовательно, можно говорить лишь о несколько большем увеличении напряженности вегетативной регуляции в условиях большой мощности гипоксического воздействия, чем в условиях малой, что может быть сопряжено с одновременным усилением активности не только обоих контуров ВНС, но и гуморальных влияний. В определенной мере характер такого ответа согласуется с так называемой сеченовской реакцией «сопутствующего тор-

можения», экспериментально обоснованной В.Н. Черниговским [12], когда вызываемое повышение симпатической активности сопровождается активацией парасимпатического отдела ВНС.

Особый интерес представляло рассмотрение характера изменений параметров гемодинамики в зависимости от величины понижения оксигенации крови при разной мощности гипоксических воздействий. С целью сопоставимости сдвигов изучаемых параметров они были нормированы методом приведения разности центральных отклонений к собственной дисперсии.

Как видно из табл. 1, при НГ малой мощности отсутствует линейная корреляция динамического ряда (на 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 20-й мин) сдвигов ОПСС с dSpO₂, а при НГ большой мощности – в отношении АДс с оксигенацией крови. Во всех остальных случаях корреляции были статистически значимы. Причем, судя по коэффициентам линейной регрессии, при НГ 12,3 % O₂ зависимость абсолютных сдвигов МОК и ОПСС от dSpO₂ более высокая, чем при НГ 14,5 % O₂, а для прироста ЧСС и АДс – наоборот. Как оказалось, это связано с проявлением выраженной нелинейности наблюдаемых зависимостей в условиях большой мощности гипоксического воздействия.

Таблица 1

**Уравнения нелинейной регрессии, парной корреляции (r)
для динамического ряда зависимостей отклонений параметров
гемодинамики от оксигенации крови (d SpO₂) при НГ 14,5 (I) и 12,3 % O₂ (II)**

Группы	Уравнения	r	p
I II	АДс=0,0143–0,141x–0,193x ² (n=150) АДс=0,0142+0,003x–0,439x ² (n=145)	–0,27 –0,04	0,0009 0,67
I II	ЧСС=0,0049–0,214x–0,065x ² ЧСС=0,0083–0,185x–0,255x ²	–0,44 –0,33	0,00000 0,0004
I II	МОК= –5,493E–5–0,0018x+0,0007x ² МОК=0,0001–0,0019x–0,0046x ²	–0,32 –0,37	0,00008 0,00005
I II	ОПСС=0,0001+0,0007x–0,0017x ² ОПСС= –0,0002+0,005x+0,0062x ²	0,07 0,29	0,36 0,0005

Так, из рис. 2 видно, что при НГ 14,5 % O₂ в зависимости от уменьшения оксигенации крови почти линейно нарастала частота сердечных сокращений, а при 12,3 % O₂ в

диапазоне больших отклонений SpO₂ ЧСС изменялась с меньшей интенсивностью. Систолическое артериальное давление крови при 14,5 % O₂ имело вид торможения прироста в

зоне больших величин понижения SpO_2 . При НГ большой мощности ее увеличение отличалось параболической зависимостью, когда в начале понижения оксигенации АДс нарастало, затем происходило торможение его изменения, а при дальнейшем понижении SpO_2 артериальное давление направлено к уменьшению. Нелинейный характер зависимости

АДс от SpO_2 , видимо, обусловил отсутствие парной корреляции для линейных зависимостей, а также значимых сдвигов давления при его усреднении. Однако сам факт возможного понижения АДс в определенный момент НГ может быть связан с развивающейся гипоксией [8].

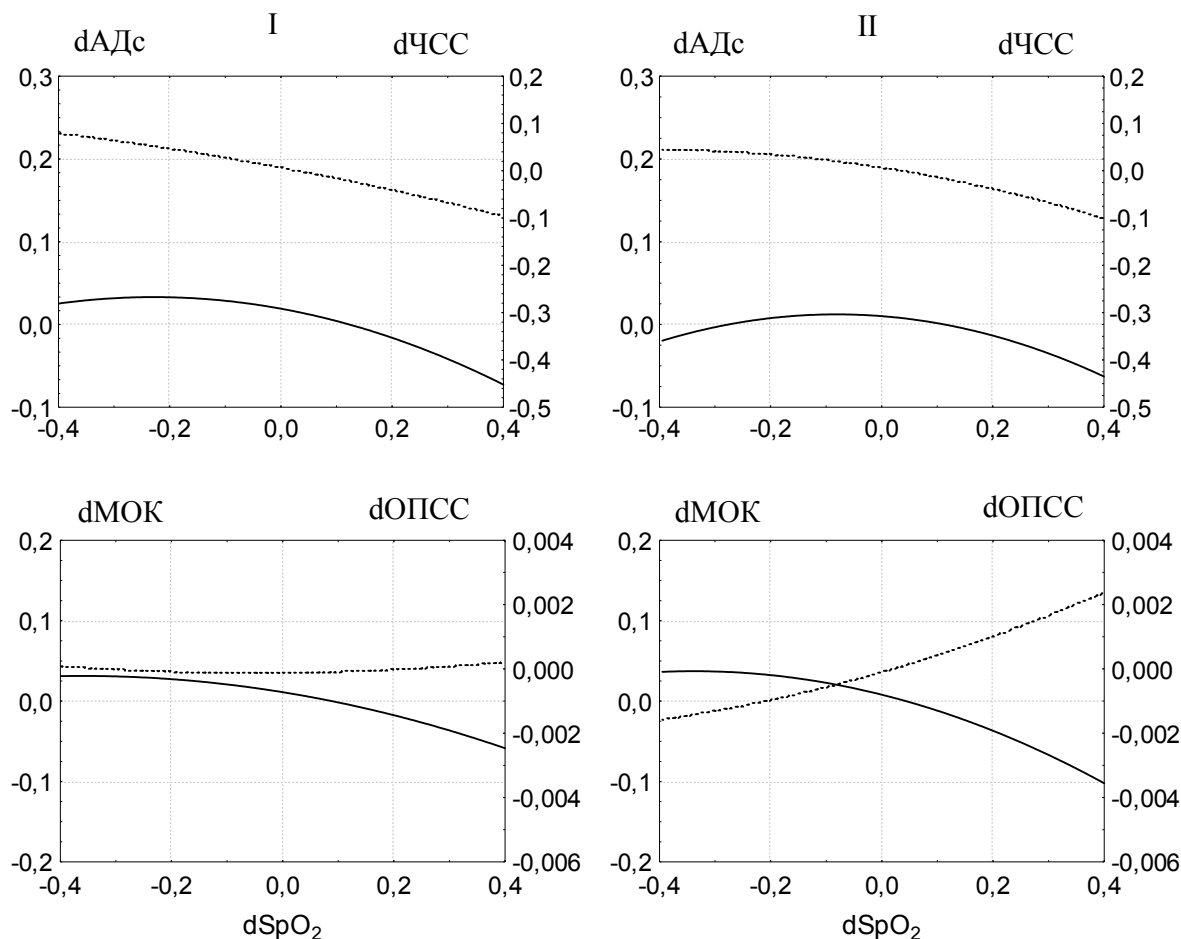


Рис. 2. Регрессионные зависимости нормированных отклонений динамических рядов параметров гемодинамики (по осям ординат: слева сплошная линия – $dАДс$ и $dМОК$; справа пунктирная линия – $dЧСС$, $dОПСС$) от оксигенации крови (по оси абсцисс – $dSpO_2$) при нормобарической гипоксии 14,5 % – I ($n=150$) и 12,3 % O_2 – II ($n=145$) в условных единицах. Остальные объяснения – в тексте

Производительность сердца (МОК) при обоих режимах НГ находилась в обратной и близкой к нелинейной зависимости от понижения SpO_2 , однако ее прирост на единицу уменьшения оксигенации крови был больше в условиях НГ 12,3 % O_2 (рис. 2). Аналогичная, но прямая нелинейная связь обнаруживается для общего периферического сопротивления сосудов.

Примечательно, что, судя по коэффициентам нелинейной регрессии нормированных

параметров (табл. 1), среди изучаемых вегетативных функций наибольшей реактивностью изменения на единицу понижения оксигенации артериальной крови при обоих режимах гипоксических воздействий отличается систолическое артериальное давление крови, затем, в порядке ослабления величины ответа, – частота сердечных сокращений, общее периферическое сопротивление сосудов, минутный объем кровообращения. В качестве парадигмы можно предполагать, что такое рас-

пределение характеризует степень участия и функциональной значимости исследуемых параметров в формировании вегетативного компенсаторного ответа на кратковременное гипоксическое воздействие, когда ведущим звеном в цепи реакции является кинематическая составляющая движения крови, затем – активация ритма сердца при несопоставимо меньшем участии изменения тонуса периферических сосудов и производительности сердца.

Обнаруженный факт большей нелинейности изменения параметров гемодинамики в зависимости от понижения оксигенации артериальной крови при НГ 12,3 % O₂, надо полагать, не только отражает специфичность реакции, но и позволяет определять граничные зоны SpO₂ %, при которых меняются интенсивность и/или направленность сдвигов вегетативных процессов. Исходя из этого предпочтительным являлось определение нелинейной зависимости абсолютных отклонений систолического артериального давления как общего показателя гомеостаза системы кровообращения [12] от сдвигов SpO₂ % при НГ большой мощности. Выведенное уравнение регрессии имело вид:

$$dA_{Дс} = -6,0407 - 1,0815d \text{ SpO}_2 - 0,0349d \text{ SpO}_2^2.$$

Проведенные расчеты показали, что понижение оксигенации крови на ~16 абс.% относительно фона является критической точкой смены фазы нарастания на фазу уменьшения прироста артериального давления. Однако, учитывая статистические ошибки среднеарифметических отклонений, зона стабилизации АДс на высоком уровне находится в пределах понижения SpO₂ от –8 % до –22 %, после которой прогрессивно уменьшается систолическое давление крови. Не абсолютизируя математических ожиданий, полученных для данной совокупности, можно предполагать, что при нарастании мощности гипоксических воздействий существуют индивидуальные пороговые зоны насыщения артериальной крови кислородом, при которых происходит торможение в вазомоторных центрах, перестраивающее характер регуляции кровообращения, направленного на оптимизацию механизмов обеспечения газооб-

мена на уровне периферических тканей. Ведущими стимулами запуска такого механизма являются развивающаяся гипоксия и гипокания. Причем эти реакции, как показывают наши исследования, носят упреждающий характер и могут возникать задолго до критического понижения оксигенации крови на фоне далеко не исчерпанных резервных возможностей системного кровообращения.

Заключение. Установлено, что при нарастании мощности гипоксического воздействия усиление гипоксемии организма приводит к увеличению положительного хронотропного эффекта деятельности сердца, его производительности, к понижению общего периферического сопротивления сосудов и активации процессов пара- и симпатической регуляции, а изменение систолического артериального давления обусловливается индивидуальными особенностями. Показано, что при нормобарической гипоксии 12,3 % O₂ изменения параметров системной гемодинамики в связи с понижением оксигенации артериальной крови в большей мере описываются нелинейной регрессионной зависимостью, чем при гипоксии 14,5 % O₂. Предполагается наличие упреждающих реакций системы кровообращения по мере действия НГ большой мощности, которые возникают значительно раньше наступления критического состояния кислородного баланса организма и признаков нарушения деятельности системы кровообращения.

1. Арбузова, О.В. Реакции кардиореспираторной системы и изменения физической работоспособности пловцов различного возраста при действии нормобарической гипоксии / О.В. Арбузова, М.В. Балыкин, Д.В. Коптелов // Вестн. нов. тех. технологий. – Тула : ТГУ, 2009. – Т. 15, № 2. – С. 212–214.

2. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 240 с.

3. Балыкин, М.В. Влияние гипоксической тренировки на физическую работоспособность и функциональные резервы организма спортсменов / М.В. Балыкин, Е.Д. Пупырева, Ю.М. Балыкин // Вестн. ТвГУ. – Сер. «Биология и экология». – 2011. – №2. – С. 7–16.

4. Баранов, А.В. Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы человека на кратковременную нормобарическую гипоксию / А.В. Баранов, М.И. Бочаров, И.М. Роцевская // Вестн. Уральской мед. академической науки. – 2011. – №3. – С. 39–41.
5. Бочаров, М.И. Гипоксическое прекондиционирование мало влияет на резистентность кровообращения к антиортостазу в отдаленный период / М.И. Бочаров, Л.Р. Кравчук // Фізіологічний журн. – 2008. – Т. 54, №4. – С. 60–61.
6. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы : справ. / под ред. Т.С. Виноградовой. – М. : Медицина, 1986. – 416 с.
7. Кривошеков, С.Г. Реакция тренированных к задержке дыхания лиц на прерывистую нормобарическую гипоксию / С.Г. Кривошеков, Г.М. Диверт, В.Э. Диверт // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, №3. – С. 75–80.
8. Малкин, В.Б. Острая и хроническая гипоксия / В.Б. Малкин, Е.Б. Гиппенрейтер. – М. : Наука, 1977. – 315 с.
9. Позняков, И.А. Индивидуальные особенности моносинаптического Н-рефлекса икроножной мышцы при острой гипоксии / И.А. Позняков, М.И. Бочаров // Вестн. Тверского гос. ун-та. – Сер. «Биология и экология». – 2009. – №34. – С. 31–38.
10. Рябов, Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов. – М. : Медицина, 1988. – 288 с.
11. Сороко, С.И. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии / С.И. Сороко, Э.А. Бурых // Физиология человека. – 2004. – Т. 30, №2. – С. 58–66.
12. Черниговский, В.Н. Некоторые принципы регуляции тонуса сосудов / В.Н. Черниговский // Сб. ст. «Вопросы физиологии и патологии сосудистого тонуса». – К. : Госмедиздательство УССР, 1961. – С. 3–16.
13. Шилов, А.С. Влияние гипоксической гипоксии и антиортостатической гипокинезии на активность мотонейронных пулов икроножной и камбаловидной мышц человека / А.С. Шилов, М.И. Бочаров // Вестн. Тверского гос. ун-та. – Сер. «Биология и экология». – 2008. – Т. 67, №7. – С. 37–42.

REACTION OF HUMAN HEMODYNAMIC ON DIFFERENT VALUES OF HYPOXIA INTERVENTION

M.I. Bocharov

State Technical University, Uhta

The hemodynamic reactions in response to short-term (20 min) of norm baric hypoxia (NH) – 14,5 % и 12,3 % O₂ have been studied in two groups of humans (18–26 years). It was found that NH 12,3 % O₂ induce the decrease of blood oxygenation, and the increase the positive chronotropic effect of heart function and his efficiency as well as the decrease of total peripheral resistance of vessels and activation of para- and sympatic regulation. At the same time the changing of systolic arterial pressure depends on individual properties. In these conditions the change of hemodynamic parameters are described by parabolic interaction whereas during NH 14,5 % O₂ this process is more linear. It is suggested that the system of blood circulation is able to provide the anticipatory reactions depending on NH of large power which are appeared significantly earlier than arising of critical condition of oxygen balance and the symptoms of functional distribution of the blood circulation system.

Keywords: human, hemodynamic, blood oxygenation, hypoxia.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

Г.Ф. Тотчиев, Л.Р. Токтар, А.Н. Апокина, Р. Коннон, А.В. Тигиева

Российский университет дружбы народов

Пролапс гениталий является наиболее частой патологией тазового дна у женщин. Однако, несмотря на распространенность заболевания, единого мнения об этиологии, патогенезе опущения и выпадения органов малого таза на сегодняшний день нет. В обзорной статье проанализированы данные российских и зарубежных авторов, представлены собственные результаты исследований по проблеме этиологии, патогенеза, а также морфологических и иммуногистохимических критериев оценки тяжести пролапса гениталий у пациенток различных возрастных групп.

Пролапс гениталий является тяжелым гинекологическим заболеванием и наиболее частой патологией тазового дна у женщин [7; 19], удельный вес которой достигает в целом 28–38,9 % среди всех гинекологических заболеваний [8]. В России, по данным различных авторов, число больных пролапсом гениталий среди всех гинекологических больных составляет от 15 до 30 %.

До настоящего времени нет единого мнения относительно этиологии и патогенеза пролапса гениталий (ПГ). Учитывая отсутствие единой точки зрения о причинах его возникновения, это заболевание в настоящее время принято считать полиэтиологичным. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что основной и главный фактор развития пролапса гениталий – это нарушение состояния тазового дна [3], его несостоятельность в обеспечении полноценной поддержки тазовых органов. Пролапс гениталий рассматривается как «грыжа тазового дна».

Вопреки существовавшей ранее точке зрения о нарушении анатомической целостности и функционирования одного из связочных аппаратов матки: подвешивающего, фиксирующего и поддерживающего – как пусковом моменте в возникновении опущения, а затем и выпадения половых органов J. Halban, J. Tandler в 1907 г. выдвинули теорию о значимости не только связочного аппарата матки, но и целостности тазового дна,

отмечая, что основная нагрузка в поддержке тазовых органов ложится на мышечный слой тазового дна, в особенности на m. levator ani.

В.И. Краснополянский, С.Н. Буянова, И.С. Савельева [4] и др. считают, что пролапс гениталий начинается вскоре после первых родов, особенно осложненных травмой мягких родовых путей и тазового дна. Существует и другое мнение, согласно которому нет никакой связи развития генитального пролапса не только с травмой в родах, но и собственно с родами. В литературе отмечены случаи развития пролапса гениталий у нерожавших женщин и даже девушек. В 2,7 % случаев пролапс гениталий наблюдается после нормальных родов и даже после операции кесарева сечения (0,9 %).

Такого рода факты предопределили широкое распространение теории системной дисплазии соединительной ткани как ведущей причины пролапсов. Исследования Т.Ю. Смольновой и соавт. [10] подтвердили, что опущение и полное выпадение внутренних половых органов у женщин являются «частным» проявлением ДСТ – «грыжей» на уровне репродуктивных органов, носят системный характер и входят в симптомокомплекс проявлений на полиорганном уровне. Дисплазия соединительной ткани определяется как состояние, при котором имеются различные по степени выраженности клинические проявления данной патологии с определенными врожденными висцеромоторными

поражениями в эмбриональном или постнатальном периодах, прогрессивным течением и определенными функциональными нарушениями [2; 9]. Однако использование более четких критериев оценки истинной распространенности дисплазии соединительной ткани, по всей видимости, может значительно снизить значение данного симптомокомплекса в генезе пролапса тазовых органов (ПТО).

В то же время представляется доказанным, что причиной ПГ у молодых женщин в большинстве случаев являются наследственные заболевания соединительной ткани [2; 6]. Одной из генетических детерминант ранней манифестации и более быстрого прогрессирования генитального пролапса в репродуктивном возрасте для женщин с клиническими признаками ДСТ является носительство аллеля A1A1 гена GPIIIa [13].

В 1909 г. G. White впервые в литературе оценены дефекты тазовой фасции и их возможная роль в развитии пролапса гениталий. Исследования, продолженные A.C. Richardson в 1976 г., позволили после изучения этой патологии на трупах и на основании клинических наблюдений при выполнении многочисленных хирургических операций отметить существование четырех различных дефектов лобково-шеечной фасции: паравагинального (95 %), поперечного (15 %), центрального и дистального (последние два встречаются достаточно редко) [18].

Исследователями нашей кафедры были получены интересные факты о генетической обусловленности данной патологии путем выявления зависимости между аллельным распределением гена GPIIIa и развитием ПТО, а также частотой развития рецидива после проведенного лечения [13].

Вопреки мнению K. Kannan et al. [17], полагающих, что гистологические изменения при исследовании тканей влагалища у женщин с пролапсом гениталий сами по себе не являются достаточно информативными, мы считаем, что имеющимися изменениями в морфологической и иммуногистохимической структурах тканей тазового дна, связочного аппарата матки можно более наглядно определять практические аспекты лечения данного заболевания.

Так, при оценке морфологических изменений стенки влагалища у больных с генитальным пролапсом В.М. Рулёвым [11] было установлено, что у женщин в возрасте 40–49 лет чаще выявлялись гиперплазия и дистрофия эпителия, а у женщин старше 60 лет установлено преобладание атрофических изменений стенки влагалища. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов стенки влагалища (оценка экспрессии рецепторов эстрогенов, коллагена I и III типов, маркеров пролиферации Ki-67 и апоптоза p53) была зарегистрирована локализация данных белков в базальных эпителиальных клетках и отсутствие их экспрессии в клетках соединительной и мышечной тканей, что свидетельствует о наиболее активном изменении клеточного состава эпителиального слоя. Полученные результаты при иммуногистохимическом исследовании сопоставлялись с данными гистологического исследования. Более выраженная пластичность эпителиального компонента (быстрое обновление клеточного состава) обуславливала большее разнообразие типовых патологических реакций при пролапсе гениталий в эпителиальной ткани (гиперплазия, атрофия, дистрофические изменения в виде баллонного набухания клеток, гиперкератоза) по сравнению с мышечной и соединительной тканями (дистрофические изменения в виде мукоидного набухания, отек).

Похожие изменения наблюдали Р. Строни [12] в своей работе при морфологическом исследовании тканей стенки влагалища, круглой связки матки, крестцово-маточной связки, тазовой фасции (лобково-шеечной порции) и Т.Б. Денисова [1] при морфологическом исследовании мышц промежности. X. Luo et al. [14] при исследовании содержания коллагена и изменений в маточно-крестцовых и кардинальных связках (гистология и иммуногистохимия) у женщин с релаксацией тазовой опоры в постменопаузе выявили сокращение коллагена I и III типа в тазовых тканях, атрофические и дегенеративные изменения коллагеновых волокон, которые могут служить основой для структурных патологических изменений в тазовом дне. R. Suzme et al. [15] при исследовании изме-

нений соединительной ткани у женщин с пролапсом тазовых органов и недержанием мочи выявили, что полученные биохимические и морфологические данные (снижение содержания оксипролина, увеличение плотности коллагена) свидетельствуют о различных перестройках коллагеновых волокон в тазовых тканях пациенток. Таким образом, эпителиальная ткань способна отвечать на повреждение структурной перестройкой с изменением как количественного (гиперплазия, атрофия), так и качественного (дистрофия) состава. Соединительная и мышечная ткани отвечают на повреждение качественным изменением уже существующей структуры (разволокнение за счет отека, мукоидное набухание волокон соединительной ткани, расширение сосудов, мононуклеарная клеточная инфильтрация).

В проведенном нами морфологическом исследовании 172 биоптатов мышц тазового дна, взятых в ходе хирургического вмешательства, было отмечено три варианта гистологической картины [13]. Первый, чаще встречавшийся у пациенток репродуктивного возраста, с длительностью течения ПГ в среднем до 8 лет, отражал лишь незначительную атрофию отдельных мышечных волокон. В нем отмечались прослойки отечной соединительной ткани, располагающейся между мышечными элементами, но общее количество соединительной ткани было в пределах нормы. Второй отражал собой субкомпенсаторные изменения в тканях мышц промежности, проявлявшиеся начальными признаками их склерозирования. Отмечалось разрастание соединительной ткани, замуровывавшей мышечные волокна и снижающей их функциональную активность. И, наконец, третий включал в себя декомпенсированные изменения мышц тазового дна, представлял собой картину развившейся атрофии мышечных волокон, выраженного замещения их соединительной тканью и был характерен для длительного (более 15 лет) течения ПГ.

Морфологическая картина и иммуногистохимическое исследование коллагена 1, 3 и 4 типа в тканях промежности, взятых во время проведения пластики влагалища, отража-

ли представления о структурных изменениях в тканях промежности, полностью подтверждая клиническую картину.

При отсутствии длительного воздействия дополнительных факторов риска развития несостоятельности тазового дна (хроническое повышение внутрибрюшного давления, состояние жировой клетчатки, особенности кровообращения в малом тазу, концентрация половых стероидов), независимо от воздействия повреждающего фактора (осложненные роды через естественные пути), состояние мышечных тканей промежности характеризовалось стадией компенсации. Морфологическая картина при этом практически соответствовала норме: полноценные мышечные волокна без признаков дистрофии с умеренным количеством соединительной ткани и нормальных сосудов, составляющих межклеточное вещество. Коллаген при проведении иммуногистохимического исследования был представлен в основном наиболее прочным первым типом при полном отсутствии коллагена четвертого типа.

При продолжавшемся воздействии многочисленных факторов, способствующих развитию пролапса гениталий, возникали субкомпенсированные изменения: появлялся отек стенок сосудов и межклеточного вещества с увеличением лимфоцитарной инфильтрации стенок сосудов. Отмечались начальные признаки их склерозирования; развивалась дистрофия мышц, снижалась их функциональная активность, происходило разрастание соединительной ткани, замуровывавшей мышечные волокна. Для гистохимической картины характерным было уменьшение содержания коллагена первого и третьего типа, появление небольшого количества нехарактерного для функционально активной мышечной ткани коллагена четвертого типа.

В дальнейшем через определенное время в тканях тазового дна под влиянием продолжающихся и вновь возникающих (например, снижение выработки половых стероидов) факторов начинался процесс декомпенсаторных изменений. В это время развивался резко выраженный склероз сосудов, снижалось их общее количество, развивалась атрофия мы-

шечных волокон, они замещались соединительной тканью, представленной преимущественно коллагеном четвертого типа. Концентрация коллагена первого и третьего типов значительно снижалась.

Таким образом, ткани промежности с течением времени претерпевали патологические изменения согласно хорошо известным закономерностям: этапам компенсированных, субкомпенсированных и декомпенсированных изменений. Изменения качественных характеристик коллагена, выявленных с помощью иммуногистохимического метода исследования, лишь подтверждали этот тезис.

Проблема достоверности результатов подобных работ состоит в том, что провести рандомизированное контролируемое исследование не представляется выполнимым вследствие невозможности взятия материала из тканей промежности у женщин с отсутствием нарушений в этой области. Вряд ли отмечаемые изменения в тканях помогут вскрыть этиологию пролапса, но ряд характерных изменений при развитии рассматриваемой патологии, отражающих различной степени компенсаторные процессы в тканях, может служить маркером степени запущенности процесса. Таким образом, нарушенное единство структурной организации, функциональной состоятельности и морфологических изменений в тканях промежности представляет собой патогенетический каскад, развивающийся при синдроме несостоятельности промежности.

1. Денисова, Т.Б. Оптимизация хирургического лечения женщин с пролапсом тазовых органов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Б. Денисова. – М., 2010. – 20 с.

2. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т.Ю. Смольнова и др. // Урология. – 2001. – №2. – С. 25–30.

3. Костючек, Д.Ф. Вопросы патогенеза элонгации шейки матки (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование) / Д.Ф. Костючек, А.С. Горделадзе, А.С. Клюковкина // Актуальные проблемы здравоохранения. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 5–11.

4. Краснополяский, В.И. Реабилитация больных с опущением и выпадением внутренних половых органов / В.И. Краснополяский, С.Н. Буя-

нова, И.С. Савельева // Вестн. российской ассоц. акушеров-гинекологов. – 1997. – №1. – С. 105–110.

5. Кулаков, В.И. Оперативная гинекология – хирургические энергии. – М. : Медицина. – 2000. – 860 с.

6. Макаева, З.З. Особенности пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.З. Макаева. – М., 2005. – С. 21.

7. Новые алгоритмы диагностики и хирургического лечения больных со смешанными формами недержания мочи / Э.К. Айламазян и др. // Казанский мед. журн. – 2007. – Т. 88, №2. – С. 108–113.

8. Опыт выполнения фиксации купола влагалища к крестцово-остистой связке при лечении пролапса гениталий влагалищным доступом / О.Н. Шалаев и др. // Вестн. Российского ун-та дружбы народов. – Сер. Медицина (акушерство и гинекология). – 2002. – №1. – С. 168–171.

9. Перинеология. Опушение и выпадение половых органов : учебное пособие / В.Е. Радзинский и др. – М. : РУДН, 2008. – 256 с.

10. Пролапс митрального клапана как один из фенотипических маркеров генерализованной дисплазии соединительной ткани у женщин с выпадением половых органов / Т.Ю. Смольнова и др. // Российские мед. вести. – 2001. – №3. – С. 41–46.

11. Рулёв, М.В. Эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетического импланта PROLIFT : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Рулёв. – СПб., 2010. – 24 с.

12. Строни, Р. Хирургическое лечение урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузальном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. Строни. – М., 2011. – 21 с.

13. Тотчиев, Г.Ф. Гинекологическое здоровье и качество жизни женщин после хирургической коррекции пролапса гениталий : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Г.Ф. Тотчиев. – М., 2006. – С. 41.

14. Changes of collagen content in uterine ligaments of perimenopausal women with relaxation of pelvic supports / X. Luo et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2008. – Jun; 43 (6). – P. 422–424.

15. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence / R. Suzme et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2007. – Vol. 86 (7). – P. 882–888.

16. Halban, J. The anatomy and etiology of genital prolapse in women: the supporting apparatus of the uterus / J. Halban, J. Tandler // J. Obstet. Gynecol. – 1960. – Jun. (15). – P. 790–796.

17. Microscopic alterations of vaginal tissue in women with pelvic organ prolapse / K. Kannan et al. // J. Obstet. Gynecol. – 2011. – №31 (3). – P. 250–253.

18. Richardson, A.C. A new look at pelvic relaxation / A.C. Richardson, J.B. Lyon, N.L. Williams // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1976. – Nov. 1. – Vol. 126 (5). – P. 568–573.

19. Twiss, C. Female stress urinary incontinence – where are we? / C. Twiss, L.V. Rodriguez // J. Urol. – 2008. – May. – Vol. 179 (5). – P. 1664–1665.

20. White, G.R. Cystocele, a radical cure by suturing lateral sulci of vagina to white line of pelvic fascia / G.R. White // JAMA. – 1909. – Vol. 53. – P. 1707–1711.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CRITERIA FOR THE SEVERITY OF GENITAL PROLAPSE

G.F. Totchiev, L.R. Toktar, A.N. Apokina, R. Connon, A.V. Tigieva

Russia Peoples' Friendship University

Genital prolapse is the most common pelvic floor disorders in women. However, despite the prevalence of the disease, no consensus about the etiology, pathogenesis, and the omission rate of the pelvic organs to date, no. In a review article analyzed the data of Russian and foreign authors presented the results of there research on the etiology, pathogenesis, and the morphological and immunohistochemical criteria for assessing the severity of genital prolapse in women of different age groups.

Keywords: genital prolapse, pelvic floor, the failure of the pelvic floor.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аброськин Борис Васильевич – врач 1 хирургического отделения; Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: gynov77@mail.ru.

Азизова Равиля Шагиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Ульяновский государственный университет; e-mail: sas@mv.ru.

Азизова Римма Рушановна – врач акушер-гинеколог; пренатальный центр Ульяновской областной клинической больницы; e-mail: azizovarr@gmail.com.

Албутова Марина Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: kafaig@mail.ru.

Алиева Расмия Миргилаловна – студентка 6 курса медицинского факультета; Ульяновский государственный университет; e-mail: rasika89@mail.ru.

Антонеева Инна Ивановна – доктор биологических наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, в.н.с. лаборатории молекулярной и клеточной биологии НИТИ; Ульяновский государственный университет; e-mail: aii72@mail.ru.

Апокина Анна Николаевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: 23george@mail.ru.

Аюпова Сирина Рафаиловна – студентка 6 курса медицинского факультета; Ульяновский государственный университет; e-mail: sirinuschka@mail.ru.

Балыкин Юрий Михайлович – клинический ординатор Института медицины, экологии и физической культуры; Ульяновский государственный университет; e-mail: balmv@yandex.ru.

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии медицинского института; Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева; e-mail: larisabalykova@yandex.ru.

Барашков Никита Сергеевич – диссертант кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; Ульяновский государственный университет; e-mail: vvmasin@yandex.ru.

Бекшаев Сергей Степанович – кандидат биологических наук, лаборатория сравнительных эколого-физиологических исследований; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; e-mail: beks47@yandex.ru.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; Ульяновский государственный университет; e-mail: labelova@mail.ru.

Белый Лев Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии; Ульяновский государственный университет; e-mail: lbely@yandex.ru.

Богачева Ирина Николаевна – кандидат биологических наук, лаборатория физиологии движений; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: boiss@mail.ru.

Бочаров Михаил Иванович – доктор биологических наук, профессор, директор Института физической культуры и спорта; Ухтинский государственный технический университет; e-mail: bocha48@mail.ru.

Ванина Наталья Владимировна – аспирант кафедры факультетской хирургии; Ульяновский государственный университет; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Вознесенская Надежда Вадимовна – доцент кафедры акушерства и гинекологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: kafaig@mail.ru.

Воронова Ольга Сергеевна – аспирант кафедры физиологии и патофизиологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: Baby13.87@mail.ru.

Гафиуллов Михаил Ринатович – аспирант кафедры факультетской хирургии; Ульяновский государственный университет; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, академик РАЕН, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии, начальник лаборатории молекулярной и клеточной биологии НИТИ; Ульяновский государственный университет; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Герасименко Юрий Петрович – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией физиологии движений; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: yuryg@ucla.edu.

Гноевых Валерий Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней; Ульяновский государственный университет; e-mail: valvik@inbox.ru.

Городничев Руслан Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; НИИ проблем спорта и физической культуры, Великолукская государственная академия физической культуры и спорта; e-mail: vlgafr-rector@ellink.ru.

Городнов Сергей Валерьевич – кандидат медицинских наук, врач 1 хирургического отделения; Областной клинический онкологический диспансер; e-mail: gynov77@mail.ru.

Демин Владимир Петрович – аспирант кафедры факультетской хирургии; Ульяновский государственный университет; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Дерябина Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, ст. преподаватель кафедры педиатрии; Ульяновский государственный университет; e-mail: sas@mv.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, ст. преподаватель кафедры физиологии и патофизиологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: monika_rainbow@mail.ru.

Жданова Валентина Юрьевна – зам. главного врача по акушерству и гинекологии; Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: kafaig@mail.ru.

Жинов Анатолий Васильевич – кандидат медицинских наук, врач 1 хирургического отделения; Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: gynov77@mail.ru.

Занкин Владимир Владимирович – зав. патологоанатомическим отделением; Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com.

Ивянский Станислав Александрович – кандидат медицинских наук, ст. преподаватель кафедры педиатрии медицинского института; Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева; e-mail: stivdoctor@yandex.ru.

Измайлова Фаина Амировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: kafaig@mail.ru.

Козырецкий Станислав Евгеньевич – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней; Ульяновский государственный университет; e-mail: stanislavko123@gmail.com.

Кометова Влада Владимировна – врач-патологоанатом; Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: kafaig@mail.ru.

Коннон Ромео – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: Kasnusk4@mail.ru.

Коньшин Илья Игоревич – аспирант кафедры госпитальной хирургии; Ульяновский государственный университет; e-mail: ilya_k66@mail.ru.

Костинов Михаил Петрович – доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний; НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН; e-mail: vaccine@bk.ru.

Куликова Тамара Константиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: kafaig@mail.ru.

Кусельман Алексей Исаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии; Ульяновский государственный университет; e-mail: sas@mv.ru.

Лебедева Любовь Михайловна – ассистент кафедры факультетской хирургии; Ульяновский государственный университет; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Лютая Зинаида Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Ульяновский государственный университет; e-mail: sas@mv.ru.

Макаровский Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, с.н.с. отделения хирургии позвоночника №6; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи; e-mail: yuryg@ucla.edu.

Макеева Екатерина Рестямовна – врач-кардиолог, отделение кардиологии, Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска; e-mail: nurtdinva@rambler.ru.

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; Ульяновский государственный университет; e-mail: vvmasin@yandex.ru.

Мельник Роза Хафисовна – врач клинико-диагностического центра; Ульяновская областная детская клиническая больница; e-mail: sas@mv.ru.

Мензоров Максим Витальевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии и профессиональных болезней; Ульяновский государственный университет; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru.

Михайлова Елена Викторовна – студентка 6 курса медицинского факультета; Ульяновский государственный университет; e-mail: mielenk@rambler.ru.

Мошонкина Татьяна Ромульевна – кандидат биологических наук, лаборатория физиологии движений; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: tm@pavlov.infran.ru.

Мусиенко Павел Евгеньевич – кандидат биологических наук, лаборатория физиологии движений; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: pol-spb@mail.ru

Набегаев Александр Иванович – заведующий 1 хирургическим отделением; Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: gynov77@mail.ru.

Насыров Руслан Абдулаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; e-mail: rrmd99@mail.ru.

Никитин Олег Алексеевич – кандидат биологических наук, лаборатория физиологии движений; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: nikitin@pavlov.infran.ru.

Олейник Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, зав. отделением хирургии позвоночника №6; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи; e-mail: yuryg@ucla.edu.

Пигина Гузель Ренатовна – врач акушер-гинеколог; пренатальный центр Ульяновской областной клинической больницы; e-mail: kafaig@mail.ru.

Пьянкина Оксана Владимировна – аспирант; Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; e-mail: oxana_pyankina@mail.ru.

Рагозин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; e-mail: oragozin@mail.ru.

Родионов Валерий Витальевич – доктор медицинских наук, зав. кафедрой онкологии и лучевой диагностики; Ульяновский государственный университет; зав. 2-м хирургическим отделением; Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com.

Рожков Владимир Павлович – кандидат биологических наук, лаборатория сравнительных эколого-физиологических исследований; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; e-mail: vlozhkov@mail.ru.

Романов Николай Александрович – кандидат медицинских наук, врач 1 хирургического отделения; Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: gynov77@mail.ru.

Савинова Наталья Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: natsavi788@yandex.ru.

Савохин Александр Анатольевич – лаборатория физиологии движений; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: as1864@gmail.com.

Светухин Вячеслав Викторович – доктор физико-математических наук, профессор; Научно-исследовательский технологический институт Ульяновского государственного университета; e-mail: niti@ulsu.ru.

Семёнов Вадим Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней; Ульяновский государственный университет; e-mail: semva@inbox.ru.

Сидоренко Екатерина Геннадьевна – ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики, в.н.с. лаборатории молекулярной и клеточной биологии НИТИ; Ульяновский государственный университет; e-mail: nikolaenkova73@mail.ru.

Солдатов Олег Михайлович – кандидат медицинских наук, главный врач, Мордовская детская республиканская клиническая больница; e-mail: rdb2@moris.ru.

Сороко Святослав Иосифович – доктор медицинских наук, чл.-корр. РАН, лаборатория сравнительных эколого-физиологических исследований; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; e-mail: soroko@iephb.ru.

Страхов Андрей Александрович – ординатор кафедры терапии и профессиональных болезней; Ульяновский государственный университет; e-mail: strakhov86@mail.ru.

Сысолятин Алексей Александрович – кандидат физико-математических наук; Научный центр волоконной оптики РАН; e-mail: post@fo.gpi.ac.ru.

Таджиева Волида Дадоджоновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: kafaig@mail.ru.

Татаринцев Павел Борисович – доцент кафедры высшей математики; Югорский государственный университет; e-mail: ugrasu@ugrasu.ru.

Теплова Нелли Сергеевна – студентка 5 курса Медицинского института; Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева; e-mail: stivdoctor@yandex.ru.

Тигиева Анна Вячеславовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: TigievaAV@mail.ru.

Токтар Лилия Равильевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: toktarly@yandex.ru.

Тотчиев Георгий Феликсович – доктор биологических наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; Российский университет дружбы народов; e-mail: 23george@mail.ru.

Трубникова Лариса Игнатьевна – профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии; Ульяновский государственный университет; e-mail: kafaig@mail.ru.

Чарышкин Алексей Леонидович – профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой факультетской хирургии; Ульяновский государственный университет; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Черданцев Александр Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Ульяновский государственный университет; e-mail: sas@mv.ru.

Шутов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней; Ульяновский государственный университет; e-mail: amshu@mail.ru.

Щёкина Наталья Владимировна – врач-ординатор отделения кардиологии; Мордовская детская республиканская клиническая больница; e-mail: stivdoctor@yandex.ru.

Щербакова Наталия Александровна – кандидат технических наук, лаборатория физиологии движений; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: chsh_na@pavlov.infran.ru.