ISSN 2227-1848

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2
2016

Учредитель
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего 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 № ФС77-47790 от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Распространяется на территории Российской Федерации и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 44070

Очередной номер журнала можно приобрести в редакции

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

Редакционная группа:
Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева, Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен и тираж отпечатан в Издательском центре Ульяновского государственного университета: 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 10.06.2016.
Дата выхода в свет 10.06.2016.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 16. Тираж 500 экз.
Заказ № 16 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2
2016

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

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
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 (Пущино)
А.Л. Максимов (Магадан)
О.П. Мелехова (Москва)
А.Б. Песков (Ульяновск)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург)
М.М. Танашян (Москва)
Б.П. Чураков (Ульяновск)
А.С. Шаназаров (Бишкек)

Редакционная коллегия

И.В. Благовещенский (Ульяновск)
М.И. Бочаров (Ухта)
Ш.К. Батырханов (Алматы)
Л.А. Белова (Ульяновск)
В.Х. Габитов (Бишкек)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург)
Т.П. Генинг (Ульяновск)
С.Г. Кривощеков (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)
Э. Хусейин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск)

© Ульяновский государственный университет, 2016

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

16+

Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФС77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

The journal is included by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in the list of Russian reviewed scientific journals, in which major scientific results of theses for academic degrees of doctor and candidate of science have to be published

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editor's office:
Russia, 432017, Ulyanovsk,
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,
N.V. Penkova

The dummy is prepared
and circulation is printed
in the Publishing Center
The Ulyanovsk State University:
432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 10.06.2016.
Date of the press 10.06.2016.

Format 60×84 1/8.
Print. page 16.
Circulation is 500 copies.
Order No. 16 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 2
2016

Editor-in-chief – V.I. Midlenko
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin, A.M. Shutov
Executive Secretary – I.V. Antipov

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg)
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk)
A.G. Zarifyan (Bishkek)
L.V. Kaktursky (Moscow)
M.V. Kukosh (Nizhny Novgorod)
V.Z. Kucherenko (Moscow)
E.I. Maevsky (Pushchino)
A.L. Maksimov (Magadan)
O.P. Melekhova (Moscow)
A.B. Peskov (Ulyanovsk)
A. Scuderi (Sorocaba,Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg)
M.M. Tanashyan (Moscow)
B.P. Churakov (Ulyanovsk)
A.S. Shanazarov (Bishkek)

Editorial Board

I.V. Blagoveshchencky (Ulyanovsk)
M.I. Bocharov (Ukhta)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty)
L.A. Belova (Ulyanovsk)
V.H. Gabitov (Bishkek)
Yu.P. Gerasimenko (St. Petersburg)
T.P. Gening (Ulyanovsk)
S.G. Krivoshchekov (Novosibirsk)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk)
V.Vl. Mashin (Ulyanovsk)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk)
V.K. Ostrovsky (Ulyanovsk)
V.E. Radzinsky (Moscow)
E.M. Romanova (Ulyanovsk)
V.I. Ruzov (Ulyanovsk)
V.I. Sergeev (Moscow)
V.G. Storozhenko (Moscow)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk)
M.M. Philippov (Kiev)
R.M. Khairullin (Ulyanovsk)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk)

© Ulyanovsk State University, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 8

Скорятина И.А.
СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ТЕРАПИЮ ДИСЛИПИДЕМИИ,
СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (ОБЗОР) 8

Крючкова О.Н., Костюкова Е.А., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю.
ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ:
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДЕПРЕССИЯ..... 20

Громнацкий Н.И., Кутафина Н.В.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ
И β-БЛОКАТОРА НА ТРОМБОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ИМЕЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ 26

Каюмова Г.Х., Разин В.А.
ФАКТОРЫ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ: ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ 36

Леонова Е.Э., Сапожников А.Н., Разин В.А., Гимаев. Р.Х.,
Мазурова О.В., Бурмистрова В.Г., Степанова У.Б., Яхина Г.Х., Сенина Д.Н.
НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ ПРИ ИНТАКТНЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ:
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРОГНОЗ 45

Пащенко И.Г., Щербакова И.Т., Камнев М.С., Пащенко Н.Н., Муканеева Д.К.
ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ,
СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ
НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ..... 55

Мордяков А.Е., Чарышкин А.Л., Демин В.П., Мензул В.А.
СПОСОБЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАН ДОНОРСКИХ УЧАСТКОВ КОЖИ (ОБЗОР) 65

Мидленко В.И., Мензул В.А., Кобелев К.С.
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОВЕРХНОСТНЫМИ
И ПОГРАНИЧНЫМИ ОЖОГАМИ ПЛЕНОЧНЫМИ ПОВЯЗКАМИ
MENSUL DRESSING В СОЧЕТАНИИ С МАЗЬЮ ЛЕВОМЕКОЛЬ..... 71

Чуракаев М.В.
ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭКЗЕМЫ
НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ 77

Васильева О.И., Габитов В.Х.
ПРИКЛАДНОЙ АСПЕКТ АНАТОМИИ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ
РАЦИОНАЛЬНЫХ ДОСТУПОВ К РЕГИОНУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 84

Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Белова Н.В., Юсупова Д.Г., Вуйцик Н.Б., Лагода Д.Ю.
КАРПАЛЬНЫЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ (ОБЗОР) 90

Магомедова З.К., Чернышова Е.В., Грошилин В.С.
ПРЕИМУЩЕСТВА И ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КОПЧИКОВЫХ ХОДОВ 97

Дергунова Ю.А., Родионов В.В., Кометова В.В., Шарафутдинов М.Г.
СТРУКТУРА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 104

Субханкулова А.Ф., Фаткуллин И.Ф.
АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ 111

Крючков Д.Ю., Романенко И.Г., Джерелей А.А.
ЛЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 115

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ 124

И.В. Бобрышева
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА КРЫС ПЕРИОДА ВЫРАЖЕННЫХ СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИММУНОСУПРЕССИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ЦИКЛОФОСФАМИДА 124

ФИЗИОЛОГИЯ 131

Гладченко Д.А., Иванов С.М., Мачуева Е.Н., Пухов А.М., Моисеев С.А., Пискунов И.В., Городничев Р.М.
ПАРАМЕТРЫ МОТОРНЫХ ОТВЕТОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ СЕГМЕНТОВ СПИННОГО МОЗГА 131

Трушина Д.А., Ведясова О.А., Павленко С.И.
ПРОСТРАНСТВЕННАЯ КАРТИНА РИТМОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У СТУДЕНТОВ-ПРАВШЕЙ С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ ТРЕВОЖНОСТИ В ПОКОЕ И ВО ВРЕМЯ ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА 140

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ 150

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE.....8

Skoryatina I.A.
CURRENT VIEWS ON TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA ASSOSIATED
WITH ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)..... 8

Kryuchkova O.N., Kostyukova E.A., Itskova E.A., Lutay Yu.A., Turna E.Yu.
PROBABILITY ASSESSMENT OF COMORBID CONDITIONS:
CARDIOVASCULAR DISEASES AND DEPRESSION..... 20

Gromnatskiy N.I., Kutafina N.V.
COMPARATIVE ANALYSIS OF INFLUENCE OF CALCIUM ANTAGONIST
AND β-BLOCKER ON THROMBOCYTIC ACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS
WITH METABOLIC SYNDROME..... 26

Kayumova G.Kh., Razin V.A.
GROWTH FACTORS AND LESIONS:
PROGNOSTIC VALUE IN ACUTE CORONARY SYNDROME..... 36

Leonova E.E., Sapozhnikov A.N., Razin V.A., Gimaev R.Kh.,
Mazurova O.V., Burmistrova V.G., Stepanova U.B., Yakhina G.Kh., Senina D.N.
UNSTABLE ANGINA IN INTACT CORONARY ARTERIES:
CLINICAL ASPECTS AND PROGNOSIS..... 45

Pashchenko I.G., Shcherbakova I.G., Kamnev M.S., Pashchenko N.N., Mukaneeva D.K.
ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATUS OF BLOOD LEUKOCYTES,
LIPID PEROXIDATION SYSTEM AND ANTIOXIDANT PROTECTION
IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA..... 55

Mordyakov A.E., Charyshkin A.L., Demin V.P., Menzul V.A.
METHODS OF LOCAL TREATMENT OF SKIN GRAF DONOR SITES (REVIEW)..... 65

Midlenko V.I., Menzul V.A., Kobelev K.S.
EXPERIENCE IN TREATMENT OF PATIENTS
WITH FIRST- AND SECOND-DEGREE BURNS USING FILM DRESSINGS
"MENSUL DRESSING" COMBINED WITH LEVOMEKOL..... 71

Churakaev M.V.
EFFECT OF TAURINE ON CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHIC RATES
IN PATIENT WITH ECZEMA..... 77

Vasil'eva O.I., Gabitov V.Kh.
APPLIED ASPECT OF ANATOMY FOR REASONING OF WELL-MINDED
ACCESS TO PANCREAS GLAND..... 84

Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V.,
Belova N.V., Yusupova D.G., Vyitsik N.B., Lagoda D.Yu.
CARPAL TUNNEL SYNDROME:
DIAGNOSIS, TREATMENT, REHABILITATION (REVIEW) 90

Magomedova Z.K., Chernyshova E.V., Groshilin V.S.
ADVANTAGES AND APPLICATION OF A NEW METHOD
OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT PILONIDAL SINUS 97

Dergunova Yu.A., Rodionov V.V., Kometova V.V., Sharafutdinov M.G.
METASTASIS PATTERNS IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER..... 104

Subkhankulova A.F., Fatkullin I.F.
OBSTETRIC HEMORRHAGE: CLINICAL PROTOCOL-BASED CARE..... 111

Kryuchkov D.Yu., Romanenko I.G., Dzhereley A.A.
TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS
WITH METABOLIC SYNDROME..... 115

MEDICAL BIOLOGICAL SCIENCES.....124

Bobrysheva I.V.
MORPHOLOGICAL TRAITS OF THE THYMUS OF RATS IN THE PERIOD
OF OBVIOUS SENILE CHANGES AT IMMUNOSUPPRESSION CAUSED
BY ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE 124

PHYSIOLOGY 131

Gladchenko D.A., Ivanov S.M., Machueva E.N., Pukhov A.M.,
Moiseev S.A., Piskunov I.V., Gorodnichev R.M.
PARAMETERS OF MOTOR EVOKED POTENTIALS IN HUMANS
UNDER TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL AND ELECTROMAGNETIC
STIMULATION OF DIFFERENT SEGMENTS OF SPINAL CORD 131

Trushina D.A., Vedyasova O.A., Pavlenko S.I.
SPATIAL PATTERN OF ELECTROENCEPHALOGRAM RHYTHMS
IN RIGHT-HANDED STUDENTS WITH DIFFERENT ANXIETY LEVELS
AT REST AND DURING EXAMINATION STRESS 140

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS 150

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-085

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ТЕРАПИЮ ДИСЛИПИДЕМИИ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (ОБЗОР)

И.А. Скорятина

Курский институт социального образования (филиал)
ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет», г. Курск, Россия

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

В настоящее время алиментарно обусловленная дислипидемия и артериальная гипертония рассматриваются в качестве ведущих независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии, эффективное лечение которых ведет к значимому уменьшению встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний и гибели от этих причин. Во врачебной среде отмечается недооценка возможностей немедикаментозного воздействия: рациональной диеты и дозированных физических нагрузок, особенно на фоне постоянного приема препаратов, – в лечении дислипидемии на фоне артериальной гипертонии.
Цель – осветить результаты современных исследований по лечению сочетания дислипидемии и артериальной гипертонии.
В литературе утвердилось мнение, что эффективное снижение уровня артериального давления и устранение дислипидемии являются основой лечения и профилактики атеросклероза. При этом достижение целевых величин данных показателей возможно далеко не всегда. В связи с этим необходимо повышенное внимание к одновременному проведению гиполипидемической и гипотензивной терапии, что возможно у значительного числа больных с различным уровнем сердечно-сосудистого риска. Освещены аспекты комплексного лечения дислипидемии и артериальной гипертонии в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска. Подробно рассмотрены последние представления о патогенетических связях между дислипидемией и артериальной гипертонией. Показана роль гиперхолестеринемии как фактора, понижающего биодоступность оксида азота, что повышает ригидность стенки сосудов, увеличивает чувствительность гладких миоцитов к натрию и усиливает функционирование кальциевых каналов. Вместе с тем высокое артериальное давление повышает скорость проникновения атерогенных липопротеидов в стенку сосуда путем прессорной конвекции, в ходе которой частицы липопротеидов под действием давления проникают в механически растянутые на фоне высокого артериального давления структуры субэндотелия. Обобщена информация, полученная в различных клинических исследованиях, по оценке терапевтических возможностей комбинированного назначения статинов и гипотензивных средств у больных с дислипидемией и артериальной гипертонией. Приведены данные о результатах использования фиксированных комбинаций препаратов этих групп с учетом степени приверженности больных к длительной терапии.

Ключевые слова: *артериальная гипертония, алиментарная дислипидемия, комбинированная терапия, статины, гипотензивное лечение, приверженность к терапии.*

В настоящее время алиментарно обусловленная дислипидемия и артериальная гипертония (АГ) рассматриваются в качестве ведущих независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии, эффективное лечение которых ведет к значимому уменьшению встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и гибели от этих причин [1]. Большой генетический компонент в их патогенезе в настоящее время не подвергается сомнению [2]. В связи с этим у практикующих врачей достаточно часто появляются затруднения при выборе индивидуального лечения, установке приоритетов в на-

значении гиполипидемической либо гипотензивной терапии, а также момента начала присоединения к немедикаментозному воздействию медикаментозной терапии имеющихся в организме дисфункций [3].

Наиболее часто такие вопросы рассматриваются в дебюте лечения, когда потребность в немедленном назначении фармакологических средств представляется несколько дискутабельной. При этом отмечается недооценка возможностей немедикаментозного воздействия: рациональной диеты и дозированных физических нагрузок, особенно в ходе постоянного приема препаратов. Для сведения к минимуму возможных осложнений необходима комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы с использованием инструментальных и лабораторных диагностических средств, повышение приверженности больных к терапии, разумная комбинация лекарственных и немедикаментозных способов лечения с учетом современных рекомендаций по диагностике и лечению патологии сердечно-сосудистой системы [4].

Цель настоящей статьи – осветить результаты современных исследований по лечению сочетания дислипидемии и артериальной гипертонии.

Европейские рекомендации ESC и EAS по диагностике и коррекции дислипидемий, а также рекомендации Российского национального общества по изучению атеросклероза подверглись серьезному пересмотру по сравнению с предшествующими вариантами, особенно в вопросе определения уровня сердечно-сосудистого риска (ССР). Изменения затронули не только таблицы установления ССР – шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), но и описания категорий больных с разными рисками. Российские и европейские рекомендации содержат следующие сведения.

Очень высокий риск имеют пациенты с ишемической болезнью сердца и/или признаками атеросклероза периферических артерий, перенесенным в прошлом ишемическим инсультом, подтвержденным инструментальными методами исследования (радиологическое исследование, стресс-эхокардиография, коронароангиография, дуплексное сканирование артерий); больные сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов с наличием поражений органов-мишеней (микроальбуминурия); пациенты с хронической почечной недостаточностью. У данных пациентов 10-летний риск развития смертельных случаев по шкале SCORE составляет 10 % и более.

Высокий риск: наличие хотя бы одного выраженного фактора риска, в т.ч. генетически или алиментарно обусловленной дислипидемии (или концентрации общего холестерина более 8,0 ммоль/л) либо выраженной АГ. 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE – 5 % и более, но ниже 10 %.

Умеренный риск: 10-летний риск по шкале SCORE – 1 % и выше, но ниже 5 %. К данной группе относятся в основном лица среднего возраста. В последующем пересмотр риска ведется с учетом семейного анамнеза ССЗ (мужчины моложе 55 лет и женщины моложе 65 лет), социального положения, наличия ожирения по абдоминальному типу, уровня физической активности, концентрации холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), количества С-реактивного белка, фибриногена, ЛП(а), апобелка В, гомоцистеина.

Низкий риск: 10-летний риск по шкале SCORE – ниже 1 %.

Наиболее существенные изменения коснулись определения высокого и очень высокого риска. Основываясь на последних рекомендациях, об очень высоком ССР говорят при наличии не только острых, но и хронических проявлений коронарного атеросклероза, при этом больные с выраженной гипертонией, не имеющие прочих факторов риска, считаются имеющими высокий риск, что диктует необходимость достижения целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ниже 2,5 ммоль/л. Шкалу SCORE применяют для определения всех категорий риска при некоторых ограничениях: установление риска по данной шкале не следует осуществлять у больных, имеющих доказанное ССЗ, а именно при наличии в анамнезе инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения при доказанном СД любого типа, микроальбуминурии, тяже-

лой АГ, наследственной гиперлипидемии, хронической почечной недостаточности. Эти пациенты автоматически рассматриваются как имеющие очень высокий и высокий риск развития ССЗ и нуждаются в проведении интенсивного воздействия по устранению факторов риска.

В последней редакции рекомендаций есть дополнения и к применению шкалы SCORE. Данная шкала позволяет оценивать риск наступления фатальных событий на протяжении 10 лет. С этой целью найденный по шкале SCORE риск (фатальные ССЗ в течение 10 лет) умножается на 4 у женщин и на 3 у мужчин. При этом наличие дополнительных факторов риска повышает общий ССР (в т.ч. невысокая концентрация ХС ЛПВП). Следует отметить, что даже в случае низкого и умеренного риска (ниже 5,0 % по шкале SCORE) уровень систолического артериального давления (АД) нуждается в медикаментозной коррекции. Связь между величиной ССР и целевой концентрацией ХС ЛПНП не пересматривается. При этом, учитывая перемещение хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) из зоны высокого риска в зону очень высокого риска, можно говорить о расширении области первичной профилактики клинических явлений атеросклероза сосудов сердца. Пациенты, имеющие АГ и умеренную дислипидемию, выделены в самостоятельную группу.

Достаточно известен вклад в процесс атерогенеза АГ и дислипидемии как независимых факторов ССР [5, 6]. При этом их одновременное наличие оказывает синергичный эффект [7–9]. В экспериментальных работах показана роль гиперхолестеринемии как фактора, понижающего биодоступность оксида азота (NO), повышающего ригидность стенки сосудов, увеличивающего чувствительность гладких миоцитов к натрию и усиливающего функционирование кальциевых каналов [10, 11]. Установлено, что эластичность стенки сосудов в зонах, близких к развивающейся атеросклеротической бляшке, испытывает выраженные изменения, в т.ч. отмечаются признаки кратковременной гиперэластичности и ее ощутимого уменьшения [12, 13]. Механические характеристики крупных и средних сосудов у больных с первичной дислипидемией начинают меняться задолго до появления признаков АГ. В случае если имеет место семейная гиперхолестеринемия, начало ремоделирования сосудов можно выявить уже в детском возрасте [14]. Эластические характеристики сосудистой стенки нарушаются и при наличии вторичных дислипидемий, в т.ч. диабетического, нефрогенного, постменопаузального происхождения [15–17]. На механические особенности сосудов опосредованно воздействуют в числе прочего низкий уровень ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия [18]. Данные факторы способствуют стойкому повышению АД. Выяснено, что длительно существующая гиперхолестеринемия тесно связана с макрососудистыми нарушениями. Повышение ХС в артериолах ведет к значимому нарушению структуры и функционирования микрососудистой системы в целом и усилению агрегации тромбоцитов. Это сопровождается уменьшением плотности микрососудистого ложа, что может наблюдаться в разных органах, в т.ч. в почках, мышечной ткани и жировой клетчатке, и ведет к повышению периферического сопротивления, способствующего существенному подъему уровня АД. Становится ясно, что, невзирая на отсутствие в сосудах микроциркуляторного русла непосредственного морфологического проявления атеросклероза, т.е. атеросклеротической бляшки, длительно существующая гиперлипидемия существенно нарушает кровообращение в этих сосудах [19]. Кроме того, с возрастом даже без явной дислипидемии отмечается повышение агрегационных свойств тромбоцитов, что ухудшает микроциркуляцию [20].

Работы последних лет позволили выявить и обратную связь АГ с течением атеросклеротического процесса. В эксперименте было показано прямое воздействие высокого АД на степень и скорость проникновения атерогенных липопротеидов в стенку сосуда. Высказано предположение о нескольких вариантах данных событий. В их число входит прессорная конвекция, в ходе которой надмолекулярные комплексы, т.е. частицы липопротеидов, под действием давления прони-

кают в структуры субэндотелия. Еще одним весьма вероятным механизмом является усиленное перемещение ЛП в стенки сосудов вследствие их механического растяжения на фоне высокого АД. В условиях эксперимента отмечено, что в данной ситуации частицы ЛП накапливаются вблизи внутренней эластической мембраны сосуда, что весьма опасно в плане развития и прогрессирования атеросклеротической бляшки [21]. Для прессорной конвекции липидов в стенку сосудов важным является состояние эндотелия. В условиях АГ ослабевает механическая барьерная функция эндотелия, вследствие чего увеличивается поступление липопротеидов в интиму и медиу сосудов, что особенно ярко проявляется при гиперлипидемии [22]. В ходе математических расчетов на основе понимания многослойности сосудистой стенки и с учетом значения скорости сдвига было выяснено, что АГ обеспечивает миграцию липидов в стенку сосудов при понижении скорости сдвига вблизи атеросклеротических бляшек [23, 24].

Многоцентровым клиническим исследованием, в ходе которого были подтверждены представления о взаимодействии гипотензивной и гиполипидемической терапии, оказалось исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [25]. Больные на амлодипине или атенололе с уровнем ОХС менее 6,5 ммоль/л и не принимавшие статины либо фибраты (всего 10 305 пациентов) получали 10 мг аторвастатина или плацебо. С целью достижения целевых значений АД к лечению амлодипином присоединяли периндоприл, к лечению атенололом – бендрофлуметиазид-калий.

В данном исследовании у лиц с хорошо контролируемой АГ при отсутствии ИБС аторвастатин значимо понижал количество новых случаев инфарктов и инсультов. При сравнении результатов с плацебо прием аторвастатина обеспечивал уменьшение на 37 % риска несмертельного инфаркта миокарда и эпизодов фатальной ИБС за срок наблюдения, что ассоциировалось с понижением ОХС и ХС ЛПНП на 1,1 и 1,0 ммоль/л соответственно. Полученные сведения согласовались с прочими гиполипидемическими исследованиями и обеспечили понимание аспектов первичной профилактики ИБС у лиц с АГ в случае эффективного контроля АД на фоне умеренного ССР.

Было выяснено, что больные, получавшие амлодипин, имели намного меньше сердечно-сосудистых эпизодов (в т.ч. инфарктов, инсультов и внезапных сердечно-сосудистых смертей), чем лица, получавшие атенолол.

В плане понижения ТГ, ОХС и ХС ЛПНП значимых различий между группами на амлодипине и атенололе в случае присоединения аторвастатина получено не было. Уровень ХС ЛПВП возрастал также независимо от назначаемого гипотензивного препарата.

Многоцентровое исследование GEMINI оценило использование в течение 14 нед. амлодипина и аторвастатина в дозе 1 табл. [26, 27]. Было обследовано 1220 больных с АГ и дислипидемией, которых пытались вывести на целевые уровни ХС ЛПНП и АД. Целевой уровень АД наблюдался у 65 %, а целевые величины ХС ЛПНП – у 82 % обследованных, что оказалось наилучшим результатом в плане достижения данных терапевтических целей по сравнению с прочими исследованиями. Кроме того, в данном исследовании подтверждена хорошая переносимость комплексного применения аторвастатина и амлодипина, установленная в исследовании AVALON [28], когда свыше 45 % больных, получавших фиксированную дозировку амлодипина и аторвастатина, вышли на целевые уровни АД и ХС ЛПНП, рекомендованные 7-м Объединенным национальным комитетом JNC7 и Национальной образовательной программой по холестерину.

В дополнительном исследовании AVALON-AWC отрабатывалась гипотеза о воздействии сочетания аторвастатина и амлодипина на состояние эндотелия и показатели эластичности артериальной стенки. Было выявлено, что максимальный позитивный эффект лечения в плане эластических характеристик сосудов и функции эндотелия возможен при комбинации амлодипина и аторвастатина [29].

В исследовании RESPOND также была показана перспективность совместного назначения амлодипина и аторвастатина, позволившего снизить АД на 12,8–17,5 мм рт. ст., а концентрацию ХС ЛПНП – на 37–48 % [30].

Исследование JEWEL, состоящее из двух параллельных исследований JEWEL I и JEWEL II [31, 32], представляло также большой практический интерес. Первое из них проводилось в Канаде и Великобритании, где имеются свои рекомендации, отличающиеся от предложенных Европейским обществом кардиологов, а второе – в ряде европейских стран. Всего в исследование длительностью 16 нед. было включено более 2200 больных. Им давали 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина с увеличением при необходимости дозы амлодипина до 10 мг. К окончанию исследования примерно 55 % больных вышли на целевой уровень АД и ХС ЛПНП при любых дозировках амлодипина.

Также большой интерес представляют данные многоцентрового исследования CRUCIAL, в котором принимали участие и российские исследователи [33, 34]. Под наблюдением находилось примерно 1500 пациентов 35–79 лет с АГ, концентрацией ОХС в крови ниже 6,5 ммоль/л, с тремя и более факторами ССР при отсутствии ИБС в анамнезе. Было установлено, что при присоединении к «обычной» терапии комбинации амлодипина и аторвастатина наступает выраженное снижение расчетного ССР. Полученные результаты анализа данных с применением Европейской шкалы фатального ССР SCORE совпали с данными при применении Фраминтемской шкалы.

Результаты исследования CRUCIAL подтвердили результаты предыдущих исследований в плане гиполипидемического и гипотензивного эффекта. Невзирая на то, что определение риска не должно связываться с реальным понижением распространенности сердечно-сосудистых катастроф, полученная информация, несомненно, является важной не только для установления эффективности оцениваемой терапии, но и для оценки значимости применения расчета уровня риска в случае определения стратегии терапии. Сейчас имеется большое количество исследований о позитивном влиянии добавления статинов к амлодипину и прочим гипотензивным средствам [35–38]. Однако углубленное изучение безопасности и эффективности проведено только по фиксированным комбинациям амлодипина и аторвастатина. Данные исследования позволяют считать, что для достижения целевых значений при коррекции факторов риска большую значимость имеют намерения больного соблюдать назначения, чему способствует применение фиксированных комбинаций медикаментов.

Своевременно начатая коррекция АГ и нарушений липидного обмена является необходимой для действенной терапии. При этом потребность в приеме сразу нескольких препаратов влияет на приверженность больных к терапии и стабильное ее соблюдение. Имеется ряд объективных вариантов оценки данных характеристик, зависящих от большого числа факторов. Для выяснения степени приверженности к терапии применяют простые опросники, анализ выписанных рецептов, подсчет невыпитых таблеток, прямую оценку количества лекарственного средства в крови, а также контейнеры с чипами, определяющими время и число приемов прописанных лекарств [39]. Приверженность к терапии зависит не только от числа и группы выписываемых средств, но и от пола, возраста пациента, сопутствующих заболеваний, этапа лечения и его эффективности [40]. Связь приверженности к терапии и ее эффективности определяется с учетом результатов инструментального и лабораторного обследований, а также уровней заболеваемости и смертности. В нескольких исследованиях было выявлено, что около 30 % времени в течение года больные находятся без адекватного лечения из-за слабой приверженности к нему [41]. В основной массе исследований установлено, что высокая приверженность к терапии больных АГ с дислипидемией ведет к достоверным позитивным результатам в плане суррогатных конечных точек и уровня заболеваемости, количества госпитализаций и числа смертельных случаев [42]. Взаимосвязь между строгостью соблюдения рекомендаций и конечными точками часто просматривается в результатах многоцентровых исследований по эффективности и безопасности лекарственных средств, где строгое следование назначениям является обязательным условием их проведения. В реальной ситуации примерно треть пациентов не в полной мере выпол-

няют рекомендации, что необходимо для чистоты исследований [43].

Число назначаемых препаратов значимо влияет на соблюдение сроков и последовательности приема медикаментов. Метаанализ 29 различных исследований показал, что увеличение количества таблеток ведет к значимому снижению приверженности к терапии. При обследовании больных АГ с дислипидемией и ИБС, получавших медикаменты от 1 до 4 раз в сут, было установлено снижение приверженности к терапии по сравнению с однократной терапией на 26,7, 39,0 и 54,2 % в случае 2-, 3- и 4-кратных приемов таблеток соответственно [44]. При этом в случае перехода на комбинацию 2 медикаментов в 1 табл. приверженность увеличивалась. Однако применение подобных препаратов в клинике затруднено вследствие их более высокой стоимости и по причине ограниченного количества комбинаций заданных дозировок, что создает трудности подбора необходимого лечения [45].

Таким образом, эффективное снижение уровня АД и устранение дислипидемии является генеральной стратегией лечения и профилактики явлений атеросклероза, что нашло отражение в различных международных и российских рекомендациях. Однако достижение целевых величин данных показателей возможно далеко не всегда. В связи с этим необходимо повышенное внимание к одновременному проведению гиполипидемической и гипотензивной терапии [24]. В Европе наиболее часто применяемой фиксированной комбинацией гипотензивного средства и статина является комбинация аторвастатина и амлодипина, назначение которой возможно у значительного числа больных с различным уровнем ССР.

Литература

1. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.А.* Патогенетические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме. Военно-медицинский журнал. 2010; 331 (9): 41–44.
2. *Амелина И.В., Медведев И.Н.* Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 147 (1): 82–85.
3. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Агрегационная способность нейтрофилов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне приема флувастатина. Клиническая медицина. 2015; 93 (1): 66–70.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации, V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 4: 5–52.
5. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Правастатин в коррекции антиагрегационного контроля сосудистой стенки над клетками крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 18–22.
6. *Folsom A.R.* Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. J. Epidemiol. 2013; 23: 158–162.
7. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Способность эритроцитов к агрегации у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших правастатин. Клиническая медицина. 2014; 92 (11): 34–38.
8. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В.* Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном. Клиническая медицина. 2011; 89 (3): 35–38.
9. *Borghi C., Veronesi M., Prandin M.G. et al.* Statins and blood pressure regulation. Curr. Hypertens. Rep. 2001; 3: 281–288.
10. *Медведев И.Н., Громнацкий Н.И.* Возможности нормодипина в коррекции реологических свойств тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2005; 77 (6): 65–68.
11. *Stancu C.S., Toma L., Sima A.V.* Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. Cell. Tissue Res. 2012; 349: 433–446.
12. *Медведев И.Н., Громнацкий Н.И.* Коррекция тромбоцитарного гемостаза и снижение биологического возраста при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2005; 83 (8): 54–57.

13. *Koniari I., Mavrilas D., Papadaki H. et al.* Structural and biochemical alterations in rabbit thoracic aorta are associated with the progression of atherosclerosis. Lipids in Health and Disease. 2011; 10: 125–134.
14. *Aggoun Ya., Bonnet D., Sidi D. et al.* Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 2070–2075.
15. *Медведев И.Н.* Коррекция первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2007; 85 (3): 29–33.
16. *Igase M., Kohara K., Tabara Y. et al.* Low-dose rosuvastatin improves the functional and morphological markers of atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women with dyslipidemia. Menopause. 2012; 19: 1294–1299.
17. *Laurent S., Boutouyrie P.* Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? J. Nephrol. 2007; 20 (12): 45–50.
18. *Stehouwer C.D., Henry R.M., Ferreira I.* Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. Diabetologia. 2008; 51: 527–539.
19. *Медведев И.Н.* Сравнительный анализ влияния нормодипина и спираприла на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2007; 79 (10): 25–27.
20. *Кутафина Н.В., Медведев И.Н.* Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе. Успехи геронтологии. 2015; 28 (2): 321–325.
21. *Meyer G., Merval R., Tedgui A.* Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. Circulation Res. 1996; 79: 532–540.
22. *Медведев И.Н., Кумова Т.А.* Влияние эпросартана на состояние интраваскулярной активности тромбоцитов у лиц с артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. Российский кардиологический журнал. 2008; 1: 40–42.
23. *Aggoun Ya., Bonnet D., Sidi D. et al.* Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 2070–2075.
24. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В.* Патогенетические аспекты АГ при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2011; 89 (1): 49–51.
25. *Sever P., Dahlbf B., Poulter N. et al.* ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur. Heart J. 2006; 27: 2982–2988.
26. *Blank R., LaSalle J., Reeves R., Maroni J. et al.* Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2005; 7: 264–273.
27. *Erdine S., Ro Y.M., Tse H.E. et al.* Gemini-AALA Investigators. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). J. Hum. Hypertens. 2009; 23: 196–210.
28. *Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al.* AVALON Investigators. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the
AVALON trial. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2006; 8: 571–581.
29. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших аторвастатин. Клиническая медицина. 2012; 90 (6): 42–45.
30. *Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al.* A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. J. Clin. Pharmacol. 2007;
47: 1555–1569.
31. *Hobbs F.D., Gensini G., Mancini G.B. et al.* JEWEL Study Group. Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? Rationale and design for an international, open-label program to assess the effectiveness of a single pill (amlodipine/atorvastatin) to attain recommended target levels for blood pressure and lipids (The JEWEL Program). Int. J. Cardiol. 2006; 110: 242–250.

32. *Hobbs F.D., Gensini G., Mancini G.B. et al.* JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety' of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2009; 16: 472–480.
33. *Hradec J., Zamorano J., Sutradhar S.* Post hoc anafysis of the Cluster Randomized Usual Care versus Caduet Investigation Assessing Longterm risk (CRUCIAI.) trial. Curr. Med. Res. Opin. 2013; 29: 589–589.
34. *Zamorano J., Erdine S., Lopez A.P. et al.* CRUCIAL Investigators. Design and rationale of a real-life study to compare treatment strategies for cardiovascular risk factors: the CRUCIAL study. Postgrad. Med. 2010; 122: 7–15.
35. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Влияние ловастатина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Клиническая медицина. 2010; 88 (2): 38–40.
36. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12 (2): 18–24.
37. *Abdel-Zaher A.O., Elkoussi A.E., Abudahab L.H. et al.* Simvastatin enhances the antihypertensive effect of ramipril in hypertensive hypercholesterolemic animals and patients. Possible role of nitric oxide, oxidative stress, and high sensitivity C-reactive protein. Fundam. Clin. Pharmacol. 2012; 26: 701–710.
38. *Rajagopalan S., Zannad F., Radauceanu A. et al* Effects of valsartan alone versus valsartan/simvastatin combination on ambulatory blood pressure, C-reactive protein, lipoproteins, and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with hyperlipidemia and hypertension. Am. J. Cardiol. 2007; 100: 222–226.
39. *Weiand D., Thoulass J., Smith W.C.* Assessing and improving adherence with multidrug therapy. Lepr. Rev. 2012; 83: 282–291.
40. *Mahler C., Hermann K., Home R. et al.* Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. J. Eval. Clin. Pract. 2010; 16: 574–579.
41. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г.* Диуретическая терапия и функциональная активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией в сочетании с абдоминальным ожирением. Клиническая медицина. 2012; 90 (11): 54–56.
42. *Maningat P., Gordon B.R., Breslow J.L.* How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? Curr. Atheroscler. Rep. 2013; 15: 291.
43. *Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г.* Применение верошпирона и выраженность агрегации тромбоцитов у больных с артериальной гипертонией и абдоминальным ожирением. Клиническая медицина. 2014; 92 (3): 50–53.
44. *Stang D., Kriston L., von Wolff A. et al.* Reducing cardiovascular medication complexity in a German university hospital: effects of a structured pharmaceutical management intervention on adherence. JMCP. 2013; 19: 396–407.
45. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В.* Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема трандолаприла. Клиническая медицина. 2011; 89 (2): 29–31.
46. *Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. et al.* The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2009; 11: 22–30.

CURRENT VIEWS ON TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA ASSOSIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)

I.A. Skoryatina

Kursk Institute of Social Education (branch) of Russian State Social University, Kursk, Russia

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Currently, alimentary associated dyslipidemia and hypertension are considered to be the major independent risk factors for cardiovascular disease. Their effective treatment leads to a significant decrease in cardiovascular diseases and mortality. Many physicians underestimate the benefits of drug-free modalities in treatment of dyslipidemia associated with arterial hypertension, namely, well-balanced diet and graduated exercise, especially on the background of constant drug therapy.

The main aim of this paper is to highlight the results of current trial on treatment of dyslipidemia associated with arterial hypertension. In literature there exists such a viewpoint that effective blood pressure decrease and dyslipidemia resolution are the main methods of atherosclerosis treatment and prevention. At the same time it is not always possible to achieve target variables of these indices. Consequently, simultaneous lipid-lowering and antihypertensive therapy demands much attention. Such therapy is possible in the majority of patients with different levels of cardiovascular risk. The paper highlights the main aspects of complex treatment of dyslipidemia and arterial hypertension according to the level of cardiovascular risk. The author considers in detail the latest views on pathogenetic links between dyslipidemia and arterial hypertension. The role of hypercholesterolemia as a factor lowering the bioavailability of nitric oxide is also examined. It increases the rigidity of vascular walls, sensitivity of smooth muscle cells to sodium and intensifies general mechanisms of calcium channels. However, high blood pressure increases the rate of penetration of atherogenic lipoproteins into vascular walls by means of pressory convection. Thus, lipoprotein particles penetrate into mechanically stretched due to high blood pressure subendothelial structures. The author also summarizes information obtained from various clinical trials on evaluation of curative options of combined administration of statins and antihypertensive drugs in patients with dyslipidemia and arterial hypertension. The paper gives data on the results of administration of fixed-dose combinations taking into account patients' compliance rate to long-term therapy.

Keywords: *arterial hypertension, alimentary dyslipidemia, combined therapy, statins, antihypertensive treatment, compliance to therapy.*

References

1. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Kumova T.A. Patogeneticheskie aspekty arterial'noy gipertonii pri metabolicheskom sindrome [Pathogenetic aspects of hypertension in case of metabolic syndrome]. *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* 2010; 331 (9): 41–44 (in Russian).
2. Amelina I.V., Medvedev I.N. Vzaimosvyaz' aktivnosti yadryshkoobrazuyushchikh rayonov khromosom i somatometricheskikh pokazateley u cheloveka [Relationship between the chromosome nucleoli-forming regions and somatometric parameters in humans]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009; 147 (1): 82–85 (in Russian).
3. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Agregatsionnaya sposobnost' neytrofilov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey na fone priema fluvastatina [The aggregation capacity of neutrophils in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with Fluvastatin]. *Klinicheskaya meditsina.* 2015;
93 (1): 66–70 (in Russian).
4. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza: rossiyskie rekomendatsii, V peresmotr. [Diagnosis and remodelling of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012; 4: 5–52 (in Russian).
5. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Pravastatin v korrektsii antiagregatsionnogo kontrolya sosudistoy stenki nad kletkami krovi u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey [Pravastatin in correction of vessel wall antiplatelet control over the blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (6): 18–22 (in Russian).
6. Folsom A.R. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States.

J. Epidemiol. 2013; 23: 158–162.
7. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Sposobnost' eritrotsitov k agregatsii u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey, poluchavshikh pravastatin [Erythrocyte aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with Pravastatin]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (11): 34–38 (in Russian).
8. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Dinamika aktivnosti pervichnogo gemostaza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pri metabolicheskom sindrome na fone lecheniya kandesartanom [Dynamics of primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome treated with Candesartan]. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 89 (3): 35–38 (in Russian).
9. Borghi C., Veronesi M., Prandin M.G. et al. Statins and blood pressure regulation. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: 281–288.
10. Medvedev I.N., Gromnatskiy N.I. Vozmozhnosti normodipina v korrektsii reologicheskikh svoystv trombotsitov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskim sindromom [Normodipin in correction of platelet rheology in hypertensive patients with metabolic syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 77 (6): 65–68 (in Russian).
11. Stancu C.S., Toma L., Sima A.V. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Cell. Tissue Res.* 2012; 349: 433–446.
12. Medvedev I.N., Gromnatskiy N.I. Korrektsiya trombotsitarnogo gemostaza i snizhenie biologicheskogo vozrasta pri metabolicheskom sindrome [Correction of thrombocyte hemostasis and biological age reduction in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 83 (8): 54–57 (in Russian).
13. Koniari I., D. Mavrilas, H. Papadaki et al. Structural and biochemical alterations in rabbit thoracic aorta are associated with the progression of atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10: 125–134.
14. Aggoun Ya., Bonnet D., Sidi D. et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20: 2070–2075.
15. Medvedev I.N. Korrektsiya pervichnogo gemostaza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pri metabolicheskom sindrome [Correction of primary hemostasis in patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2007; 85 (3): 29–33 (in Russian).
16. Igase M., Kohara K., Tabara Y. et al. Low-dose rosuvastatin improves the functional and morphological markers of atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women with dyslipidemia. *Menopause.* 2012; 19: 1294–1299.
17. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J. Nephrol*. 2007; 20 (12): 45–50.
18. Stehouwer C.D., Henry R.M., Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2008; 51: 527–539.
19. Medvedev I.N. Sravnitel'nyy analiz vliyaniya normodipina i spiraprila na vnutrisosudistuyu aktivnost' trombotsitov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskim sindromom [A comparative analysis of Normodipin and Spirapril effects on intravascular activity of platelets in patients with metabolic syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 79 (10): 25–27 (in Russian).
20. Kutafina N.V., Medvedev I.N. Trombotsitarnaya agregatsiya u klinicheski zdorovykh lits vtorogo zrelogo vozrasta, prozhivayushchikh v Kurskom regione [Platelet aggregation in clinically healthy persons of the second coming-of-age living in the Kursk region]. *Uspekhi gerontologii*. 2015; 28 (2): 321–325 (in Russian).
21. Meyer G., Merval R., Tedgui A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circulation Res*. 1996; 79: 532–540.
22. Medvedev I.N., Kumova T.A. Vliyanie eprosartana na sostoyanie intravaskulyarnoy aktivnosti trombotsitov u lits s arterial'noy gipertoniey pri metabolicheskom sindrome [Eprosartan effects on intravascular platelet activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2008; 1: 40–42 (in Russian).
23. Aggoun Ya., Bonnet D., Sidi D. et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2070–2075.
24. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Patogeneticheskie aspekty AG pri metabolicheskom sindrome [Pathogenetic aspects of AH in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 89 (1): 49–51 (in Russian).
25. Sever P., Dahlbf B., Poulter N. et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur.*

Heart J. 2006; 27: 2982–2988.
26. Blank R., LaSalle J., Reeves R., Maroni J. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2005; 7: 264–273.
27. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.E. et al. Gemini-AALA Investigators. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J. Hum. Hypertens*. 2009; 23: 196–210.
28. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al. AVALON Investigators. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the
AVALON trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2006; 8: 571–581.
29. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Dinamika mikroreologicheskikh svoystv eritrotsitov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey, poluchavshikh atorvastatin [Dynamics of microrheologic properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with Atorvastatin]. *Klinicheskaya meditsina.* 2012; 90 (6): 42–45 (in Russian).
30. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. *J. Clin. Pharmacol*. 2007; 47: 1555–1569.
31. Hobbs F.D., Gensini G., Mancini G.B. et al. JEWEL Study Group. Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? Rationale and design for an international, open-label program to assess the effectiveness of a single pill (amlodipine/atorvastatin) to attain recommended target levels for blood pressure and lipids (The JEWEL Program). *Int. J. Cardiol.* 2006; 110: 242–250.
32. Hobbs F.D., Gensini G., Mancini G.B. et al. JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety' of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2009; 16: 472–480.
33. Hradec J., Zamorano J., Sutradhar S. Post hoc anafysis of the Cluster Randomized Usual Care versus Caduet Investigation Assessing Longterm risk (CRUCIAI.) trial. *Curr. Med. Res. Opin*. 2013; 29: 589–589.
34. Zamorano J., Erdine S., Lopez A.P. et al. CRUCIAL Investigators. Design and rationale of a real-life study to compare treatment strategies for cardiovascular risk factors: the CRUCIAL study. *Postgrad. Med*. 2010; 122: 7–15.
35. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Vliyanie lovastatina na adgezivno-agregatsionnuyu funktsiyu trombotsitov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey [Effect of Lovastatin on adhesive and aggregation function of platelets in patients with arterial hypertension and dislipidemia]. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 88 (2): 38–40 (in Russian).
36. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Vliyanie fluvastatina na agregatsionnye svoystva kletok krovi u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey [Fluvastatin effects on blood cell aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013; 12 (2): 18–24 (in Russian).
37. Abdel-Zaher A.O., Elkoussi A.E., Abudahab L.H. et al. Simvastatin enhances the antihypertensive effect of ramipril in hypertensive hypercholesterolemic animals and patients. Possible role of nitric oxide, oxidative stress, and high sensitivity C-reactive protein. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26: 701–710.
38. Rajagopalan S., Zannad F., Radauceanu A. et al. Effects of valsartan alone versus valsartan/simvastatin combination on ambulatory blood pressure, C-reactive protein, lipoproteins, and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with hyperlipidemia and hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 222–226.
39. Weiand D., Thoulass J., Smith W.C. Assessing and improving adherence with multidrug therapy. *Lepr. Rev.* 2012; 83: 282–291.
40. Mahler C., Hermann K., Home R. et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J. Eval. Clin. Pract.* 2010; 16: 574–579.

41. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Bryukhovetskiy A.G. Diureticheskaya terapiya i funktsional'naya aktivnost' trombotsitov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey v sochetanii s abdominal'nym ozhireniem [Effect of therapy with diuretics on the functional activity of platelets in patients with arterial hypertension and abdominal obesity]. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 90 (11): 54–56 (in Russian).
42. Maningat P., Gordon B.R., Breslow J.L. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013; 15: 291.
43. Medvedev I.N., Bryukhovetskiy A.G. Primenenie veroshpirona i vyrazhennost' agregatsii trombotsitov u bol'nykh s arterial'noy gipertoniey i abdominal'nym ozhireniem [The use of Verospiron and the degree of platelet aggregation in arterial hypertension with abdominal obesity]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (3): 50–53 (in Russian).
44. Stang D., Kriston L., von Wolff A. et al. Reducing cardiovascular medication complexity in a German university hospital: effects of a structured pharmaceutical management intervention on adherence. *JMCP*. 2013; 19: 396–407.
45. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Gamolina O.V. Aktivnost' pervichnogo gemostaza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s narusheniem tolerantnosti k glyukoze na fone priema trandolaprila. [Primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance treated with Trandolapril]. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 89 (2): 29–31 (in Russian).
46. Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2009; 11: 22–30.

УДК 616.1-07+616.89-008.454:615.03

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДЕПРЕССИЯ

О.Н. Крючкова, Е.А. Костюкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

e-mail: kryuchkova62@yandex.ru

Цель работы – повышение эффективности лечения различных заболеваний сердца с учетом наличия депрессивных симптомов.
Материалы и методы. Обследованы 158 пациентов с кардиоваскулярной патологией (женщин – 77, мужчин – 81), из них 89 чел. со стабильными формами ишемической болезни сердца, 42 чел. с артериальной гипертензией, 18 – с дилатационной кардиомиопатией, 9 – с пороками сердца. Контрольную группу составили 30 пациентов в возрасте от 32 до 78 лет без явной соматической патологии.
Проводили общеклиническое обследование, лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с действующими стандартами в кардиологической клинике. Для выявления симптомов депрессии проводили исследование с применением опросника депрессии Бека.
Результаты. У пациентов с органическими заболеваниями сердца выявлена высокая вероятность развития депрессивных расстройств, частота и тяжесть которых зависят от особенностей течения сердечно-сосудистой патологии. Установлено отрицательное влияние депрессии на эффективность лечения заболеваний сердца и приверженность пациентов к проводимой терапии.
Выводы. У пациентов с различными структурными поражениями сердца депрессия наблюдается в 40,5 % случаев. Наибольшая частота депрессии выявлена у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Частота и выраженность депрессии зависят от функционального класса стенокардии, степени артериальной гипертензии, варианта сердечной недостаточности, наличия перенесенных инфаркта миокарда, мозгового инсульта или транзиторных ишемических атак мозга. У больных с депрессией в 87,3 % случаев наблюдается снижение приверженности к лечению заболевания сердца и выполнению рекомендаций по модификации образа жизни. Критерии эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с депрессией без применения антидепрессантов достигаются достоверно реже.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, диагностика, лечение.*

Введение. Депрессия является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [1, 2]. В глобальной структуре бремени заболевания большие депрессивные расстройства на сегодняшний день занимают четвертое место среди всех патологий, а к 2020 г. прогнозируется их перемещение на второе место (после ишемической болезни сердца) [3–7].

Получены убедительные доказательства того, что депрессия является независимым фактором риска артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [8, 9]. С другой стороны, у больных с кардиоваскулярными заболеваниями депрессия может развиваться вторично как реакция личности на тяжелое соматическое заболевание [10–12]. В любом случае депрессия существенно снижает социальное функционирование и качество жизни кардиологических больных. У кардиологических больных депрессия ассоциируется со снижением вариабельности сердечного ритма, порога желудочковых аритмий, увеличением частоты других осложнений, повышением риска вне-

запной смерти и летальности от сердечно-сосудистых причин [9, 13–16].

Цель исследования. Повышение эффективности лечения различных заболеваний сердца с учетом наличия депрессивных симптомов.

Материалы и методы. На базе кафедры терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) и в кардиологическом отделении 7-й городской больницы г. Симферополя было обследовано 158 пациентов с кардиоваскулярной патологией (женщин – 77, мужчин – 81). Возраст больных, включенных в исследование, составил от 32 до 78 лет.

В зависимости от характера поражения сердца были сформированы четыре основные группы наблюдения. Наибольшую из них составили пациенты со стабильными формами ИБС: стабильной стенокардией напряжения, атеросклеротическим или постинфарктным кардиосклерозом – 89 чел. Во вторую группу были включены пациенты с АГ – 42 чел., в третью группу – 18 больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), в четвертую – 9 пациентов с пороками сердца. У всех 158 пациентов, включенных в исследование, наблюдались клинические признаки сердечной недостаточности (СН) различных функциональных классов. В зависимости от варианта СН пациенты были разделены на две группы. Первую из них составили 102 больных с СН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), вторую – 56 больных с признаками систолической дисфункции ЛЖ. В качестве контрольной группы было обследовано 30 пациентов в возрасте от 32 до 78 лет без явной соматической патологии.

Для верификации диагноза кардиологического заболевания всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с действующими стандартами в кардиологической клинике. Для выявления симптомов депрессии всем пациентам проводилось исследование с применением опросника депрессии Бека. Опросник депрессии Бека предназначен для определения степени тяжести депрессивной симптоматики. Он состоит из 13 групп утвердительных высказываний. Каждая из групп высказываний отражает определенный депрессивный синдром. Первый вариант ответа в группе оценивается в 0 баллов, второй – 1 балл, третий ответ – 2 балла и четвертый – 3 балла. Сумма баллов больше 19 свидетельствует о наличии у больного депрессивной симптоматики, свыше 24 баллов – о тяжелой депрессии.

Всем пациентам, в т.ч. и тем, у которых на основании данных опросника выявлялась депрессивная симптоматика, в дальнейшем проводилась базисная терапия кардиологического заболевания в стационаре со средним сроком пребывания 14,30±1,82 дня. Анализировалась приверженность к рекомендациям и проводимому лечению. Перед выпиской повторно проводилось анкетирование с целью выявления динамики депрессивной симптоматики.

Результаты и обсуждение. В первой группе у 74 чел. имели место проявления стабильной стенокардии напряжения различных функциональных классов (ФК) в сочетании с клиническими признаками атеросклеротического или постинфарктного кардиосклероза и СН различных стадий; у 15 чел. ИБС преимущественно проявлялась признаками кардиосклероза с преобладанием в клинической картине нарушений ритма сердца и СН. В результате исследования клинические проявления депрессии различной степени выраженности были выявлены у 37,8 % больных стабильной стенокардией напряжения. При этом у всех пациентов со стенокардией I ФК при проведении тестирования с использованием опросника депрессии Бека данных о наличии депрессивных расстройств получено не было. При стенокардии II ФК признаки депрессии были выявлены у 9 чел. (28,1 %): 6 женщин и 3 мужчин. Таким образом, признаки депрессивных проявлений при стенокардии I–II ФК наблюдались у 50 % женщин и только у 15,2 % мужчин. Средний уровень баллов по шкале Бека у пациентов с указанными ФК стенокардии составил 20,60±2,34.

У больных с клиническими признаками стенокардии III и IV ФК проявления депрессии наблюдались в 45,2 % случаев (19 чел.), что достоверно чаще, чем у пациентов со стенокардией I–II ФК ($p<0,05$). При этом

сумма баллов свыше 19 наблюдалась у 8 женщин (44,4 %), что достоверно не отличалось от частоты проявлений депрессии у пациенток со стенокардией I–II ФК (p>0,05), и 11 мужчин (45,8 %), что было достоверно чаще, чем у пациентов со стенокардией I–II ФК (p<0,05). Средний уровень баллов по шкале Бека составил 21,20±1,87. При этом только пациентам со стенокардией III и IV ФК были свойственны следующие утверждения: «я чувствую, что будущее безнадежно и поворота к лучшему быть не может», «я чувствую, что мне было бы лучше умереть».

При анализе суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) у пациентов со стенокардией всех функциональных классов было выявлено наличие депрессивной симптоматики, сопровождающееся достоверным увеличением средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневное время суток и частоты экстрасистол низких градаций.

При исследовании частоты депрессивных проявлений у пациентов с различными проявлениями кардиосклерозов была выявлена достоверно более высокая частота депрессии у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Так, среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом 19 и более баллов по опроснику Бека наблюдалось в 48,6 % случаев, а среди пациентов с проявлениями атеросклеротического кардиосклероза – только в 29,6 % случаев (p<0,05), что, по-видимому, объясняется более тяжелым ремоделированием ЛЖ после перенесенного ИМ и, вероятно, психологическим фактом инфаркта в прошлом.

Во вторую группу были включены 42 пациента с АГ, из них 26 женщин и 16 мужчин. В целом в данной группе проявления депрессии наблюдались у 15 пациентов (35,7 %): 11 женщин и 4 мужчин. Среднее количество баллов по опроснику депрессии Бека составило 19,60±1,44. При анализе факторов, влияющих на вероятность развития депрессии у больных АГ, нами учитывались следующие показатели: стадия АГ, тяжесть поражения органов-мишеней, наличие сосудистых осложнений, давность АГ, степень АГ, выраженность СН. Была выявлена взаимосвязь вероятности развития симптомов депрессии со степенью АГ. У всех пациентов с признаками депрессии АГ была II и III степени. У всех 15 пациентов давность АГ составляла свыше 5 лет и имели место какие-либо признаки поражения органов-мишеней.

Из 42 больных с АГ у 6 чел. в анамнезе прослеживались такие сосудистые осложнения, как мозговой инсульт и транзиторные ишемические атаки мозга. У всех этих пациентов наблюдались также проявления депрессии, причем среднее количество баллов по опроснику Бека составило у этих 6 больных 23,20±2,46. Как и у больных с ИБС, во второй группе при проведении СМ ЭКГ у пациентов с признаками депрессии среднесуточная ЧСС была достоверно выше, чем у пациентов с суммой баллов ниже 19 (87,6 и 69,0 уд./мин соответственно). Среднесуточная частота экстрасистол различных градаций составила 42,30±1,87 у больных с депрессией и 18,5±1,23 у пациентов без ее признаков (p<0,05).

Третью группу пациентов составили пациенты с ДКМП. В нее было включено 18 мужчин. У всех этих пациентов основными клиническими синдромами являлись выраженная СН с систолической дисфункцией ЛЖ, синдром кардиалгии, нарушения ритма сердца и проводимости (фибрилляция предсердий у 10 пациентов, экстрасистолии различных градаций, внутрижелудочковые блокады). Частота развития симптомов депрессии в этой группе больных была самой высокой. Сумма баллов 19 и более по шкале Бека нами была выявлена у 14 (77,7 %) больных с ДКМП. Среднее количество баллов при проведении опроса по методике Бека у данных пациентов составило 22,90±2,35. У всех этих больных отмечалась сердечная недостаточность III–IV ФК с уровнем фракции выброса менее 35 %. Только у 4 пациентов с ДКМП количество баллов по опроснику депрессии было меньше 19. У этих больных отмечалась также СН III–IV ФК, но уровень фракции выброса ЛЖ по данным ЭХОКГ был выше 35 %.

У всех больных с ДКМП, сопровождающейся фибрилляцией предсердий, нами были выявлены депрессивные проявления различной степени выраженности. Прослеживается в этой группе больных также взаимосвязь между выраженностью и длительностью бо-

левых ощущений в области сердца и наличием признаков депрессии. Интересным является также тот факт, что среди пациентов с ДКМП, сопровождающейся признаками депрессии, преобладали лица с высшим образованием. По-видимому, вероятность развития депрессии в этой группе больных взаимосвязана с выраженностью нарушений сократительной способности миокарда, особенно усугубляющихся при развитии мерцательной аритмии, и с пониманием неблагоприятного прогноза жизни, характерного для этого заболевания.

В четвертую группу были включены 9 пациентов с пороками сердца. В этой группе проявления депрессии нами были выявлены только у 2 (22,2 %) больных. Пациенты имели приобретенные сочетанные митрально-аортальные пороки и сердечную недостаточность III–IV ФК. Невысокую частоту депрессии в этой группе, вероятно, можно объяснить малым количеством случаев наблюдения.

В зависимости от варианта СН все пациенты со структурными поражениями сердца были разделены на две группы. В первую было включено 104 пациента с сохраненной систолической функцией ЛЖ (преобладали больные СН II–III ФК), во вторую – 54 пациента с систолической дисфункцией ЛЖ и СН аналогичных функциональных классов. Частота депрессии в первой группе была достоверно ниже, чем у пациентов с выраженными нарушениями сократительной способности миокарда. Так, в первой группе сумма баллов по опроснику Бека 19 и выше наблюдалась в 24,0 % случаев, а во второй – в 72,2 % случаев ($p<0,05$). Анализируя частоту проявлений депрессии у больных СН II ФК при различных вариантах СН, мы не выявили достоверной разницы. У больных СН III ФК частота депрессии достоверно различалась в зависимости от варианта СН. Так, у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ депрессия выявлялась в 21,9 % случаев, у пациентов такого же ФК с систолической дисфункцией ЛЖ – в 58,9 % случаев ($p<0,05$). Среднее количество баллов по опроснику Бека у больных с симптомами депрессии на фоне СН составило 20,90±1,78: у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ – 19,70±1,36 балла, с систолической дисфункцией – 22,10±2,56 балла.

В целом, у всех пациентов со структурными поражениями сердца частота симптомов депрессии составила 40,5 % (64 чел.), что достоверно выше, чем в контрольной группе. В контрольной группе повышение уровня баллов по опроснику депрессии Бека было выявлено только у 4 чел. (13,3 %) – 19,10±1,67 балла.

Пациентам в стационаре проводилось лечение кардиологического заболевания с использованием действующих в кардиологии стандартов. Дополнительно препараты, обладающие антидепрессивным эффектом, нами не назначались. У больных с признаками депрессии мы наблюдали выраженное снижение приверженности к полученным рекомендациям. Так, в 87,3 % случаев наблюдения пациенты с проявлениями депрессии нарушали регулярность приема препаратов. Все пациенты с депрессией, независимо от степени ее выраженности, отрицательно относились к рекомендациям о необходимости модификации образа жизни, коррекции факторов риска, недооценивая важность их влияния на прогноз и течение заболевания. В целом, наблюдалось достоверное снижение эффективности проводимой терапии у пациентов с признаками депрессии, прежде всего у больных со стенокардией напряжения тяжелых ФК, СН с нарушением систолической функции ЛЖ, АГ III степени. Лечение было эффективным только в 34,1 % случаев, что также подтверждает актуальность выявления и своевременной коррекции депрессии у больных кардиологического профиля.

Выводы:

1. У пациентов с различными структурными поражениями сердца депрессия наблюдается в 40,5 % случаев. Наибольшая частота депрессии выявлена у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (77,7 %).

2. Частота и выраженность депрессии зависит от функционального класса стенокардии, степени артериальной гипертензии, варианта сердечной недостаточности, наличия перенесенных инфаркта миокарда, мозгового инсульта или транзиторных ишемических атак мозга.

3. У больных с депрессией в 87,3 % наблюдается снижение приверженности к лечению заболевания сердца и рекомендациям по модификации образа жизни.

4. Критерии эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с депрессией без применения антидепрессантов достигаются достоверно реже.

Литература

1. *Аронов Д.М., Бубнова Г.М.* Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. Кардиосоматика. 2010; 1: 11–17.
2. *Погосова Г.В.* Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. Кардиология. 2004; 1: 88–92.
3. *Брандис Т.* Депрессивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Новости медицины и фармации. 2012; 9: 20–22.
4. *Смулевич А.Б.* Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Consilium Medicum. Психические расстройства в общей медицине. 2013; 4: 27–32.
5. *Лебедева Н.Б., Лебедев О.В., Тарасов Н.И., Якушева Е.Ю., Барбараш О.Л.* Психосоциальные особенности пациентов с инфарктом миокарда и эффективность реабилитационных программ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (6): 65–69.
6. *Glassman A.H.* Depression and cardiovascular comorbidity. Dialogues Clin Neumsci. 2007; 9: 9–17.
7. *Lesperance F., Frasure-Smith N., Koszycki D. et al.* The CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Effi cacy (CREATE) Trial. JAMA. 2007; 297: 367–379.
8. *Pan A., Sun Qi, Okereke O.I. et al.* Depression and risk of stroke morbidity and mortality. A meta-analysis and systematic review. JAMA. 2011; 306 (11): 1241–1249.
9. *Захаров В.В.* Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014; 3 (31): 44–51.
10. *Ромасенко Л.В.* Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; 1 (3–4): 36–42.
11. *Погосова Г.В.* Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: диагностические и терапевтические аспекты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5: 75–80.
12. *Смулевич А.Б.* Депрессии при психических и соматических заболеваниях. М.; 2015. 640.
13. *Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Иванова С.В. и др.* Депрессия при инфаркте миокарда – фактор или маркер риска? РМЖ. 2006; 3: 47–49.
14. *Bruce E.C.* Depression, alterations in platelet function and ischemic heart disease. Psychosom. Med. 2005; 67 (1): 34–36.
15. *Gottlieb S.S., Kop W.J., Thomas S.A. et al.* A double-blind placebo-controlled pilot study of controlledrelease paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. Am. Heart J. 2007;
153 (5): 868–873.
16. *Jonge P., Rob H.S., Spijkerman T.A. et al.* Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events. J. of Am. Coll. Of. Card. 2006; 48: 2203–2208.

PROBABILITY ASSESSMENT OF COMORBID CONDITIONS: CARDIOVASCULAR DISEASES AND DEPRESSION

O.N. Kryuchkova, E.A. Kostyukova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

e-mail: kryuchkova62@yandex.ru

Objective. The work objective is to improve the treatment efficacy of various heart diseases with depressive symptoms.

Materials and Methods. The study enrolled 158 patients with cardiovascular disorders (77 women, 81 men), among them 89 patients with stable coronary heart disease, 42 patients with arterial

hypertension, 18 patients with dilated cardiomyopathy, and 9 patients with structural heart defects. Experimental group enrolled 30 patients aged from 32 to 78 years without distinct somatic pathology. General clinical examination, laboratory tests and instrumental survey were conducted in a cardiology clinic according to current standards. Beck Depression Inventory was used to identify depression symptoms.
Results. Patients with organic heart diseases demonstrate high probability of depressive disorders. Disease incidence and severity depend on the peculiarities of cardiovascular pathology. Negative influence of depression on heart disease treatment efficacy and patient adherence to recommended treatment regimens was observed.
Conclusion. Patients with different structural heart defects demonstrate depression in 40,5 % of cases. The highest frequency of depression was diagnosed in patients with dilated cardiomyopathy. The frequency and severity of depression depend on the functional class of angina, the degree of hypertension, heart failure model, and also on such earlier diseases as myocardial infarction, stroke, or transient ischemic attacks. Patients with depression demonstrate decrease in adherence to heart disease treatment and to lifestyle modifications in 87,3 %. Efficacy of treatment of cardiovascular diseases without using antidepressant drugs in patients with depression is much lower.

Keywords: *cardiovascular disease, depression, diagnosis, treatment.*

References

1. Aronov D.M., Bubnova G.M. Real'nyy put' snizheniya v Rossii smertnosti ot ishemicheskoy bolezni serdtsa [A real way of reducing coronary heart disease mortality in Russia]. *Kardiosomatika*. 2010; 1: 11–17 (in Russian).
2. Pogosova G.V. Depressii u kardiologicheskikh bol'nykh: sovremennoe sostoyanie problemy i podkhody k lecheniyu [Depressions in cardiological patients: state of the art and approaches to treatment]. *Kardiologiya*. 2004; 1: 88–92 (in Russian).
3. Brandis T. Depressivnye rasstroystva pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh [Depressive disorders in cardiovascular diseases]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2012; 9: 20–22 (in Russian).
4. Smulevich A.B. Depressii pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh [Depressions in cardiovascular diseases]. *Consilium Medicum. Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2013; 4: 27–32 (in Russian).
5. Lebedeva N.B., Lebedev O.V., Tarasov N.I., Yakusheva E.Yu., Barbarash O.L. Psikhosotsial'nye osobennosti patsientov s infarktom miokarda i effektivnost' reabilitatsionnykh program [Psychosocial peculiarities of patients with myocardial infarction and the effectiveness of rehabilitation programs]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2005; 4 (6): 65–69 (in Russian).
6. Glassman A.H. Depression and cardiovascular comorbidity. *Dialogues Clin Neumsci*. 2007; 9: 9–17.
7. Lesperance F., Frasure-Smith N., Koszycki D., Laliberte M.A., van Zyl L.T., Baker B., Swenson J.R., Chatavi K., Abramson B.L., Dorvain P., Guertin M.C. The CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Effi cacy (CREATE) Trial. *JAMA*. 2007; 297: 367–379.
8. Pan A., Sun Qi, Okereke O.I., Rexrode K.M., Hu F.B. Depression and risk of stroke morbidity and mortality. A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011; 306 (11): 1241–1249.
9. Zakharov V.V. Depressiya pri sosudistykh zabolevaniyakh golovnogo mozga. Effektivnaya farmakoterapiya [Depression in perepheral vascular diseases. Effective drug treatment]. *Nevrologiya*. 2014;
   3 (31): 44–51 (in Russian).
10. Romasenko L.V. Depressiya i serdechno-sosudistye zabolevaniya [Depression and cardiovascular diseases]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2009; 1 (3–4): 36–42 (in Russian).
11. Pogosova G.V. Trevozhnye sostoyaniya u bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty [Anxiety states in cardiac patients: Diagnostics and treatment aspects]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2006; 5: 75–80 (in Russian).
12. Smulevich A.B. *Depressii pri psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyakh* [Depression in mental and somatic diseases]. Moscow; 2015. 640 (in Russian).
13. Vasyuk Yu.A., Lebedev A.V., Ivanova S.V. i dr. Depressiya pri infarkte miokarda – faktor ili marker riska? [Depression in myocardial infarction – sign or risk marker?]. *RMZh*. 2006; 3: 47–49 (in Russian).
14. Bruce E.C. Depression, alterations in platelet function and ischemic heart disease. *Psychosom. Med*. 2005; 67 (1): 34–36.

15. Gottlieb S.S., Kop W.J., Thomas S.A. et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlledrelease paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am. Heart J.* 2007;
153 (5): 868–873.
16. Jonge R., Rob H.S., Spijkerman T.A. et al. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events. *J. of Am. Coll. Of. Card*. 2006; 48: 2203–2208.

УДК [616-005.1-08:616.12-008.331.1]:615.22

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ И β-БЛОКАТОРА НА ТРОМБОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ИМЕЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Н.И. Громнацкий[1], Н.В. Кутафина[2]

[1]ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия;
[2]Курский институт социального образования
(филиал) Российского государственного социального университета, г. Курск, Россия

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Цель работы – провести сравнительный анализ влияния амлодипина и небиволола на состояние тромбоцитарного гемостаза.
Материалы и методы. 25 больным назначен амлодипин на 3 мес. по 10 мг в сут, 21 больному – небиволол по 5 мг 1 раз в сут. Оценивалась динамика антропометрических показателей, липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационная и внутрисосудистая активность тромбоцитов. Результаты обработаны с помощью критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа.
Результаты и обсуждение. Применение амлодипина у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом оказывает более выраженное позитивное влияние на синдром пероксидации и в большей степени оптимизирует функции тромбоцитов, чем использование небиволола. Длительное применение амлодипина способно закрепить достигнутый эффект. Для снижения массы тела у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом необходимо сочетать применение амлодипина с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: *артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, амлодипин, небиволол.*

Введение. В настоящее время одним из часто встречающихся патологических состояний является метаболический синдром (МС), включающий в себя артериальную гипертонию (АГ), абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперлипидемию и гиперхолестеринемию [1, 2]. Точно установлено, что все составляющие МС имеют генетическую компоненту [3], способствуют развитию внутрисосудистого тромбообразования [4]. Важным механизмом тромбогенного действия и нарушения перфузии органов и тканей является способность компонентов МС вызывать активацию тромбоцитов [5–7]. Одна из главенствующих ролей в формировании нарушений тромбоцитарных функций при МС отводится АГ [4]. Коррекция АГ со стабильным контролем гемодинамики у больных МС должна осуществляться только постоянным приемом современных гипотензивных средств [8, 9]. При этом необходимо оценить влияние данных препаратов на динамику тромбоцитарных функций у категории больных, которым угрожают тромбозы.

Представляет большой интерес сравнительная оценка влияния на тромбоцитарный гемостаз при МС современных гипотензивных препаратов: антагониста кальция амлодипина и β_1-блокатора небиволола, так как они весьма часто назначаются данной группе пациентов.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ влияния амлодипина и небиволола на состояние тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с МС.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 46 больных АГ 1–3 степеней, риск 2–3, в т.ч. 16 мужчин и 30 женщин среднего возраста. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из нарушения толерантности к глюкозе, легкой гиперлипидемии II б типа, абдоминального ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м^2, отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составил 21 здоровый человек аналогичного возраста.

Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела и окружности талии. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. В плазме оценивали уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Эрба-Русс», ХС ЛПНП определяли расчетным путем, ХС ЛПОНП устанавливали по формуле: содержание ТГ/2,2. Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора. Активность перекисного окисления липидов плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП), тиобарбитуровой кислоты (ТБК)- активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови. Интенсивность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации АГП, базальному и стимулированному уровню малонового диальдегида (МДА), в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и фосфолипидов по фосфору. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом с использованием в качестве индукторов АДФ ($0{,}5\cdot10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед./мл) (НПО «Ренам»), адреналина ($5{,}0\cdot10^{-6}$ М) (завод «Гедеон Рихтер А.О.») и перекиси водорода ($7{,}3\cdot10^{-3}$ М) [10], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Данный метод исследования агрегации тромбоцитов был выбран ввиду недоступности агрегометра, простоты визуальной регистрации АТ, не требующей существенных материальных затрат, экономии плазмы крови и времени лаборанта при высокой точности исследования.

Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа.

Все больные были разделены случайным образом на две сравнимые группы. С целью коррекции артериального давления и определения динамики исследуемых показателей тромбоцитарного гемостаза одной группе больных АГ с МС (25 чел.) на 12 нед. назначался амлодипин 10 мг 1 раз в сут с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения и по его окончании. Второй группе пациентов (21 чел.) был назначен не-

биволол 5 мг 1 раз в сут с той же длительностью и той же схемой обследования.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа с вычислением общего агрегационного потенциала (ОАП).

Результаты и обсуждение. При назначении амлодипина в терапевтической дозе 10 мг в сут во всех случаях был достигнут стабильный гипотензивный эффект. Артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – 134,6±3,2 мм рт. ст., диастолическое – 93,6±1,9 мм рт. ст. В другой группе пациентов аналогичные показатели равнялись 133,2±3,4 и 95,2±2,2 мм рт. ст.

Прием препаратов у больных АГ с МС на протяжении 12 нед. не сопровождался достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния амлодипина и небивола на жировые депо.

Выявленная у больных гиперлипидемия II б типа не подверглась достоверной динамике на фоне лечения амлодипином и небивололом.

На фоне проводимого 12-недельного курса терапии небивололом гиперлипидемия у больных сохранялась практически на прежнем уровне (ОЛ – 8,06±0,03 г/л), выраженность гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии также не претерпела достоверной динамики, составив через 3 мес. лечения 6,01±0,01 и 2,660±0,002 ммоль/л соответственно ($p<0,01$). Выявлено сохранение концентрации ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ОФЛ практически на исходном уровне с отсутствием динамики градиента ОХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы. Аналогичные показатели наблюдались и при терапии амлодипином.

У пациентов, проходивших курс лечения амлодипином, отмечено достоверное увеличение АОА плазмы до 28,80±0,01 %, что обусловило уменьшение пероксидации липидов в жидкой части крови. Уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП снизился до 1,90±±0,01 $Д_{233}$/1 мл (в исходе – 2,93±0,02 $Д_{233}$/1 мл) ($p<0,01$). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ТБК-активных соединений также подверглось достоверной динамике (с 5,14±0,01 до 4,10±0,02 мкмоль/л). Позитивные сдвиги данных показателей на небивололе были скромнее, уступая результатам на амлодипине.

В обеих группах больных не было выявлено достоверной динамики липидного состава тромбоцитов. Содержание ХС в мембранах кровяных пластинок составляло 0,910±0,003 мкмоль/10^9 тр., а ОФЛ – 0,390±0,002 мкмоль/10^9 тр. с сохранением на прежнем уровне градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов.

В то же время оба препарата оказывали позитивное влияние на активированное внутритромбоцитарное ПОЛ, повышая антиоксидантную защиту кровяных пластинок у больных АГ с МС. При этом более выраженные позитивные сдвиги получены на амлодипине.

Через 12 нед. лечения содержание АГП в тромбоцитах больных на фоне приема амлодипина достоверно снизилось до 2,60±±0,01 $Д_{233}$/10^9 тр., тогда как на небивололе оно составляло 3,1±0,02 $Д_{233}$/10^9 тр. Базальный и стимулированный уровни МДА в кровяных пластинках на амлодипине также уменьшились (1,280±0,004 и 7,91±0,03 нмоль/10^9 тр. соответственно), выгодно отличаясь от аналогичных результатов на небивололе (1,320±0,003 и 9,14±0,02 нмоль/10^9 тр. соответственно). Выделение МДА тромбоцитами больных после 3-месячного курса лечения амлодипином снизилось в 1,5 раза. Это стало возможным в результате повышения антиоксидантного состояния тромбоцитов больных за счет активизации каталазы (7448,00±±18,65 МЕ/10^9 тр.) и СОД (1291,0±±6,7 МЕ/10^9 тр.). Аналогичные показатели на небивололе составляли 6780,00±15,73 и 1070,0±5,1 МЕ/10^9 тр. соответственно.

Количество тромбоцитов и ретрактильная функция кровяных пластинок у больных на фоне лечения обоими препаратами не претерпели достоверных изменений.

Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии – 85,80±0,38 с, в контроле – 140,25±1,56 с) на фоне проведенной терапии увеличилась, составив к концу лечения амлодипином 120,30±0,61 с, небиволо-

лом – 109,70±0,54 с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов к 12 нед. применения амлодипина достоверно снизилась (38,70±0,27 %), приближаясь к контролю (36,6±0,3 %), тогда как на фоне небиволола она достигла только 43,40±0,21 %.

Повышенный индекс тромбоцитарной активности (44,10±0,24 %) – показатель, косвенно свидетельствующий о степени лабилизации фосфолипидов в тромбоцитах – активаторов плазменного гемостаза, – у больных на амлодипине сократился и к 12 нед. лечения составил 29,00±0,31 %, на небивололе – 32,00±0,25 % (в контроле – 24,30±0,15 %).

При лечении больных амлодипином отмечено достоверное снижение активности тромбопластина (к 12 нед. – 10,70±0,05 с, в контроле – 12,60±0,06 с) с одновременным сокращением времени его генерации (к 12 нед. – 2,50±0,01 мин, в контроле – 2,500±0,008 мин), что выгодно отличалось от результатов на небивололе.

Терапия больных обоими препарата ми сопровождалась оптимизацией времени развития АТ под влиянием всех исследуемых индукторов и их сочетаний, что оказалось более выраженным на амлодипине (табл. 1).

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных на фоне гипотензивного лечения

Параметр	Исходное состояние	12 нед. лечения		Контроль, n=21
		Амлодипин, n=25	Небиволол, n=21	
АДФ, с	27,00±0,21	32,80±0,24 p_1<0,01	30,50±0,22 p_1<0,01	41,60±0,39 p<0,01
Коллаген, с	24,00±0,12	31,90±0,35 p_1<0,01	27,20±0,13 p_1<0,01	32,90±0,13 p<0,01
Тромбин, с	40,20±0,17	48,90±0,17 p_1<0,01	44,70±0,18 p_1<0,01	55,30±0,45 p<0,01
Ристомицин, с	30,10±0,14	40,80±0,12 p_1<0,01	36,40±0,14 p_1<0,01	44,70±0,33 p<0,01
H_2O_2, с	31,50±0,19	41,90±0,16 p_1<0,01	37,80±0,09 p_1<0,01	46,10±0,35 p<0,01
Адреналин, с	70,20±0,15	79,50±0,11 p_1<0,01	74,30±0,13 p_1<0,01	93,4±0,4 p<0,01
АДФ + адреналин, с	26,40±0,18	31,20±0,15 p_1<0,01	28,10±0,07 p_1<0,01	34,8±0,3 p<0,01
АДФ + коллаген, с	19,40±0,13	25,50±0,12 p_1<0,01	21,90±0,28 p_1<0,01	26,60±0,17 p<0,01
Адреналин + коллаген, с	16,20±0,07	27,40±0,09 p_1<0,01	23,70±0,21 p_1<0,01	29,10±0,16 p<0,01

Примечание. p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p_1 – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом. Далее обозначения те же.

В течение 12 нед. курса применения амлодипина наиболее активным индуктором АТ был коллаген (31,90±0,35 с), на втором месте находился АДФ (32,80±0,24), за ним следовали ристомицин, H_2O_2 и тромбин (40,80±0,12, 41,90±0,16, 48,90±0,17 с соответственно). Адреналин вызывал АТ только через 79,50±0,11 с. При сочетании индукторов, усиливающем их агрегирующее действие, также отмечена оптимизация АТ. Так, при сочетании адреналина и коллагена АТ возникала в течение 27,40±0,09 с, АДФ и коллагена – 25,50±0,12 с, АДФ и адреналина – 31,20±0,15 с, т.е. во всех случаях имело место достоверное удлинение времени развития агрегации.

Амлодипин по данным переносных проб

в большей мере нормализовал арахидоновый обмен в тромбоцитах, чем небиволол. На фоне применения амлодипина снижение синтеза тромбоксана в кровяных пластинках (простая проба 42,10±0,14 %) развивалось за счет одновременного ослабления циклооксигеназы (72,50±0,16 %) и тромбоксансинтетазы (59,60±0,26 %). Динамика биферментной системы обмена АА в тромбоцитах больных на фоне 12 нед. курса лечения небивололом была более скромной (48,70±0,05; 78,20±0,11; 65,50±0,23 % соответственно).

Через 12 нед. лечения амлодипином у пациентов отмечено увеличение содержания в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок до близкого к норме уровня с сокращением содержания в крови активированных тромбоцитов (29,10±0,21 %) за счет положительной динамики количества и соотношения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов (4,30±0,14 %), средних и больших агрегатов (2,80±0,03 %) также уменьшилось. Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, снизилось до 5,40±0,06 %. При этом у лиц, принимавших небиволол, за аналогичный период наблюдения удалось достичь более скромных результатов (табл. 2).

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных на фоне гипотензивного лечения

Параметр	Исходное значение	12 нед. лечения		Контроль, n=21
		Амлодипин, n=25	Небиволол, n=21	
Дискоциты, %	56,20±0,27	70,90±0,23 p_1<0,01	64,30±0,18 p_1<0,01	83,86±0,10 p<0,01
Диско-эхиноциты, %	25,20±0,21	21,10±0,25 p_1<0,01	24,40±0,17 p_1<0,01	11,47±0,10 p<0,01
Сфероциты, %	14,00±0,08	5,50±0,09 p_1<0,01	8,10±0,07 p_1<0,01	2,50±0,02 p<0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,30±0,04	1,80±0,01 p_1<0,01	2,30±0,03 p_1<0,01	1,72±0,03 p<0,01
Биполярные формы, %	1,30±0,02	0,70±0,03 p_1<0,01	0,90±0,05 p_1<0,01	0,45±0,01 p<0,01
Сумма активных форм, %	43,80±0,25	29,10±0,21 p_1<0,01	35,70±0,24 p_1<0,01	16,14±0,10 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	13,10±0,37	5,40±0,06 p_1<0,01	7,10±0,04 p_1<0,01	6,63±0,03 p<0,01
Число малых агрегатов по 2–3 тр.	19,60±0,18	4,30±0,14 p_1<0,01	7,50±0,18 p_1<0,01	3,19±0,02 p<0,01
Число средних и больших агрегатов по 4 и более тр.	5,10±0,07	2,80±0,03 p_1<0,01	4,60±0,05 p_1<0,01	0,160±0,003 p<0,01

С помощью системного многофакторного анализа проведена оценка общего агрегационного процесса у больных на фоне 3-месячных курсов приема амлодипина и небиволола. Более выраженное снижение общего агрегационного потенциала (с $X_{Bi\ исход}$=0,375 до $X_{Bi\ амлодипин}$=0,039) у больных было отмечено на фоне применения амлодипина по сравнению с небивололом ($X_{Bi\ небиволол}$=0,082), что говорит о явном преимуществе первого препарата для коррекции активации первичного гемостаза у лиц с АГ и МС. Положительное значение ОАП при приближении его абсолютного значения к нулю свидетельствует о сохранении слабой проагрегантной направленности первичного гемостаза у лиц, принимавших амлодипин, не позволяющей возникнуть явлениям кровоточивости.

Форменные элементы крови [11], и особенно тромбоциты, чутко реагируют на все па-

тогенные воздействия на них путем их активации в любом возрасте [12, 13]. Большую роль в формировании тромбоцитопатии при МС играет дислипидемия [14, 15] за счет активации ПОЛ [16], ослабления сосудистого гемостаза [17], что усугубляется с возрастом [18].

Проведенные ранее попытки корректировать тромбоцитарную активность, в т.ч. при МС [19–22], не позволяют прояснить вопрос о воздействии гипотензивных средств на кровяные пластинки. В связи с этим представляется востребованной оценка влияния наиболее часто применяемых гипотезивных препаратов на функции тромбоцитов.

Амлодипин и небиволол не оказывают влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т.е. жировые депо. Это свидетельствует о том, что для уменьшения массы тела и коррекции гиперлипидемии у больных АГ с МС назначение данных препаратов должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками. Стабилизация ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления способны оптимизировать состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с МС [4]. Снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности, что более выражено при терапии нормодипином. Приближение к норме ААТ и АТ у больных на фоне применения амлодипина связано с его нормализующем влиянием на интенсивность ПОЛ в тромбоцитах, не исключая прямого его положительного воздействия на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок, на что указывает нормализация АТ с АДФ, коллагеном, тромбином, адреналином и их сочетаниями [23]. Кроме того, понижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с уменьшением образования в них тромбоксана на фоне приема амлодипина обусловливает антитромботический эффект препарата у больных АГ с МС за счет нормализации активности систем передачи активирующего сигнала с мембраны внутрь тромбоцита.

Удлинение времени АТ под влиянием ристомицина у больных на амлодипине обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 свидетельствует о возросшей активности системы антиокисления в тромбоцитах, что подтверждается прямым исследованием каталазы и супероксиддисмутазы. Полученные результаты на фоне небиволола уступали таковым на амлодипине, что не позволяет считать небиволол препаратом выбора у больных АГ с МС в плане коррекции тромбоцитарных дисфункций.

Более выраженная оптимизация показателей ВАТ у больных на фоне приема амлодипина по сравнению с небивололом говорит о его большем позитивном эффекте в плане влияния на микроциркуляцию и реологию крови. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия амлодипин уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ в тромбоцитах и плазме, что стабилизирует рецепторные и пострецепторные механизмы передачи сигнала внутрь тромбоцита. При этом не исключено прямое позитивное влияние амлодипина на тромбоциты, также улучшающее реологические свойства крови. Все это приводит к снижению генерации тромбопластина в сосудистом русле больных, вызывая нивелирование тромбинемии и пристеночного фибринообразования, что существенно ослабляет риск тромботических осложнений.

Системный многофакторный анализ, комплексно оценивающий влияние лечения на тромбоцитарный гемостаз, выявил более выраженную эффективность амлодипина перед небивололом в плане оптимизации общего агрегационного потенциала у больных АГ с МС при оценке всех исследованных параметров в целом.

Принимая во внимание угасание положительных эффектов амлодипина у больных АГ с МС после его отмены, терапия им должна назначаться длительно. Это обеспечит эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений. С целью уменьше-

ния массы тела и объема абдоминальной жировой ткани у данной категории больных применение амлодипина следует сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками.

Выводы:

1. Назначение амлодипина больным артериальной гипертонией с метаболическим синдромом в большей степени корректирует ПОЛ в плазме и тромбоцитах, чем применение небиволола.

2. Амлодипин способен нормализовать адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов и оптимизировать тромбопластинообразование у больных АГ с МС в результате 12 нед. лечения.

3. Применение амлодипина способно ингибировать повышенную активность тромбоцитов in vivo в большей степени, чем использование небиволола. Закрепление данного эффекта возможно при длительном приеме препарата. Это позволяет считать амлодипин препаратом выбора для длительной гипотензивной терапии с одновременной профилактикой тромбозов у данной категории больных.

4. Для коррекции массы тела и липидного обмена у больных АГ с МС необходимо сочетать назначение амлодипина с немедикаментозными средствами.

Литература

1. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.А.* Патогенетические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме. Военно-медицинский журн. 2010; 331 (9): 41–44.
2. *Медведев И.Н., Громнацкий Н.И.* Воздействие небиволола на агрегацию тромбоцитов больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом. Клиническая медицина. 2005; 83 (3): 31–33.
3. *Амелина И.В., Медведев И.Н.* Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека. Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2009; 147 (1): 82–85.
4. *Симоненко В.Б. (ред.), Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г.* Артериальная гипертония и сосудистые дисфункции: моногр. М.: Эко-Пресс; 2012. 288.
5. *Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Кондратов И.В.* Изменения внутрисосудистой активности тромбоцитов больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом и его коррекция ловастатином (медостатином R). Русский медицинский журн. 2003; 5: 258.
6. *Носова Т.Ю., Медведев И.Н.* Современные взгляды на механизмы нарушения функций тромбоцитов при артериальной гипертонии с абдоминальным ожирением. Успехи современного естествознания. 2007; 12: 371.
7. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В.* Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лечения. Клиническая медицина. 2011; 89 (3): 35–38.
8. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В.* Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема трандолаприла. Клиническая медицина. 2011; 89 (2): 29–31.
9. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В.* Патогенетические аспекты АГ при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2011; 89 (1): 49–51.
10. *Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Белова Т.А., Медведев И.Н.* Методические вопросы исследования функциональной активности тромбоцитов при различных состояниях. В мире научных открытий. 2012; 2: 145–147.
11. *Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Фадеева Т.С.* Реологические свойства эритроцитов у здоровых молодых людей, регулярно тренирующихся в секции легкой атлетики. Медицинский альманах. 2011; 3: 177–179.
12. *Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю.* Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника. Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2010; 149 (5): 579–580.
13. *Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Кутафина Н.В.* Тромбоцитарная активность при отсутствии физической нагрузки. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: 577.
14. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Влияние ловастатина на адгезивно-агрегационную функцию

тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Клиническая медицина. 2010; 88 (2): 38–40.
15. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне флувастатина. Вестн. Российского ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. 2010; 1: 81–87.
16. *Жукова О.Б., Зайцев К.В., Гостюхина А.А., Абдулкина Н.Г., Радзивил Т.Т.* Экспериментальное обоснование методологических подходов к коррекции дислипидемии депривацией света. Медицина и образование в Сибири. 2014; 3. URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1393.
17. *Кутафина Н.В.* Механизмы функционирования сосудистого гемостаза. Международный научно-исследовательский журн. 2012; 5–3 (5): 65–66.
18. *Кутафина Н.В., Медведев И.Н.* Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе. Успехи геронтологии. 2015; 28 (2): 321–325.
19. *Медведев И.П., Громнацкий Н.И., Волобуев И.В., Осипова В.М., Стороженко М.В.* Коррекция тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2006; 84 (1): 46–49.
20. *Медведев И.Н., Беспарточный Б.Д.* Способ профилактики тромбозов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом: патент на изобретение RUS 2322972; 12.09.2006.
21. *Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Наумов М.М., Беспарточный Б.Д.* Способ нормализации тромбоцитарного гемостаза у больных метаболическим синдромом: патент на изобретение RUS 2239426; 22.04.2003.
22. *Киперман Я.В., Завалишина С.Ю., Кутафина Н.В.* Активность кровяных пластинок у молодых людей под действием умеренных регулярных физических нагрузок. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1413.
23. *Медведев И.Н., Кутафина Н.В.* Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста. Фундаментальные исследования. 2012; 8–2: 362–366.

COMPARATIVE ANALYSIS OF INFLUENCE OF CALCIUM ANTAGONIST AND β-BLOCKER ON THROMBOCYTIC ACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

N.I. Gromnatskiy[1], N.V. Kutafina[2]

[1]*Kursk State Medical University, Kursk, Russia;*
[2]*Kursk Institute of Social Education (branch) of Russian State Social University, Kursk, Russia*

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

The work objective is to conduct a comparative analysis of Amlodipinum and Nebivololum influence on thrombocytic hemostasis.
Materials and Methods. During clinical trials Amlodipinum was assigned to 25 patients (3 months, 10 mg/day) and Nebivololum to 21 patients (5 mg/day). Dynamics of anthropometric parameters, blood lipids, lipid peroxidation in plasma and thrombocytes, antioxidant protection of liquid blood and blood platelets, and also aggregative and intravascular activity of thrombocytes were estimated. The results obtained were tested using Student's t-test and the system of multiple-factor analysis.
Results and Discussion. Amlodipinum administration for hypertensive patients with metabolic syndrome has a more positive effect on peroxidation syndrome and improves thrombocytic function better than Nebivololum. Long-term administration of Amlodipinum can fix the results obtained. In order to decrease body weight in hypertensive patients with arterial and metabolic syndrome it is necessary to combine both Amlodipinum and drug-free modalities.

Keywords: *arterial hypertension, metabolic syndrome, thrombocytes, Amlodipinum, Nebivololum.*

References

1. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Kumova T.A. Patogeneticheskie aspekty arterial'noy gipertonii pri

metabolicheskom syndrome [Pathogenic aspects of hypertension in metabolic syndrome]. *Voenno-meditsinskiy zhurn.* 2010; 331 (9): 41–44 (in Russian).

2. Medvedev I.N., Gromnatskiy N.I. Vozdeystvie nebivolola na agregatsiyu trombotsitov bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskim sindromom [Nebivololum influence on thrombocyte aggregation in hypertensive patients with metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 83 (3): 31–33
(in Russian).

3. Amelina I.V., Medvedev I.N. Vzaimosvyaz' aktivnosti yadryshkoobrazuyushchikh rayonov khromosom i somatometricheskikh pokazateley u cheloveka [Relationship between the chromosome nucleoli-forming regions and somatometric parameters in humans]. *Byul. eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2009; 147 (1): 82–85 (in Russian).
4. Simonenko V.B. (red.), Medvedev I.N., Bryukhovetskiy A.G. *Arterial'naya gipertoniya i sosudistye disfunktsii: monograph* [Arterial hypertension and vascular dysfunction]. Moscow: Eko-Press; 2012. 288 (in Russian).
5. Gromnatskiy N.I., Medvedev I.N., Kondratov I.V. Izmeneniya vnutrisosudistoy aktivnosti trombotsitov bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskim sindromom i ego korrektsiya lovastatinom (medostatinom R) [Changes in intravascular platelet activity in hypertensive patients with metabolic syndrome and its correction with Lovastatin (Medostatinom R)]. *Russkiy meditsinskiy zhurn.* 2003; 5: 258
(in Russian).
6. Nosova T.Yu., Medvedev I.N. Sovremennye vzglyady na mekhanizmy narusheniya funktsiy trombotsitov pri arterial'noy gipertonii s abdominal'nym ozhireniem [Contemporary ideas on the mechanisms of platelet function disorders in hypertensive patients with abdominal obesity]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2007; 12: 371 (in Russian).
7. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Dinamika aktivnosti pervichnogo gemostaza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pri metabolicheskom sindrome na fone lecheniya [Dynamics of primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome treated with candesartan]. *Klinicheskaya meditsina.* 2011; 89 (3): 35–38 (in Russian).
8. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Gamolina O.V. Aktivnost' pervichnogo gemostaza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s narusheniem tolerantnosti k glyukoze na fone priema trandolaprila [Primary homeostasis activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance treated with trandolapril]. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 89 (2): 29–31 (in Russian).
9. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Patogeneticheskie aspekty AG pri metabolicheskom syndrome [Pathogenetic aspects of arterial hypertension in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina.* 2011; 89 (1): 49–51 (in Russian).
10. Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Belova T.A., Medvedev I.N. Metodicheskie voprosy issledovaniya funktsional'noy aktivnosti trombotsitov pri razlichnykh sostoyaniyakh [Methodological Issues of Studying Thrombocytes Functional Activity In Different States]. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2012; 2: 145–147 (in Russian).
11. Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu., Fadeeva T.S. Reologicheskie svoystva eritrotsitov u zdorovykh molodykh lyudey, regulyarno treniruyushchikhsya v sektsii legkoy atletiki [The rheological properties of erythrocytes of healthy young men who regularly rain in athletics]. *Meditsinskiy al'manakh.* 2011; 3: 177–179 (in Russian).
12. Medvedev I.N., Lapshina E.V., Zavalishina S.Yu. Aktivnost' trombotsitarnogo gemostaza u detey s iskrivleniyami pozvonochnika [Activity of platelet hemostasis in children with spinal deformities]. *Byul. eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2010; 149 (5): 579–580 (in Russian).
13. Savchenko A.P., Zavalishina S.Yu., Kutafina N.V. Trombotsitarnaya aktivnost' pri otsutstvii fizicheskoy nagruzki [Platelet activity at a lack of exercise]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 3: 577 (in Russian).
14. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Vliyanie lovastatina na adgezivno-agregatsionnuyu funktsiyu trombotsitov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey [Effect of Lovastatin on adhesive and aggregation function of platelets in patients with arterial hypertension and dislipidemia]. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 88 (2): 38–40 (in Russian).

15. Medvedev I.N., Skoryatina I.A. Vnutrisosudistaya aktivnost' trombotsitov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s dislipidemiey na fone fluvastatina [Intravascular activity of thrombocytes in arterial hypertension with dyslipidemia on the background of Fluvastatin]. *Vestn. Rossiyskogo un-ta druzhby narodov. Ser. Meditsina.* 2010; 1: 81–87 (in Russian).
16. Zhukova O.B., Zaytsev K.V., Gostyukhina A.A., Abdulkina N.G., Radzivil T.T. Eksperimental'noe obosnovanie metodologicheskikh podkhodov k korrektsii dislipidemii deprivatsiey sveta [Experimental justification of methodological approaches to correction of dyslipidemia by light deprivation]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2014; 3. Available at: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1393 (in Russian).
17. Kutafina N.V. Mekhanizmy funktsionirovaniya sosudistogo gemostaza [Mechanisms of vascular hemostasis functioning]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurn.* 2012; 5–3 (5): 65–66 (in Russian).
18. Kutafina N.V., Medvedev I.N. Trombotsitarnaya agregatsiya u klinicheski zdorovykh lits vtorogo zrelogo vozrasta, prozhivayushchikh v Kurskom regione [Platelet aggregation in clinically healthy persons of the second coming-of-age living in the Kursk region]. *Uspekhi gerontologii.* 2015; 28 (2): 321–325 (in Russian).
19. Medvedev I.P., Gromnatskiy N.I., Volobuev I.V., Osipova V.M., Storozhenko M.V. Korrektsiya trombotsitarno-sosudistogo gemostaza pri metabolicheskom syndrome [Correction of thrombocyte-vascular hemostasis in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina.* 2006; 84 (1): 46–49 (in Russian).
20. Medvedev I.N., Bespartochnyy B.D. *Sposob profilaktiki trombozov u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskim sindromom: patent na izobretenie* [Thrombosis prevention in patients with arterial hypertension associated with metabolic syndrome]. Patent RUS 2322972; 12.09.2006 (in Russian).
21. Medvedev I.N., Gromnatskiy N.I., Naumov M.M., Bespartochnyy B.D. *Sposob normalizatsii trombotsitarnogo gemostaza u bol'nykh metabolicheskim sindromom: patent na izobretenie* [Thrombocyte-vascular hemostais recovery in patients with metabolic syndrome]. Patent RUS 2239426; 22.04.2003
(in Russian).
22. Kiperman Ya.V., Zavalishina S.Yu., Kutafina N.V. Aktivnost' krovyanykh plastinok u molodykh lyudey pod deystviem umerennykh regulyarnykh fizicheskikh nagruzok [The activity of blood platelets in young people under the action of moderate regular physical activity]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 6: 1413 (in Russian).
23. Medvedev I.N., Kutafina N.V. Agregatsionnaya aktivnost' trombotsitov u zdorovykh lits vtorogo zrelogo vozrasta [Aggregative platelet activity in healthy persons of the second coming of age]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; 8–2: 362–366 (in Russian).

УДК 616.127-005.8

ФАКТОРЫ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Г.Х. Каюмова[1,2], В.А. Разин[2]

[1]ООО «ВМ Клиник», г. Ульяновск, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: guzeliya-k@rambler.ru

Цель. Провести сравнительный анализ концентраций ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (PAPP-A) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС); подтвердить биологическую роль PAPP-A и IGF-I как взаимодействующих компонентов внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротической бляшки; оценить клиническое значение PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС.
Материалы и методы. Определяли концентрации PAPP-A и IGF-I у 71 пациента с ОКС, средний возраст которых составил 57 лет. В исследуемой группе в течение 24 ч у 44 пациентов был диагностирован острый инфаркт миокарда, у 27 чел. – нестабильная стенокардия, зафиксировано 9 случаев летальности. Параллельно определяли концентрации PAPP-A и IGF-I в группах сравнения и контроля. Группу сравнения составили 40 пациентов с гипертонической болезнью и стабильными формами ишемической болезни сердца. Группу контроля – 20 практически здоровых человек.
Результаты. Концентрации PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС отличаются от таковых в группах контроля и сравнения. У пациентов с нестабильной стенокардией PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,56 раза, а у пациентов с инфарктом миокарда – в 11,6 раза. PAPP-A при инфаркте миокарда в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. У пациентов с нестабильной стенокардией самые высокие показатели IGF-I: в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие показатели IGF-I оказались в группе со случаями летальности от инфаркта: в 1,27 ниже, чем в группе контроля.
Заключение. PAPP-A и IGF-I – новые биохимические маркеры внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротических бляшек. Они могут применяться в неотложной кардиологии для анализа разрушения и морфологической нестабильности атеросклеротических бляшек при остром коронарном синдроме.

Ключевые слова: *острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы, инсулиноподобный фактор роста-1, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия.*

Введение. Во всем мире смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место среди всех причин смерти и составляет около 60 % в структуре общей смертности. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. ситуация в Российской Федерации оценивалась как крайне неблагоприятная:

ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирало около 2 102 000 чел., что значительно превышало средние показатели стран Европы, Японии, Австралии и США. На долю смертности от ишемической болезни сердца приходилось 35,1 % (737 случаев на 100 тыс. населения в год) [1].

За последние 3 года ситуация в области сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации изменилась: отмечена тенденция к улучшению показателей. По данным от сентября 2015 г., смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась до 645,4 случая на 100 тыс. населения, а общие показатели смертности за 2014 г. снизились на 6,6 % [1].

Для решения данной проблемы проведена реструктуризация современной кардиологии. Особое значение приобрели профилактика и поиск новых причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это открыло перспективы в изучении новых маркеров ишемической болезни сердца, что позволило бы улучшить стратификацию риска и диагностику заболеваний у пациентов с симптомами острого коронарного синдрома. Были выявлены белковые факторы роста и повреждения: ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А и инсулиноподобный фактор роста-1 [2, 3].

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (PAPP-A) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I) представляют собой циркулирующие в крови белковые комплексы и относятся к цинксодержащим металлопротеиназам.

Биологическая роль PAPP-A и IGF-I опосредована и взаимосвязана с процессами сосудистого воспаления и репаративного ангиогенеза. При внутреннем повреждении сосудистой стенки начинается секреция PAPP-A, который стимулирует расщепление IGFBP-4 (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-4), приводя тем самым к высвобождению биологически активного IGF-I. IGF-I в свою очередь, подобно тропному гормону, активирует репаративные маханизмы восстановления сосудистой стенки, тем самым защищая и предотвращая процессы повреждения сосудистой стенки [4, 5].

Таким образом, повышение содержания PAPP-A и IGF-I при ИБС можно рассматривать как один из механизмов активации процессов защиты и повреждения сосудистой стенки, показатель «нестабильных атеросклеротических бляшек», которые при обострении ишемической болезни сердца могут привести к инфаркту миокарда [6, 7].

Цель исследования. Анализ уровней PAPP-A и IGF-I в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом и выявление их диагностического значения.

Материалы и методы. В исследование был включен 71 пациент с ОКС (47 мужчин, 24 женщины) в возрасте от 40 до 70 лет. Средний возраст составил 57,0±8,5 года.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи больным с ОКС. В плазме крови пациентов определялся также PAPP-A и IGF-I. Забор крови производился путем венепункции в момент поступления пациента, до верификации диагноза (взято 5 мл). Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об./мин в течение 15 мин при температуре 20 °С; плазму крови отбирали и хранили при температуре -20 °С. Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию уровней PAPP-A определяли методом иммунофлюоресценции (Diagnostic Systems Laboratories, США) с нижней границей 0,03 мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью до 0,0143 мМЕ/л. При анализе использовались поли- и моноклональные антитела к PAPP-A. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы Diagnostic Systems Laboratories (США). Референтные величины – 81–284 нг/мл.

Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц (по итогам проходимого медицинского осмотра), сопоставимых по возрасту и полу. Группу сравнения – 40 пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца со стабильными формами стенокардии (диагноз верифицирован амбулаторно согласно принятым стандартам).

Статистическая обработка материала

проведена с помощью русифицированного пакета «Статистика 8.0». Для непрерывных величин рассчитывались средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стъюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна–Уитни (при непараметрическом распределении). Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2. Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % ($p<0,05$).

Результаты. 71 пациент группы исследования на момент поступления в стационар в течение 24 ч имел клинику острой коронарной патологии с клиническими явлениями ангинозных болей, нестабильной гемодинамикой, нарушениями ритма сердца, специфическими изменениями на электрокардиограмме.

В основной группе в течение 24-часового лечения и обследования у 44 пациентов был верифицирован диагноз «инфаркт миокарда» (ИМ), у 27 чел. – нестабильная стенокардия. Диагноз ИМ был основан на клинических признаках, данных электрокардиографии (патологический зубец Q, подъем сегмента ST), ультразвукового исследования сердца (снижение фракции выброса, сегментарное нарушение кинеза в миокарде), повышении уровней изофермента креатинфосфокиназы – фракции МВ (КФК-МВ), тропонина I, С-реактивного белка острой фазы воспаления (СРБ), лактатдегидрогеназы 1 фракции (ЛДГ 1) в крови (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика маркеров некроза и воспаления

	Возраст, лет	Тропонин, нг/мл	КФК-МВ, ед./мл	ЛДГ 1, ед./мл	СРБ, ед./мл
Острый инфаркт миокарда, n=44	58,2±8,9	2,58±0,08 p<0,0001	125,81±30,18 p<0,0001	458,33±48,48 p<0,0001	11,1±1,5 p<0,0001
Острый инфаркт миокарда с зубцом Q, n=36	58,8±8,6	2,65±0,08 p<0,0001	142,44±36,33 p<0,0001	507,46±55,98 p<0,0001	12,71±1,70 p=0,0003
Острый инфаркт миокарда без зубца Q, n=8	55,3±9,9	2,32±0,11 p<0,0001	51,00±9,48 p=0,001	237,25±18,75 p<0,0001	3,86±1,53 p=0,039

Все пациенты с острым инфарктом миокарда поступили в отделение интенсивной терапии с оформленными осложнениями острого периода: острая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости. В 38 случаях оценка по шкале Killip составила 2,5–4,0 (рис. 1).

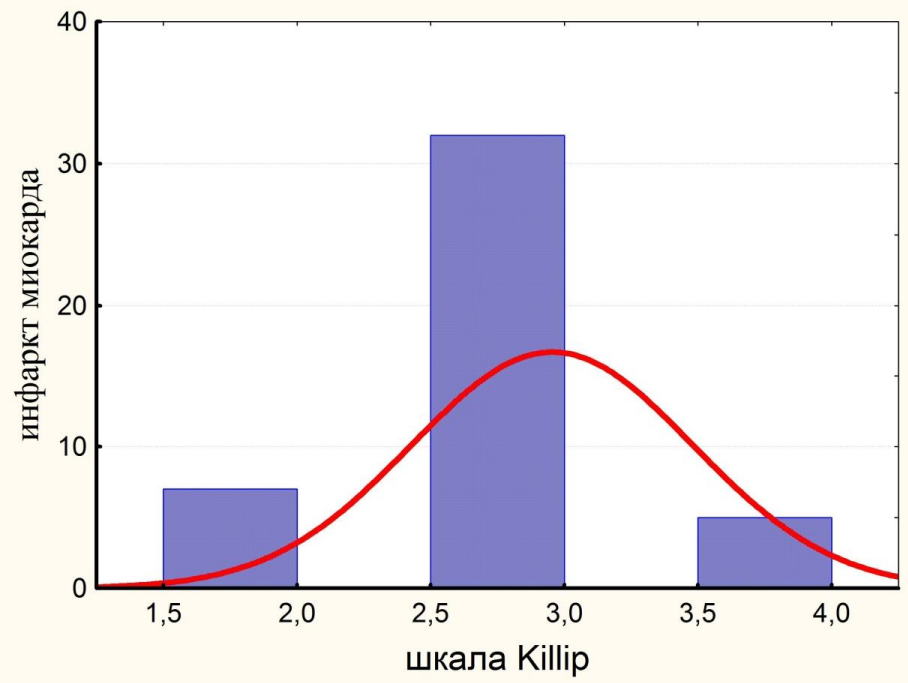


Рис. 1. Показатели тяжести сердечной недостаточности по шкале Killip у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда

У 44 пациентов риск смерти в период госпитализации по шкале GRACE оценивался в 170,9±29,2 балла (рис. 2). Смертность от инфарктов составила 9 чел. (тяжелые осложнения фибрилляции желудочков в 100 % случаев, 2 случая разрыва миокарда), что полностью соответствовало оценке по шкале GRACE.

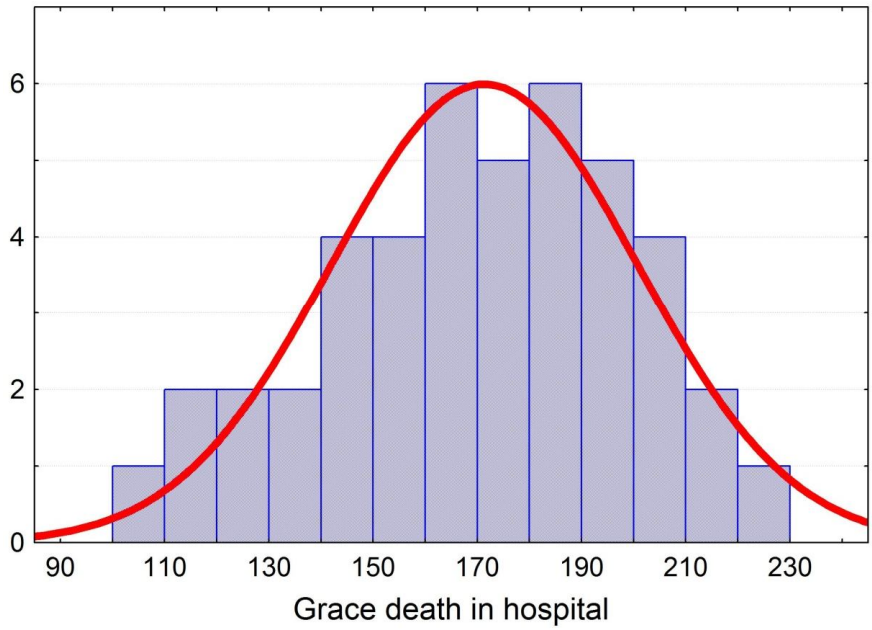


Рис. 2. Показатели риска смерти в период госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда

27 пациентам был верифицирован диагноз «нестабильная стенокардия», критериями которого являлись данные электрокардиограммы, эхокардиоскопии, лабораторных анализов. В случае нестабильной стенокардии очаговых изменений на электрокардиограмме не наблюдалось, локальная сократимость по данным ультразвуковой диагностики не нарушена, повышения концентрации маркеров некроза миокарда в крови не было.

Во всех случаях проводился анализ маркеров роста и повреждения (табл. 2).

Таблица 2

Маркеры роста и повреждения при остром коронарном синдроме с последующим исходом в конечные точки

Диагноз	PAPP-A, мМЕ/л	IGF-I, нг/мл
Острый инфаркт миокарда, n=44	26,72±11,26 p<0,0001	159,40±43,26 p<0,0001
Острый инфаркт миокарда с зубцом Q, n=36	27,75±11,75 p<0,0001	156,53±45,31 p<0,0001
Острый инфаркт миокарда без зубца Q, n=8	22,12±7,69 p<0,0001	172,28±31,59 p<0,0001
Нестабильная стенокардия, n=27	8,220±3,156 p<0,0001	179,68±44,09 p<0,0001
Летальный исход, n=9	27,7±7,1 p<0,0001	126,06±15,12 p<0,0001
Группа сравнения, n=40	3,57±1,29 p<0,0001	173,63±8,26 p<0,0001
Группа контроля, n=20	2,30±0,57 p<0,0001	161,29±6,96 p<0,0001

Анализ PAPP-A и IGF-I показал, что значения концентрации PAPP-A у пациентов с острым инфарктом миокарда с зубцом Q – самые высокие (27,75±11,75 мМЕ/л) и приближены к группе летальности (27,7± ±7,1 мМЕ/л). У пациентов с острым инфарктом миокарда без зубца Q концентрации PAPP-A оказались несколько ниже (22,12± ±7,69 мМЕ/л), но значимо (p<0,05) выше, чем у пациентов с диагнозом «нестабильная стенокардия» (8,22±3,16 мМЕ/л).

Повышение концентрации IGF-I также отмечено у всех пациентов с острым инфарктом миокарда. Однако, по сравнению с PAPP-A, концентрация IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда с зубцом Q была несколько ниже, чем у пациентов с острым инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией (156,53±45,31; 172,28±31,59 и 179,68±44,09 нг/мл соответственно).

Отмечена также обратная зависимость IGF-I и PAPP-A в 9 случаях смерти от острого инфаркта миокарда: концентрация IGF-I снизилась и составила 126,06±15,12 нг/мл, в то время как концентрация PAPP-A у данных пациентов была самой высокой (табл. 2).

Анализ IGF-I и PAPP-A в сопоставлении со шкалой GRACE в отношении риска смерти в период госпитализации (Grace death in hospital), шкалой GRACE в отношении риска смерти в первые полгода (Grace death in 6 months), шкалой Killip также выявил корреляционную зависимость между показателями концентрации IGF-I и прогнозом исхода заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Стратификация рисков в группе острого инфаркта

	Killip	GRACE in death hospital, баллов	GRACE in death 6 months, баллов
Острый инфаркт миокарда с зубцом Q, n=36	3,05±0,47 p<0,0001	179,27±23,94 p<0,0001	136,77±19,92 p<0,0001
Острый инфаркт миокарда без зубца Q, n=8	2,50±0,53 p<0,0001	133,37±20,67 p<0,0001	108,12±19,65 p<0,0001
Летальный исход, n=9	3,11±0,33 p<0,0001	180,00±21,06 p<0,0001	-

На рис. 3 и 4 представлены связи концентрации IGF-I и показателей шкал Grace death in hospital, Grace death in 6 months у 44 пациентов с острым инфарктом миокарда.

Как видно из графиков, наблюдаются статистически значимые (p<0,05) отрицательные связи средней степени IGF-I с показателями 6-месячной летальности (r=-0,46; p=0,002), а также с показателями госпитальной летальности по шкале GRACE (r=-0,38; p=0,01).

Корреляции между уровнем PAPP-A и прогнозом летальности по шкале GRACE в данном исследовании не выявлено. Это можно объяснить особенностями биологической роли PAPP-A. PAPP-A – белок острой фазы реагирования, его концентрация увеличивается с момента повреждения атеросклеротической бляшки. Собственно уровни PAPP-A у пациентов с ОКС имеют прямое прогностическое значение для исхода, как уже было показано ранее.

Обсуждение. В настоящее время лабораторная диагностика острого коронарного синдрома осуществляется с помощью маркеров некроза в острую фазу воспаления, из которых наибольшее распространение получили тропонины, СРБ, ЛДГ 1 и КФК-МВ. С одной стороны, применение данных тестов во временном аспекте соответствует острой фазе инфаркта, т.е. моменту повреждения и некроза миокарда. С другой стороны, практическое применение маркеров некроза оправдано на этапе уже свершившегося инфаркта миокарда, когда верификация диагноза возможна многими другими методами. Это является основным недостатком в практической неотложной кардиологии.

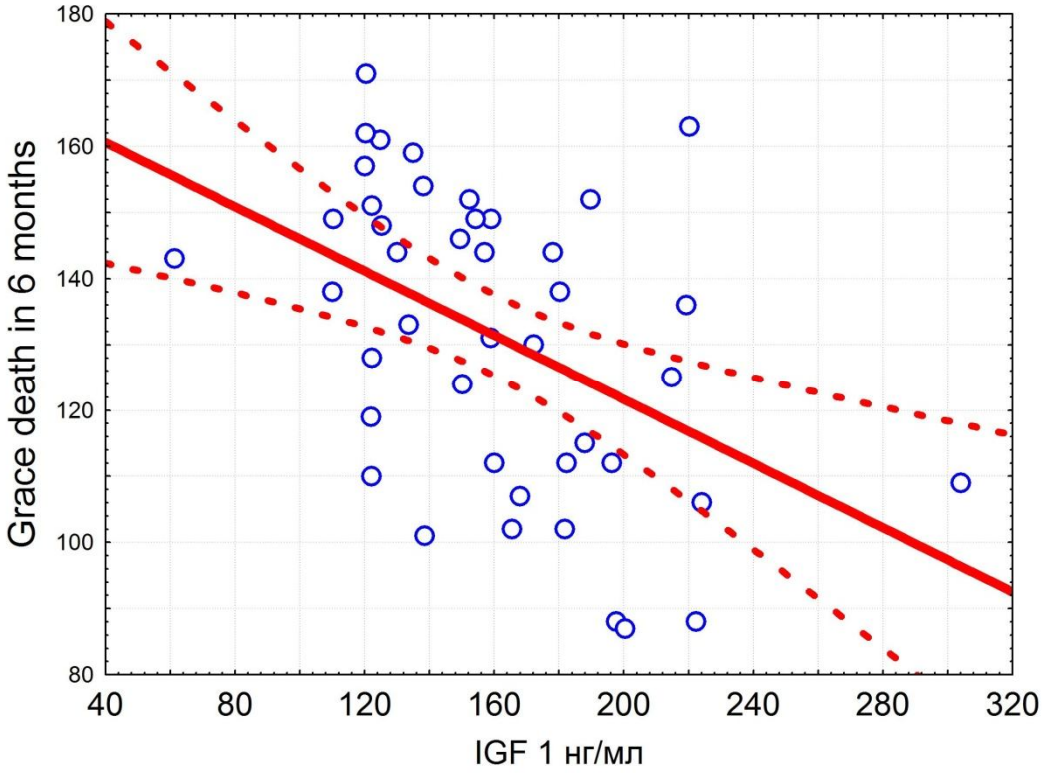


Рис. 3. Корреляция IGF-I с 6-месячной летальностью по шкале GRACE

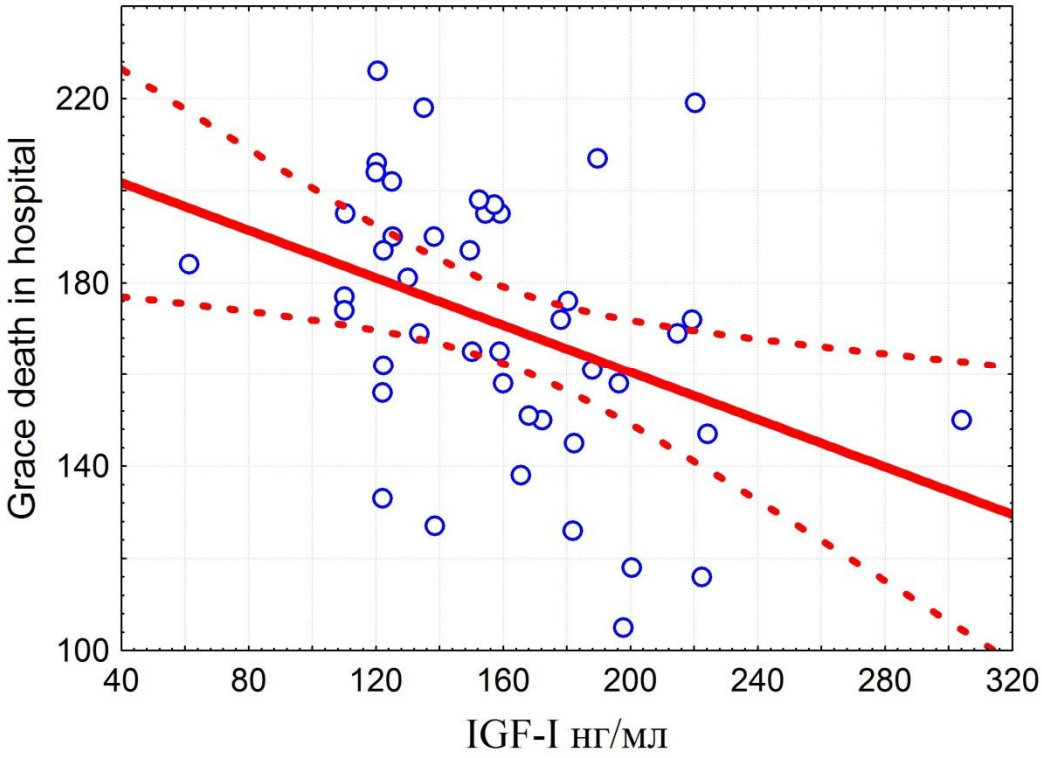


Рис. 4. Корреляция IGF-I с госпитальной летальностью по шкале GRACE

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при острой коронарной патологии отмечается повышение концентраций PAPP-A и IGF-I по сравнению с показателями групп контроля и сравнения.

У пациентов с нестабильной стенокардией PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,56 раза, а у пациентов с инфарктом миокарда – в 11,6 раза. Следует отметить, что при инфаркте миокарда PAPP-A в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. Синтез PAPP-A фибробластами повышается в ответ на повреждение атеросклеротической бляшки. В свою очередь PAPP-A активирует IGF-I, который, подобно тропному гормону, запускает механизмы сосудистой репарации. У пациентов с нестабильной стенокардией наблюдаются самые высокие показатели IGF-I: в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие IGF-I показатели оказались в группе летальности от инфаркта: в 1,27 раза ниже, чем в группе контроля.

Острая коронарная недостаточность опосредованно через действие PAPP-A и IGF-I активирует механизм защиты, который представлен как взаимодействие белков роста и повреждения сосудистой стенки. Поэтому у пациентов с острой коронарной патологией PAPP-A и IGF-I возможно рассматривать как высокочувствительные биохимические маркеры воспаления и повреждения [8–11].

В настоящем исследовании показано, что уровни IGF-I и PAPP-A у пациентов с острой коронарной патологией связаны с прогнозом исхода заболевания как в период госпитализации, так и в период полугодовой реабилитации.

Заключение. Уровни PAPP-A и IGF-I достоверно выше в группе острой коронарной патологии по сравнению с данными показателями у практически здоровых лиц, пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (стабильные формы стенокардии).

PAPP-A и IGF-I представлены как белковые факторы роста и повреждения и могут использоваться как анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях. Значительное возрастание концентрации PAPP-A и снижение IGF-I можно рассматривать как неблагоприятный фактор, свидетельствующий о разви-

тии массивного сосудистого воспаления и низкой сосудистой регенерации. Вероятность летального исхода также имеет четкую корреляцию с изменениями концентрации IGF-I.

IGF-I и PAPP-A – это современные биохимические маркеры раннего и полугодовалого прогноза исхода острой коронарной патологии, летальности от инфаркта миокарда.

Литература

1. Информационный бюллетень № 317. Всемирная Организация Здравоохранения. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru (дата обращения: 10.12.2015).
2. *Li X.* PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. Med Hypotheses. 2008; 70: 597–599.
3. *Lund J.* Circulating pregnancy-associated plasma protein: A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation. 2003; 108: 1924–1926.
4. *Bayes-Genis A.* Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2001; 14: 1022–1029.
5. *Boldt H.* Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): classification as a metzincin. Biochem. J. 2001; 14: 359–367.
6. *Consuegra-Sanchez L., Fredericks S., Kaski J. C.* Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk. Atherosclerosis J. 2009; 2: 346–352.
7. *Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M.* Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. Clin. Biochem. 2005; 38: 180–182.
8. *Разин В.А., Каюмова Г.Х.* Плазменные маркеры миокардиального фиброза при хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у пациентов с артериальной гипертензией. Терапевт. 2014; 2: 4–9.
9. *Разин В.А., Каюмова Г.Х., Чернышева Е.В.* Протеин плазмы при острой коронарной патологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 4: 16–19.
10. *Разин В.А., Гимаев Р.Х., Каюмова Г.Х.* Маркеры миокардиального фиброза при коронарной патологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 1: 19–24.
11. *Сапожников А.Н., Разин В.А., Каюмова Г.Х.* Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при острой коронарной патологии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 1: 92–95.

GROWTH FACTORS AND LESIONS: PROGNOSTIC VALUE IN ACUTE CORONARY SYNDROME

G.Kh. Kayumova[1,2], V.A. Razin[2]

[1]VM Clinic, Ulyanovsk, Russia;
[2]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: guzeliya-k@rambler.ru

Objective. The objective of this study is to conduct comparative analysis of levels of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) and insulin-like growth factor 1 (IGF-I) in blood plasma from patients with acute coronary syndrome (ACS). It is also to confirm the biological role of PAPP-A and IGF-I as interacting components of intravascular damage and atherosclerotic plaque repair, and to estimate clinical significance of PAPP-A and IGF-I in patients with ACS.

Materials and Methods. Concentrations of PAPP-A and IGF-I were determined in 71 patients with ACS. The median age of patients enrolled in clinical trials was 57 years. Within 24 hours 44 patients of the study group were diagnosed with acute myocardial infarction, 27 patients with unstable angina. Besides, 9 fatal cases were reported. At the same time concentrations of PAPP-A and IGF-I were determined in experimental and control groups. The comparison group consisted of 40 patients with essential hypertension and stable ischemic heart disease. The control group included 20 apparently healthy people.

Results and Discussion. Concentrations of PAPP-A and IGF-I in patients with acute coronary syndromes differ from those in patients of experimental and control groups. PAPP-A in patients with

unstable angina 3.56 times exceeds the values in control group, and in patients with myocardial infarction – 11,6 times. PAPP-A in myocardial infarction is 3,2 times higher than in unstable angina. Patients with unstable angina have the highest IGF-I levels: 1,2 times higher than in control group. Lowest IGF-I levels were in the fatal group (mortality due to infarction): 1,27 times lower than in control group.
Conclusion. PAPP-A and IGF-I are new biochemical markers of intravascular damage and atherosclerotic plaque repair. They can be used in emergency cardiology to analyze damage and morphological instability of atherosclerotic plaques in acute coronary syndrome.

Keywords: *acute coronary syndrome, myocardial infarction, pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), ischemic heart disease, unstable angina.*

References

1. *Informatsionnyy byulleten' № 317. Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya* [Information Bulletin № 317. The World Health Organization]. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru (accessed: 10.12.2015) (in Russian).
2. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. *Med. Hypotheses.* 2008; 70: 597–599.
3. Lund J. Circulating pregnancy-associated plasma protein: A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*. 2003; 108: 1924–1926.
4. Bayes-Genis A. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2001; 14: 1022–1029.
5. Boldt H. Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): classification as a metzincin. *Biochem. J.* 2001; 14: 359–367.
6. Consuegra-Sanchez L., Fredericks S., Kaski J.C., Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk. *Atherosclerosis J.* 2009; 2: 346–352.
7. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin. Biochem.* 2005; 38: 180–182.
8. Razin V.A., Kayumova G.Kh. Plazmennye markery miokardial'nogo fibroza pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti s sokhranennoy sistolicheskoy funktsiey u patsientov s arterial'noy gipertenziey [Plasmic markers of myocardial fibrosis in case of chronic heart insufficiency with preserved systolic function in arterial hypertensive patients]. *Terapevt*. 2014; 2: 4–9 (in Russian).
9. Razin V.A., Kayumova G.Kh., Chernysheva E.V. Protein plazmy pri ostroy koronarnoy patologii [Plasma protein in acute coronary pathology]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2013; 4: 16–19 (in Russian).
10. Razin V.A., Gimaev R.Kh., Kayumova G.Kh. Markery miokardial'nogo fibroza pri koronarnoy patologii [Myocardial fibrosis markers in coronary heart disease]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2014; 1: 19–24 (in Russian).
11. Sapozhnikov A.N., Razin V.A., Kayumova G.Kh. Assotsiirovannyy s beremennost'yu protein plazmy A pri ostroy koronarnoy patologii [Pregnancy-associated plasma protein A in acute coronary syndrome]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2014; 1: 92–95 (in Russian).

УДК 616.12-07

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ ПРИ ИНТАКТНЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРОГНОЗ

Е.Э. Леонова, А.Н. Сапожников, В.А. Разин, Р.Х. Гимаев, О.В. Мазурова, В.Г. Бурмистрова, У.Б. Степанова, Г.Х. Яхина, Д.Н. Сенина

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: abramovcoop@ya.ru

В 60-е гг. XX в. выявлен феномен нестабильной стенокардии у больных с малоизмененными коронарными артериями. По современным данным, частота встречаемости интактных коронарных артерий варьирует от 10 до 30 %.

Цель исследования. Изучить факторы, ассоциированные с нестабильной стенокардией при интактных коронарных артериях (КА).

Материалы и методы. Обследовано 70 пациентов с диагнозом «нестабильная стенокардия при интактных коронарных сосудах». Коронарная ангиография проведена на ангиографе Simens Axion Artis (Германия). Стандартные лабораторные исследования осуществлены с помощью программно-аппаратного комплекса Olympus AU400 (Япония), анализ ЭХО-КГ – на аппарате Acusson S2000 (Япония). Проанализированы результаты суточного (холтеровского) мониторирования («Кардиотехника – 04-8(М)», «Инкарт», Россия). Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета Statistica 10.

Результаты. До 30 % женщин в возрасте до 70 лет, поступающих с диагнозом «нестабильная стенокардия», имеют интактные КА. Самой распространенной «фоновой» кардиальной патоло-

гией у таких больных является гипертоническая болезнь. Риск возникновения инфаркта миокарда в данной группе больных возрастает при сопутствующем сахарном диабете II типа. Изменения липидного спектра при малоизмененных КА в большей степени свидетельствуют о патологии щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования сердца, пациенты с интактными КА имеют, как правило, сохраненную фракцию выброса. Для этой категории больных характерен близкий к нормальному уровень циркадного индекса.
Заключение. Вероятность нестабильной стенокардии с интактными КА высока при наличии у женщин в возрасте до 70 лет сочетания артериальной гипертонии и эндокринной патологии (гипотиреоза, нарушений углеводного обмена). В диагностический поиск при выявлении малоизмененных КА рекомендовано включить определение уровня гормонов щитовидной железы.

Ключевые слова: *нестабильная стенокардия, интактные коронарные артерии, женщины до 70 лет, артериальная гипертония, гипотиреоз, сахарный диабет 2 типа.*

Введение. Основным патогенетическим механизмом острого коронарного синдрома (ОКС) традиционно считается прогрессирование атеросклеротического процесса, формирование нестабильной бляшки в одной из коронарных артерий, её разрыв с тромбозом и последующим развитием острой ишемии. Однако еще в 60-е гг. XX в. выявлен феномен нестабильной стенокардии у больных с малоизмененными коронарными артериями [1]. В отечественной и зарубежной практике частота встречаемости интактных, или малоизмененных, коронарных артерий варьирует от 10 до 30 % [2, 3].

В исследовании GUSTO IIb (n=12 142) у мужчин с острым инфарктом миокарда в первые 12 ч выявлены незначимые изменения коронарных артерий в 14,9 % случаев, у женщин – в 30,5 %. Эти результаты подтверждает исследование TIMI IIIb (n=1473), в ходе которого у 14–19 % больных с ОКС наблюдалось незначительное поражение коронарных артерий (КА). В 2015 г. были представлены результаты отечественного исследования (n=711), в котором частота выявления интактных коронарных артерий при обследовании больных с подозрением на острый коронарный синдром составила 37,9 % [4].

Предложено множество этиопатогенетических механизмов развития данного феномена: вазоспастический, метаболический [5], механизмы, связанные со степенью выраженности извитости коронарных артерий [6], нарушением коронарной микроциркуляции [7], эндотелиальной дисфункцией, снижением локальной продукции оксида азота, патологической восприимчивостью к боли в сердце и др. [8, 9]. Таким образом, обнаружение интактных и малоизмененных коронарных артерий при верифицированном диагнозе нестабильной стенокардии в рамках острого коронарного синдрома остается сложной проблемой в плане диагностики и лечения [10–12].

Цель исследования. Изучить факторы, ассоциированные с нестабильной стенокардией при интактных коронарных артериях, для дальнейшей разработки диагностического алгоритма обследования больных.

Материалы и методы. Обследовано 70 пациентов с диагнозом «нестабильная стенокардия при интактных коронарных сосудах», находившихся на стационарном лечении в 2011–2014 гг. в Областной клинической больнице г. Ульяновска. В их числе 38 (54 %) мужчин и 32 (46 %) женщины; средний возраст – 54,9±9,5 года (от 28 до 75 лет).

Для определения гендерных особенностей нестабильной стенокардии с интактными КА выбрана группа больных, сопоставимая по возрасту с исследуемой группой, с диагнозом «нестабильная стенокардия» и стенозами коронарных сосудов по результатам коронарной ангиографии. Данная группа включала 168 больных, госпитализированных в 2013 г.: 132 (79 %) мужчины и 36 (21 %) женщин; средний возраст – 55,00±5,42 года (от 34 до 75 лет).

Коронарная ангиография проводилась на ангиографе Simens Axion Artis (Германия). В обследование входила ангиография левого желудочка (правая передняя косая проекция)

и коронарных артерий, причем для оптимальной оценки по каждому сегменту для левой коронарной артерии было получено не менее пяти проекций, для правой коронарной артерии – не менее двух.

Всем больным проведены стандартные лабораторные исследования на программно-аппаратном комплексе Olympus AU400 (Япония): исследование углеводного обмена, липидного спектра, определение АЛТ, АСТ, билирубина. Лабораторно функция щитовидной железы проанализирована у 38 чел.

Анализ данных ЭХО-КГ проведен у 70 больных. Исследования проводились в положении лежа в первый час после поступления пациента на аппарате Acusson S2000 (Япония). Ультразвуковое сканирование осуществлялось в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях.

Проведена оценка состояния вегетативной нервной системы, для этого у 30 пациентов проанализированы результаты суточного (холтеровского) мониторирования («Кардиотехника – 04-8(М)», «Инкарт», Россия) на 3±1-й день. Рассчитывался циркадный индекс (ЦИ) – интегральный временный показатель вариабельности сердечного ритма, отражающий состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности. Сравнивались значения ЦИ с аналогичным показателем у 30 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу и имеющих гемодинамически значимые стенозы КА.

Проведены оценка достоверности различий между показателями по χ^2 и корреляционный анализ по методу Спирмена. Статистическая обработка материала осуществлена с помощью пакета Statistica 10. Статистически значимыми считались различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % ($p<0,05$).

Критериями исключения стали внесердечные причины болей в грудной клетке: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, рефлюкс-эзофагит, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника в стадии обострения, врожденные и приобретенные пороки сердца, симптоматические артериальные гипертонии.

Результаты и обсуждение. Определено, что до 30 % женщин, поступающих с диагнозом «нестабильная стенокардия», имеют интактные КА – достоверно чаще, чем мужчины ($p=0,013$; $\chi^2=6,1$) (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность малоизмененных коронарных артерий

	Женщины (n=46)	Мужчины (n=144)	Итого (n=190)
Интактные КА	10	12	22
Значимый атеросклероз КА	36	132	168

Характерной «фоновой» кардиальной патологией являлась артериальная гипертония, обнаруженная в анамнезе у 94 % больных, из которых 7 чел. ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ). 13 % больных в анамнезе имели патологию щитовидной железы, при обследовании она выявлена у 54 % пациентов (преимущественно гипотиреоз). На фоне гипотиреоза повышается периферическое сосудистое сопротивление, снижается продукция предсердного натрийуретического пептида, повышается чувствительность стенок артерий к вазоконстрикторному действию катехоламинов [13], что может в свою очередь способствовать развитию коронарного ангиоспазма и повышению АД.

5 пациентов (7 %) состояли на учете с сахарным диабетом II типа (СД), из них двое (40 %) имели ИМ в анамнезе. Частота перенесенного ИМ у лиц, не страдающих СД, составляла 7,7 %, что достоверно меньше ($p=0,02$; $\chi^2=5,4$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота перенесенного ИМ в зависимости от уровня гликемии

	Постинфарктный кардиосклероз	Отсутствие инфаркта миокарда	Итого
СД II типа	2	3	5
Отсутствие СД	5	60	65
Пациентов всего	7	63	70

Проведена оценка силы корреляционной связи между лабораторными параметрами. При исследовании корреляционной связи между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и показателями липидного спектра отмечены изменения однонаправленного характера. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнями ТТГ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($p<0,05$; $r=0,53$), ТТГ и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p<0,05$; $r=0,49$), ТТГ и холестерина (ХС) ($p<0,05$; $r=0,4$) (рис. 1–3).

Причиной однонаправленных изменений липидного обмена может являться гипотиреоз. Повышение в сыворотке уровня ЛПНП, обусловленное дефицитом тиреоидных гормонов, приводит к снижению числа рецепторов ЛПНП и, как следствие, к повышению уровня ЛПНП [14].

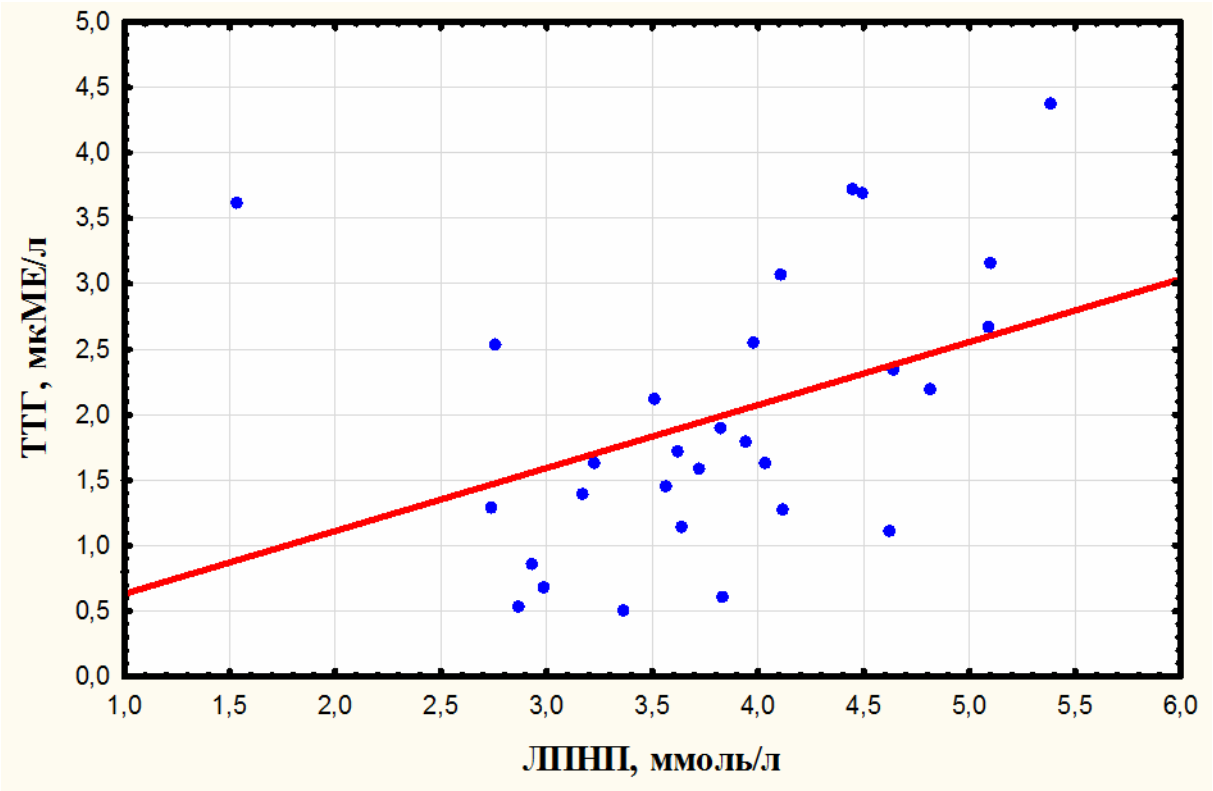


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнями ТТГ и ЛПНП

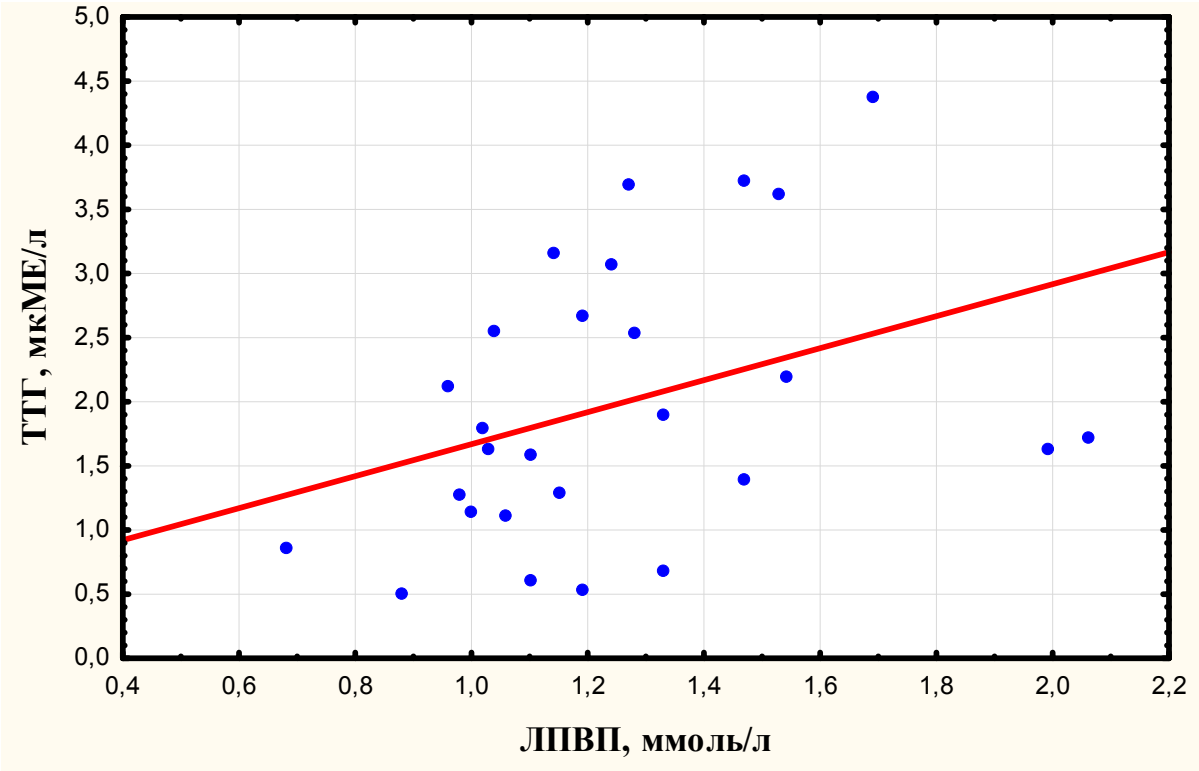


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнями ТТГ и ЛПВП

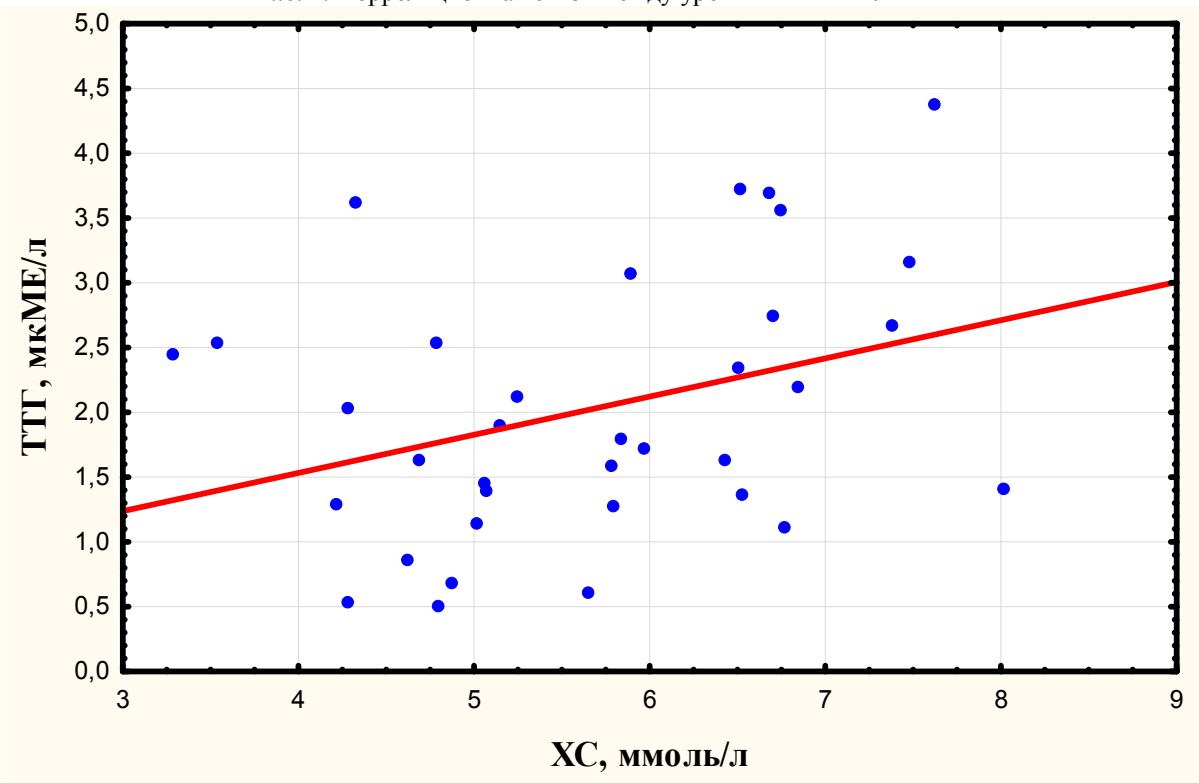


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнями ТТГ и ХС

Уровень ЛПВП регулируется печеночной липазой (ПЛ) и холестерин-эфирным транс-

портным белком (ХЭТБ). ПЛ – гликопротеин, синтезируемый в печени и ремоделирующий липопротеины. ХЭТБ – транспортный белок, ответственный за перенос эфиров холестерина с ЛПВП на ЛПОНП, а триглицеридов – обратно на ЛПВП. Тиреоидные гормоны активируют ПЛ и ХЭТБ [14, 15]. При длительно существующем гипотиреозе происходит снижение активности ПЛ и ХЭТБ, что приводит к нарушению конверсии ЛПНП в ЛПВП [16]. В результате происходит одновременное повышение в сыворотке уровней ЛПНП и ЛПВП. Тиреоидные гормоны регулируют также активность холестерин-7α-гидроксилазы – фермента, участвующего в синтезе желчных кислот из холестерина. В условиях гипотиреоза его активность снижается, что ведет к повышению уровня холестерина в крови [17, 18].

При исследовании уровней ТТГ и печеночных трансаминаз обнаружена прямая корреляционная связь средней силы ($p<0,05$; $r=0,39$) между уровнями ТТГ и АСТ (рис. 4). Повышение уровня АСТ как маркера повреждения скелетных мышц может также ассоциироваться со снижением функции щитовидной железы [19].

Определена обратная корреляционная связь средней силы между уровнями антител к тиреоидной пероксидазе (а/т к ТПО) и прямого билирубина ($p<0,05$; $r=-0,47$) (рис. 5). Повышение уровня а/т к ТПО можно рассматривать в рамках хронического аутоиммунного тиреоидита, характеризующегося гипотиреозом (следующим за эутиреозом при прогрессировании заболевания). При гипотиреозе подавляется активность билирубин-УДФ-глюкоронилтрансферазы, что приводит к уменьшению конъюгации непрямого билирубина в прямой [20].

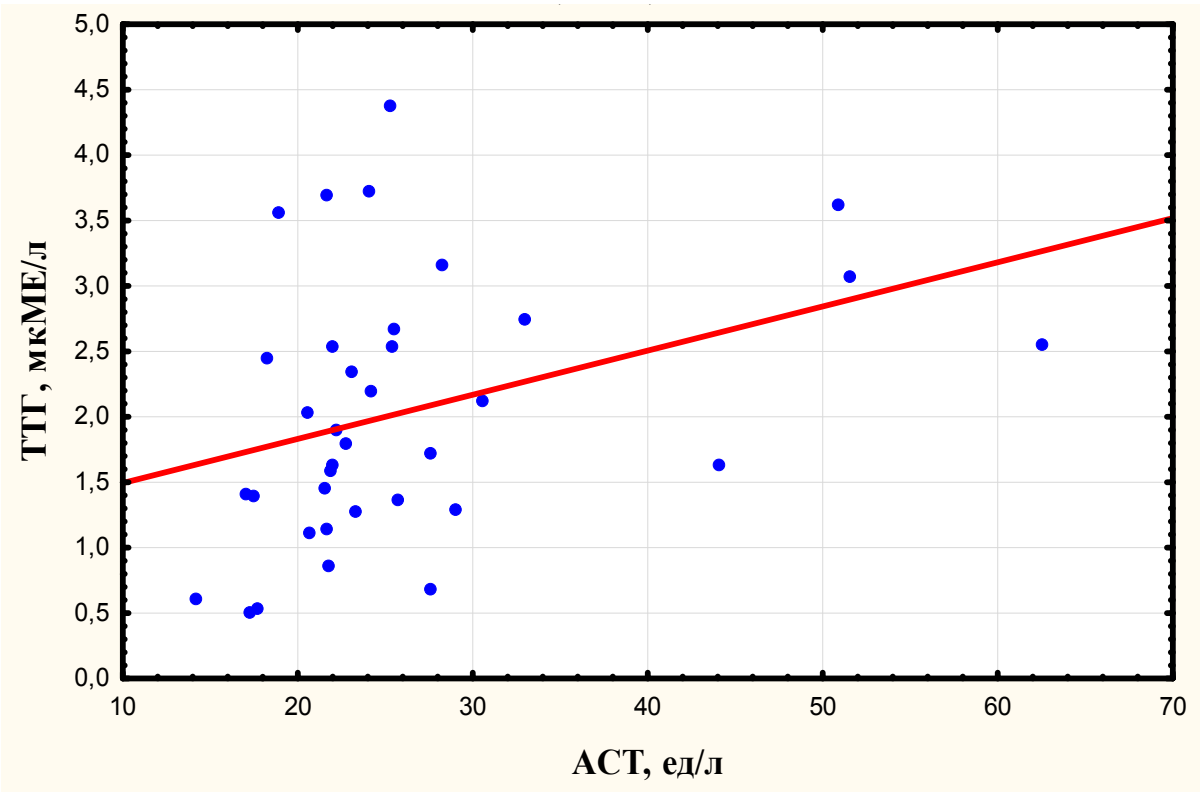


Рис. 4. Корреляционная связь между уровнями ТТГ и АСТ

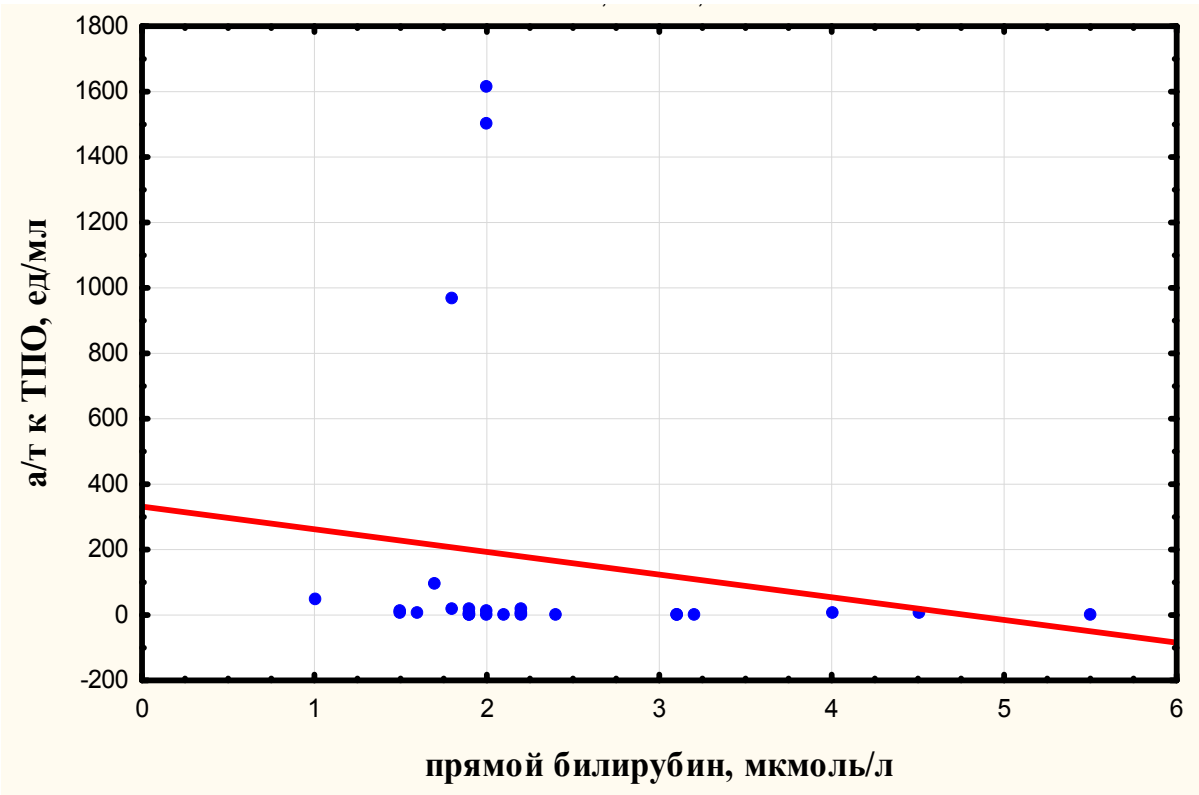


Рис. 5. Корреляционная связь между уровнями антител к ТПО и прямого билирубина

По данным ЭХО-КГ, у 92 % больных установлена нормальная фракция выброса, а при анализе диастолической функции левого желудочка – преобладание псевдонормального типа нарушения (выявлен у 51 % больных).

Аналогичные данные получены Н.И. Швед и соавт. при обследовании больных с ИБС и гипотиреозом (исследуемая группа – 46 чел., контрольная группа – 39 чел. – больные с ИБС и сохранной функцией щитовидной железы). В обеих группах были выявлены признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). При сочетании ИБС с гипотиреозом у 76,1 % больных определена ДДЛЖ по псевдонормальному типу, тогда как среди обследованных контрольной группы достоверно чаще был диагностирован релаксационный тип ДДЛЖ (у 87,2 % больных) [21].

По результатам ХМ-ЭКГ проанализировано состояние вегетативной нервной системы путем оценки интегрального временного показателя вариабельности сердечного ритма – циркадного индекса, отражающего состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности. ЦИ был проанализирован у 30 чел. исследуемой группы, его среднее значение составило 1,22. Значения ЦИ были проанализированы также у 30 чел. группы сравнения, среднее значение ЦИ составило 1,14.

Таким образом, у больных ИБС с атеросклеротическим поражением КА чаще всего возникает вагосимпатический дисбаланс вследствие относительной активации симпатического и угнетения парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [22]. Напротив, для больных с интактными коронарными артериями характерен уровень ЦИ, близкий к нормальному (рис. 6). Имеется достоверное отличие в пределах диапазонов ЦИ исследуемых групп ($p<0,05$).

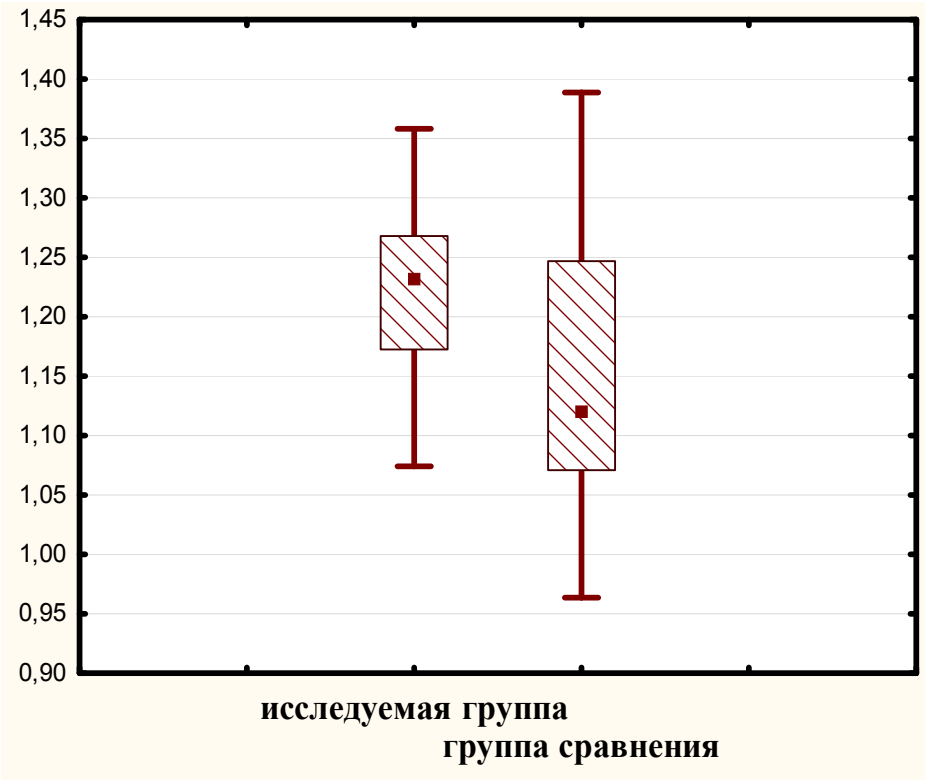


Рис. 6. Анализ ЦИ в группах

Заключение. До 30 % женщин в возрасте до 70 лет, поступающих с диагнозом «нестабильная стенокардия», имеют интактные КА – достоверно чаще, чем мужчины. Самой распространенной «фоновой» кардиальной патологией у больных нестабильной стенокардией с малоизмененными коронарными артериями является гипертоническая болезнь, встречающаяся более чем в 90 % случаев. Риск возникновения инфаркта миокарда в данной группе больных невелик, но он существенно возрастает при сопутствующем сахарном диабете II типа.

Изменения липидного спектра при малоизмененных КА в большей степени свидетельствуют о патологии щитовидной железы, нежели об атеросклеротической этиологии процесса. По данным ультразвукового исследования сердца, пациенты с интактными КА имеют, как правило, сохраненную фракцию выброса как при псевдонормальном типе диастолической дисфункции левого желудочка, так и при нормальных значениях показателя. Для этой категории больных характерен близкий к нормальному уровень циркадного индекса, что свидетельствует об удовлетворительном соотношении симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма в течение суток.

Литература

1. *Proudfit W.L., Shirley E.K., Sones F.M.* Selective cine coronary arteriography: Correlation with clinical findings in 1000 patients. Circulation. 1966; 33 (6): 901–910.
2. *Лыков А.В., Пархоменко Ю.В., Иванов П.А.* Инфаркт миокарда при неизменённых коронарных артериях. Всероссийский журнал научных публикаций. 2013; 4 (19): 6–8.
3. *Kemp H.G., Kronmal R.A., Vlietstra R.E.* Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. J. Am. Coll. Cardiol. 1986; 7 (3): 479–483.
4. *Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А.* Выявление интактных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии: частота и причины. Материалы IV Всероссийской конференции «Про-

тиворечия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». 16–17 октября 2015. Самара; 2015. 68.
5. *Crea F., Lanza A.* Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. Heart. 2004; 90 (4): 457–463.
6. *Себов Д.М., Маркина Е.В.* Особенности морфологии коронарных артерий у пациентов с коронарным синдромом X по данным ангиографии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 4 (44): 95–97.
7. *Cannon R.O., Epstein S.E.* «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am. J. Cardiol. 1988; 61 (13): 1338–1343.
8. *Pasceri V., Lanza G.A., Buffon A.* Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31 (1): 62–66.
9. *Rosen S.D., Paulesu E., Wisw RJS.* Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. Heart. 2002; 87 (51): 513–519.
10. *Bugiardini R., BaireyMerz C.N.* Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. JAMA. 2005; 293 (4): 477–484.
11. *Bugiardini R., Manfrini O., De Ferrari G.M.* Unanswered Questions for Management of Acute Coronary Syndrome: Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography. Arch. Intern. Med. 2006; 166 (13): 1391–1395.
12. *Cannon R.O. III* Chest pain with normal coronary angiograms. N. Engl. J. Med. 1993; 328 (23): 1706–1708.
13. *Окороков А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов. Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. М.: Медицинская литература; 2000. 621.
14. *Shin D. J., Osborne T.F.* Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein. Biol. Chem. 2003; 278: 34114–34118.
15. *Franco M., Castro G., Romero L.* Decreased activity of lecithin: acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: implications for reverse cholesterol transport. Mol. Cell. Biochem. 2003; 246 (1–2): 51–56.
16. *Zambon A., Bertocco S., Vitturi N.* Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins. Biochem. Soc. Trans. 2003; 31: 1070–1074.
17. *Drover V.A.B., Agellon L.B.* Reguation of the human holesterol 7ά-hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mise. Endocrinologist. 2004; 145: 547–581.
18. *Rush J.* Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. Endocrinologist. 2006; 16: 279–285.
19. *Гринёва Е.Н.* Поражения сердца при эндокринных заболеваниях. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015; 1: 57.
20. *Malik R., Hodgson H.* The relationship between the thyroid gland and the liver. QJM. 2002; 95 (9): 559–569.
21. *Швед Н.И., Припхан И.Б., Беркасова И.В.* Типы диастолической дисфункции левого желудочка у больных стабильной стенокардией в сочетании с гипотиреозом. Медицина и образование в Сибири. 2014; 2. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1350 (дата обращения: 15.01.2016).
22. *Миронов С.А.* Варианты диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва; 2009. 32.

UNSTABLE ANGINA IN INTACT CORONARY ARTERIES: CLINICAL ASPECTS AND PROGNOSIS

E.E. Leonova, A.N. Sapozhnikov, V.A. Razin, R.Kh. Gimaev, O.V. Mazurova, V.G. Burmistrova, U.B. Stepanova, G.Kh. Yakhina, D.N. Senina

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: abramovcoop@ya.ru

Introduction. The phenomenon of «unstable angina» in patients with nearly unchanged coronary arteries was found out in the 1960s. The recent data show that degree of incidence of intact coronary arteries varies from 10 to 30 %.
Objective. The work study is to examine facts associated with «unstable angina» in intact coronary arteries.
Materials and Methods. The study enrolled 70 patients with the diagnosis «unstable angina» in intact coronary arteries. The coronary angiography was obtained with «Simens Axion Artis» (Germany). The standart laboratory tests were hold on «Olympus AU400» (Japan). Acusson S2000 (Japan) was used to analyze echocardiograms. The results of Holter ECG monitoring were analyzed with «Kardiotekhnika – 04-8(M)» («Inkart», Russia). Statistical data processing was conducted using software package Statistica 10.0 (StatSoft).
Results. Nearly 30 % of women aged up to 70 years old with unstable angina have intact coronary arteries. The most common background cardiac pathology in such patients is arterial hypertension. The risk of the myocardial infarction in this group increases if patients also have diabetes mellitus type 2. Changes in the lipid spectrum with intact coronary arteries evidence the pathology of thyroid glands. According to echocardiography patients with intact coronary arteries usually have preserved ejection fraction. This category of patients demonstrates near-normal circadian index level.
Conclusion. Probability of unstable angina in patients with intact coronary arteries is rather high if women aged up to 70 years old have both arterial hypertension and pathology of thyroid glands (hypothyroidism, carbohydrate metabolism disorders). It is recommended to include the detection of thyroid harmone level in diagnostic search while diagnosing intact coronary arteries.

Keywords: *unstable angina, intact coronary arteries, women aged up to 70 years old, arterial hypertension, hypothyroidism, diabetes mellitus type 2.*

References

1. Proudfit W.L., Shirley E.K., Sones F.M. Selective cine coronary arteriography: Correlation with clinical findings in 1000 patients. *Circulation.* 1966; 33 (6): 901–910.
2. Lykov A.V., Parkhomenko Yu.V., Ivanov P.A. Infarkt miokarda pri neizmenennykh koronarnykh arteriyakh [Myocardial infarction in patients with intact coronary arteries]. *Vserossiyskiy zhurnal nauchnykh publikatsiy.* 2013; 4 (19): 6–8 (in Russian).
3. Kemp H.G., Kronmal R.A., Vlietstra R.E. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7 (3): 479–483.
4. Korok E.V., Sumin A.N., Sin'kov M.A. Vyyavlenie intaktnykh koronarnykh arteriy pri planovoy koronarnoy angiografii: chastota i prichiny [Diagnosing intact coronary arteries while planned coronarography: Frequency and reasons]. *Materialy IV Vserossiyskoy konferentsii «Protivorechiya sovremennoy kardiologii: spornye i nereshennye voprosy»* [Contradictions of modern cardiology: Arguable and unsolved issues: proceedings of IV All-Russian conference]. 16–17 October, 2015. Samara; 2015: 68 (in Russian).
5. Crea F., Lanza A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart.* 2004; 90 (4): 457–463.
6. Sebov D.M., Markina E.V. Osobennosti morfologii koronarnykh arteriy u patsientov s koronarnym sindromom X po dannym angiografii [Angiographic features of coronary arteries morphology in patients with coronary syndrome X]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2013; 4 (44): 95–97 (in Russian).
7. Cannon R.O., Epstein S.E. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61 (13): 1338–1343.
8. Pasceri V., Lanza G.A., Buffon A. Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (1): 62–66.
9. Rosen S.D., Paulesu E., Wisw RJS. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart.* 2002; 87 (51): 513–519.
10. Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005; 293 (4): 477–484.
11. Bugiardini R., Manfrini O., De Ferrari G.M. Unanswered Questions for Management of Acute

Coronary Syndrome: Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (13): 1391–1395.
12. Cannon R.O. III Chest pain with normal coronary angiograms. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (23): 1706–1708.
13. Okorokov A. N. *Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. T. 2. Diagnostika revmaticheskikh i sistemnykh zabolevaniy soedinitel'noy tkani. Diagnostika endokrinnykh zabolevaniy* [Diagnosis of internal diseases. Vol. 2. Diagnosis of rheumatic and systemic diseases of connective tissues. Diagnosis of endocrine diseases]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2000. 621 (in Russian).
14. Shin D.J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein. *Biol. Chem.* 2003; 278: 34114–34118.
15. Franco M., Castro G., Romero L. Decreased activity of lecithin: acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: implications for reverse cholesterol transport. *Mol. Cell. Biochem.* 2003; 246 (1–2): 51–56.
16. Zambon A., Bertocco S., Vitturi N. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31: 1070–1074.
17. Drover V.A.B., Agellon L.B. Reguation of the human holesterol 7ά-hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mise. *Endocrinologist.* 2004; 145: 547–581.
18. Rush J. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *Endocrinologist.* 2006; 16: 279–285.
19. Grineva E.N. Porazheniya serdtsa pri endokrinnykh zabolevaniyakh [Heart deseases in patients with endocrine diseases]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2015; 1: 57 (in Russian).
20. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002; 95 (9): 559–569.
21. Shved N.I., Pripkhan I.B., Berkasova I.V. Tipy diastolicheskoy disfunktsii levogo zheludochka u bol'nykh stabil'noy stenokardiey v sochetanii s gipotireozom [Types of diastolic dysfunction of left ventricle in patients with stable angina and hypothyroidism]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2014; 2. Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1350 (accessed: 15.01.2016) (in Russian).
22. Mironov S.A. *Varianty diastolicheskoy disfunktsii levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noy gipertoniey i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa*: avtoref. dis. … kand. med. nauk [Types of left ventricle diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease: cand. med. sci. diss. abs.]. Moscow; 2009. 32 (in Russian).

УДК 616.15-008.1

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ, СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

И.Г. Пащенко[1], И.Г. Щербакова[2], М.С. Камнев[3], Н.Н. Пащенко[1], Д.К. Муканеева[1]

[1]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;
[2]ГУЗ «Городская поликлиника №1 им. Кирова», г. Ульяновск, Россия;
[3]ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Валдайский филиал, г. Валдай, Россия

e-mail: hospitalterapy73@yandex.ru

Цель исследования – проследить за динамикой изменения показателей функциональной активности лейкоцитов и системы ПОЛ–АОЗ у больных с нестабильной стенокардией.
Материалы и методы. Методом случайной выборки в исследование были включены 46 больных

ИБС, проявляющейся в подавляющем большинстве случаев прогрессирующей формой НС. Оценка состояния системы ПОЛ–АОЗ проводилась путем динамического трехкратного исследования в крови и эритроцитах малонового диальдегида (МДА) (Андреева Л.Н., 1988), каталазы и глютатионредуктазы (Карпищенко Л.И., 1999) и супероксиддисмутазы только в эритроцитах (Дубинина Е.Е., 1989). Оценка функционального состояния лейкоцитов крови проводилась по методу Т.Ф. Шевченко и А.Б. Пескова (1996) дважды: при поступлении больных в стационар и на 10-е сут комплексного лечения.

Результаты. Исследования показали, что в острый период и на 10-е сут лечения больных в стационаре отмечаются высокая функциональная активность лейкоцитов периферической крови и преходящие изменения активности системы ПОЛ–АОЗ в эритроцитах и плазме. Оксидативный стресс наблюдался только у больных с затяжным ангинозным статусом и сопутствующими неинфекционными заболеваниями.

Выводы. У больных нестабильной стенокардией отмечается существенное повышение функциональной активности лейкоцитов крови. Комплексное медикаментозное стационарное лечение больных приводит к полной нормализации показателя функциональной активности лейкоцитов. Повышение функциональной активности лейкоцитов крови коррелирует с увеличением активности ПОЛ. Однако вследствие одновременной активации антиоксидантной защиты у больных с нестабильной стенокардией не развивается оксидативный стресс, и поэтому назначение таким больным экзогенных антиоксидантов, с нашей точки зрения, нецелесообразно.

Ключевые слова: *нестабильная стенокардия, функциональное состояние лейкоцитов, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.*

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и одной из основных причин повышенной смертности и инвалидности населения многих стран мира. В связи с этим проблема ИБС переросла рамки здравоохранения и вышла на уровень национальной безопасности [1–3].

Нестабильная стенокардия (НС), являющаяся одной из форм проявления острого коронарного синдрома (ОКС), при определенных условиях трансформируется в острый инфаркт миокарда (ОИМ). Причиной развития НС является пристеночный тромбоз коронарных артерий сердца, сужающий их просвет, что в конечном счете приводит к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и «пропускной» способностью поврежденных сосудов. В условиях кислородного голодания в миокарде развиваются мелкие очаги некроза, апоптоза и гибернации кардиомиоцитов [3]. В инфарктологии давно известен резорбтивно-некротический синдром (РНС), одним из проявлений которого является лейкоцитоз в периферической крови, появляющийся в гемограмме в первые сутки развития ОИМ в ответ на попадание из очага некроза продуктов аутолитического расщепления ткани миокарда.

Выраженность лейкоцитоза зависит не только от объема поражения миокарда, но и от стрессовых и эндокринных факторов. В периферической крови у здоровых людей 3/4 от общего числа лейкоцитов составляют нейтрофилы, которые участвуют не только в процессе фагоцитоза чужеродных для организма частиц, но и в иммунных реакциях и системе перекисного окисления липидов [4, 5].

Известно, что характер клинического течения и исход заболевания зависят не только от количества иммунокомпетентных клеток крови, но и от их функционального состояния. Поэтому лейкоцитоз имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение [5].

Выше уже отмечалось, что при НС не бывает крупных очагов некроза в миокарде, и поэтому не следует ожидать появления в крови маркеров РНС во всех проявлениях. Тем не менее с учетом нарушений гомеостаза организма больного при ангинозном статусе и морфологических изменениях в миокарде при НС следует ожидать количественные и функциональные изменения со стороны лейкоцитов периферической крови.

В 1996 г. Т.Ф. Шевченко и А.Б. Песковым была предложена и запатентована методика оценки функционального состояния лейкоцитов крови путем определения величины энергии таксиса лейкоцитов (ЭТЛ). Эта методика была использована в ряде диссертационных исследований: при остром и хро-

ническом бронхите [6], остром и хроническом лейкозах [7], нозокомиальных и внебольничных пневмониях [8], – а также описана в периодических изданиях (при исследовании острого нарушения мозгового кровообращения [9]).

Является установленным фактом наличие взаимосвязи между лейкоцитами и системой ПОЛ–АОЗ. Основными продуцентами свободных кислородных радикалов (СКР) являются фагоцитирующие клетки: нейтрофилы, моноциты, макрофаги [5, 10–13].

К активным формам кислорода относятся супероксид-анион, перекись водорода, оксид азота, гидроксильный радикал, гипохлорная кислота, которые в условиях оксидативного стресса оказывают повреждающее действие на биологические мембраны и структурные элементы клеток. Свободнорадикальное окисление (СРО) липидов развивается при воздействии различных внешних и внутренних факторов. При ИБС пусковым механизмом ПОЛ является ишемия миокарда, развивающаяся вследствие дисбаланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде.

В условиях ишемии миокарда снижается активность антиоксидантной защиты (АОЗ) и, в частности, митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД), вследствие чего повышается цитолиз, активизируется мембранная фосфолипаза.

При оксидативном стрессе эритроциты не разрушаются под воздействием СКР, так как внутриклеточная СОД превращает суперактивный анион в перекись водорода, а каталаза и система глютатиона разрушают последнюю, тем самым предотвращая их разрушение.

В настоящее время изучению роли и значения системы ПОЛ–АОЗ при различных патологических состояниях уделяется достаточно большое внимание, в т.ч. при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Так, по результатам исследований, проведенных К.Р. Карибаевым, у больных с впервые возникшей стенокардией состояние системы ПОЛ–АОЗ не отличается от такового у здоровых лиц. В то же время у больных прогрессирующей стенокардией отмечается повышение содержания продуктов ПОЛ с одновременной тенденцией к снижению активности АОЗ. Еще более выраженными нарушениями в системе ПОЛ–АОЗ характеризуется ранняя постинфарктная стенокардия [14].

Созвучными в этом направлении являются результаты исследований Г.Г. Жданова, И.М. Соколова, которые констатировали, что у больных острым инфарктом миокарда уже на стадии нестабильной стенокардии наблюдаются серьезные нарушения в системе ПОЛ–АОЗ, сопровождающиеся сократительной контрактурой кардиомиоцитов, развитием гипоксии и органной недостаточности. В своей работе авторы уделяют большое внимание применению антиоксидантной терапии при этой патологии [15].

Окислительный стресс, развивающийся при остром инфаркте миокарда, лежит в основе генеза атеросклеротических изменений эндотелия сосудов. Он является пусковым механизмом для целого ряда патологических состояний при инфаркте миокарда, при котором нарушена структура клеточных мембран, обменные процессы и гомеостаз. Снижение активности АОЗ приводит к снижению сократительной функции миокарда, нарушению его релаксации, энергообразовательных процессов и ионному дисбалансу [16]. По результатам своих исследований И.Г. Щербакова и Ж.В. Джинибалаева (2014) пришли к заключению, что оксидативный стресс развивается только у части больных с ОИМ, у которых на фоне значительного увеличения содержания продуктов ПОЛ наблюдается снижение активности ферментных компонентов АОЗ [17].

В остром периоде инфаркта миокарда формируется экстренный механизм перестройки адаптивных возможностей организма, сочетающийся с усилением процессов свободнорадикального окисления, при этом ведущим адаптационно-компенсаторным механизмом регуляции сосудистого тонуса, по мнению авторов, является избыточная продукция перекиси водорода. Подострое течение инфаркта миокарда проявляется активацией антирадикальной защиты с обезвреживанием супероксидного анион-радикала [18].

О.Л. Белая и соавт. (2009) исследовали

состояние системы ПОЛ–АОЗ у больных ИБС, проявляющейся стенокардией напряжения II и III функциональных классов. Результаты исследований показали, что у наблюдаемых больных выявлены изменения в системе ПОЛ–АОЗ в крови и плазме крови в виде избыточного накопления продуктов ПОЛ, снижения активности тканевых антиоксидантов, СОД и глютатионпероксидазы. Указанные нарушения нарастают по мере увеличения функционального класса стенокардии напряжения [19].

В.А. Непомнящих и соавт. (2008) установили, что до кардиохирургического вмешательства на фоне низкой фракции выброса (ФВ) имелась умеренная активация ПОЛ. После кардиохирургического вмешательства у больных ИБС с низкой сократительной способностью миокарда степень активации ПОЛ имеет обратную зависимость от величины ФВ левого желудочка [20].

У больных с ОКС установлена активация ПОЛ и снижение активности каталазы эритроцитов, а присоединение сердечной недостаточности усугубляет эти нарушения [21].

Таким образом, результаты анализа тематической литературы, на наш взгляд, достаточно однородные и свидетельствуют о том, что у больных ИБС, проявляющейся стенокардией и инфарктом миокарда, наблюдаются нарушения в системе ПОЛ–АОЗ. Вполне понятно, что наиболее выраженные нарушения с развитием оксидативного стресса наблюдаются у больных острым инфарктом миокарда и стенокардией с частыми затяжными эпизодами ангинозного статуса.

В связи с тем, что в крови основными продуцентами веществ СРО липидов являются лейкоциты, было небезынтересным исследовать корреляцию между функциональным состоянием лейкоцитов и показателями системы ПОЛ–АОЗ у больных с нестабильной стенокардией. К этому еще следует добавить, что в литературе работ, в которых бы исследовалось функциональное состояние лейкоцитов крови методом определения величины ЭТЛ, не встретилось.

Цель исследования. Проследить за динамикой изменения показателей функциональной активности лейкоцитов и системы ПОЛ–АОЗ у больных с нестабильной стенокардией.

Материалы и методы. Методом случайной выборки в исследование были включены 46 больных ИБС, проявляющейся в подавляющем большинстве случаев прогрессирующей формой НС. Больные находились на стационарном лечении в кардиологическом и сосудистом отделениях ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», куда они поступали в порядке неотложной помощи.

Мужчин было 41, женщин – 5, средний возраст составил 59±7 лет. Из исследования исключались больные с сопутствующими инфекциями, которые могли бы оказать негативное влияние на результаты. Исключались больные с заболеваниями органов дыхания, хронической сердечной недостаточностью II и III стадий, с неуточненным диагнозом ИБС, перенесшие оперативные вмешательства по поводу онкологических заболеваний. В исследование были включены больные с типичными признаками НС, по поводу которой они уже неоднократно госпитализировались в стационары больниц и получали соответствующее диагнозу лечение.

Фоновыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь различных стадий и степеней, хроническая сердечная недостаточность I ст., сахарный диабет II типа, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения. Ранее перенесли острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда 8 чел.

Диагноз основного заболевания ставился на основании результатов полного кардиологического обследования, общепринятого в клинической практике. В обследовании использовался комплекс клинических, лабораторных, инструментальных исследований, в т.ч. коронарография.

Результаты коронарографии, проведенной у 31 больного с НС, свидетельствовали об атеросклеротическом поражении коронарных артерий. Суммарное повреждение составило 69,43±12,40 %.

По данным ЭхоКГ, контрактильная способность миокарда была снижена у 7 боль-

ных, диастолическая дисфункция констатирована у 11 пациентов, фракция выброса левого желудочка у всех больных была в пределах нормальных значений.

Комплексное лечение наблюдаемых больных проводилось в полном соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве для врачей «Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний» под общей редакцией Е.И. Чазова и Ю.Н. Беленкова [3]. В его состав входили обезболивающие средства (по необходимости), нитраты, β-блокаторы, антикоагулянты и антиагреганты, гиполипидемические лекарственные средства, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция. Лечение проводилось на фоне диетического (стол № 10) и оптимального физического режимов. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев у больных с НС отмечалось субъективное и объективное улучшение состояния.

Оценка состояния системы ПОЛ–АОЗ проводилась путем динамического трехкратного исследования в крови и эритроцитах малонового диальдегида (МДА) (Андреева Л.Н., 1988), каталазы и глютатионредуктазы (Карпищенко Л.И., 1999) и супероксиддисмутазы только в эритроцитах (Дубинина Е.Е., 1989).

Оценка функционального состояния лейкоцитов крови проводилась по методу Т.Ф. Шевченко и А.Б. Пескова (1996) дважды: при поступлении больных в стационар и повторно на 10-е сут комплексного лечения. Сущность методики основана на определении величины энергии, затрачиваемой лейкоцитами на движение с момента забора крови до момента их гибели. Гепаринизированная кровь, взятая из локтевой вены больного, набиралась в стеклянные капилляры, которые затем помещались в специальный аппарат, совмещающий одновременно центрифугу и термостат, инкубировались в течение 24 ч при температуре 37 °С. После инкубации капилляры вынимались из аппарата, с помощью микроскопа (окуляр ×8) с измерительной линейкой (объектив ×20) измерялись длины лейкоцитарных облаков, образующихся вследствие таксиса лейкоцитов на границе эритроцита и плазмы (некоторые детали методики опущены). Расчет энергии таксиса лейкоцитов проводился по специальной формуле (Шевченко Т.Ф., Песков А.Б., патент РФ № 2033612, приоритет от 18.10.1991). У здоровых людей – 110 доноров станции переливания крови – средняя величина ЭТЛ составляла $(3{,}33\pm0{,}33)\cdot10^{14}$ Дж [7].

Результаты исследований параметров системы ПОЛ–АОЗ сопоставлялись с таковыми у 18 здоровых людей, а результаты исследования величины ЭТЛ у больных сопоставлялись с результатами 110 доноров станции переливания крови [7].

Результаты и обсуждение. При поступлении больных НС в стационар первоначальный лейкоцитоз составил $(7{,}2\pm1{,}7)\cdot10^{9}$/л, на 10-е сут – $(6{,}5\pm1{,}3)\cdot10^{9}$/л ($p>0{,}05$). Индивидуальные значения величин лейкоцитоза колебались в пределах от $4{,}6\cdot10^{9}$/л до $9{,}4\cdot10^{9}$/л. Средний показатель лейкоцитоза и индивидуальные значения его не указывали на наличие РНС.

Величина СОЭ в день поступления в стационар в среднем составила 16,4±3,7 мм/ч, на 10-е сут – 15,5±4,7 мм/ч ($p>0{,}05$). Клеточный состав лейкоцитарной формулы не выходил за пределы нормальных значений.

Таким образом, анализ гемограмм больных с НС, а также лабораторные признаки повреждения миокарда противоречили развитию РНС у больных НС.

По сравнению с гемограммой определение величины ЭТЛ является, на наш взгляд, более информативным тестом, имеющим диагностическое и прогностическое значение.

Величина показателя ЭТЛ на момент поступления больных в стационар составила $(12{,}81\pm3{,}7)\cdot10^{-14}$ Дж, что превышает среднестатистическую норму в 4 раза. Индивидуальные значения находились в диапазоне от $3{,}94\cdot10^{-14}$ до $16{,}42\cdot10^{-14}$ Дж. Однако у большинства обследованных больных величина ЭТЛ была больше $10\cdot10^{-14}$ Дж. Сравнительно высокий показатель величины ЭТЛ, по-видимому, обусловлен не только ангинозным статусом, но и различными метаболическими нарушениями, органически связанными с основным заболеванием.

Повторное исследование величины ЭТЛ проводилось на 10-е сут лечения больных в стационаре. Нельзя не отметить того, что эффективность комплексного лечения не была

однозначной. Этим, по-видимому, можно объяснить результаты повторного исследования ЭТЛ – в среднем $(7,97\pm2,3)\cdot10^{-14}$ Дж. Индивидуальные значения этого показателя колебались в пределах от $3,45\cdot10^{-14}$ до $13,89\cdot10^{-14}$ Дж. У большинства больных индивидуальные значения не достигали величины $10\cdot10^{-14}$ Дж. В отличие от больных с НС, у больных ОИМ (эти больные в разработку не вошли) индивидуальные значения величины ЭТЛ колебались от $17,3\cdot10^{-14}$ до $22,64\cdot10^{-14}$ Дж.

Таким образом, итогом комплексного лечения больных с НС в стационаре явилось снижение величины ЭТЛ на 36,7 %, но ни у одного из наблюдаемых больных нормализации не наступило, что, по нашему мнению, объясняется метаболическими нарушениями в организме, связанными с основным заболеванием и его осложнениями.

Результаты исследований состояния системы ПОЛ–АОЗ у больных НС представлены в табл. 1, из которой видно, что, по сравнению с показателями здоровых лиц, концентрация МДА в эритроцитах при поступлении больных в стационар на лечение, а также при повторных исследованиях была существенно сниженной на 3–4-е и 10-е сут.

По нашему мнению, это можно объяснить одновременным увеличением активности внутриэритроцитарной СОД на 10-е сут почти в 2 раза. Иными словами, в ответ на увеличение активности ПОЛ в эритроцитах, конечным продуктом которого является МДА, наблюдается компенсаторное повышение активности СОД. Поэтому расценивать полученные результаты как проявление патологии вряд ли возможно.

Несколько иная картина изменений ПОЛ наблюдается в плазме крови. В течение первых суток после поступления больных НС в стационар содержание МДА увеличилось почти в два раза, а в последующие дни его содержание фактически нормализовалось. Поскольку основными продуцентами СКР являются лейкоциты, увеличение в плазме крови МДА, по нашему мнению, связано с повышенной функциональной активностью лейкоцитов вследствие симпатоадреналовой реакции организма стрессового характера на болевой фактор [22].

Активность каталазы в эритроцитах при начальном исследовании находилась в пределах среднестатистической нормы. Однако в последующие дни ее активность повысилась почти в 2 раза, особенно на 3–4-е сут лечения больных. В то же время активность каталазы в плазме крови несколько снизилась в первые сутки, а в дальнейшем была такой же, как в группе сравнения.

Таблица 1

Динамика показателей ПОЛ–АОЗ у больных нестабильной стенокардией в процессе лечения (M±m)

Показатель ПОЛ–АОЗ	Группа сравнения (здоровые), n=18	1–2-е сут, n=30	3–4-е сут, n=30	9–10-е сут, n=30
МДА э, ммоль/л	394,3±58,6	288,7±60,7*	165,4±24,9*	277,2±57,3*
МДА п, ммоль/л	6,76±0,73	11,70±1,48*	6,95±4,05	6,79±1,30
Каталаза э, мкмоль/мин/л	59,6±8,3	54,1±12,4	112,8±63,5*	86,3±29,5*
Каталаза п, мкмоль/мин/л	18,51±2,90	12,26±3,16*	16,27±7,34	15,38±4,64
Глютатион редуктаза э, мкмоль/(с·л)	0,31±0,04	0,40±0,07	0,63±0,16*	0,48±0,10*
Глютатион редуктаза п, мкмоль/(с·л)	0,016±0,006	0,020±0,005	0,020±0,004	0,03±0,01
СОД э, у.е.	1,12±0,22	1,68±0,45	1,02±0,44	2,11±0,59

Примечания: 1. Э – эритроциты; п – плазма. 2. * – статистическая достоверность различий с группой сравнения.

К ферментным антиоксидантам кроме каталазы относится глютатионпероксидаза, которая участвует в нейтрализации гидропероксида. По мнению многих авторов, глютатионпероксидаза играет важную роль в антиоксидантной защите. Значимым является то, что убыль глютатионпероксидазы в ходе биохимической реакции восстанавливается глютатионредуктазой. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что в эритроцитах активность глютатионредуктазы, так же как и каталазы, существенно повышается на 3–4-е сут, а в дальнейшем – на 10-е сут – снижается, но не достигает уровня лиц групп сравнения.

В плазме крови активность глютатионредуктазы умеренно увеличивается в первые дни лечения больных, но на 10-е сут повышение ее активности становится статистически недостоверным.

Таким образом, анализ полученных результатов исследования показателей ПОЛ–АОЗ у больных НС не позволяет констатировать наличие признаков оксидативного стресса, так как система ПОЛ–АОЗ адекватно реагирует на нарушение гомеостаза. Следует заметить, что между системой ПОЛ–АОЗ и функциональным состоянием лейкоцитов имеется достаточно отчетливый параллелизм.

Под влиянием больничного режима, комплексного медикаментозного лечения, направленного на улучшение коронарного кровотока и устранение метаболических нарушений в миокарде, наблюдается отчетливая тенденция к снижению функциональной активности лейкоцитов и нормализации системы ПОЛ–АОЗ.

Был проведен корреляционный анализ возможности наличия взаимосвязи между функциональной активностью лейкоцитов и отдельными параметрами системы ПОЛ–АОЗ. Оказалось, что прямая корреляционная зависимость отмечается между ЭТЛ и МДА в плазме крови в течение первых суток ($r=0,579$; $p=0,002$), между ЭТЛ и каталазой в эритроцитах на 3-и сут ($r=0,624$; $p<0,005$) и между МДА и СОД в эритроцитах ($r=0,715$; $p<0,003$).

Таким образом, из вышепредставленных данных видно, что повышение функциональной активности лейкоцитов в периферической крови сопровождается увеличением содержания конечного продукта ПОЛ МДА только в течение первых суток после поступления больных НС в стационар и снижением активности каталазы в плазме в это же время. Статистически достоверное повышение активности глютатионредуктазы наблюдается на 3–4-е сут.

Фагоциты (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) в качестве нормальных метаболитов в очаги повреждения выделяют вещества, обладающие окислительными свойствами. Последние постоянно генерируются активированными формами в ходе «респираторного взрыва». При избыточном образовании АФК они инициируют реакции свободнорадикального окисления с образованием перекисей, альдегидов, кетонов, провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь усиливают выработку оксидантов [23].

Важнейшим условием развития оксидативного стресса является избыточное накопление в организме оксидантов и снижение активности ферментных антиоксидантов.

Результаты исследований, проведенных в динамике в течение 10 сут с момента поступления больных в стационар на лечение, свидетельствуют о повышении функциональной активности лейкоцитов, активации ПОЛ и ферментных компонентов АОЗ. Работа системы ПОЛ–АОЗ – нормальный физиологический процесс. По мнению некоторых авторов, система функционирует в автономном режиме, но с сохранением обратной связи [12]. Согласимся с мнением Т.Г. Сазонтовой и Ю.В. Архипенко (2007) о том, что активацию свободнорадикальных процессов, отмечаемую при многих патологических состояниях, нельзя рассматривать как исключительно отрицательное явление и не следует стремиться применять в таких случаях экзогенные антиоксиданты [11]. Так, в наших исследованиях у большинства наблюдаемых больных с нестабильной стенокардией признаков оксидативного стресса не отмечалось, и необходимости в назначении антиоксидантов не было.

Выводы:

1. У больных нестабильной стенокардией, несмотря на отсутствие лабораторных и инструментальных маркеров повреждения миокарда, отмечается существенное повышение функциональной активности лейкоцитов крови. Комплексное медикаментозное стационарное лечение больных, сопровождающееся в большинстве случаев улучшением их состояния, не приводит к полной нормализации показателя функциональной активности лейкоцитов.

2. Концентрация малонового диальдегида в эритроцитах вследствие повышения внутриэритроцитарной СОД, каталазы и глютатионредуктазы существенно снижена, а в плазме крови, напротив, отмечается увеличение его содержания, но только в течение первых суток.

3. Активность каталазы – одного из компонентов АОЗ – в плазме крови имеет слабую тенденцию к снижению. В то же время активность глютатионредуктазы повышается, особенно на 3–4-е сут лечения больных нестабильной стенокардией.

4. Повышение функциональной активности лейкоцитов крови коррелирует с увеличением активности ПОЛ. Однако вследствие одновременной активации антиоксидантной защиты у больных с нестабильной стенокардией не развивается оксидативный стресс, и поэтому назначение таким больным экзогенных антиоксидантов, с нашей точки зрения, нецелесообразно.

Литература

1. *Гафаров В.В.* Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», «Моника»). Кардиология. 2005; 5: 49–51.
2. *Оганов Р.Г.* Повышенный риск смертности от коронарной болезни у мужчин с низкой концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПВП. Терапевтический архив. 1991; 8: 46.
3. *Чазов Е.И.* Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. М.; 2004. 972.
4. *Абдулкадыров К.М.* Клиническая гематология: справочник. СПб.: Питер; 2006. 447.
5. *Кремнева Л.В.* Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений. Терапевтический архив. 2004; 11: 30–35.
6. *Песков А.Б.* Прогнозирование риска хронизации бронхитов методом оценки функциональной активности лейкоцитов периферической крови: автореф. дис. … канд. мед. наук. Караганда; 1996. 23.
7. *Булиева Н.Б.* Диагностическое и прогностическое значение исследования энергии таксиса лейкоцитов периферической крови и костного мозга при хроническом миелоидном лейкозе: автореф. дис. … канд. мед. наук. Великий Новгород; 2003. 25.
8. *Камнев М.С.* Оценка функционального состояния лейкоцитов крови, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных в остром периоде нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. … канд. мед. наук. Ульяновск; 2009. 24.
9. *Пащенко И.Г.* Функциональное состояние лейкоцитов периферической крови у больных острым нарушением мозгового кровообращения. Международный курс «Nexus Medicus». Ульяновск; 2013: 165–166.
10. *Кокосов А.Н.* Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань; 2002. 288.
11. *Сазонтова Т.Г.* Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007; 3: 37–39.
12. *Тугушева Ф.А.* Оксидантный стресс и хроническая болезнь почек. Нефрология. 2007; 3: 29–47.
13. *Чучалин А.Г.* Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции. Пульмонология. 2004; 2: 111–115.
14. *Карибаев К.Р.* Перекисное окисление липидов при остром коронарном синдроме. Вестник Новгородского государственного университета. 2006; 35: 57–59.
15. *Жданов Г.Г.* Гипербарическая оксигенация, антиоксидантная и антигипоксическая терапия при остром инфаркте миокарда. Общая реаниматология. 2005; 1: 55–63.
16. *Курашвили Л.В.* Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная система при ост-

ром инфаркте миокарда. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2006; 1: 159–174.
17. *Щербакова И.Г.*, *Джинибалаева Ж.В.* Динамика показателей активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных острым коронарным синдромом. Материалы XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием. 19 апреля 2014. СПб.; 2014: 527–528.
18. *Микашинович З.И.* Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца. Лабораторная диагностика. 2010; 5: 11–13.
19. *Белая О.Л.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2009; 5: 21–24.
20. *Непомнящих В.А.* Интенсивность перекисного окисления липидов и печеночный метаболизм у больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2008; 1: 71–78.
21. *Тарасов И.И.* Состояние ПОЛ и антиоксидантная защита крови у больных инфарктом миокарда, отягощенных недостаточностью кровообращения. Терапевтический архив. 2002; 12: 12–15.
22. *Поляков В.П.* Кардиологическая практика: руководство для врачей. Самара; 1993. 299.
23. *Locatelli F.* oxidative stress in end state renal disease: an emerging threat to patent outcome. Neurol. Dial. Nransplantat. 2003; 18 (7): 1272–1280.

ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATUS OF BLOOD LEUKOCYTES, LIPID PEROXIDATION SYSTEM AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

I.G. Pashchenko[1], I.G. Shcherbakova[2], M.S. Kamnev[3], N.N. Pashchenko[1], D.K. Mukaneeva[1]

[1]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;
[2]City Hospital № 1 named after S.M. Kirov, Ulyanovsk, Russia;
[3]Clinical Hospital № 122 named after L.G. Sokolov
under the Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Valday branch, Valday, Russi

e-mail: hospitalterapy73@yandex.ru

Objective. The purpose of the study is to trace the time history of leukocytes functional activity index and lipid peroxidation system – antioxidant protection in patients with unstable angina.
Material and Methods. Using random sampling technique 46 patients with coronary artery disease were examined during this study. In the majority of cases CAD manifestations were in the form of progressive unstable angina. Assessment of the lipid peroxidation system – antioxidant protection was carried out thrice by dynamic study of malondialdehyde (MDA), catalase and glutathione reductase in blood and erythrocytes and of superoxide dismutase in erythrocytes only. Assessment of functional status of blood leukocytes was conducted twice using T.F Shevchenko and A.B. Peskov method (1996): on admission to hospital and on the 10th day of multimodal therapy.
Results and Discussion. The results obtained suggest that during the acute phase and on the 10th day of hospital service there is high functional activity of peripheral blood leukocytes and transient changes in the activity of lipid peroxidation system and antioxidant protection in erythrocytes and plasma. Oxidative stress was observed only in patients with prolonged angina status and related non-contagious disease.
Conclusions. Patients with unstable angina demonstrate significant increase in functional activity of blood leukocytes. Multimodal drug hospital therapy provides complete resetting of leukocytes functional activity index. Increase of blood leukocytes functional activity correlates with increase of lipids peroxidation system activity. However, due to the simultaneous activation of antioxidant protection patients with unstable angina do not demonstrate oxidative stress. Therefore, administration of exogenous antioxidants to such patients is inadvisable.

Keywords: *unstable angina, functional status of leukocytes, lipid peroxidation, antioxidant protection.*

References

1. Gafarov V.V. Smertnost' ot ostrogo infarkta miokarda (epidemiologicheskoe issledovanie na osnove programmy VOZ «Registr ostrogo infarkta miokarda», «Monika») [Mortality rate due to acute myocardial infarction (Epidemiological survey on the basis of WHO program «National Registry of Myocardial Infarction» and MONICA Project]. *Kardiologiya.* 2005; 5: 49–51 (in Russian).
2. Oganov R.G. Povyshennyy risk smertnosti ot koronarnoy bolezni u muzhchin s nizkoy kontsentratsiey obshchego kholesterina i kholesterina LPVP [Increased mortality risk from coronary heart disease in men with low concentration of total cholesterol and HDL cholesterol]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1991; 8: 46 (in Russian).
3. Chazov E.I. *Ratsional'naya farmakoterapiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey* [Balanced drug therapy of cardiovascular disease: physician's manual]. Moscow; 2004. 972 (in Russian).
4. Abdulkadyrov K.M. *Klinicheskaya gematologiya: spravochnik* [Clinical hematology: Reference book]. Saint Petersburg: Piter; 2006. 447 (in Russian).
5. Kremneva L.V. Leykotsitoz kak pokazatel' riska IBS i ee obostreniy [Blood leukocytosis as an indicator of risk of ischemic heart disease and its exacerbations (Review)]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2004; 11: 30–35 (in Russian).
6. Peskov A.B. *Prognozirovanie riska khronizatsii bronkhitov metodom otsenki funktsional'noy aktivnosti leykotsitov perifericheskoy krovi krovi:* avtoref. dis. … kand. med. nauk. [Risk prediction of chronic bronchitis by means of assessment of peripheral blood leukocytes functional activity evaluation: cand. med. sci. diss. abs.]. Karaganda; 1996. 23 (in Russian).
7. Bulieva N.B. *Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie issledovaniya energii taksisa leykotsitov perifericheskoy krovi i kostnogo mozga pri khronicheskom mieloidnom leykoze:* avtoref. dis. … kand. med. nauk [Diagnostic and prognostic value of peripheral blood and bone marrow leukocyte taxis energy research in chronic myeloid leukemia: cand. med. sci. diss. abs.]. Velikiy Novgorod; 2003. 25 (in Russian).
8. Kamnev M.S. *Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya leykotsitov krovi, sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity u bol'nykh v ostrom periode nozokomial'noy pnevmonii:* avtoref. dis. … kand. med. nauk [Assessment of functional status of blood leukocytes, lipid peroxidation sysytem and antioxidant protection in patients with acute nosocomial pneumonia: cand. med. sci. diss. abs.]. Ul'yanovsk; 2009. 24 (in Russian).
9. Pashchenko I.G. *Funktsional'noe sostoyanie leykotsitov perifericheskoy krovi u bol'nykh ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya* [Functional status of peripheral blood leukocytes in patients with acute cerebrovascular disease]. Mezhdunarodnyy kurs «Nexus Medicus». Ul'yanovsk; 2013:
165–166 (in Russian).
10. Kokosov A.N. *Khronicheskiy bronkhit i obstruktivnaya bolezn' legkikh* [Chronic bronchitis and obstructive lung disease]. Saint Petersburg: Lan'; 2002. 288 (in Russian).
11. Sazontova T.G. Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov – ravnoznachnykh uchastnikov metabolizma [Value of prooxidant-antioxidant balance as essential metabolites]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2007; 3: 37–39 (in Russian).
12. Tugusheva F.A. Oksidantnyy stress i khronicheskaya bolezn' pochek [Oxidative stress and chronic kidney disease]. *Nefrologiya.* 2007; 3: 29–47 (in Russian).
13. Chuchalin A.G. Sistema oksidanty-antioksidanty i puti medikamentoznoj korrekcii [Oxidant-antioxidant system and ways of medical remodeling]. *Pul'monologiya.* 2004; 2: 111–115 (in Russian).
14. Karibaev K.R. Perekisnoe okislenie lipidov pri ostrom koronarnom syndrome [Lipid peroxidation in acute coronary syndrom]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2006; 35: 57–59 (in Russian).
15. Zhdanov G.G. Giperbaricheskaya oksigenatsiya, antioksidantnaya i antigipoksicheskaya terapiya pri ostrom infarkte miokarda [Hyperbaric oxygen therapy, antioxidant and antihypoxic treatment in acute myocardial infarction]. *Obshchaya reanimatologiya.* 2005; 1: 55–63 (in Russian).
16. Kurashvili L.V. Svobodnoradikal'noe okislenie lipidov i antioksidantnaya sistema pri ostrom infarkte miokarda [Free lipids oxidation and antioxidant system in acute myocardial infarction]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region.* 2006; 1: 159–174 (in Russian).
17. Shcherbakova I.G., Dzhinibalaeva Zh.V. Dinamika pokazateley aktivnosti perekisnogo okisleniya

lipidov i antioksidantnoy zashchity u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom [Factor dynamics of lipid peroxidation indices and antioxidant protection in patients with acute coronary syndrome]. *Materialy XVII Vserossiyskoy mediko-biologicheskoy konferentsii molodykh issledovateley s mezhdunarodnym uchastiem* [Proceedings of XVII All-Russian biomedical conference of young researchers]. 19 April, 2014. St-Petersburg; 2014: 527–528 (in Russian).

18. Mikashinovich Z.I. Izmenenie aktivnosti fermentov antioksidantnoy zashchity u patsientov s raznymi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa [Change in the activity of antioxidant defense enzymes in patients with different forms of coronary heart disease]. *Laboratornaya diagnostika*. 2010; 5: 11–13 (in Russian).
19. Belaya O.L. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaya zashchita u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with heart diseases]. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 5: 21–24 (in Russian).
20. Nepomnyashchikh V.A. Intensivnost' perekisnogo okisleniya lipidov i pechenochnyy metabolizm u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa s nizkoy fraktsiey vybrosa [Intensity of lipid peroxidation and hepatic metabolism in patients with ischemic heart disease and low ejection fraction]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2008; 1: 71–78 (in Russian).
21. Tarasov I.I. Sostoyanie POL i antioksidantnaya zashchita krovi u bol'nykh infarktom miokarda, otyagoshchennykh nedostatochnost'yu krovoobrashcheniya [Lipid peroxidation status and antioxidant blood protection in patients with myocardial infarction and circulatory failure]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002; 12: 12–15 (in Russian).
22. Polyakov V.P. *Kardiologicheskaya praktika: rukovodstvo dlya vrachey* [Craniological practice: physician's manual]. Samara; 1993. 299 (in Russian).
23. Locatelli F. oxidative stress in end state renal disease: an emerging threat to patent outcome. *Neurol. Dial. Nransplantat*. 2003; 18 (7): 1272–1280.

УДК 616-089.844

СПОСОБЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАН ДОНОРСКИХ УЧАСТКОВ КОЖИ (ОБЗОР)

А.Е. Мордяков[1], А.Л. Чарышкин[2], В.П. Демин[2], В.А. Мензул[3]

[1]*ГУЗ «Центральная городская больница г. Ульяновска», г. Ульяновск, Россия;*
[2]*ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;*
[3]*Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, г. Балашиха, Россия*

e-mail: blade-246@mail.ru

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по лечению ран донорских участков кожи. По данным отечественных и зарубежных авторов, сроки заживления донорских ран составляют от 7 до 26 дней, а частота нагноения, сопровождающегося длительным их заживлением, – 5–70 %. При этом длительное заживление донорских ран ведёт к образованию гипертрофических

и келоидных рубцов. В настоящее время основным типом перевязочных материалов, используемых хирургами для лечения донорских ран, являются традиционные марлевые повязки из-за их доступности и простоты использования. Однако эти повязки прилипают к ране и вызывают боль, дискомфорт, а также деструкцию новообразованного эпителия. Кроме того, такие повязки способствуют присоединению раневой инфекции и часто не в состоянии абсорбировать скапливающийся экссудат. Неудовлетворенность результатами лечения донорских ран мотивировала хирургов разрабатывать более совершенные методы местного лечения, позволяющие улучшить результаты и минимизировать процент осложнений. В процессе развития комбустиологии был разработан ряд повязок для лечения донорских ран и ожогов, но результаты многих исследований методов лечения донорских ран не являются однозначными, а иногда даже противоречат друг другу. В последние годы появились работы по лечению донорских ран во влажной или собственной жидкой среде под полиэтиленовыми повязками. Лечение при этом протекает менее болезненно, чем под сухим струпом.

Анализ литературы показал, что поиск идеального способа и средства лечения донорских ран до сих пор остается актуальным.

Ключевые слова: *донорские раны, свободная аутодермопластика расщепленными трансплантатами.*

Единственным эффективным методом лечения глубоких ожогов является оперативный метод. Операцией выбора при лечении глубоких ожогов в большинстве случаев является свободная аутодермопластика расщепленными трансплантатами [1]. Характерная особенность хирургического лечения тяжелообожжённых – повторные аутодермопластики, которые сопровождаются образованием ран донорских участков кожи. Оценивая эффективность различных методов лечения донорских ран, Н.И. Атясов установил, что самый короткий срок неосложнённого заживления ран донорских участков составляет 10, а самый длительный – 26 дней [2]. По данным зарубежных авторов, сроки заживления донорских ран могут варьировать от 7 до 21 дня [3]. Эпителизация донорских участков после взятия кожи для аутодермопластики, по данным различных исследователей, в 5–70 % случаев осложняется нагноением ран и длительным их заживлением [1, 4]. При этом длительное заживление донорских ран ведёт к образованию гипертрофических и келоидных рубцов [5]. Кроме того, при глубоких ожогах площадью 15 % поверхности тела уже появляется дефицит донорских ресурсов аутокожи, который при глубоких ожогах свыше 20 % поверхности тела становится выраженным [2], в связи с чем быстрое и неосложненное заживление донорских ран становится особенно важным для этой группы пациентов. Традиционные марлевые повязки являются основным типом перевязочных материалов, применяемых хирургами для лечения донорских ран, из-за их доступности, распространенности и простоты использования [6]. Однако эти повязки высыхают и прилипают к ране, вызывают боль и дискомфорт в дополнение к деструкции новообразованного эпителия. Кроме того, такие повязки способствуют присоединению раневой инфекции и часто не в состоянии абсорбировать скапливающийся экссудат [5–7]. После взятия трансплантата с донорского участка донорская рана становится причиной боли и дискомфорта для пациента и в некоторых случаях может увеличить частоту осложнений ожоговой болезни и формирования гипертрофических и келоидных рубцов [5]. В связи с этим лечение донорских ран имеет большое значение для уменьшения количества патологических рубцов и снижения болевого синдрома у тяжелообожжённого [7].

В процессе развития комбустиологии был разработан ряд повязок для лечения донорских ран и ожогов, но поиск идеального способа и средства лечения донорских ран до сих пор остается актуальным [8]. Результаты многих исследований методов лечения донорских ран не являются однозначными, а иногда даже противоречат друг другу [9].

Существует несколько классификаций лечения донорских ран, в частности по типу перевязочных средств и по способу лечения.

Б.С. Вихриев и В.М. Бурмистров выделяли три способа лечения ран донорских участков: открытый (бесповязочный), закрытый и

оперативный [10]. В качестве примера открытого способа лечения авторы приводят методику В.Н. Глибина. Однако этот метод сопровождается высоким риском образования гипертрофических рубцов [5] и влечет за собой высокий риск развития инфекции под струпом [11].

Н.И. Атясов считал, что метод лечения ран донорских участков с помощью однослойной или двухслойной марлевой повязки можно назвать полуоткрытым [2].

Открытый (или полуоткрытый) метод способствует быстрой эпителизации донорских ран и требует меньших затрат перевязочных материалов и лекарственных средств. При его применении осложнения отмечаются в 7,5 % наблюдений [2]. Однако частота гнойных осложнений при данном способе лечения, болевой синдром в послеоперационном периоде заставляют авторов искать другие пути решения проблемы неосложненного заживления донорских ран. Кроме того, существует опасность скрытого протекания гнойного процесса в донорской ране, что может явиться одной из причин гнойного разрушения остатков дермы и развития гранулирующих ран [12]. В случае если донорская рана не эпителизируется в течение месяца, многие авторы рекомендуют выполнять кожную пластику [10].

Лечение донорских ран под перфорированной пленкой из поливинилового спирта также можно отнести к полуоткрытым способам лечения донорских ран, так как пленка полупроницаема и, высыхая, вместе с тонким слоем высохшей под ней крови образует на ране струп. С.П. Пахомов, сравнивая данный метод лечения с полуоткрытым способом лечения под однослойной/двухслойной марлевой повязкой, отмечает более быстрые сроки эпителизации – от 6 до 12 дней (лишь в 2,6 % случаев сроки заживления составили 15 дней). К сожалению, данный способ лечения также не исключает нагноения раны под струпом (3,5 % случаев). Несмотря на свои преимущества по сравнению с методом лечения под однослойной марлевой повязкой [12], данный способ не получил широкого распространения. Зарубежные исследователи также сообщают о лечении донорских ран под полиуретановой пленкой [13], однако не приводят данных о том, на сколько дней при данной методике сокращаются сроки заживления донорских ран.

В последние годы в России и за рубежом широкое распространение при местном лечении ожоговых и донорских ран получили различные биологические и синтетические раневые покрытия (Grassolind, Branolind, Urgotul, Fibrotul, Atrauman, Aquacel, «Воскопран» и «Парапран» и др.), которые непосредственно влияют на течение раневого процесса [1, 20]. При этом ряд авторов не видит преимуществ при применении новых атравматичных повязок по сравнению с марлевыми мазевыми повязками [14].

R.L. Sheridan разделяет все способы лечения донорских ран на две группы: открытые и закрытые [14]. К открытой группе он относит неокклюзионные повязки, в закрытую попадают окклюзионные и гидроколлоидные повязки. Открытый способ лечения донорских участков автор предлагает осуществлять с помощью марлевой повязки или повязок различных типов с различными мазями или вазелином. При этом он отмечает, что недостатком является предсказуемый дискомфорт, который возникает в течение первых нескольких дней, пока повязка подсыхает, образуя струп. В целях минимизации болевых ощущений автор рекомендует введение анестетиков пролонгированного действия, таких как бупивакаин, под донорскую рану до выхода пациента из наркоза. Группа закрытых методов лечения донорских ран включает широкое разнообразие непроницаемых и полупроницаемых мембран и гидроколлоидных повязок. Основное преимущество этой группы методов – уменьшение боли. К недостаткам автор относит скопление экссудата и колонизацию бактерий. При инфицировании он рекомендует переходить на открытый метод лечения, который, однако, может быть более болезненным, чем если бы рана велась открытым способом с самого начала. Данные о частоте осложнений при использовании вышеуказанных методик автор не приводит.

F.E. Brolmann et al. в рандомизированном исследовании эффективности перевязочных

средств в лечении донорских ран выявили преимущества гидроколлоидных повязок по сравнению с другими видами повязок [11]. Эпителизация ран при данной методике происходит на 7-е сут. Однако метод не является широко доступным ввиду высокой стоимости перевязочных средств, что ставит под сомнение его экономическую эффективность.

Е.В. Зиновьев и соавт. сообщают, что местное комплексное применение частотно-модулированного сигнала и гиалуроновой кислоты («Джи-дерм») достоверно сокращает сроки эпителизации ран донорских участков после аутодермопластики на 45 %. Однако действие физических факторов (лазеротерапия, ультрафиолетовое облучение, электромагнитные волны, частотно-модулированный сигнал) при лечении донорских ран у обожжённых является молоизученным, в связи с чем их использование ограничено [15].

Изменение внешних условий над раневой поверхностью оказывает существенное влияние на ход процесса заживления [16]. В связи с этим представляют интерес появившиеся в последние годы работы по изучению посттравматической регенерации органов в жидкой или влажной среде [11, 17]. По мнению многих авторов, лечение под полиэтиленовыми повязками протекает менее болезненно, чем под сухим струпом [9, 18, 19].

А.Н. Поворозник описывает опыт лечения донорских ран под пленкой типа «стретч» в сочетании с биогальванизацией. Эпителизация донорских ран при данной методике наступала на 7,00±0,34 сут ($p<0,05$) [18]. Также автор отмечает отсутствие болевого синдрома у этой группы больных за счет отсутствия чувства стягивания или распирания в ране, атравматичность и безболезненность перевязок и межперевязочного периода, что способствует ведению активного образа жизни больными, улучшению общего состояния и выздоровлению потерпевших с тяжелыми ожогами. У данных больных также отсутствовали осложнения со стороны донорских ран в виде кровотечений и нагноения. Однако автор методики не называет виды используемых для биогальванизации электродов и не указывает способ стерилизации пленки «стретч», что не способствует общедоступности данной методики.

В 2015 г. В.А. Мензул и соавт. в работе «Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде» приводят положительные результаты лечения донорских ран в условиях собственной жидкой среды под полиэтиленовыми пленочными повязками «Бреймендерм» (DDB-M) [19]. Неосложненное и безболезненное лечение ран донорских участков с помощью данного перевязочного средства позволило добиться эпителизации в среднем на 6,3±1,2-е сут. При этом на иссечённых участках не было отмечено образования патологических рубцов. Данная методика представляет интерес в связи с доступностью перевязочного средства «Бреймендерм» и простотой его применения. Но входящие в состав повязки антибактериальные и противомикробные препараты (цефалолексин, стрептомицин, левомецитин, неомицин, канамицин, гентамицин, клотримазол, нистатин, этакридиналактат) ограничивают применение данного метода у пациентов, страдающих аллергией к данным препаратам.

У тяжелообожжённых с выраженным дефицитом донорских ресурсов исход ожоговой травмы зачастую зависит от сроков заживления ран донорских участков. Кроме того, появление дополнительной донорской раневой поверхности, существующей до 12–14 сут и более на фоне тяжёлого состояния больного с обширными ожогами, не может не отразиться на течении ожоговой болезни в послеоперационном периоде. Успешное оперативное восстановление утраченных кожных покровов у пострадавших с глубокими ожогами является переломным моментом, с которого начинается период реконвалесценции [10].

Таким образом, проблема местного лечения ран донорских участков остается до конца не решенной. Существует необходимость разработки эффективного, методически простого, дешевого и доступного метода лечения ран донорских участков у обожженных, обеспечивающего быстрое заживление ран без послеоперационных осложнений.

Литература

1. *Крутиков М.Г.* Современные методы лечения пограничных ожогов и донорских ран: III съезд комбустиологов России: сборник научных трудов. Москва; 2013: 257–258.
2. *Атясов Н.И.* Лечение ран донорских участков при свободной кожной пластике у обожжённых. Саранск: МГУ; 1989. 91.
3. *Ratner D.* Skin grafting. Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2003; 22 (4): 295–305.
4. *Friedman G.D., Capozzi A., Pennisi R.* Care of the split-thickness skin graft donor site. The Journal of Trauma. 1974; 14 (2): 163–167.
5. *Higgins L., Wasiak J., Spinks A., Cleland H.* Split-thickness skin graft donor site management: a randomized controlled trial comparing polyurethane with calcium alginate dressings. International wound journal. 2012; 9 (2): 126–131.
6. *Civelek B., Ozdil K., Celebioglu S.* The effect of sucralfate, an agent for gastroprotection on the healing of split thickness skin graft donor sites. European Journal of Plastic Surgery. 2007; 30 (1): 25–28.
7. *Acar A., Uygur F., Diktas H., Evinc R., Ulkur E., Oncul O., Görenek L.* Comparison of silver-coated dressing (Acticoat®), chlorhexidine acetate 0,5 % (Bactigrass®) and nystatin for topical antifungal effect in Candida albicans-contaminated, full-skin-thickness rat burn wounds. Burns. 2011; 37 (5): 882–885.
8. *Blome-Eberwein S., Johnson R.M., Miller S.F., Caruso D.M., Jordan M.H., Milner S., Tredget E.E., Sittig K.M., Smith L.* Hydrofiber dressing with silver for the management of split-thickness donor sites: A randomized evaluation of two protocols of care. Burns. 2010; 36 (5): 665–672.
9. *Läuchli S., Hafner J., Ostheeren S., Mayer D., Barysch M.J., French L.E.* Management of split-thickness skin graft donor sites: A randomized controlled trial of calcium alginate versus polyurethane film dressing. Dermatology. 2013; 227 (4): 361–366.
10. *Вихриев Б.С., Бурмистров В.М.* Ожоги: руководство для врачей. Л.: Медицина; 1986. 272.
11. *Brolmann F.E., Eskes A.M., Goslings J.C., Niessen F.B., R. de Bree, Vahl A.C., Pierik E.G., Vermeulen H., Ubbink D.T.* Randomized clinical trialof donor-site wound dressings after split-skin grafting. British Journal of Surgery. 2013; 100: 619–627.
12. *Пахомов С.П.* Лечение ран донорских мест при дерматомной кожной пластике: методические рекомендации. Горький; 1975. 12.
13. *Kneilling M., Breuninger H., Schippert W., Häfner H.M., Moehrle M.* A modified, improved, easy and fast technique for split-thickness skin grafting. The British journal of dermatology. 2011; 165 (3): 581–584.
14. *Sheridan R.L.* Burns: A practical approach to immediate treatment and long-term care. Boston: CRC Press; 2012. 128.
15. *Зиновьев Е.В., Османов К.Ф., Жилин А.А., Виноградов Ю.М., Алмазов И.А.* Обоснование одномоментного применения частотно-модулированного сигнала и раневых покрытий в комплексном лечении донорских ран после аутодермопластики. Фундаментальные исследования. 2013; 12: 483–485.
16. *Карякин Н.Н., Мартусевич А.К.* Технологии лечения ожогов и ран в водной среде: исторические, патофизиологические и клинические аспекты. Трудный пациент. 2014; 6: 38–42.
17. *Ковалёв А.В., Холмогорская О.В., Суракова Т.В., Васильев В.В., Стаковецкая О.К.* Изучение посттравматической регенерации кожи в жидкой среде. Вестник Ивановской государственной медицинской академии. 2009; 14: 10–11.
18. *Поворозник А.Н.* Эффективность лечения донорских ран в условиях влажной камеры с использованием биогальванизации. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 3: 326–328.
19. *Войновский Е.А., Мензул В.А., Руденко Т.Г., ред.* Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде. М.: Редакция журнала «На боевом посту»; 2015. 272.
20. *Xianchao Ding, Lei Shi, Chang Liu, Bingwei Sun.* A randomized comparison study of Aquacel Ag and Alginate Silver as skin graft donor site dressings. Burns. 2013; 39 (8): 1547–1550.

METHODS OF LOCAL TREATMENT OF SKIN GRAF DONOR SITES (REVIEW)

A.E. Mordyakov[1], A.L. Charyshkin[2], V.P. Demin[2], V.A. Menzul[3]

[1]Ulyanovsk Central City Hospital, Ulyanovsk, Russia;
[2]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;
[3]Main Military Clinical Hospital of the Internal Military Forces of the Ministry of Internal Affairs, Balashikha, Russia

e-mail: blade-246@mail.ru

Russian and foreign literature review on the skin graft donor sites was conducted. According to Russian and foreign authors healing time of the donor sites is from 7 up to 26 days. Incidence of infection of the donor site which leads to delayed healing is observed in 5–70 %. Besides, delayed healing of the donor sites can cause cicatrization, namely, hypertrophic and keloid scars. Because of their availability, prevalence, and ease of use traditional gauze dressings are currently the main type of wound and cut management materials used by surgeons for treating donor wounds. However, these dressings soak and stick to the wound; therefore, they cause pain, discomfort, as well as destruction of the newly formed epithelium. Moreover, such dressings contribute to wound infection and are often unable to absorb the exudate. Dissatisfaction with donor site treatment results motivated surgeons to develop more profound methods of local treatment. These methods help to improve the treatment results and minimize the number of complications. New dressings for donor site treatment were designed with the development of combustiology. Results obtained in donor site treatment are far from being definite and undisputable; sometimes they even contradict each other. Recently there have appeared some works on donor sites which suggest their treating in moist or their own liquid medium under polyethylene dressings. In such a case treatment is less painful than under a dry scab. Literature data analysis shows that the search for the perfect method of donor site treatment remains relevant.

Keywords: *donor sites, free split-thickness skin grafting.*

References

1. Krutikov M.G. Sovremennye metody lecheniya pogranichnykh ozhogov i donorskikh ran: *III s"ezd kombustiologov Rossii: sbornik nauchnykh trudov* [Modern Methods of Burn and Edge Donor Site Treatment] [3rd Congress of Russian Combustologists: Conference Proceedings]. Moscow; 2013: 257–258 (in Russian).
2. Atyasov N.I. *Lechenie ran donorskikh uchastkov pri svobodnoy kozhnoy plastike u obozhzhennykh* [Ttreatment of donor sites during free skin grafting in patients with burns]. Saransk: MGU; 1989. 91 (in Russian).
3. Ratner D. Skin grafting. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2003; 22 (4): 295–305.
4. Friedman G.D., Capozzi A., Pennisi R. Care of the split-thickness skin graft donor site. *The Journal of Trauma*. 1974; 14 (2): 163–167.
5. Higgins L., Wasiak J., Spinks A., Cleland H. Split-thickness skin graft donor site management: a randomized controlled trial comparing polyurethane with calcium alginate dressings. *International wound journal*. 2012; 9 (2): 126–131.
6. Civelek B., Ozdil K., Celebioglu S. The effect of sucralfate, an agent for gastroprotection on the healing of split thickness skin graft donor sites. *European Journal of Plastic Surgery*. 2007; 30 (1): 25–28.
7. Acar A., Uygur F., Diktas H., Evinc R., Ulkur E., Oncul O., Görenek L. Comparison of silver-coated dressing (Acticoat®), chlorhexidine acetate 0,5 % (Bactigrass®) and nystatin for topical antifungal effect in Candida albicans-contaminated, full-skin-thickness rat burn wounds. *Burns*. 2011; 37 (5): 882–885.
8. Blome-Eberwein S., Johnson R.M., Miller S.F., Caruso D.M., Jordan M.H., Milner S., Tredget E.E., Sittig K.M., Smith L. Hydrofiber dressing with silver for the management of split-thickness donor sites: A randomized evaluation of two protocols of care. *Burns*. 2010; 36 (5): 665–672.
9. Läuchli S., Hafner J., Ostheeren S., Mayer D., Barysch M.J., French L.E. Management of split-thickness skin graft donor sites: A randomized controlled trial of calcium alginate versus polyurethane film dressing. *Dermatology*. 2013; 227 (4): 361–366.
10. Vikhriev B.S., Burmistrov V.M. *Ozhogi: rukovodstvo dlya vrachey* [Burns: Physician's guide]. Leningrad: Meditsina; 1986. 272 (in Russian).
11. Brolmann F.E., Eskes A.M., Goslings J.C., Niessen F.B., de Bree R., Vahl A.C., Pierik E.G.,

Vermeulen H., Ubbink D.T. Randomized clinical trial of donor-site wound dressings after split-skin grafting. *British Journal of Surgery*. 2013; 100: 619–627.

12. Pakhomov S.P. *Lechenie ran donorskikh mest pri dermatomnoy kozhnoy plastike: metodicheskie rekomendatsii* [Treatment of donor sites in dermatomes skin grafting: Guidelines]. Gor'kiy; 1975. 12 (in Russian).
13. Kneilling M., Breuninger H., Schippert W., Häfner H.M., Moehrle M. A modified, improved, easy and fast technique for split-thickness skin grafting. *The British journal of dermatology*. 2011; 165 (3): 581–584.
14. Sheridan R.L. *Burns: A practical approach to immediate treatment and long-term care*. Boston: CRC Press; 2012. 128.
15. Zinov'ev E.V., Osmanov K.F., Zhilin A.A., Vinogradov Yu.M., Almazov I.A. Obosnovanie odnomomentnogo primeneniya chastotno-modulirovannogo signala i ranevykh pokrytiy v kompleksnom lechenii donorskikh ran posle autodermoplastiki [Rationale document for the single-step use of frequency-modulated signal and wound dressings in complex donor site treatment after autodermoplasty]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013; 12: 483–485 (in Russian).
16. Karyakin N.N., Martusevich A.K. Tekhnologii lecheniya ozhogov i ran v vodnoy srede: istoricheskie, patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty [Technologies of burn and wound treatment in water medium: historical, pathophysiological and clinical aspects]. *Trudnyy patsient.* 2014; 6: 38–42 (in Russian).
17. Kovalev A.V., Kholmogorskaya O.V., Surakova T.V., Vasil'ev V.V., Stakovetskaya O.K. Izuchenie posttravmaticheskoy regeneratsii kozhi v zhidkoy srede [Study of posttraumatic skin regeneration in liquid medium]. *Vestnik Ivanovskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2009; 14: 10–11 (in Russian).
18. Povoroznik A.N. Effektivnost' lecheniya donorskikh ran v usloviyakh vlazhnoy kamery s ispol'zovaniem biogal'vanizatsii [Efficacy of donor site treatment in a humid chamber using biogalvanisation]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny*. 2008; 3: 326–328 (in Russian).
19. Voynovskiy E.A., Menzul V.A., Rudenko T.G., red. *Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede* [Treatment of burn wounds in their own liquid medium]. Moscow: Redaktsiya zhurnala «Na boevom postu»; 2015. 272 (in Russian).
20. Xianchao Ding, Lei Shi, Chang Liu, Bingwei Sun. A randomized comparison study of Aquacel Ag and Alginate Silver as skin graft donor site dressings. *Burns*. 2013; 39 (8): 1547–1550.

УДК 617-089.844

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОВЕРХНОСТНЫМИ И ПОГРАНИЧНЫМИ ОЖОГАМИ ПЛЕНОЧНЫМИ ПОВЯЗКАМИ MENSUL DRESSING В СОЧЕТАНИИ С МАЗЬЮ ЛЕВОМЕКОЛЬ

В.И. Мидленко[1], В.А. Мензул[2], К.С. Кобелев[3]

[1]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;
[2]Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, г. Балашиха, Россия;
[3]ГУЗ «Центральная городская клиническая больница», г. Ульяновск, Россия

e-mail: kskobelev78@mail.ru

Введение. Актуальность проблемы местного консервативного лечения поверхностных и пограничных ожогов обусловлена их распространенностью – до 80 % у лиц, пролеченных в стационарах по поводу термической травмы. Конечной целью лечения таких поражений является их скорейшее самостоятельное заживление с максимальным комфортом для пациента.
Целью исследования является улучшение результатов лечения поверхностных и пограничных ожогов путем ведения их в собственной жидкой среде с использованием пленочных повязок Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь.
Материалы и методы. Проанализированы результаты оказания медицинской помощи 90 пациентам с поверхностными и пограничными ожогами, находившимся на лечении в ожоговом отделении ЦГКБ г. Ульяновска в 2008–2015 гг.
Проведена клиническая оценка эффективности использования пленочной повязки Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь в сравнении с традиционными марлевыми повязками с мазью левомеколь при местном лечении поверхностных и пограничных ожогов. Изучены сроки очищения от некрозов и окончательной эпителизации поверхностных и пограничных ожоговых ран с учетом видов перевязочных средств, используемых при обработке дефектов кожных покровов.
Результаты. Установлено, что использование повязки Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь способствует сокращению сроков окончательной эпителизации до 3 сут при лечении поверхностных и до 8 сут при лечении пограничных ожогов по сравнению с результатами использования марлевых повязок и мази левомеколь.
Выводы. Использование повязок Mensul dressing с мазью левомеколь создает благоприятные условия для течения раневого процесса при поверхностных и пограничных ожогах в собственной жидкой среде, существенно ускоряя заживление дефектов кожи.

Ключевые слова: *ожоги, собственная жидкая среда, пленочные повязки, левомеколь.*

Введение. В структуре ожоговой травмы особое место занимают пограничные ожоги IIIА–IIIАБ степени (по классификации 27 съезда хирургов СССР 1960 г.), при которых погибает эпидермис и поверхностные слои дермы. Восстановление кожного покрова при таких ожогах происходит за счет сохранившихся в глубоких слоях дермы придатков кожи (волосяных фолликулов, сальных и потовых желез). Однако значительная их часть, вовлекаясь в паранекротическую зону, также подвергается гибели [1].

Одним из перспективных средств профилактики вторичного углубления ожоговой раны, создания оптимальных условий для репаративной регенерации является обеспечение заживления ожога в собственной жидкой среде. Собственная жидкая среда – сложная, многокомпонентная система, обеспечивающая саморегуляцию нарушений механизмов раневого процесса за счет сохранения жизнеспособности клеток и тканей в очаге поражения и собственного регенераторно-репаративного потенциала [2, 3]. Для обеспечения течения раневого процесса в условиях собственной жидкой среды предложены повязки DDB, DDBM, представляющие собой полиэтиленовую пленку с нанесенной на одну из поверхностей антибактериальной смесью Брейтмана из 9 антибиотиков и антисепти-

ков. Ряд авторов отмечает негативные моменты местного применения антибактериальных средств – аллергенность и цитотоксичность [4, 5].

Экспериментальная повязка Mensul dressing из полиэтиленовой пленки с минералами не содержит антисептиков и антибиотиков, является следующим этапом развития перевязочных средств, обеспечивающих собственную жидкую среду.

Широкое распространение в лечении ожоговых ран получила мазь на водорастворимой основе – левомеколь. Выраженное антимикробное, дегидратирующее, противовоспалительное, некролитическое и обезболивающее действие этой мази делает ее препаратом выбора для лечения ожоговых ран. Благодаря наличию вышеперечисленных свойств мазь левомеколь эффективна при лечении ран практически во все фазы раневого процесса [6–9].

Цель исследования. Улучшение результатов местного лечения поверхностных и пограничных ожогов II–IIIA–IIIАБ степени путем ведения их в условиях собственной жидкой среды с использованием повязок Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь.

Материалы и методы. Исследование основано на результатах оказания медицинской помощи 90 пострадавшим с поверхностными и пограничными ожогами, находившимся на лечении в ожоговом отделении ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска в 2008–2015 гг. Средний возраст пациентов – 34,0±1,5 года, мужчины составляли большинство – 65 (72 %) чел.

Ожоги были вызваны пламенем и горячей водой у 52 (58 %) и 38 (42 %) больных соответственно.

Основной контингент составили пациенты с нетяжелой термической травмой.

Предпринято проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Рандомизацию пациентов проводили по дню поступления (четный/нечетный) методом случайных чисел.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 до 50 лет; общая площадь поверхностных и пограничных ожогов кожи (II–IIIA–IIIАБ степени) – до 20 % поверхности тела; адекватная противошоковая терапия на догоспитальном этапе; госпитализация в первые сутки после травмы. Критерии исключения из исследования: наличие тяжелой термоингаляционной травмы; констатация у пациентов тяжелых соматических заболеваний; предшествующая гормонотерапия, химиотерапия; наркомания; иммунодефицит; комбинированные поражения; госпитализация спустя 24 ч после травмы. Ни одна из причин, по которой пациенты были исключены из исследования, не имела отношения к свойствам ранозаживляющих средств, и ни в одном случае используемые лечебные средства не являлись причиной исключения из исследования.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В основную группу вошли 30 чел., у которых для местного лечения ожогов использовали пленочную повязку Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь. Группу сравнения составили 60 чел., у которых применяли традиционные марлевые повязки с мазью левомеколь. Общее лечение в обеих группах включало антибактериальную терапию с учетом чувствительности микрофлоры и, по показаниям, адекватную противошоковую инфузионную терапию.

Обработку ожоговых поверхностей начинали непосредственно после поступления пострадавших в стационар. Метод лечения больных основной группы включал в себя следующие действия: освобождение ожоговой раны от прежней повязки, обработка водным раствором водного хлоргексидина, удаление обрывков эпителия, раневого детрита, осушение раны стерильными салфетками, полное укрытие всей обожженной поверхности пленочной повязкой Mensul dressing с нанесением на нее в месте, контактирующем с раной, мази левомеколь, фиксация пленки к здоровой коже полосками лейкопластыря.

В группе сравнения туалет ожоговых ран осуществляли аналогичным образом, раны укрывали марлевыми повязками, пропитанными мазью левомеколь.

Внешняя фиксация повязок в обеих группах осуществлялась бинтами (без при-

менения дополнительных марлевых повязок, «ватников»).

Изучали сроки очищения ран от омертвевших тканей, количество и характер раневого отделяемого, сроки окончательной эпителизации для ожогов II–IIIA–IIIAB степени. Во время перевязок, выполняемых через день, раны фотографировали. Проводили цитологическое исследование мазков-отпечатков по М.П. Покровской и М.С. Макарову (1942) в модификации О.С. Сергель (1990) [10].

Микробиологическое исследование поверхностных и пограничных ожогов проводили путем определения видового состава микрофлоры и количественного содержания микроорганизмов на 1 см^2 поверхности ран методом салфеток по J. Brentano (1967) [11]. Забор материала у больных обеих групп осуществляли перед перевязкой ран при поступлении в стационар и далее на 5-е сут. Болезненность перевязок оценивалась по вербальной описательной шкале (Verbal Desciptor Scale, Gaston-Johansson F. et al., 1990) [12].

Данные исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 20.

Результаты и обсуждение. Установлено, что больные основной группы сразу после наложения повязок Mensul dressing с мазью левомеколь отмечали отчетливое снижение болевых ощущений до 2,0±0,5 балла по вербальной описательной шкале.

В группе сравнения после перевязки с использованием марлевых повязок с мазью левомеколь сохранялись боли до 6,0±0,5 балла по вербальной описательной шкале, потребовавшие введения кеторола, а в ряде случаев – промедола. Перевязки в основной группе совершались через 24–48 ч практически безболезненно, в группе сравнения перед перевязками требовалось введение кеторола, промедола. В 15 (25 %) случаях перевязки в группе сравнения проводили с общим обезболиванием.

Длительность и исход консервативного лечения зависели от глубины ожогов. В основной группе удалось достичь полной эпителизации ран на фоне консервативного лечения ран у всех пациентов. Ожоги II степени полностью заживали на 6,0±0,8 сут, IIIA степени – на 13,0±1,2 сут, IIIA–IIIБ степени – на 23,0±1,5 сут. В зависимости от обширности поражения требовалось от 3 до 10 перевязок.

В группе сравнения у 15 (25 %) больных часть ожогов IIIA–IIIБ степени потребовала оперативного лечения: проведения свободной аутодермопластики расщепленными трансплантатами – вследствие углубления некротической зоны от высыхания ран. Ожоги II степени полностью заживали на 9,0±±0,8 сут, IIIA степени – на 21,0±1,5 сут, IIIA–IIIБ степени – на 29,0±1,5 сут.

Особенностью клинического течения раневого процесса в основной группе было то, что на ранах не формировался сухой струп и не происходило углубление ожога. Ожоговые раны находились во влажном состоянии, очищение ожогов IIIA–IIIБ степени от некрозов наступало в среднем на 11,0±1,5 сут. После удаления некротического детрита и наложения фибрина на отдельных участках дна раны выявлялись жизнеспособные сосочки дермы и сохранившиеся придатки кожи – источники островковой эпителизации. Уровень микробной обсемененности ожоговых ран в основной группе снижался от 10^4–10^7 до 10^1–10^3 КОЕ/см^2 за счет активного капиллярного дренажа раны и стимуляции фагоцитоза лейкоцитами [13, 14].

В группе сравнения у всех пациентов с пограничными ожогами к 6,0±1,2 сут формировался тонкий струп бурого цвета, который начинал расплавляться с краев на 13,0±±1,5 сут. На ожогах II степени марлевые повязки с левомеколем присыхали к ранам, перевязки, которые проводились через 48 ч, сопровождались отмачиванием повязок растворами 3 % перекиси водорода и фурацилина, однако при смене повязок повреждался вновь образованный эпителий, возникало капиллярное кровотечение. Микробная обсемененность ран у пациентов группы сравнения сохранялась в процессе лечения на уровне 10^3–10^4 КОЕ/см^2.

В начале лечения в обеих группах преобладал воспалительный компонент цитограмм, который встречался у 71 (78,8 %) пациента, регенеративный тип цитограмм был у 19 (21,2 %) чел. Через 5 сут лечения повязка-

ми Mensul dressing с мазью левомеколь в основной группе начинал превалировать воспалительно-регенеративный тип цитограмм, который встречался у 16 (53,3 %) пациентов, в группе сравнения воспалительно-регенераторный тип цитограмм имел место у 20 (33,3 %) больных.

При изучении видового состава микрофлоры ран было установлено, что при поступлении в основной группе и группе сравнения преобладала грамположительная кокковая флора: S. epidermidis – у 12 (40,0 %) и 23 (38,3 %), S. aureus – у 11 (36,7 %) и 26 (43,3 %), St. haemolithicus – у 7 (23,3 %) и 11 (18,4 %) пациентов соответственно.

Через 5 сут после лечения в основной группе высевалась преимущественно грамотрицательная микрофлора: Ps. aeruginosae – у 2 (6,6 %), Enterobacter cloaceae – у 4 (13,3 %), Alcaligenes faecalis – у 11 (36,6 %), Enterococcus faecalis – у 6 (20,2 %), Klebsiella pneumoniae – у 7 (23,3 %) больных.

В контрольной группе через 5 сут после лечения преобладал S. aureus, который высевался у 52 (86,6 %) пациентов, при этом Ps. aeruginosae – у 3 (5,2 %), Enterobacter cloaceae – у 2 (3,6 %), St. haemolithicus – у 2 (3,6 %), St. viridans – у 1 (1,0 %) больного.

Полученные результаты позволяют заключить, что местное лечение поверхностных и пограничных ожогов с использованием мази левомеколь и повязок Mensul dressing дают возможность оптимизировать течение репаративных процессов в ране, создать более комфортные условия лечения для пациентов и медицинского персонала. Атравматичность и эффективность ведения ожоговых ран в собственной жидкой среде под повязками Mensul dressing с мазью левомеколь достоверно превышает таковые при лечении ран марлевыми повязками с мазью левомеколь.

Выводы:

1. Использование повязок Mensul dressing с мазью левомеколь создает благоприятные условия для течения раневого процесса при поверхностных и пограничных ожоговых поражениях в собственной жидкой среде, способствует сокращению сроков окончательной эпителизации раневых дефектов – на 3 сут при лечении поверхностных и на 8 сут при лечении пограничных ожогов, по сравнению с результатами использования марлевых повязок и мази левомеколь.

2. При лечении пограничных ожогов IIIА–IIIБ степени повязками Mensul dressing с мазью левомеколь удалось достичь полной эпителизации ран без выполнения операции аутодермопластики у всех пациентов в основной группе. В группе сравнения при лечении марлевыми повязками с мазью левомеколь у 15 (25 %) больных часть ожогов IIIА–IIIБ степени потребовала оперативного лечения – проведения свободной аутодермопластики расщепленными трансплантатами.

Литература

1. *Фисталь Э.Я., Самойленко Г.Е., Хачатрян С.Е., Фисталь Н.Н.* Тактика лечения дермальных ожогов у детей. Скорая медицинская помощь. 2006; 3: 216–216.
2. *Юсупов И.Е., Войновский А.Е., Шехтер А.Б., Ковалев А.С., Гуллер А.Е., Войновский Е.А., ред., Мензул В.А., ред., Руденко Т.Г., ред.,* Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде. М.: Редакция журнала «На боевом посту»; 2015. 272.
3. *Абаев Ю.К.* Хирургическая повязка. Минск: Беларусь; 2005. 150.
4. *Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г.* Местное использование антимикробных средств для лечения ожоговых ран. Комбустиология. 2011; 45. URL: http://combustiolog.ru (дата обращения: 16.03.2016).
5. *Астамирова Т.С., Сошкина В.В., Будкевич Л.И.* Результаты применения пленочного покрытия при лечении с ожогами кожи. Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых: материалы Международной научно-практической конференции. 26–28 мая 2015. Сочи; 2015: 20–22.
6. *Парамонов В.А., Порембский Я.О, Яблонский В.Г.* Ожоги: руководство для врачей. СПб.: Спецлит; 2000. 480.

7. *Козулин Д.А., Малахова М.Я., Ступак Г.В.* Влияние новых медицинских технологий на результаты и длительность стационарного лечения пострадавших с ожогами. Человек и травма: материалы Международного медицинского форума. 19–22 июня 2001. Н. Новгород; 2001: 102–103.
8. *Блатун Л.А.* Местное медикаментозное лечение ран. В кн.: Федоров В.Д., ред., Светухин А.М., ред. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. М.: Миклош; 2010: 310–327.
9. *Блатун Л.А.* Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия: журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 4: 51–59.
10. *Кузин М.И. ред., Костюченок Б.М., ред.* Раны и раневая инфекция: руководство для врачей. М.: Медицина; 1990. 592.
11. *Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э., Лагвилава М.Г., Яковлев В.П., Терехова Р.И.* Диагностика раневой ожоговой инфекции: методическая разработка. 2009. 8. URL: http://www.tcmkio.ru/wp-content/uploads/2014/02/Диагностика-раневой-ожоговой-инфекции-методическая-разработка-2009.pdf (дата обращения: 09.04.2016).
12. *Алехин В.М.* Психологическая диагностика. URL: https://sites.google.com/site/test300m/vds (дата обращения: 10.04.2016).
13. *Belotsky S., Rubinstein E., Breitman R., Frank A.* Effect of wound film dressing on blood phagocyte response. International wound association, the 4-th Intern. Congress. Tel-Aviv; 1996: 17.
14. *Allen D.B., Maguire J.J., Mahdavian M., Wicke C., Marcocci L., Scheuenstuhi H., Chang M., Hopt. H.W., Hunt T.K.* Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. Arch Surg. 1997; 132: 991–996.

EXPERIENCE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH FIRST- AND SECOND-DEGREE BURNS USING FILM DRESSINGS «MENSUL DRESSING» COMBINED WITH LEVOMEKOL

V.I. Midlenko[1], V.A. Menzul[2], K.S. Kobelev[3]

[1]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;
[2]Main Military Clinical Hospital of the Internal Military Forces of the Ministry of Internal Affairs, Balashikha, Russia;
[3]Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

e-mail:kskobelev78@mail.ru

Introduction. The urgency of conservative local treatment of first- and second-degree burns is determined by their prevalence. Up to 80 % of patients with heat injury treated in hospitals have first- and second-degree burns. The overall treatment goal of these lesions is their quick spontaneous healing with maximum patient comfort.
Objective. The objective of this study is to improve treatment outcomes for first- and second-degree burns by maintaining them in their own liquid medium using film dressings «Mensul dressing» combined with levomekol.
Materials and Methods. The paper analyses the result of medical assistamce for 90 patients with first- and second-degree burns who were treated in burn unit of Ulyanovsk central city clinical hospital in 2008–2015.
The authors conducted clinical assessment of efficacy of film dressings «Mensul dressing» combined with levomekol in comparison with traditional gauze bandages with levomekol in local treatment of first- and second-degree burns. They studied the period of cleansing from necrosis and final epithelization of first- and second-degree burn wounds taking into consideration types of dressing materials used in patient's skin preparation.
Results. It was found out that that «Mensul dressing» combined with levomekol helps to reduce the final epithelization period up to 3 days while treating first-degree burns and up to 8 days while treating second-degree burns in comparison with the use of gauze bandages and levomekol.
Conclusions. «Mensul dressing» combined with levomekol creates favorable conditions for wound healing in its own liquid medium in first- and second-degree burns. «Mensul dressing» contributes to dermal wound healing.

Keywords: *burns, own liquid medium, film dressings, levomekol.*

Referens:

1. Fistal' E.Ya., Samoylenko G.E., Khachatryan S.E., Fistal' N.N. Taktika lecheniya dermal'nykh ozhogov u detey [Therapeotic approach of dermal burns treatment in children]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2006; 3: 216–216 (in Russian).
2. Yusupov I.E., Voynovskiy A.E., Shekhter A.B., Kovalev A.S., Guller A.E., Voynovskiy E.A., red., Menzul V.A., red., Rudenko T.G., red. *Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede* [Treatment of burn wounds in their own liquid medium]. Moscow: Redaktsiya zhurnala «Na boevom postu»; 2015. 272 (in Russian).
3. Abaev Yu.K. *Khirurgicheskaya povyazka* [Surgical dressing]. Minsk: Belarus'; 2005. 150 (in Russian).
4. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G. Mestnoe ispol'zovanie antimikrobnykh sredstv dlya lecheniya ozhogovykh ran [Local use of antimicrobial agents for burn wounds treatment]. *Kombustiologiya*. 2011; 45. Available at: http://combustiolog.ru (accessed: 16.03.2016) (in Russian).
5. Astamirova T.S., Soshkina V.V., Budkevich L.I. Rezul'taty primeneniya plenochnogo pokrytiya pri lechenii s ozhogami kozhi [Results of film coating applicaion in skin burns treatment]. *Mestnoe i medikamentoznoe lechenie ran i gnoyno-nekroticheskikh ochagov u detey i vzroslykh: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Local and drug treatment of wounds and purulent and necrotic foci in children and adults: Proceedings of the International research and practice conference]. 26–28 May 2015. Sochi; 2015: 20–22 (in Russian).
6. Paramonov V.A., Porembskiy Ya.O, Yablonskiy V.G. *Ozhogi: rukovodstvo dlya vrachey* [Burns: Physician's manual]. St.-Petersburg: Spetslit; 2000. 480 (in Russian).
7. Kozulin D.A., Malakhova M.Ya., Stupak G.V. Vliyanie novykh meditsinskikh tekhnologiy na rezul'taty i dlitel'nost' statsionarnogo lecheniya postradavshikh s ozhogami [Influence of new medical technologies on the results and duration of hospital treatment of patients with burns]. *Chelovek i travma: materialy Mezhdunarodnogo meditsinskogo foruma* [People and trauma: Proceedings of the International medical forum]. 19–22 June, 2001. N. Novgorod; 2001: 102–103 (in Russian).
8. Blatun L.A. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran [Local medicamentous treatment of wounds]. V kn.: Fedorov V.D., red., Svetukhin A.M., red. *Izbrannyy kurs lektsiy po gnoynoy khirurgii*. Moscow: Miklosh; 2010: 310–327 (in Russian).
9. Blatun L.A. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran [Local medicamentous treatment of wounds]. *Khirurgiya: zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; 4: 51–59 (in Russian).
10. Kuzin M.I., red., Kostyuchenok B.M., red. *Rany i ranevaya infektsiya: Rukovodstvo dlya vrachey* [Wounds and wound infection: Physician's manual]. Moscow; Meditsina; 1990. 592 (in Russian).
11. Alekseev A.A., Krutikov M.G., Bobrovnikov A.E., Lagvilava M.G., Yakovlev V.P., Terekhova R.I. *Diagnostika ranevoy ozhogovoy infektsii : metodicheskaya razrabotka* [Diagnosis of burn wound infection: Guidance paper]. 2009, 8. Available at: http://www.tcmkio.ru/wp-content/uploads/2014/02/Диагностика-раневой-ожоговой-инфекции-методическая-разработка-2009.pdf (accessed: 09.04.2016) (in Russian).
12. Alekhin V.M. *Psikhologicheskaya diagnostika* [Psychological diagnostics]. Available at: https://sites.google. com/site/test300m/vds (accessed 09.04.2016) (in Russian).
13. Belotsky S., Rubinstein E.,Breitman R.,Frank A. Effect of wound film dressing on blood phagocyte response. *International wound association, the 4-th Intern. Congress*. Tel-Aviv; 1996: 17.
14. Allen D.B., Maguire J.J., Mahdavian M., Wicke C., Marcocci L., Scheuenstuhi H., Chang M., Hopt. H.W., Hunt T.K. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch. Surg.* 1997; 132: 991–996.

УДК 616.521-03

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭКЗЕМЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ

М.В. Чуракаев

ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан

e-mail: churakaevmihail@mail.ru

Цель. Оценить клиническую эффективность использования таурина в комплексной терапии истинной экземы.
Материалы и методы. Обследовано 40 больных экземой, 20 из которых получали стандартную терапию, 20 – таурин на фоне традиционного лечения. Степень тяжести заболевания оценивали с помощью индекса EASY (Eczema Area Severity Index). Элетромиографическое исследование выполняли путем измерения терминальной латентности и скорости проведения возбуждения по локтевому и срединному нерву.
Результаты. В результате исследования у больных экземой выявлена корреляционная связь между степенью выраженности клинических симптомов и некоторыми электромиографическими показателями. У пациентов, получавших таурин на фоне традиционной терапии, отмечен более ранний и выраженный регресс как клинических симптомов, так и электромиографических показателей.
Заключение. Включение таурина в комплексную схему лечения экземы позволило повысить клиническую эффективность терапии этого дерматоза.

Ключевые слова: *экзема, зуд, таурин.*

Введение. Экзема (eczema) – наследственно обусловленное заболевание кожи с выраженным аллергическим компонентом, сопровождающееся появлением везикул, точечными эрозиями с мокнутием («серозные колодцы»), серозными корочками, экскориациями, реже – папулами и пустулами (со стерильным содержимым). Неизменным симптомом любой стадии экземы является зуд, влияние которого на качество жизни ничуть не меньше, чем ощущение хронической боли [1]. Определить его столь же трудно, как и ощущение вкуса или осязания [2]. И хотя вопрос о рецепторах, проводниках и механизме формирования ощущения зуда в центральной нервной системе частично решён, методов регистрации, пригодных для клинического изучения, практически не существует [3].

Патогенез зуда при аллергических заболеваниях кожи сложен и до конца не ясен. Считается, что, кроме гистамина, традиционно рассматривавшегося в качестве основного медиатора, в развитии зуда могут принимать участие разнообразные факторы: субстанция Р, ацетилхолин, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, серотонин, экспрессия различных цитокинов, нейропептидов, протеаз, эйкозаноидов, опиоидов, каннабиноидов, аминов [4–7]. Не исключена различная вовлеченность каждого из представленных механизмов при одном и том же заболевании у разных пациентов [8].

Так, например, некоторые эндогенные протеазы (трипсин, триптаза), а также ряд экзогенных, являющихся бытовыми антигенами, вызывают у человека зуд при внутрикожном введении путём активации специфических рецепторов PAR [9]. Последние представлены на клетках различных типов, в т.ч. на нейронах и в спинальных ганглиях. При активации рецептора PAR2 стимуляция нервного волокна происходит через ионный канал TRPV1 [10].

А.А. Каламкарян и соавт., рассматривая теорию порогового контроля, предположили возможность наличия локального непроиз-

вольного мышечного тонуса, опосредованно характеризующего состояние периферического звена кожного анализатора [3]. И.В. Ушаков и соавт. при регистрации электрической активности мышц в ответ на введение пруритогенов выявили усиление чрескожных мышечных потенциалов в течение 25 мин [11]. Г.Г. Торопина и соавт., изучая нейрофизиологические механизмы зуда при атопическом дерматите, выдвинули предположение, что обнаруженные в 1997 г. Schmelz et al. [13] субпопуляции тонких волокон С-типа, чувствительных к гистамину и отличающихся низкой скоростью проводимости (0,4–1,8 м/с), отвечают за проведение ощущения зуда, а недостаточность этих волокон может являться исходным фактором, облегчающим возникновение зуда [12].

Таурин, являясь нейромедиатором, оказывает тормозящее действие на постсинаптический нейрон, но как аминокислота – важный компонент обменных процессов – восстанавливает функции клеточных мембран, улучшая метаболические процессы в нервной ткани [14].

Обладая антиоксидантным эффектом, таурин играет важную роль в профилактике прогрессирования трофических нарушений, оптимизирует энергетические и репаративные процессы в нервной ткани, способствуя ее заживлению [15].

Цель исследования. Изучение эффективности использования таурина в комплексной терапии истинной экземы.

Материалы и методы. Работа представляет собой открытое нерандомизированное сравнительное исследование.

Под наблюдением находились 40 больных (26 женщин и 14 мужчин). Критерии отбора пациентов: наличие хронической формы идиопатической экземы в стадии обострения, сопровождавшейся интенсивным зудом в очаге, возраст – от 16 до 65 лет, наличие не менее 1–2 рецидивов в год.

Пациенты были разделены на две группы (по 13 женщин и 7 мужчин), тождественные по усредненным показателям возраста, пола и течения заболевания.

Первая группа (группа «стандарт») получала традиционное лечение, включавшее в себя антигистаминные и десенсибилизирующие средства на фоне гормональной мазевой терапии [16].

Вторая группа (группа «таурин») получала таурин торговых наименований «Таурин» (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) и «Дибикор» (ООО «ПИК-ФАРМА ПРО», Россия) в суточной дозе 2 г, разделённой на 4 приёма: таблетки по 250 мг после еды, наряду со стандартной терапией, продолжительность которой составляла 15 дней.

Степень тяжести кожного процесса, а также эффективность терапии у больных экземой выражается в баллах по шкале оценки распространенности тяжести симптомов EASI (Eczema Area and Severity Index), которая является сочетанной оценкой основных симптомов экземы и площади поражения. EASI выражался суммарно в баллах от 0 до 12 [17].

Исследование нервно-мышечных потенциалов проводили в обеих группах на электромиографе Medicur методом стимуляционной электромиографии, основанной на анализе вызванных электрических ответов мышц, полученных при прямом электрическом раздражении периферического нерва. Активный электрод накладывался на моторную точку мышцы, референтный – на область её сухожилия. Заземляющий электрод размещался между отводящим и стимулирующим электродами. Импенданс под электродами устанавливался на уровне 5 кОм. Температура кожи предплечья составляла 32 °С [18].

Стимулирующий биполярный электрод накладывался в проекциях локтевого и срединного нервов, в местах наиболее поверхностного их расположения.

Все исследования в обеих группах осуществлялись до начала терапии и после её окончания.

Стимуляцию проводили прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс, частотой 1 Гц, увеличивая силу тока от 6 мА до прекращения нарастания амплитуды М-ответа. Последний регистрировался с мышечных волокон m. abductor pollicis brevis и m. abductor digiti minimi в виде двухфазной кривой.

Терминальную латентность (ТЛ) – временную задержку от момента стимуляции до возникновения М-ответа – измеряли расстоя-

нием от начала стимуляции до вершины положительного пика М-ответа (мс).

Скорость проведения импульса на данных сегментах нервов определяли измерением латентности М-ответа по формуле

$$СРВм = \frac{S}{T_p - T_d},$$

где СРВм – скорость распространения возбуждения по моторным волокнам, м/с; S – расстояние между точками стимуляции, мм; T_p – латентность М-ответа при проксимальной стимуляции, мс; T_d – латентность М-ответа при дистальной стимуляции, мс.

Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы SPSS 16.0 for Windows. Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием теста Левена на равенство дисперсий и теста Стьюдента на равенство средних. Оценка степени корреляции между сравниваемыми группами проводилась путем попарного сравнения абсолютных значений и расчета коэффициента корреляции по Пирсону (r).

Результаты и обсуждение. У больных, получивших курс комплексного патогенетического лечения по схеме, включавшей таурин, отмечалось значительное улучшение кожного статуса: субъективные ощущения в виде зуда и жжения уменьшались, участки мокнутия подсыхали, покрываясь желтоватыми корочками, которые вскоре отпадали. Инфильтрация в основании очага рассасывалась. Участки покраснения бледнели. Состояние большинства больных значительно улучшилось, очаги поражений полностью подверглись регрессии, зуд исчез. У этих больных констатировано клиническое выздоровление.

После проведения разработанного нами лечения усредненный индекс EASI (табл. 1) у больных группы сравнения, получавших традиционную терапию, составил 2,87±0,14 балла, а у получавших терапию, в состав которой входил таурин, – 0,43±0,02 балла.

Таблица 1

Клиническая эффективность комплексного патогенетического метода лечения

Индекс EASI до лечения, баллов	**Индекс EASI после лечения, баллов**			
	Группа «стандарт»		Группа «таурин»	
	EASI	**p**	**EASI**	p
5,15±0,27	2,87±0,14	<0,001	0,43±0,02	<0,001

Примечание. p – достоверность различий значений EASI до и после лечения.

Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Побочных эффектов и осложнений не возникало. Анализ результатов исследования показал, что на фоне терапии у всех больных наступало выздоровление. Как правило, уменьшение мокнутия отмечалось на следующий же день, зуд стихал к концу недели, а эпителизация очагов и разрешение их с шелушением отмечались к концу второй недели (табл. 2).

Таблица 2

Динамика основных симптомов у больных экземой

Симптом	**Стандартная терапия**	**Комплексная терапия с таурином**
Исчезновение мокнутия	6–7-й день	3–4-й день
Стихание зуда	11–13-й день	7–8-й день
Эпителизация	18–20-й день	13–15-й день

Анализ результатов электромиографического исследования выявил увеличение времени проведения импульса от момента стимуляции до возникновения М-ответа (терминальная латентность) у пациентов, страдающих экземой, по сравнению со здоровыми людьми, а также снижение скорости проведения импульса (табл. 3).

Таблица 3

Параметры электромиограммы у здоровых лиц и больных экземой до патогенетического лечения

Показатель	Здоровые люди (n=10)	Больные до лечения (n=40)	p
Терминальная латентность, мс			
Локтевой нерв	1,80±0,55	3,60±0,31	<0,01
Срединный нерв	2,40±0,59	4,10±0,17	<0,05
Скорость проведения возбуждения, м/с			
Локтевой нерв	51,00±1,65	38,00±0,24	<0,05
Срединный нерв	46,00±1,24	41,00±0,38	<0,05

Применение таурина позволило нормализовать скорость проведения импульса по нервному волокну (табл. 4).

Сравнение динамики индекса EASI и параметров электромиограммы у больных в процессе лечения позволило выделить корреляционные связи по некоторым из них (табл. 5).

Таблица 4

Параметры электромиограммы до и после лечения

Показатель	Больные до лечения (n=40)	Группа «стандарт» после лечения (n=20)	Группа «таурин» после лечения (n=20)	p_1	p_2	p_3
Терминальная латентность, мс						
Локтевой нерв	3,6±0,31	2,7±0,16	1,9±0,27	<0,05	<0,05	<0,01
Срединный нерв	4,1±0,17	3,8±0,23	2,6±0,34	>0,05	<0,05	<0,05
Скорость проведения возбуждения, м/с						
Локтевой нерв	38±0,24	42±0,12	48±0,14	<0,05	<0,01	<0,05
Срединный нерв	41±0,38	43±1,54	49±1,27	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание. p_1 – достоверность различий показателей после лечения группы «стандарт» по сравнению с группой пациентов до лечения; p_2 – достоверность различий показателей после лечения группы «таурин» по сравнению с группой пациентов до лечения; p_3 – достоверность различий показателей после лечения группы «стандарт» по сравнению с группой «таурин».

Таблица 5

Сила связи (r) клинических и электромиографических показателей у больных экземой после лечения

Показатель после лечения	Терминальная латентность		Скорость проведения возбуждения	
	Локтевой нерв	Срединный нерв	Локтевой нерв	Срединный нерв
Индекс EASI в группе сравнения	0,478	0,472	-0,339	-0,428
Индекс EASI в группе «таурин»	0,517	0,970**	-0,723*	-0,739*

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; отрицательное значение коэффициента указывает на обратную (отрицательную) корреляцию.

Так, выявлена связь изменения терминальной латентности, т.е. временнóй задержки возникновения М-ответа срединного нерва, с динамикой изменения кожного процесса в группе больных, принимавших таурин. Подобная связь носит стойкий и выраженный характер. Поскольку в процессе лечения одновременно с уменьшением индекса EASY скорость проведения возбуждения увеличивается, корреляция этих двух параметров обратная. Наиболее четко эта связь прослеживалась у больных, получавших таурин: динамика индекса EASY и изменение скорости проведения возбуждения по нервам носили обратно пропорциональный характер.

Выводы:

1. Наряду с типичной клинической картиной у больных экземой отмечаются характерные изменения нервно-мышечной проводимости в виде уменьшения скорости проведения возбуждения по нервному волокну и увеличения временнóй задержки возникновения М-ответа. В процессе лечения динамика этих показателей у разных групп пациентов отличалась. Так, ослабление зуда, уменьшение терминальной латентности и увеличение скорости проведения возбуждения по нервному волокну у больных, принимавших на фоне традиционной терапии таурин, имели более отчетливую тенденцию по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат.

2. Аналогичный характер изменения индекса EASI позволил усмотреть прямую корреляционную связь клинических показателей с терминальной латентностью при обратной – со скоростью проведения возбуждения локтевого и срединного нервов, что не только указывает на тесную патогенетическую связь кожного процесса и состояния периферической нервной системы, но и открывает новые терапевтические мишени для лечения этого дерматоза.

3. Введение таурина в схему лечения экземы позволяет повысить эффективность комплексной терапии этого дерматоза не только путём более выраженной негативации «кожных» симптомов болезни и снижения остроты её протекания, но и за счет воздействия на довольно тягостное для больного ощущение зуда, динамика которого в процессе лечения обусловлена, среди прочего, и коррекцией изменений нервно-мышечной проводимости.

Литература

1. *Бутов Ю.С., Конокова Е.П.* Кожный зуд. Лечащий врач. 2003; 4: 24–26.
2. *Дарье Ж.* Основы дерматологии. Государственное издательство «Москва-Ленинград»; 1930. 655.
3. *Каламкарян А.А. Ушаков И.В.* Динамика степени ощущения зуда и выраженности непроизвольного мышечного тонуса у больных нейродермитом. Вестник дерматологии и венерологии. 1983; 10: 4–8.
4. *Apfelbacher C., Weib M., Molin S., Bauer A., Mahler V., Schmitt J., Elsner P., Diepgen T.L., Weisshaar E.* Which factors are associated with the use of systemic antihistamines in patients with chronic hand eczema? Results from the CARPE registry. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. 2016; 30 (1): 50–56.
5. *Buddenkotte J., Steinhoff M.* Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. Allergy. 2010; 65 (7): 805–821.
6. *Potenzieri C., Undem B.J.* Basic Mechanisms of Itch. Clinical & Experimental Allergy. 2012; 42 (1): 8–19.
7. *Scott Moses*. Pruritus. American Family Physician Journal. 2003; 68 (6): 1135–1142.
8. *Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А.* Зуд при атопическом дерматите у детей: известные механизмы и возможности его долгосрочного контроля. Русский медицинский журнал. 2015; 3: 142–146.
9. *Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A., Fartasch M., Heyer G., Skov P.S., Luger T.A., Schmelz M.* Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. Journal of Neuroscience. 2003; 23 (15): 6176–6180.
10. *Costa R., Marotta D.M., Manjavachi M.N., Fernandes E.S., Lima-Garcia J.F., Paszcuk A.F., Quintao N.L., Juliano L., Brain S.D., Calixto J.B.* Evidence for the role of neurogenic inflammation components in trypsin-elicited scratching behaviour in mice. British Journal of Pharmacology. 2008; 154: 1094–1103.

11. *Ушаков И.В., Ангелова В.С.* Сравнительная оценка электрофизиологических показателей функционального состояния нервной системы при внутрикожном введении гистамина и серотонина. Вестник дерматологии и венерологии. 1984; 1: 22–25.
12. *Торопина Г.Г., Юдина М.М., Львов А.Н., Иванов О.Л.* Нейрофизиологические механизмы зуда при атопическом дерматите: исследование длиннолатентных вызванных потенциалов на термическую стимуляцию тонких волокон. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008; 4: 18–21.
13. *Schmelz M.* Itch mediators and mechanisms. Journal of Dermatological Science. 2002; 28 (2): 91–96.
14. *Аюшин Н.Б.* Таурин: фармацевтические свойства и перспективы получения из морских организмов. Известия Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра. 2001; 129: 129–145.
15. *Шейбак В.М.* Некоторые итоги изучения биологической активности композиции «Тауцинк». Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007; 1 (17): 110–112.
16. *Кубанова А.А.* Дерматовенерология 2010. М.: ДЭКС-Пресс; 2010. 273.
17. *Cherill R., Graeber M., Hanifin J.* Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 1998; 11 (suppl. 2): 48.
18. *Николаев С.Г.* Практикум по клинической электромиографии. Иваново; 2003. 27.

EFFECT OF TAURINE ON CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHIC RATES IN PATIENT WITH ECZEMA

M.V. Churakaev

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

e-mail: churakaevmihail@mail.ru

Objective. The work objective is to assess the clinical efficacy of taurine in comparison with traditional treatment mode in patients with true eczema.
Materials and Methods. The study enrolled 40 patients with eczema. Traditional treatment mode was administered to 20 patients. Taurine in the course of traditional treatment was administered to other 20 patients. The disease severity was assessed by EASI (Eczema Area Severity Index). The electromyographic investigation included terminal latency measurements and conduction velocities in both the median sensory and ulnar sensory nerves.
Results. Trial results show that in patients with eczema symptom intensity and some electromyographic indices usually correlate. Patients treated with taurine in the course of traditional treatment demonstrated earlier and more obvious regress of both clinical symptoms and electromyographic indices.
Conclusion. The administration of taurine into complex treatment of eczema made it possible to increase the clinical treatment efficacy of this dermatosis.

Keywords: *eczema, itch, taurine.*

References

1. Butov Yu.S., Konokova E.P. Kozhnyy zud [Skin itch]. *Lechashchiy vrach*. 2003; 4: 24–26 (in Russian).
2. Darier J. Osnovy dermatologii [Précis de dermatologie]. Gosudarstvennoe izdatel'stvo «Moskva-Leningrad»; 1930. 655 (in Russian).
3. Kalamkaryan A.A. Ushakov I.V. Dinamika stepeni oshchushcheniya zuda i vyrazhennosti neproizvol'nogo myshechnogo tonusa u bol'nykh neyrodermitom [Dynamics of itching and intensity of involuntary muscle tone in patients with neurodermatitis]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1983; 10: 4–8 (in Russian).
4. Apfelbacher C., Weib M., Molin S., Bauer A., Mahler V., Schmitt J., Elsner P., Diepgen T.L., Weisshaar E. Which factors are associated with the use of systemic antihistamines in patients with chronic hand eczema? Results from the CARPE registry. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016; 30 (1): 50–56.

5. Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. 2010; 65 (7): 805–821.
6. Potenzieri C., Undem B.J. Basic Mechanisms of Itch. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012; 42 (1): 8–19.
7. Scott Moses. Pruritus. *American Family Physician Journal*. 2003; 68 (6): 1135–1142.
8. Kamaev A.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A. Zud pri atopicheskom dermatite u detey: izvestnye mekhanizmy i vozmozhnosti ego dolgosrochnogo kontrolya [Itching in children with atopic dermatitis: certain mechanisms and possibility of its long-term monitoring]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 3: 142–146 (in Russian).
9. Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A., Fartasch M., Heyer G., Skov P.S., Luger T.A., Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23 (15): 6176–6180.
10. Costa R., Marotta D.M., Manjavachi M.N., Fernandes E.S., Lima-Garcia J.F., Paszcuk A.F., Quintao N.L., Juliano L., Brain S.D., Calixto J.B. Evidence for the role of neurogenic inflammation components in trypsin-elicited scratching behaviour in mice. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 154: 1094–1103.
11. Ushakov I.V., Angelova V.S. Sravnitel'naya otsenka elektrofiziologicheskikh pokazateley funktsional'nogo sostoyaniya nervnoy sistemy pri vnutrikozhnom vvedenii gistamina i serotonina [Comparative evaluation of electrophysiological indices of the nervous system functional state in intradermal administration of histamine and serotonin]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1984; 1: 22–25 (in Russian).
12. Toropina G.G., Yudina M.M., L'vov A.N., Ivanov O.L. Neyrofiziologicheskie mekhanizmy zuda pri atopicheskom dermatite: issledovanie dlinnolatentnykh vyzvannykh potentsialov na termicheskuyu stimulyatsiyu tonkikh volokon [Neurophysiological mechanisms of itch in atopic dermatitis: study of long latency evoked potentials on thermal stimulation of thine fibers]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008; 4: 18–21 (in Russian).
13. Schmelz M. Itch mediators and mechanisms. *Journal of Dermatological Science*. 2002; 28 (2): 91–96.
14. Ayushin N.B. Taurin: farmatsevticheskie svoystva i perspektivy polucheniya iz morskikh organizmov [Pharmacologic properties of taurine and possibility of its extraction from marine organisms]. *Izvestiya Tikhookeanskogo nauchno-issledovatel'skogo rybokhozyaystvennogo tsentra.* 2001; 129: 129–145 (in Russian).
15. Sheybak V.M. Nekotorye itogi izucheniya biologicheskoy aktivnosti kompozitsii «Tautsink» [Clinical trial results of «Tauzinc» biological activity]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2007; 1 (17): 110–112 (in Russian).
16. Kubanova A.A. *Dermatovenerologiya* [Dermatovenerology]. 2010. Moscow: DEKS-Press; 2010. 273 (in Russian).
17. Cherill R., Graeber M., Hanifin J. Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 1998; 11 (suppl. 2): 48.
18. Nikolaev S.G. *Praktikum po klinicheskoy elektromiografii* [Laboratory manual on clinical electromyography]. Ivanovo; 2003. 27 (in Russian).

УДК 611.9:616.37-002.4-089.48

ПРИКЛАДНОЙ АСПЕКТ АНАТОМИИ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ РАЦИОНАЛЬНЫХ ДОСТУПОВ К РЕГИОНУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.И. Васильева, В.Х. Габитов

Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан

e-mail: v-gabitov@mail.ru

Цель. Дать топографо-анатомическое обоснование возможности эндоэкологической санации поджелудочной железы при воспалении.
Материалы и методы. В работе оценены количественные результаты исследования 82 органокомплексов региона поджелудочной железы, обработанных методом глубокого бальзамирования.
Результаты. Пластинационные методы обработки кадаверного материала позволяют расширить возможности исследования топографической анатомии органов и тканей, а наличие клетчаточного пространства, окружающего поджелудочную железу, минимальная толщина которого на всем ее протяжении составляет не менее 5 мм, создает анатомически обоснованные возможности разработки экстраперитонеальных оперативных доступов для дренирования и санации региона при воспалении.
Заключение. На основании проведенного анатомического исследования выявлены особенности синтопии поджелудочной железы, позволяющие определить экстраперитонеальные оперативные доступы для дренирования и санации региона, что должно препятствовать развитию эрозивных кровотечений в брюшной полости.

Ключевые слова: *топография поджелудочной железы, забрюшинный способ дренирования.*

Введение. Острый панкреатит занимает третье место среди хирургических заболеваний органов брюшной полости и составляет около 12,5 % от всей острой патологии. Смертность от эрозивных кровотечений, достигающая 50 %, напрямую зависит от характера патоморфологических изменений в поджелудочной железе и окружающих органах и тканях и обусловлена в т.ч. несовершенством существующих методов оперативных доступов в лечении панкреонекрозов [1–4].

В последнее время интерес к особенностям топографии поджелудочной железы заметно возрос, что вызвано ростом количества оперативных вмешательств при заболеваниях этого органа [5, 6]. Поскольку при вмешательствах на поджелудочной железе хирург оперирует в сложных условиях доступа (глубокая рана, наличие вокруг крупных сосудов и нервов и т.д.), он должен иметь четкое представление о вариантах топографии данного органа и его взаимоотношениях с близлежащими образованиями [7, 8]. Внимание ряда авторов к вопросам хирургической анатомии поджелудочной железы связано с развитием в последнее время полимерных технологий, в частности пластинационных методов исследования анатомического материала [9–11]. Все исследователи, отмечая, что при остром панкреатите отек развивается не только в самой железе, но и в забрюшинном пространстве, забывают о роли интерстиция [12–14] в патогенезе данного заболевания, а также клетчаточного пространства поджелудочной железы, которое топографически находится в непосредственной близости и обеспечивает эндоэкологию региона. Все это диктует необходимость изучения возможности использования полимерно-пластинационных методов обработки анатомического материала в исследовании топографической и хирургической анатомии поджелудочной железы.

Цель исследования. Изучить возможности пластинационных методов обработки

анатомического материала в исследовании хирургической анатомии поджелудочной железы и определить возможности разработки новых методов дренирования для эндоэкологической санации при панкреонекрозе.

Материалы и методы. Для исследования топографической и хирургической анатомии поджелудочной железы и прилежащих органов и тканей использовали 82 невостребованных (согласно п. 52 Закона об охране здоровья населения в Кыргызской Республике) трупа людей обоего пола, умерших в возрасте 40–60 лет ненасильственной смертью, не связанной с патологией брюшной полости и забрюшинного пространства.

Обработку кадаверного материала производили по технологии, предложенной G. von Hagens [15]. За счет пластинации клеток всего тела структура его тканей и естественный поверхностный рельеф сохраняли изначальную форму и макро- и микроскопическое строение.

Пластинированные срезы изготавливали следующим образом: после предварительной заморозки при температуре -25 ^{o}C делали срезы органов толщиной 5–8 мм, которые затем обезвоживали и пропитывали пластическими массами под вакуумом.

Окружающий поджелудочную железу клетчаточный слой на всем протяжении имеет различную толщину. Для выявления возможностей использования данного слоя в качестве объекта эндоэкологической санации региона проводили морфометрию площади межфасциального клетчаточного пространства на серийных срезах пластинационных препаратов забрюшинного комплекса. При этом определяли отношение площади поперечного сечения поджелудочной железы на каждом срезе к общей площади.

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере IBM PC/AT с использованием программы Statgraph. Применяли вариационные методы статистики Фишера–Стьюдента и непараметрические методы с определением критерия Винкельсона–Манна.

Результаты и обсуждение. Изучение органокомплексов региона свидетельствует, что поджелудочная железа топографически расположена забрюшинно в надчревной области. Поджелудочная железа – продолговатый, призматический по форме орган, который лежит почти поперек задней стенки брюшной полости, перед позвоночным столбом, позади желудка и простирается от двенадцатиперстной кишки до ворот селезенки. Это расположение обычно соответствует I и II поясничным позвонкам, и только изредка поджелудочная железа лежит несколько выше (XII грудной позвонок) или ниже (на уровне III поясничного позвонка). Длина органа составляет от 10 до 23 см, ширина – 3–9 см, толщина – 2–3 см.

В соответствии с рекомендациями А.Н. Максименкова [16] железа, ширина головки которой незначительно превышает ширину тела, имеет языкообразную форму; при значительном превышении ширины – молоткообразную форму.

Молоткообразная железа была выявлена в 42 (68 %) случаях, языкообразная – в 20 (32 %) случаях.

Связки поджелудочной железы относительно мало участвуют в фиксации органа. Они образованы из складок брюшины при переходе ее на переднюю поверхность органа из соседних областей.

Передняя поверхность поджелудочной железы покрыта брюшиной и обращена к сальниковой сумке. По нижнему краю крепится корень брыжейки поперечной ободочной кишки.

Листок брюшины, переходящий из передней поверхности поджелудочной железы на желудок, образует поджелудочно-желудочную связку, в правом свободном крае которой залегают левые желудочные сосуды и лимфатические узлы, а также сосуды главного лимфатического коллектора желудка. Фасциальные футляры головки и тела поджелудочной железы разъединены верхними брыжеечными сосудами и крючковидным отростком.

Задняя поверхность поджелудочной железы обращена к забрюшинной фасции и покрыта собственной фасцией (фасция Трейтца), которая образует влагалище для селезеночных сосудов и прочно с ними соединена. Между предпочечной фасцией и фасцией поджелудочной железы расположен слой рыхлой

клетчатки, благодаря чему тело и хвост поджелудочной железы легко отделяются от предпочечной фасции вместе с селезеночными сосудами. Эту особенность целесообразно использовать при подходе к хвосту и телу поджелудочной железы со стороны селезенки. Такой прием легко удается после рассечения диафрагмально-селезеночной связки. Кроме того, поджелудочная железа соприкасается с позвоночником. У ее верхнего края (слева) расположен левый надпочечник и проходят селезеночные сосуды, которые вблизи хвоста железы выходят из-за задневерхнего края и располагаются выше ее хвоста. Встречаются варианты с расположением селезеночных сосудов по передней поверхности поджелудочной железы вблизи ее верхнего края.

По нашим данным, отношение площади поперечного сечения клетчаточного пространства к толщине самой поджелудочной железы изменяется в зависимости от ее отделов и постепенно увеличивается топографически справа налево. Это хорошо демонстрируется как на сагиттальных, так и на горизонтальных срезах региона. Причем даже на передней поверхности поджелудочной железы толщина клетчаточного слоя составляет не менее 5 мм.

Топографо-анатомическое изучение полученного материала проводилось в трехмерной проекции с использованием цифровой фото- и видеосъемки и последующей планиметрией (табл. 1, 2).

Таблица 1

Морфометрические показатели поджелудочной железы и прилежащих тканей на горизонтальных и фронтальных срезах (M±m)

Показатель	Горизонтальный срез	Фронтальный срез
Общая площадь железы и окружающей клетчатки, мм²	7834±512	12592±993
Площадь железы, мм²	3731±209	6072±497
Отношение площади железы к общей площади, %	47,6±0,9	47,9±1,3
Площадь окружающей клетчатки, мм²	4100±317	6521±502
Отношение площадей железы и клетчатки, отн. ед.	0,91±0,05	0,93±0,07

Таблица 2

Морфометрические показатели поджелудочной железы и прилежащих тканей на сагиттальных срезах (M±m)

Показатели	Отделы поджелудочной железы		
	головка	тело	хвост
Общая площадь железы и окружающей клетчатки, мм²	1625±91	1359±73	936±41
Площадь железы, мм²	1200±83	665±47	234±19
Отношение площади железы к общей площади, %	73,8±1,5	48,9±0,5	25,6±2,2
Площадь окружающей клетчатки, мм²	420±33	692±42	698±39
Отношение площадей железы и клетчатки, отн. ед.	2,86±0,23	0,96±0,07	0,34±0,02

Планиметрия площадей поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки проводилась во фронтальной плоскости на срезах, проходящих через середину железы; в горизонтальной плоскости – на срезах, которые проходили на уровне первого поясничного позвонка; в сагиттальной плоскости – отдельно на срезах через головку, тело и хвост железы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соотношение ткани поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки во фронтальной и горизонтальной плоскостях есть величина постоянная и колеблется в пределах 47,63–47,97 %.

В сагиттальной же плоскости картина иная и напрямую зависит от топографо-анатомического уровня среза.

Так, на уровне головки железы паренхима поджелудочной железы преобладает над окружающей клетчаткой, в области тела они примерно равны, а на уровне хвоста железистая ткань не превышает 25 % общего объема.

Наличие обширного клетчаточного пространства, окружающего поджелудочную железу, минимальная толщина которого на всем ее протяжении составляет не менее 5 мм, создает топографо-анатомически обоснованные возможности разработки экстраперитонеальных оперативных доступов для дренирования и санации региона.

Следовательно, применение полимерных технологий для обработки кадаверного материала наиболее адекватно отражает топографо-анатомические возможности органов и тканей человека.

На основании проведенного анатомического исследования выявлены особенности синтопии поджелудочной железы, которые предполагают возможность разработки методов наиболее рационального подхода и дренирования клетчаточных пространств поджелудочной железы и забрюшинной области. Это позволит максимально сохранить структурную целостность поджелудочной железы и повысить эффективность хирургического лечения острых панкреатитов.

Заключение. Клетчаточное пространство, окружающее поджелудочную железу, составляет 25 % по отношению к железистой ткани, а минимальная ее толщина на всем протяжении – не менее 5 мм. Пластинационные методы обработки кадаверного материала позволили определить экстраперитонеальные оперативные доступы для дренирования и санации региона, что должно препятствовать развитию эрозивных кровотечений в брюшной полости.

Литература

1. *Акрамов Э.Х., Акылбеков И.К., Бебезов Х.С., Бородин Ю.И., Васильева О.И., Габитов В.Х., Любарский М.С., Фунлоэр И.С.* Избранные вопросы гнойной хирургии. Бишкек; Новосибирск; 2007. 644.
2. *Акрамов Э.Х., Бородин Ю.И., Васильева О.И., Габитов В.Х., Штофин С.Г.* Анатомия поджелудочной железы и хирургия панкреонекроза. Бишкек; 2009. 303.
3. *Ивачева Н.А., Ивачев А.С., Баулин Н.А.* Хирургическое лечение и реабилитация больных панкреонекрозом. Пенза: ПГУ; 2005. 212.
4. *Кубышкин В.А.* Дренирующие операции при остром панкреатите. Хирургия. 1996; 4: 24–32.
5. *Попова Е.Ю.* Прогнозирование путей распространения патологического процесса в забрюшинном пространстве у больных панкреонекрозом (эксперим.-клинич. исслед.): автореф. дис. … канд. мед. наук. М.; 2004. 19.
6. *Серегин Р.В.* Клинико-анатомическое обоснование выбора миниинвазивных доступов при хирургическом лечении больных панкреонекрозом с поражением забрюшинной жировой клетчатки: автореф. дис. … канд. мед. наук. М.; 2004. 19.
7. *Сотников А.А.* Клиническая анатомия протоков поджелудочной железы. Новосибирск; 2003. 30.
8. *Стародубцев Е.Г.* Закономерности топографии поджелудочной железы и строение ее сосудистого русла. Новосибирск; 2001. 19.
9. *Hagens G.* Anatomy art. Fascination beneath the surface. Heidelberg; 2000. 284.
10. *Габитов В.Х.* Изучение топографической анатомии на пластинационных препаратах. Матер. Всероссийской науч. конф. Пермь; 2000. 31–32.
11. *Габитов В.Х.* Перспективы реорганизации изучения предмета на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии. Теория и практика прикладных анатомических исследований в хирургии. Матер. Всероссийской науч. конф. Санкт-Петербург; 2001. 40–41.
12. *Бородин Ю.И.* Интерстициальный массоперенос и межсистемные отношения. Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: материалы научной конференции. Новосибирск; 2002. 5–9.

13. *Бородин Ю.И.* Проблемы профилактической лимфологии. Хирургия, морфология, лимфология. 2003; 1: 78–83.
14. *Левин Ю.М.* Эндоэкологическая медицина и эпицентральная терапия. М.: Изд. НМЦ клинической лимфологии и эндоэкологии МЗ России; 2000. 343.
15. *Hagens G.* Method for preserving large sections of biological tissue with polymers. U.S. Patent. 1982. (19) 4, 320, 157, Mar., 16.
16. *Максименков А.Н.* Хирургическая анатомия живота. М.; 1972. 385–421.

APPLIED ASPECT OF ANATOMY FOR REASONING OF WELL-MINDED ACCESS TO PANCREAS GLAND

O.I. Vasil'eva, V.Kh. Gabitov

Research Centre of Reconstructive and Restorative Surgery, Ministry of Health, the Kyrgyz Republic; Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

e-mail: v-gabitov@mail.ru

Objective. The work objective is to give topographic and anatomic reasoning of possibility of endoecological pancreas sanitation in inflammation.
Materials and Methods. The paper accesses quantitative results of 82 complex in pancreas processed by a deep embalming method.
Results and Discussion. Adapting plastination techniques to cadaver substance processing helps to expand the possibilities of topographic anatomy to examine tissues and organs. Cellular space that surrounds the pancreas gland with the minimum thickness equal to not less than 5 mm gives anatomic possibilities to develop extraperitonization surgical methods to pancreas drain and sanitation in inflammation.
Conclusion. On the basis of the conducted anatomic research syntopy peculiarities of the pancreas gland were found out. They helped to determine extraperitonization surgical methods to pancreas drain and sanitation. This method should prevent from erosive hemorrhage in the abdominal cavity.

Keywords: *topographical anatomy of pancreas, extraperitoneal drain method.*

References

1. Akramov E.Kh., Akylbekov I.K., Bebezov Kh.S., Borodin Yu.I., Vasil'eva O.I., Gabitov V.Kh., Lyubarskiy M.S., Funloer I.S. *Izbrannye voprosy gnoynoy khirurgii* [Alternative methods of purulent surgery]. Bishkek; Novosibirsk; 2007. 644 (in Russian).
2. Akramov E.Kh., Borodin Yu.I., Vasil'eva O.I., Gabitov V.Kh., Shtofin S.G. *Anatomiya podzheludochnoy zhelezy i khirurgiya pankreonekroza* [Anatomy of pancreas gland and surgery for acute pancreatitis]. Bishkek; 2009. 303 (in Russian).
3. Ivacheva N.A., Ivachev A.S., Baulin N.A. *Khirurgicheskoe lechenie i reabilitatsiya bol'nykh pankreonekrozom* [Surgical treatment and rehabilitation of patients with pancreatonecrosis]. Penza: Izdatel'stvo PGU; 2005. 212 (in Russian).
4. Kubyshkin V.A. Dreniruyushchie operatsii pri ostrom pankreatite [Surgical drains in acute pancreatitis]. *Khirurgiya.* 1996; 4: 24–32 (in Russian).
5. Popova E.Yu. *Prognozirovanie putey rasprostraneniya patologicheskogo protsessa v zabryushinnom prostranstve u bol'nykh pankreonekrozom (eksperimental'no-klinicheskoye issledovaniye):* avtoref. dis. … kand. med. nauk. [Prediction of pathologic process pathways retroperitoneal space in patients with pancreatitis (clinical trial): cand. med. sci. diss. abs.]. M.; 2004. 19 (in Russian).
6. Seregin R.V. *Kliniko-anatomicheskoe obosnovanie vybora miniinvazivnykh dostupov pri khirurgicheskom lechenii bol'nykh pankreonekrozom s porazheniem zabryushinnoy zhirovoy kletchatki:* avtoref. dis. … kand. med. nauk. [Clinical and anatomical reasoning for minimally invasive approaches in surgical treatment of patients with pancreatic necrosis associated with disorders of retroperitoneal fatty tissues: cand. med. sci. diss. abs.]. M.; 2004. 19 (in Russian).
7. Sotnikov A.A. *Klinicheskaya anatomiya protokov podzheludochnoy zhelezy* [Clinical anatomy of pancreatic ducts]. Novosibirsk; 2003. 30 (in Russian).

8. Starodubtsev E.G. *Zakonomernosti topografii podzheludochnoy zhelezy i stroenie ee sosudistogo rusla* [Topographic laws of the pancreas and structure of its vascular bed]. Novosibirsk; 2001. 19 (in Russian).
9. Hagens G. *Anatomy art. Fascination beneath the surface*. Heidelberg; 2000. 284.
10. Gabitov V.Kh. Izuchenie topograficheskoy anatomii na plastinatsionnykh preparatakh [Study of topographic anatomy at plastination specimen]. *Materialy Vserrossiyskoy nauchnoy konferentsii* [Proceedings of All-Russian scientific conference]. Perm'; 2000. 31–32 (in Russian).
11. Gabitov V.Kh. Perspektivy reorganizatsii izucheniya predmeta na kafedre operativnoy khirurgii i topograficheskoy anatomii [Outlook on new ways of teaching at the chair of operative surgery and topographic anatomy]. *Teoriya i praktika prikladnykh anatomicheskikh issledovaniy v khirurgii: Materily Vserrossiyskoy nauchnoy konferentsii* [Theory and practice of applied anatomical studies in surgery: Proceedings of All-Russian scientific confrence]. St-Petersburg; 2001. 40–41 (in Russian).
12. Borodin Yu.I. Interstitsial'nyy massoperenos i mezhsistemnye otnosheniya [Interstitial mass transfer and intersystem relations]. *Materialy nauchnoy konferentsii: Problemy eksperimental'noy, klinicheskoy i profilakticheskoy limfologii* [Proceedings of scientific conference: Problems of experimental, clinical, and preventive lymphology]. Novosibirsk; 2002. 5–9 (in Russian).
13. Borodin Yu.I. *Problemy profilakticheskoy limfologii. Khirurgiya, morfologiya, limfologiya* [Problema of preventive lymphology. Surgery, morphology, lymphology]. 2003; 1: 78–83 (in Russian).
14. Levin Yu.M. *Endoekologicheskaya meditsina i epitsentral'naya terapiya* [Endoecological medicine and epicentral therapy]. M.: Izdatel’stvo NMTs klinicheskoy limfologii i endoekologii MZ Rossii; 2000. 343 (in Russian).
15. Hagens G. Method for preserving large sections of biological tissue with polymers. U.S. Patent. 1982. (19) 4, 320, 157, Mar., 16.
16. Maksimenkov A.N. *Khirurgicheskaya anatomiya zhivota* [Surgical anatomy of the stomach]. M.; 1972. 385–421 (in Russian).

УДК 616.833.3

КАРПАЛЬНЫЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ (ОБЗОР)

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, Е.В. Гнедовская, Н.В. Белова, Д.Г. Юсупова, Н.Б. Вуйцик, Д.Ю. Лагода

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

e-mail: belovanv22@yandex.ru

Карпальный туннельный синдром (КТС) – одна из самых частых мононевропатий компрессионного генеза. Заболевание широко распространено среди работающего населения России и мира и обладает характерной клинической картиной. В настоящее время разработаны эффективные международные алгоритмы диагностики и лечения, однако осведомленность врачей и пациентов о начальных проявлениях КТС остаётся низкой. Частота ошибочных диагнозов, сложности при проведении дифференциальной диагностики обусловливают несвоевременное начало специфической терапии, что в свою очередь приводит к ранней инвалидизации трудового населения, уменьшает эффективность последующей терапии. В данной статье подробно изложен золотой стандарт диагностики заболевания: описаны особенности электронейромиографического исследования, проанализированы результаты, даны рекомендации по их интерпретации.

Также проанализирована актуальность выполнения ультразвукового исследования (УЗИ) срединных нервов при карпальном туннельном синдроме как метода, позволяющего визуализировать нерв, окружающие структуры и выявить причины компрессии. Следует заметить, что метод не только обладает диагностической ценностью, но и применяется с целью навигации при оперативном лечении и мониторинге эффективности проведенного лечения в послеоперационном периоде.

В статье описаны разные виды реабилитационных мероприятий и обосновано их применение в раннем послеоперационном периоде после выполнения декомпрессии срединного нерва, проанализирована результативность физиотерапевтического лечения во время консервативной терапии КТС. Тщательное ознакомление с современными тенденциями клинической и инструментальной диагностики заболевания поможет разработать эффективный алгоритм лечения и реабилитации, а также реализовать методику персонифицированного подхода к каждому отдельному пациенту.

Ключевые слова: *карпальный туннельный синдром, компрессионные мононевропатии, электронейромиография, УЗИ нерва, прогностические критерии, реабилитация.*

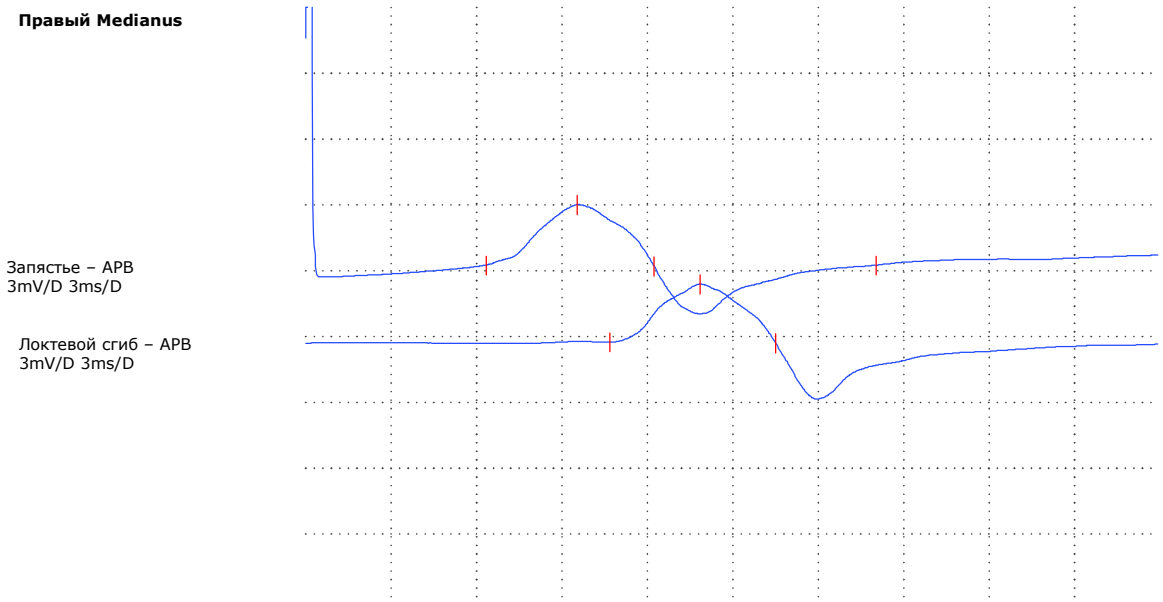
Карпальный туннельный синдром (КТС) является одной из самых распространенных компрессионных невропатий в мире – 150 случаев на 100 000 населения. Социальная значимость заболевания достаточно высока, так как при отсутствии адекватного лечения заболевание приводит к стойкой инвалидизации, в т.ч. лиц трудоспособного возраста. Наиболее подвержены данному заболеванию женщины (особенно во время беременности и в период менопаузы), люди пожилого возраста [1], лица, страдающие эндокринными (гипотиреоз, сахарный диабет) и ревматологическими заболеваниями [2]. Также развитие КТС ассоциируется с работой за компьютером [3] или иным трудом, связанным с монотонными сгибательно-разгибательными движениями в кисти [4], работой в условиях низких температур [5].

Клиническая картина КТС представлена снижением чувствительности, онемением и парестезиями в зоне иннервации срединного нерва на кисти, слабостью I–III пальцев кисти и атрофией тенара, а также вегетативными нарушениями в виде нейропатической боли, отека пальцев и кисти, трофических изменений кожи, ногтей, синдрома Рейно [6]. Чувствительные и двигательные нарушения уси-

ливаются ночью, снижая качество сна, или сразу после пробуждения. В дальнейшем симптомы становятся постоянными, что значительно ограничивает повседневную активность пациента и может приводить к снижению трудоспособности.

Довольно часто пациенты обращаются за помощью к специалисту уже со стойкими чувствительными и двигательными нарушениями в т.ч. и потому, что им изначально был выставлен неверный диагноз и назначена априори неэффективная терапия [7]. КТС следует дифференцировать с радикулопатиями, миелопатиями С5–С8, синдромом лестничной мышцы, болезнью мотонейрона, мононевропатиями (кубитальным туннельным синдромом, пронаторным синдромом), генерализованными невропатиями, сирингомиелией, лигаментитами, тенденитами, артритами, болезнью Рейно. Необходимо помнить, что КТС – это прежде всего клинический диагноз [8], а различные методы обследования являются лишь дополнительными или подтверждающими.

Золотым стандартом инструментальной диагностики КТС является электронейромиография (ЭНМГ) [9]. При подозрении на КТС необходимо оценить проводящую функцию срединных нервов на обеих руках. На начальных этапах заболевания будут выявляться признаки демиелинизирующего поражения чувствительных, а затем и двигательных волокон (увеличение дистальной латентности сенсорных и моторных ответов и снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным волокнам на кисти) с последующим вторичным аксональным повреждением нерва (снижение амплитуды моторных и сенсорных ответов (рис. 1)).



Правый MedianusMotor			
	Lat	Amp	CV
	ms	mV	m/s
Запястье – APB	6,34	2,8	
Локтевой сгиб – Запястье	10,7	2,6	57,3

Рис. 1. М-ответ срединного нерва при карпальном туннельном синдроме. Увеличенная дистальная латентность на запястье (норма до 4,0 мс), сниженная амплитуда М-ответа (норма ≥4,5 мВ), нормальная СРВ на предплечье (норма >50 м/с)

ЭНМГ помогает объективно определить степень повреждения нерва. Можно использовать различные классификации выраженности нарушения проводящей функции, например Seddon & Sunderland (1951): стадии I–V, Canterbury (1992): степени 0–6, Padua (1997): степени 0–5. Использование шкал помогает наиболее точно оценить состояние пациента и определить прогноз оперативного лечения. Необходимо отметить, что данные классификации объединяют в себе электрофизиологические и морфологические признаки деградации нерва и, следовательно, являются отражением патогенеза заболевания. Ясно, что чем лучше показатели ЭНМГ, тем лучше прогноз оперативного лечения у данного пациента.

Существует несколько дополнительных инструментальных методов диагностики КТС. Одним из таких методов, позволяющих визуализировать нерв, окружающие структуры и выявить причины компрессии, является УЗИ [10]. Метод не только обладает диагностической ценностью (рис. 2), но и может применяться с целью навигации при оперативном лечении и мониторинга в послеоперационном периоде [11].

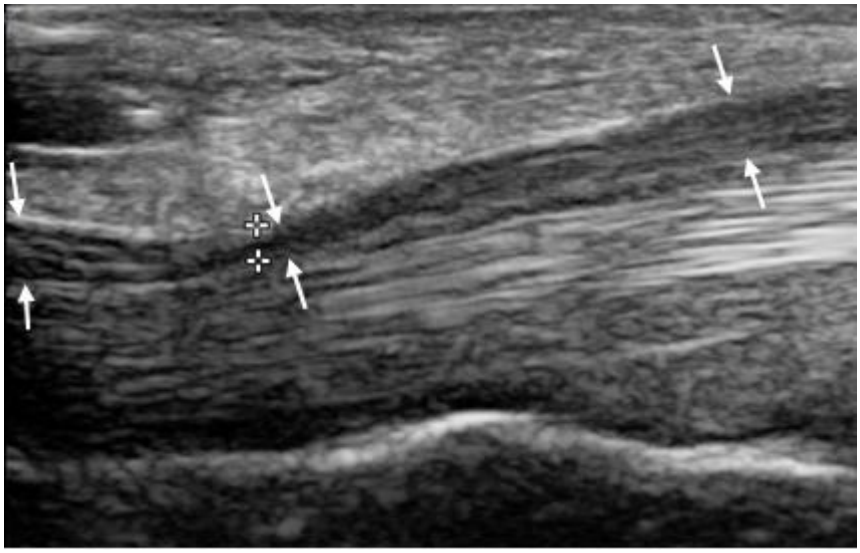


Рис. 2. УЗ-картина при карпальном туннельном синдроме.
Срединный нерв при продольном сканировании со сниженной высотой в дистальном сегменте канала («симптом песочных часов») и отечно-воспалительными изменениями проксимальнее сдавления.
Стрелками обозначены границы, а маркерами − место сужения нерва

Благодаря таким доступным и информативным методам исследования можно выставить верный диагноз и назначить своевременное и адекватное лечение. Консервативная терапия КТС на ранних этапах (первые 6 мес. заболевания) достаточно эффективна. Она может включать в себя курс лечебных блокад с глюкокортикостероидами в карпальный канал, различные виды физиотерапии, ЛФК, ношение ортеза. Однако единственным доказанным видом консервативной терапии КТС являются лечебные блокады. По рекомендации Американской ассоциации ортопедических хирургов (AAOS, 2008) [12] они проводятся в период от 2 до 7 нед. от начала заболевания. Определить точное число необходимых инъекций и сроки их проведения не представляется возможным, так как все зависит от длительности эффекта выполненной процедуры у каждого конкретного пациента [13]. В связи с риском развития спаечного процесса в канале многие специалисты проводят не более 3 блокад с интервалом 3–5 дней. При отсутствии положительной динамики по клиническим и инструментальным данным рекомендуется оперативное лечение – уровень доказательности A, I (AAOS, 2008) [12].

Декомпрессия срединного нерва на уровне карпального канала является одной из самых частых операций в США (350 000 процедур в год) [1]. В Великобритании проведен

опрос 6000 пациентов с КТС, которым была выполнена декомпрессия срединного нерва на уровне запястья. У половины пациентов после операции полностью регрессировали все жалобы, 75 % пациентов довольны результатами. У 87 % больных состояние в той или иной степени улучшилось [14]. Таким образом, эффективность данного вида лечения довольно высока. Неудовлетворительные результаты оперативного лечения могут быть связаны с выраженным повреждением нерва (чаще у людей старше 65 лет) [1], неполным рассечением карпальной связки, инфекционным осложнением, развитием спаечного процесса, интраоперационной травмой нервов и т.д. Чрезвычайно важно понимать, насколько может быть эффективным хирургическое лечение КТС в каждом конкретном случае, обсуждать этот вопрос с пациентом. Иногда довольно сложно определить прогноз даже при наличии полного спектра обследований, например, описаны несколько случаев заболевания у пожилых пациентов с грубыми нарушениями функции нерва, которые были успешно прооперированы и довольны результатами [15–19]. Для того чтобы повысить качество прогноза, необходимо выделить четкие унифицированные клинические, инструментальные, лабораторные прогностические критерии эффективности лечения, которые помогут осуществить персонифицированный подход к каждому отдельному пациенту.

Немаловажным аспектом эффективного лечения КТС является реабилитация в послеоперационном периоде. На сегодняшний день среди специалистов, занимающихся туннельными невропатиями, нет консенсуса в отношении сроков и объема реабилитационных мероприятий, а также пока еще не разработан четкий алгоритм выбора эффективной реабилитационной программы для той или иной группы пациентов с КТС. Под реабилитацией необходимо понимать перевязки, двигательный режим, нагрузку на кисть в раннем и позднем постоперационном периоде, ношение ортеза, физические методы воздействия: магнитотерапию, электростимуляцию, лазеротерапию, элекрофорез с лекарственными препаратами, консервативную терапию, акупунктуру, озонотерапию, тейпирование и т.д. По последним данным литературы, ни один из вышеперечисленных методов в отдельности не показал свое преимущество, более того, некоторые из них не рекомендованы к применению [4]. Результаты Европейского исследования HANDGUIDE, которое проводилось 35 экспертами по лечению и реабилитации пациентов с КТС на основе анализа систематических обзоров, показали, что выбор программы реабилитации для каждого конкретного пациента в первую очередь должен определяться с учетом его жалоб, тяжести КТС, общесоматического статуса, длительности заболевания, психологического, социального и материального статуса [20]. В консенсусе указаны основные методы восстановительной терапии в постоперационном периоде (следующие 15 дней после операции): возвышенное положение руки и ее покой, постепенные движения пальцами без дискомфорта или боли, перевязки, противоотечная терапия, ограничение нагрузки на пальцы и кисть. Возможно ношение ортеза и ЛФК (упражнения на растяжение сухожилий и нерва). Дополнительные методы реабилитации назначаются врачом по согласованию с пациентом [4, 20].

Таким образом, КТС является значимой проблемой как причина инвалидизации трудоспособного населения. Несмотря на простоту и доступность диагностики данного состояния, часто встречаются диагностические ошибки, а также неверный выбор тактики лечения, что разочаровывает пациентов и приводит к значительному снижению качества жизни. В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования в этой области, не хватает данных для создания унифицированных прогностических критериев эффективности оперативного лечения КТС, а также разработки оптимальной программы реабилитации той или иной группы пациентов в постоперационном периоде.

Литература

1. *John H.J. English, David P. Gwynne-Jones*. Incidence of Carpal Tunnel Syndrome Requiring Surgical Decompression: A 10,5-Year Review of 2,309 Patients. J. Hand Surg. Am. 2015; 40 (12): 2427–2434.
2. *Филатова Е.С.* Синдром карпального канала при ревматических заболеваниях. Нервно-мышечные болезни. 2014; 2: 27–31.
3. *Mattioli S., Violante F.S., Bonfiglioli R.* Upper-extremity and neck disorders associated with keyboard and mouse use. Handbook of Clinical Neurology. 2015; 131: 427–433.
4. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. National Guidelines Clearinghouse. Occupational medicine practice guidelines. Evaluation and management of common health problems and functional recovery in workers. 3rd ed. Elk Grove Village (IL): American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM); 2011. URL: http://www.guideline.gov.
5. *Poulsen T.R., Burr H., Hansen H.L., Jepsen J.R.* Health of Danish sea farers and fishermen 1970–2010: what have register-based studies found? Scand. J. Public Health. 2014; 42 (6): 534–545.
6. *Verghese J., Galanopoulou A.S., Herskovitz S.* Autonomic dysfunction in idiopathic carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2000; 23 (8): 1209–1213.
7. *Witt J.C., Stevens J.C.* Neurologic disorders masquerading as carpal tunnel syndrome: 12 cases of failed carpal tunnel release. Mayo Clinic Proceedings. 2000; 75 (4): 409–413.
8. *Keith M.W., Masear V., Chung K.* Diagnosis of carpal tunnel syndrome. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2009; 17 (6): 389–396.
9. *Somaiah Aroori, Roy A.J. Spence*. Carpal tunnel syndrome. Ulster Med. J. 2008; 77 (1): 6–17.
10. *Roll S.C., Evans K.D., Li X., Freimer M., Sommerich C.M.* Screening for Carpal Tunnel Syndrome Using Sonography. Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2011; 30 (12): 1657–1667.
11. *Tas S., Staub F., Dombert T., Marquardt G., Senft C., Seifert V., Duetzmann S.* Sonographic short-term follow-up after surgical decompression of the median nerve at the carpal tunnel: a single-center prospective observational study. Neurosurg. Focus. 2015; 39 (3): E6.
12. *Keith M.W., Masear V., Amadio P.C.* Treatment of carpal tunnel syndrome. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2009; 17 (6): 397–405.
13. *Blazar P.E., Floyd W.E. 4th, Han C.H., Rozental T.D., Earp B.E.* Prognostic Indicators for Recurrent Symptoms after a Single Corticosteroid Injection for Carpal Tunnel Syndrome. J. Bone Joint Surg. Am. 2015; 97 (19): 1563–1570.
14. *Bland J.D.* Treatment of carpal tunnel syndrome. Muscle and Nerve. 2007; 36 (2): 167–171.
15. *Capasso M., Manzoli C.* Management of extreme carpal tunnel syndrome: evidence from a long-term follow-up study. Muscle and Nerve. 2009; 40 (1): 86–93.
16. *Ebata T., Tokunaga S., Abe Y.* Postoperative Follow-Up of Extreme Carpal Tunnel Syndrome: How Long Does It Take to Recover Thumb Opposition? Level 3 Evidence. The Journal of Hand Surgery. 2014; 39 (9), supplement: e30.
17. *Gelfman R., Melton L.J. 3rd, Yawn B.P., Wollan P.C., Amadio P.C., Stevens J.C.* Long-term trends in carpal tunnel syndrome. Neurology. 2009; 72 (1): 33–41.
18. *Mondelli M., Reale F., Padua R.* Clinical and neurophysiological outcome of surgery in extreme carpal tunnel syndrome. Clin. Neurophysiol. 2001; 112 (7): 1237–1242.
19. *Nobuta S., Sato K., Komatsu T., Miyasaka Y., Hatori M.* Clinical results in severe carpal tunnel syndrome and motor nerve conduction studies. J. Orthop. Sci. 2005; 10 (1): 22–26.
20. Bionka M. Huisstede the European HANDGUIDE Group at al. Carpal Tunnel Syndrome: Hand Surgeons, Hand Therapists, and Physical Medicine and Rehabilitation Physicians Agree on a Multidisciplinary Treatment Guidelined Results From the European HANDGUIDE Study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2014; 95 (12): 2253–2263.

CARPAL TUNNEL SYNDROME: DIAGNOSIS, TREATMENT, REHABILITATION (REVIEW)

N.A. Suponeva, M.A. Piradov, E.V. Gnedovskaya, N.V. Belova, D.G. Yusupova, N.B. Vyitsik, D.Yu. Lagoda

Research Centre of Neurology, Moscow, Russia

e-mail: belovanv22@yandex.ru

Carpal tunnel syndrome (CTS) is one of the most common compression mononeuropathies. The disease is widespread among the working population in Russia and worldwide and has a distinct clinical picture. Currently, there are effective international diagnostic and treatment algorithms. However, the awareness of doctors and patients about the initial manifestations of the CTS remains low. The frequency of erroneous diagnosis and difficulties in the differential diagnosis lead to untimely beginning of a specific therapy and early disability among working population, which decreases the efficacy of subsequent treatment. This article gives a detailed description of the gold standard of disease diagnosis. It describes the peculiarities of nerve conduction studies (NCS), analyzes the results obtained, and gives the hints for interpretation.

The use of ultrasound examination, as a method which allows to visualize the nerve, surrounding structures and to identify the causes of compression is also described. It should be noted that the method has not only a diagnostic value, but is also used to navigate the surgical treatment and monitor the effectiveness of the treatment in the postoperative period. It is also very important to know about different options of rehabilitation and justify their use in the early postoperative period, analyze the effectiveness of physical therapy in the conservative treatment of CTS. A thorough acquaintance with modern trends of clinical and instrumental diagnosis of the disease will help to develop an effective algorithm for treatment and rehabilitation, as well as to implement a methodology for a personalized approach to each patient individually.

Keywords: *carpal tunnel syndrome, compressive mononeuropathy, nerve conduction studies, nerve ultrasonography, prognostic criteria, rehabilitation.*

References

1. John H.J. English, David P. Gwynne-Jones. Incidence of Carpal Tunnel Syndrome Requiring Surgical Decompression: A 10,5-Year Review of 2,309 Patients. *J. Hand Surg. Am.* 2015; 40 (12): 2427–2434.
2. Filatova E.S. Sindrom karpal'nogo kanala pri revmaticheskikh zabolevaniyakh [Carpal Tunnel Syndrome in Rheumatic Diseases]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2014; 2: 27–31 (in Russian).
3. Mattioli S., Violante F.S., Bonfiglioli R. Upper-extremity and neck disorders associated with keyboard and mouse use. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015; 131: 427–433.
4. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. *National Guidelines Clearinghouse. Occupational medicine practice guidelines. Evaluation and management of common health problems and functional recovery in workers*. 3rd ed. Elk Grove Village (IL): American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM); 2011. URL: http://www.guideline.gov.
5. Poulsen T.R., Burr H., Hansen H.L., Jepsen J.R. Health of Danish sea farers and fishermen 1970–2010: what have register-based studies found? *Scand. J. Public Health*. 2014; 42 (6): 534–545.
6. Verghese J., Galanopoulou A.S., Herskovitz S. Autonomic dysfunction in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2000; 23 (8): 1209–1213.
7. Witt J.C., Stevens J.C. Neurologic disorders masquerading as carpal tunnel syndrome: 12 cases of failed carpal tunnel release. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000; 75 (4): 409–413.
8. Keith M.W., Masear V., Chung K. Diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2009; 17 (6): 389–396.
9. Somaiah Aroori, Roy A.J. Spence. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med. J*. 2008; 77 (1): 6–17.
10. Roll S.C., Evans K.D., Li X., Freimer M., Sommerich C.M. Screening for Carpal Tunnel Syndrome Using Sonography. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2011; 30 (12): 1657–1667.

11. Tas S., Staub F., Dombert T., Marquardt G., Senft C., Seifert V., Duetzmann S. Sonographic short-term follow-up after surgical decompression of the median nerve at the carpal tunnel: a single-center prospective observational study. *Neurosurg Focus.* 2015; 39 (3): E6.
12. Keith M.W., Masear V., Amadio P.C. Treatment of carpal tunnel syndrome. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2009; 17 (6): 397–405.
13. Blazar P.E., Floyd W.E. 4th, Han C.H., Rozental T.D., Earp B.E. Prognostic Indicators for Recurrent Symptoms after a Single Corticosteroid Injection for Carpal Tunnel Syndrome. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2015; 97 (19): 1563–1570.
14. Bland J.D. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle and Nerve.* 2007; 36 (2): 167–171.
15. Capasso M., Manzoli C. Management of extreme carpal tunnel syndrome: evidence from a long-term follow-up study. *Muscle and Nerve.* 2009; 40 (1): 86–93.
16. Ebata T., Tokunaga S., Abe Y. Postoperative Follow-Up of Extreme Carpal Tunnel Syndrome: How Long Does It Take to Recover Thumb Opposition?: Level 3 Evidence. *The Journal of Hand Surgery.* 2014; 39 (9), supplement: e30.
17. Gelfman R., Melton L.J. 3rd, Yawn B.P., Wollan P.C., Amadio P.C., Stevens J.C. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2009; 72 (1): 33–41.
18. Mondelli M., Reale F., Padua R. Clinical and neurophysiological outcome of surgery in extreme carpal tunnel syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112 (7): 1237–1242.
19. Nobuta S., Sato K., Komatsu T., Miyasaka Y., Hatori M. Clinical results in severe carpal tunnel syndrome and motor nerve conduction studies. *J. Orthop. Sci*. 2005; 10 (1): 22–26.
20. Bionka M. Huisstede the European HANDGUIDE Group at al. Carpal Tunnel Syndrome: Hand Surgeons, Hand Therapists, and Physical Medicine and Rehabilitation Physicians Agree on a Multidisciplinary Treatment Guidelined Results From the European HANDGUIDE Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2014; 95 (12): 2253–2263.

УДК 616.711.8-089.8716.94

ПРЕИМУЩЕСТВА И ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КОПЧИКОВЫХ ХОДОВ

З.К. Магомедова, Е.В. Чернышова, В.С. Грошилин

ФГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: stella-star23@mail.ru

Цель работы – улучшение результатов радикального хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов и кист за счет применения нового способа оперативного лечения, выявления и профилактики основных причин рецидивов при первичных радикальных операциях по поводу эпителиальных копчиковых ходов и кист.

Материалы и методы. Разработан новый оригинальный «Способ хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов» (Федеральный патент России № 2556617), включающий нанесение двух окаймляющих волнообразных разрезов, радикальное иссечение рецидивных эпителиальных копчиковых ходов, нанесение Г-образных послабляющих разрезов вверх и вниз от точек, расположенных в начале правого окаймляющего разреза и в конце левого окаймляющего разреза соответственно, что позволяет сформировать верхний и нижний кожно-жировые лоскуты треугольной формы, которые перемещают на раневой дефект и фиксируют их узловыми швами, после чего волнообразные окаймляющие разрезы раны ушивают. Способ апробирован в практической деятельности в клинике Ростовского государственного медицинского университета, применен у 12 больных с послеоперационными рецидивами заболевания. Сроки наблюдения больных составили от 4 до 12 мес.

Результаты. Анализ результатов применения разработанного способа показал отсутствие послеоперационных рецидивов в указанные сроки.

Выводы. Разработанный «Способ хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов» позволяет повысить эффективность хирургического лечения рассматриваемой патологии, снизить количество осложнений, рецидивов заболевания за счет возможности радикального иссечения копчиковых ходов и кист, уменьшения натяжения краев раны, что препятствует прорезыванию их у дна, формированию и нагноению остаточных полостей, и добиться хорошего косметического результата за счет сохранения кровоснабжения раны и формирования эластичного рубца без деформации.

Ключевые слова: *рецидивный эпителиальный копчиковый ход, первичные свищи крестцово-копчиковой области, пластика перемещенными треугольными кожно-жировыми лоскутами, рецидив.*

Введение. Эпителиальный копчиковый ход – врожденное заболевание, обусловленное неполной редукцией атавистической мышцы бывшего хвоста и представляющее собой узкую трубку с эпителиальной выстилкой стенок, слепо оканчивающуюся в подкожной клетчатке [1]. Наружные отверстия свищевого хода служат местом его сообщения с внешней средой и являются входными воротами для инфекции. Механические травмы и закупорка первичных отверстий приводят к задержке содержимого в просвете хода и способствуют возникновению воспаления с вовлечением в патологический процесс жировой клетчатки [2]. Более 5 % людей страдают данной патологией и ее осложненным течением [2, 3]. Единственным методом радикального лечения данного заболевания является хирургический: производят иссечение копчиковых ходов и кист в пределах здоровых тканей [4]. Частота рецидивов этой патологии достигает 30 % [5]. Неоднократные вмешательства на крестцово-копчиковой области приводят к деформации тканей, рубцовым ее изменениям и, как следствие, к техническим сложностям в ушивании операционной раны [6, 7].

В последние годы осуществляется поиск новых подходов к хирургическому лечению рецидивных эпителиальных копчиковых ходов, разработка оперативных методик с учетом особенностей рецидивных свищей. Однако данные литературы свидетельствуют о недостаточной эффективности, большом количестве неудовлетворительных результатов существующих методов: достаточно часто формируются краевые некрозы кожно-жировых лоскутов, удлиняются сроки заживления раны, образуются грубые послеоперационные рубцы [7, 8].

После радикального иссечения эпителиальных копчиковых ходов и кист формируется рана довольно больших размеров. Важным составляющим успеха хирургического лечения эпителиальных копчиковых ходов является адекватный выбор способа завершения операции. Среди существующих методик уместно выделить марсупилизацию (подшивание краев раны к ее дну), методики с открытым ведением раны, противопоставляемые ушиванию наглухо. Кроме того, отдельное направление представляют собой пластические методики закрытия операционных ран крестцово-копчиковой области [8–10]. Недостаточно разработанный алгоритм хирургической тактики приводит к бессистемному применению различных вариантов имеющихся оперативных методик, показания к которым требуют уточнения [11, 12]. Нуждается в дальнейшей оптимизации программа лечения ран в послеоперационном периоде. Остается высоким процент послеоперационных осложнений и рецидивов. Поэтому дальнейшая разработка, совершенствование методов диагностики и повышение эффективности лечения изучаемой патологии являются актуальными.

Неудовлетворенность существующими способами хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов требует разработки новых, высокоэффективных способов лечения с учетом особенностей патологического процесса и причин рецидивов.

Цель исследования. Улучшение результатов радикального хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов и кист за счет применения нового способа оперативного лечения, выявления и профилактики основных причин рецидивов при первичных радикальных операциях по поводу эпителиальных копчиковых ходов и кист.

Материалы и методы. Проведен комплексный ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 20 пациентов с эпителиальными копчиковыми ходами, у которых был выявлен рецидив заболевания в сроки от 1 до 12 мес. Исходя из особенностей клинического течения, примененной оперативной техники и послеоперационного периода установлены основные недостатки распространенных методик оперативного лечения эпителиальных копчиковых ходов и причины рецидивов заболевания.

Разработан новый оригинальный «Способ хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов» (Федеральный патент России № 2556617), который заключается в следующем. Выполняют два параллельных волнообразных окаймляющих разреза: правый и левый, отстоящие на 20 мм каждый от линии оси. Левый разрез начинают выполнять на 15 мм выше проксимального наружного свищевого отверстия, а заканчивают на 15 мм ниже дистального наружного свищевого отверстия. Правый разрез начинают выполнять на уровне проксимального наружного свищевого отверстия, заканчивают на уровне дистального наружного свищевого отверстия. После этого радикально иссекают эпителиальный копчиковый ход. Затем выполняют два Г-образных послабляющих разреза. Верхний послабляющий разрез начинают выполнять из точки, расположенной в начале правого окаймляющего разреза, проводят до точки, расположенной в начале левого окаймляющего разреза, продолжают далее на 20 мм, поворачивают под прямым углом вверх на 25 мм и формируют верхний кожно-жировой лоскут треугольной формы. Нижний послабляющий разрез начинают выполнять из точки, расположенной в конце левого окаймляющего разреза, проводят до точки, расположенной в конце правого окаймляющего разреза, продолжают далее на 20 мм, поворачивают под прямым углом вниз на 25 мм и формируют нижний кожно-жировой лоскут треугольной формы. После

этого закрывают раневой дефект с помощью кожно-жировой пластики, для чего сформированные верхний и нижний треугольные кожно-жировые лоскуты перемещают на раневой дефект и фиксируют узловыми швами. При этом нижний край верхнего кожно-жирового лоскута фиксируют к правому окаймляющему разрезу, верхний край – к левому окаймляющему разрезу. Нижний край нижнего кожно-жирового лоскута фиксируют к левому окаймляющему разрезу, верхний край – к правому окаймляющему разрезу, после чего волнообразные окаймляющие разрезы раны ушивают.

Технический результат заявляемого способа заключается в повышении эффективности хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов, а именно в снижении количества осложнений, рецидивов заболевания и повышении косметического эффекта операции.

Способ апробирован в практической деятельности в клинике Ростовского государственного медицинского университета, применен у 12 больных с послеоперационными рецидивами эпителиальных копчиковых ходов (из которых 3 оперированы более 2 раз). Сроки наблюдения составили от 4 до 12 мес. Пациентам в стационаре выполнялся стандартный комплекс обследований: осмотр, пальпация, пальцевое исследование прямой кишки, зондирование и прокрашивание свищевых ходов, ректороманоскопия. Обязательным компонентом обследования являлась фистулография, направленная на изучение топографии, глубины поражения, распространенности свищевых ходов. Выполнение рентгенологического исследования крестца и копчика позволяло исключить вовлечение в патологический процесс костных структур. Учитывая рецидивное течение заболевания, больным осуществлялась оценка количественного и качественного состава патогенной микрофлоры для коррекции антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

В предоперационном периоде больным проводилось купирование местных воспалительных изменений, санация операционного поля растворами антисептиков, при возможности – промывание свищевых ходов.

В послеоперационном периоде все больные получали антибактериальную, гемостатическую и противовоспалительную терапию. Также для ускорения сроков заживления раны и формирования мягкого эластичного рубца применяли среднечастотный ультразвук, КВЧ-терапию и магнитотерапию.

Результаты и обсуждение. Пациенты, оперированные по поводу послеоперационных рецидивов эпителиального копчикового хода и свищей крестцово-копчиковой области, составляют группу наиболее высокого риска как послеоперационных осложнений, так и рецидивов заболевания. Индивидуальный подход к выбору диагностического и хирургического алгоритма позволяет улучшить результаты лечения изучаемой патологии.

Полноценная диагностика дает возможность адекватно оценить распространенность воспалительного процесса, что необходимо для выбора объема радикального оперативного вмешательства.

Изучены результаты наиболее широко применяемых методик оперативного лечения копчиковых ходов и кист. Удалось выявить типовые преимущества и недостатки, приводящие к вероятному развитию рецидивов заболевания и послеоперационных осложнений. Так, метод «открытой раны» при иссечении эпителиальных копчиковых ходов используется в случаях больших кист и выраженного нагноения, сопровождается пролонгированными сроками заживления и формированием грубых рубцовых деформаций, а также возможным вторичным инфицированием раны. При подшивании краев раны к ее дну высока вероятность значительного натяжения и «вворачивания» разнонаправленных швов и их прорезывания при существующем, но меньшем риске формирования остаточных полостей под кожными лоскутами с их последующим инфицированием. Кроме того, впоследствии на коже остаются грубые деформирующие рубцы (в виде рыбного остова). Сохраняется вероятность рецидива заболевания, что связано с ограничением размеров иссекаемой кожи над разветвлениями копчикового хода. Ушивание раны продольно наглухо узловыми швами или швами по методике Донати при значительных раневых

дефектах имеет высокий риск натяжения краев раны, прорезывания швов у дна раны и, как следствие, формирования остаточных полостей с последующим инфицированием раны.

Дифференцированный подход к выбору метода оперативного вмешательства с учетом стадии заболевания, особенностей топографо-анатомического строения ягодично-крестцово-копчиковой области позволяет значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных эпителиальным копчиковым ходом.

Рецидивные свищи принципиально отличаются от первичных наличием множественных свищевых отверстий, отдаленных от средней ягодичной линии, массивной рубцовой деформацией и хроническим воспалением мягких тканей. Следовательно, тактика хирургического лечения рецидивных свищей должна отличаться от таковой при первичных свищах и учитывать недостатки предыдущих операций и причины возникновения рецидивов заболевания.

Разработанный «Способ хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов» позволяет радикально, в пределах неизмененных тканей иссекать копчиковые ходы и кисты за счет широких окаймляющих волнообразных разрезов, что является принципиально важным при разветвленных рецидивных свищах. Выполнение послабляющих разрезов и формирование несвободных кожно-жировых лоскутов с последующим их перемещением на рану и послойным ушиванием волнообразных краев позволяют полностью закрыть раневой дефект без натяжения краев раны, избегая тем самым прорезывания их у дна, формирования остаточных полостей с их дальнейшим нагноением. Также предлагаемые волнообразные разрезы способствуют сохранению оптимального кровоснабжения краев раны, уменьшая образование грубого рубца и деформацию раны, что указывает на хороший косметический эффект описанного способа.

Анализ результатов применения разработанного способа показал отсутствие послеоперационных рецидивов в указанные сроки. В одном наблюдении возникло нагноение раны, которое потребовало снятия 2–3 швов, рана зажила вторичным натяжением без рецидива заболевания. У данного пациента отмечалось повышение температуры до субфебрильных значений. По результатам анализов крови – умеренный лейкоцитоз ($9{,}9\times10^9$/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – 12 %). В послеоперационном периоде у пациента однократно диагностированы проявления пиодермии ягодичной области, купированные консервативно, при этом нагноения раны и влияния на течение заживления не отмечено.

Для профилактики гнойно-септических осложнений больным проводилась антибактериальная терапия, длительность которой составила от 5 до 8 дней. Купирование послеоперационного умеренно выраженного болевого синдрома осуществлялось ненаркотическими анальгетиками в течение 3–6 дней. При стандартном течении послеоперационного периода у пациентов значимых воспалительных реакций не отмечалось (лейкоцитоз не превышал $9{,}3\times10^9$/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево был минимален: палочкоядерные нейтрофилы – не более 9 %, лимфопении не было). Сроки заживления послеоперационной раны у больных не превышали 15 дней, средний койко-день составил 9,9 сут.

Таким образом, применение разработанной методики хирургического лечения копчиковых ходов позволяет сократить сроки заживления раны, уменьшив тем самым период госпитализации больного, повысить эффективность хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов, снизив количество осложнений, и добиться хорошего косметического результата.

Клинический пример: больной К., 27 лет, поступил в хирургическое отделение клиники Ростовского государственного медицинского университета с диагнозом «рецидивный эпителиальный копчиковый ход». Из анамнеза известно, что за 3 мес. до поступления в клинику больному К. по месту жительства было выполнено вскрытие и дренирование нагноившегося эпителиального копчикового хода. Спустя 4 мес. после оперативного вмешательства у пациента в крестцово-копчиковой области появились 3 наружных

свищевых отверстия, отдаленных от средней межъягодичной линии на 3–4 см, с умеренным гнойным отделяемым.

Больному К. выполнен комплекс стандартных обследований (осмотр, пальпация, пальцевое исследование прямой кишки, зондирование и прокрашивание свищевых ходов, ректороманоскопия, фистулография, рентгенологическое исследование крестца и копчика), а также определение состава микрофлоры отделяемого свища для коррекции антибактериальной терапии в послеоперационном периоде. В предоперационном периоде проведена санация свищевых ходов растворами антисептиков. Пациенту было выполнено хирургическое лечение рецидивных эпителиальных копчиковых ходов согласно разработанному способу.

В операционной в положении больного по Депажу под спинномозговой анестезией предварительно нанесли линию оси двух окаймляющих разрезов, для чего последовательно раствором бриллиантовой зелени сверху вниз соединили волнистой линией центры наружных свищевых отверстий. Затем в каждое наружное свищевое отверстие ввели раствор бриллиантовой зелени для прокрашивания эпителиальных копчиковых ходов. После этого скальпелем выполнили два параллельных волнообразных окаймляющих разреза: правый и левый, отстоящие на 20 мм каждый от линии оси. При этом левый разрез начали выполнять на 15 мм выше проксимального наружного свищевого отверстия, а закончили на 15 мм ниже дистального наружного свищевого отверстия, правый разрез начали выполнять на уровне проксимального наружного свищевого отверстия, а закончили на уровне дистального наружного свищевого отверстия. Затем радикально иссекли копчиковый ход в пределах зоны прокрашивания тканей раствором бриллиантовой зелени. Скальпелем выполнили два Г-образных послабляющих разреза. Верхний послабляющий разрез начали выполнять из точки, расположенной в начале правого окаймляющего разреза, провели до точки, расположенной в начале левого окаймляющего разреза, продолжили далее на 20 мм, повернули под прямым углом вверх на 25 мм и сформировали верхний кожно-жировой лоскут треугольной формы. Нижний послабляющий разрез начали выполнять из точки, расположенной в конце левого окаймляющего разреза, провели до точки, расположенной в конце правого окаймляющего разреза, продолжили далее на 20 мм, повернули под прямым углом вниз на 25 мм и сформировали нижний кожно-жировой лоскут треугольной формы. После этого закрыли раневой дефект с помощью кожно-жировой пластики, для чего сформированные верхний и нижний треугольные кожно-жировые лоскуты переместили на раневой дефект и зафиксировали их узловыми швами. Нижний край верхнего кожно-жирового лоскута зафиксировали к правому окаймляющему разрезу, а его верхний край – к левому окаймляющему разрезу, нижний край нижнего кожно-жирового лоскута зафиксировали к левому окаймляющему разрезу, а его верхний край – к правому окаймляющему разрезу. После чего волнообразные окаймляющие разрезы раны ушили путем наложения отдельных узловых швов.

Больной К. был выписан из стационара на 11-е сут после операции. В отдаленном послеоперационном периоде у больного К. не отмечено осложнений и рецидивов заболевания, косметический результат операции – удовлетворительный.

Выводы:

1. Рецидивные свищи крестцово-копчиковой области имеют значимые клинические и анатомические особенности, отличаясь глубиной расположения в подкожно-жировой клетчатке крестцово-копчиковой области, распространяясь зачастую глубже крестцово-копчиковой фасции, отдаляясь от межъягодичной линии, что требует доработки алгоритма диагностики и оперативного лечения данной патологии.

2. Хирургическая тактика при лечении первичных и рецидивных свищей принципиально различается и требует индивидуального подхода, в т.ч. при использовании пластического компонента, целесообразность которого определяется площадью распространения и, соответственно, размерами операционных ран.

3. Разработанный «Способ хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов» позволяет повысить эффективность хирургического лечения рецидивных эпителиальных копчиковых ходов, снизить количество осложнений, рецидивов заболевания за счет возможности радикального иссечения копчиковых ходов и кист, уменьшения натяжения краев раны, что препятствует прорезыванию их у дна, формированию и нагноению остаточных полостей, и добиться хорошего косметического результата за счет сохранения кровоснабжения раны и формирования эластичного рубца без деформации.

4. Уменьшение средней продолжительности госпитализации больных за счет уменьшения сроков заживления и ранней реабилитации делает предложенный способ социально значимым и экономически эффективным.

Литература

1. *Алекнеров Э.Э.* Отсроченные радикальные операции при остром нагноении эпителиального копчикового хода: дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2002. 118.
2. *Воробьёв Г.И.* Основы колопроктологии. М.; 2006. 240.
3. *Карташев А.А., Чарышкин А.Л., Евтушенко Е.Г.* Способ хирургического лечения больных эпителиальным копчиковым ходом. Хирург. 2011; 1: 3–5.
4. *Валиева Э.К.* Оптимизация хирургических методов лечения больных с нагноившимся эпителиальным копчиковым ходом: автореф. дис. … канд. мед. наук. Уфа; 2006. 28.
5. *Карташев А.А., Смолькина А.В.* Анализ послеоперационных осложнений после иссечения эпителиального копчикового хода. Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. Медицина: приложение. 2010: 757.
6. *Денисенко В.Л.* Оптимизация лечения эпителиального копчикового хода, осложненного абсцессом. Новости хирургии. 2008; 16 (1): 55–61.
7. *Коплатадзе А.М., Ким С.Д.* Сравнительная оценка различных методов хирургического лечения эпителиального копчикового хода. Колопроктология. 2009; 2: 8–12.
8. *Матвеев А.И., Матвеев И.А., Дроздецкий Н.И., Мазарак М.С.* Модифицированный способ ушивания раны межьягодичной складки после иссечения нагноившегося эпителиального копчикового хода. Медицинская наука и образование Урала. 2008; 5: 28–29.
9. *Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К.* Способ хирургического лечения эпителиального копчикового хода, осложненного множественными свищами. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007; 166, 4: 63–65.
10. *Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Файн С.Н.* Руководство по колопроктологии. М.: Медицина; 2001. 168.
11. *Помазкин В.И., Мансуров Ю.В.* Выбор операции для лечения больных с эпителиальным копчиковым ходом. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2008; 167 (1): 85–87.
12. *Akincr O.F., Coskun A., Uzunkoy A.* Simple and effective surgical treatment of pilonidal sinus: asymmetric excision and primary closure using suction drain and subcuticular skin closure. Dis. Col. Rect. 2000; 43: 701–705.

ADVANTAGES AND APPLICATION OF A NEW METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT PILONIDAL SINUS

Z.K. Magomedova, E.V. Chernyshova, V.S. Groshilin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

e-mail: stella-star23@mail.ru

Objective. The work objective is to improve the results of radical surgical treatment of recurrent pilonidal sinus and cysts by means of a new method of operative therapy, detection and prevention of the main causes of disease recurrence in primary radical surgery for pilonidal sinus and cysts.

Materials and Methods. There was developed a new original «Method of Surgical Treatment of Recurrent Pilonidal Sinus» (Russian Federal Patent № 2556617). It implies the application of two bordering undulating incisions, radical excision of recurrent pilonidal sinus, using L-shaped relief incisions above and below the points indicating the beginning of the right bordering incision and the end of the left bodering incision respectively. As a result, upper and lower triangular adipodermal flaps are formed. These flaps are located on the wound and fixed by interrupted sutures. Then the bordering undulating wound incisions are repaired. The method was tried and tested in the clinic of Rostov State Medical University.

12 patients with postoperative disease recurrence were treated using this method. The follow-up period was from 4 up to 12 months.

Results. The outcome analysis of the new method showed lack of postoperative recurrences within specified time limits.

Conclusion. The new original «Method of Surgical Treatment of Recurrent Pilonidal Sinus» improves surgical treatment efficacy of this pathology, reduces the number of complications and disease recurrences due to radical surgical removal of pilonidal sinus and cysts and decrease in the tension of wound edges. This method prevents from wound eruption at the bottom, formation and suppuration of the residual cavities. It also has a good cosmetic result by means of wound blood supply maintainance and scar formation without deformation.

Keywords: *recurrent pilonidal sinus, initial fistulas of sacrococcygeal region, plastic reconstruction by means of triangular adipodermal flaps, recurrence.*

References

1. Aleknerov E.E. *Otsrochennye radikal'nye operatsii pri ostrom nagnoenii epitelial'nogo kopchikovogo khoda*: dis. ... kand. med. nauk [Delayed radical operation in acute maturation of pilonidal sinus: cand. med. sci. diss.]. Moscow; 2002. 118 (in Russian).
2. Vorob'ev G.I. *Osnovy koloproktologii* [Basics of Coloproctology]. Moscow; 2006. 240 (in Russian).
3. Kartashev A.A., Charyshkin A.L., Evtushenko E.G. Sposob khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh epitelial'nym kopchikovym khodom [The method of surgical treatment of patients with pilonidal cyst]. *Khirurg*. 2011; 1: 3–5 (in Russian).
4. Valieva E.K. *Optimizatsiya khirurgicheskikh metodov lecheniya bol'nykh s nagnoivshimsya epitelial'nym kopchikovym khodom*: avtoref. dis. … kand. med. nauk [Optimization of surgical treatment of patients with maturation of pilonidal sinus: cand. med. sci. diss. abs.]. Ufa; 2006. 28 (in Russian).
5. Kartashev A.A., Smol'kina A.V. Analiz posleoperatsionnykh oslozhneniy posle issecheniya epitelial'nogo kopchikovogo khoda [Analysis of postoperative complications after excision of pilonidal sinus]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* Ser. 11. Meditsina: prilozhenie. 2010: 757 (in Russian).
6. Denisenko V.L. Optimizatsiya lecheniya epitelial'nogo kopchikovogo khoda, oslozhnennogo abstsessom [Optimization of treatment of epithelial coccygeal, complicated by abscess]. *Novosti khirurgii*. 2008; 16 (1): 55–61 (in Russian).
7. Koplatadze A.M., Kim S.D. Sravnitel'naya otsenka razlichnykh metodov khirurgicheskogo lecheniya epitelial'nogo kopchikovogo khoda [Comparative analysis of different methods of surgical teatment of epithelial coccygeal]. *Koloproktologiya*. 2009; 2: 8–12 (in Russian).
8. Matveev A.I., Matveev I.A., Drozdetskiy N.I., Mazarak M.S. Modifitsirovannyy sposob ushivaniya rany mezh'yagodichnoy skladki posle issecheniya nagnoivshegosya epitelial'nogo kopchikovogo khoda [Modified method of intergluteral fold wound sealing after excision of maturated epithelial coccygeal]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2008; 5: 28–29 (in Russian).
9. Lavreshin P.M., Gobedzhishvili V.K. Sposob khirurgicheskogo lecheniya epitelial'nogo kopchikovogo khoda, oslozhnennogo mnozhestvennymi svishchami [Method of surgical treatment of the epithelial coccygeal track complicated by numerous fistulas]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2007; 166 (4): 63–65 (in Russian).
10. Rivkin V.L., Bronshteyn A.C., Fayn S.N. *Rukovodstvo po koloproktologii* [Coloproctology manual]. Moscow: Meditsina; 2001. 168 (in Russian).
11. Pomazkin V.I., Mansurov Yu.V. Vybor operatsii dlya lecheniya bol'nykh s epitelial'nym kopchikovym khodom [Choice of operation for treatment of patients with pilonidal sinus]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2008; 167, 1: 85–87 (in Russian).

12. Akincr O.F., Coskun A., Uzunkoy A. Simple and effective surgical treatment of pilonidal sinus: asymmetric excision and primary closure using suction drain and subcuticular skin closure. *Dis. Col. Rect*. 2000; 43: 701–705.

УДК 616-006.66

СТРУКТУРА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.А. Дергунова[1,2], В.В. Родионов[1], В.В. Кометова[2], М.Г. Шарафутдинов[1]

[1]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;
[2]ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия

e-mail: dergunova.yu@mail.ru

Цель работы – провести анализ результатов лечения и дать оценку структуры метастазирования у больных HER2-позитивным раком молочной железы.
Материалы и методы. В исследование включены 254 женщины с HER2-позитивным раком молочной железы, получившие комплексное лечение в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска. Для проведения сравнительного анализа больные были разделены на две группы: получавшие и не получавшие таргетную терапию в адъювантном режиме. В каждой группе проанализирована структура метастазирования и дана оценка общей и безрецидивной выживаемости пациенток.
Результаты. В группе пациенток, получивших таргетную терапию трастузумабом, частота возникновения локорегионарного рецидива была значительно выше и составляла 11,33 % (17 случаев) по сравнению с 2,88 % (3 случая), зарегистрированными в группе пациенток, не получивших таргетную терапию. Наряду с этим количество висцеральных метастазов в первой группе оказалось ниже, чем во второй (10,67 против 14,43 %). Это свидетельствует о том, что использование трастузумаба в адъювантном режиме позволяет снизить количество висцеральных метастазов, являющихся основной причиной смертности данной категории пациенток.
Выводы. Применение таргетной терапии трастузумабом улучшает общую выживаемость, но не влияет на безрецидивную выживаемость больных HER2-позитивным раком молочной железы.

Ключевые слова: *рак молочной железы, гиперэкспрессия HER2, таргетная терапия, трастузумаб.*

Введение. Онкоген HER2 (ERBB2/NEU) был идентифицирован в середине 1980-х гг. как гомолог рецептора эпидермального фактора роста (Human Epidermal growth factor Receptor 2 – HER2). Данный ген кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая отличается исключительно сильной активностью и способностью образовывать гетеродимеры с другими белками семейства HER (EGFR/HER1, HER2, HER4). В настоящее время считается, что от 20 до 25 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ) сопряжены с амплификацией гена HER2 или гиперэкспрессией протеина HER2 [1, 2]. Доказанным является тот факт, что гиперэкспрессия онкобелка HER2 в опухолевой ткани – это фактор неблагоприятного клинического прогноза, что нередко свидетельствует о резистентности к гормоно-, химио- и лучевой терапии, высоком риске диссеминации опухолевого процесса, ожидаемом укорочении безрецидивного периода, а также снижении продолжительности жизни пациентов [3].

Сказанное дает основание рассматривать HER2 не только как звено патогенеза РМЖ, но и как важную мишень для противоопухолевой терапии. В результате был синтезирован препарат трастузумаб, являющийся рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, избирательно блокирующим функцию HER2. С тех пор прошло более 15 лет, и за этот период накоплено большое количество данных об успешности применения трастузумаба в клинической практике. По данным крупных международных исследований, таких как NSABP B – 31, HERA, BCIRG 006, применение трастузумаба и цитостатиков в адъювантном режиме

улучшает выживаемость без прогрессирования на 33–52 %, а общую выживаемость – на 34–51 % [4, 5]; неоадъювантная терапия трастузумабом увеличивает общую выживаемость и снижает риск рецидива на 33 % [6]; лечебная терапия увеличивает время до прогрессирования на 42 % и общую выживаемость на 20 % [7]. Однако за последние годы в литературе появляется все больше данных о том, что около половины больных HER2-позитивным РМЖ не отвечает на таргетную терапию трастузумабом, заболевание прогрессирует в период или после проведенного лечения [8, 9].

Цель исследования. Анализ результатов лечения с оценкой структуры метастазирования больных HER2-позитивным РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 254 пациентки, находившиеся на лечении в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска с 2008 по 2013 г. Исследуемую группу составили женщины с морфологически верифицированным раком молочной железы. Для проведения анализа нами выбрана когорта больных с HER2-позитивным статусом опухоли. Позитивным статусом было принято считать результат мембранного окрашивания опухолевых клеток в образцах ткани, оцененный в «3+» при проведении иммуногистохимической диагностики, или наличие амплификации гена при применении методики флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Пациентки, у которых экспрессия HER2 была оценена как сомнительная (2+) и которым не проводилось FISH-исследование, из группы были исключены.

Учитывая, что одной из целей данного исследования стало определение вероятности развития локорегионарного рецидива у пациенток после проведенного оперативного вмешательства на молочной железе и области регионарного лимфооттока, из общего количества пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы были отобраны только те, которым проведено радикальное хирургическое лечение.

В исследуемую группу вошли женщины в возрасте от 25 до 86 лет (56,85±8,34). Большая часть пациенток имела IIA (28,35 %) и IIB (20,08 %) клинические стадии. При гистологическом исследовании операционного материала у всех больных был верифицирован инфильтрирующий рак с преобладанием инвазивного неспецифического протокового варианта РМЖ (33,07 %). Позитивный HER2-статус у 244 (96,06 %) женщин был выявлен иммуногистохимическим методом, у 10 (3,94 %) – с использованием методики FISH-исследования (fluorescence in situ hybri dization). Вошедшие в исследование больные были разделены на две группы: в первую группу вошло 150 (59,06 %) пациенток, которые получили лечение трастузумабом в адъювантном режиме, во вторую – 104 (40,94 %) чел., которые не получали таргетной терапии. Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Все пациентки получили комплексное лечение (табл. 2). Оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии по Маддену выполнено у 228 (89,76 %) пациенток, 26 (10,24 %) женщинам выполнены органосохраняющие операции в объеме радикальной секторальной резекции молочной железы. Большая часть женщин получила адъювантную химиотерапию, за исключением 13 (8,67 %) пациенток из группы получавших таргетную терапию и 18 (17,31 %) пациенток, не получавших трастузумаб по причине наличия выраженной сопутствующей патологии. Пациентки с позитивным гормональным статусом получали лечение тамоксифеном, ингибиторами ароматазы, двум пациенткам была выполнена овариоэктомия с целью хирургической кастрации.

Таргетная терапия у 150 (59,06 %) пациенток проводилась с использованием препарата трастузумаб (F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Швейцария). Первое введение производилось в нагрузочной дозе, составляющей 8 мг/кг, последующие введения осуществлялись через каждые 3 нед. в поддерживающей дозе 6 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии в течение года.

Таблица 1

Характеристика пациенток

Характеристика	Трастузумаб «+», n=150	Трастузумаб «–», n=104	p
Средний возраст	51,59±8,58	62,11±10,34	0,037
Возрастная группа			
I группа (<40 лет)	15 (10,00 %)	5 (4,81 %)	0,016
II группа (41–60 лет)	119 (79,33 %)	35 (33,65 %)	0,747
III группа (>61 года)	16 (10,66 %)	64 (61,54 %)	0,110
Стадия заболевания			
0 стадия	0	1 (0,96 %)	
I стадия	23 (15,33 %)	27 (25,96 %)	0,683
IIA стадия	43 (28,67 %)	29 (27,88 %)	0,101
IIB стадия	33 (22,00 %)	18 (17,31 %)	0,100
IIIA стадия	9 (6,00 %)	7 (6,74 %)	0,553
III B стадия	19 (12,67 %)	8 (7,69 %)	0,043
III C стадия	22 (14,66 %)	12 (11,54 %)	0,839
IV стадия	1 (0,67 %)	2 (1,92 %)	0,479
Гистологический вариант опухоли			
Неспецифический протоковый	67 (44,67 %)	47 (45,19 %)	0,754
Дольковый	39 (26,00 %)	26 (25,00 %)	0,706
Неспецифический протоково-дольковый	26 (17,33 %)	20 (19,23 %)	0,507
Особые формы РМЖ	7 (4,67 %)	6 (5,77 %)	0,540
Не известно	11 (7,33 %)	5 (4,81 %)	0,017
Степень дифференцировки			
G1	7 (4,67 %)	6 (5,77 %)	0,787
G2	89 (59,33 %)	59 (56,73 %)	0,486
G3	30 (20,00 %)	24 (23,08 %)	0,002
Не известно	24 (16,00 %)	15 (14,42 %)	0,308
Гормональный статус			
Позитивный	68 (45,33 %)	41 (39,42 %)	0,094
Негативный	82 (54,67 %)	63 (60,58 %)	0,854

Таблица 2

Методы лечения больных

Метод лечения	Трастузумаб «+», n=150	Трастузумаб «–», n=104	p
Оперативное лечение			
Радикальная мастэктомия	131 (87,33 %)	97 (93,27 %)	0,962
Органосохраняющие операции	19 (12,67 %)	7 (6,73 %)	0,000
Адъювантная полихимиотерапия			
Антрациклинсодержащие схемы	130 (87,67 %)	79 (75,96 %)	0,698
Таксансодержащие схемы	7 (4,66 %)	2 (1,92 %)	0,000
Другие	0	5 (4,81 %)	
Не получали	13 (8,67 %)	18 (17,31 %)	0,000
Неоадъювантная полихимиотерапия			
Антрациклинсодержащие схемы	38 (25,33 %)	16 (15,39 %)	0,035
Таксансодержащие схемы	7 (4,67 %)	1 (0,96 %)	0,004
Другие	0	1 (0,96 %)	
Послеоперационная лучевая терапия			
Проведена	93 (62,00 %)	47 (45,19 %)	0,534
Не проведена	57 (38,00 %)	57 (54,81 %)	0,633
Гормональная терапия			
Тамоксифен	25 (16,67 %)	24 (23,08 %)	0,734
Ингибиторы ароматазы	31 (20,67 %)	13 (12,50 %)	0,031
Выключение функции яичников	2 (1,33 %)	0	
Не получали	92 (61,33 %)	67 (64,42 %)	0,234

Полученные нами данные обрабатывались на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2008 и Statistics for Windows 8.0 (Stat Soft Inc., USA). Достоверность результатов оценена при помощи параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических методов (критерий Манна–Уитни), а также точного теста Фишера при малых выборках. Для сравнения показателей общей и безрецидивной выживаемости в двух группах пациенток были использованы кривые Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 51 (20,08 %) пациентки. Лидирующие позиции в структуре метастазирования занимал локорегионарный рецидив, диагностированный у 20 (7,87 %) женщин. Метастазы в кости выявлены у 11 (4,33 %) больных, в печень – у 9 (3,54 %), в легкие и плевру – у 6 (2,36 %), в головной мозг – у 5 (1,97 %). Однако структура метастазирования в двух группах имела существенные различия (табл. 3). В группе пациенток, получивших таргетную терапию трастузумабом, частота

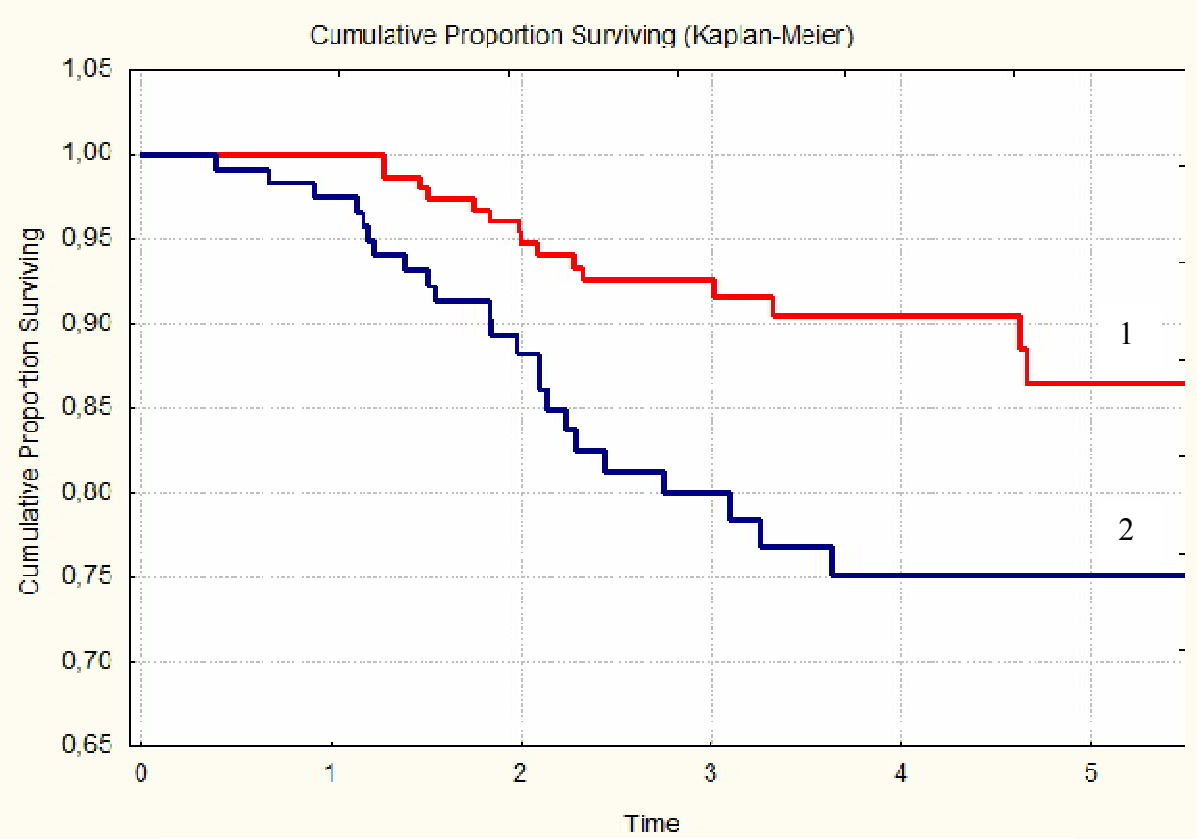
возникновения локорегионарного рецидива превалировала и составляла 11,33 % (17 случаев), в то время как в группе пациенток, не получавших трастузумаб, развитие локорегионарного рецидива наблюдалось лишь в 2,88 % (3 случая) (p=0,078). Наряду с этим количество висцеральных метастазов в первой группе оказалось ниже, чем во второй (10,67 против 14,43 %; p=0,275). Метастазы в легкие и плевру в группе пациенток, получавших трастузумаб, встречались в два раза реже (табл. 3).

Таблица 3

Структура метастазирования

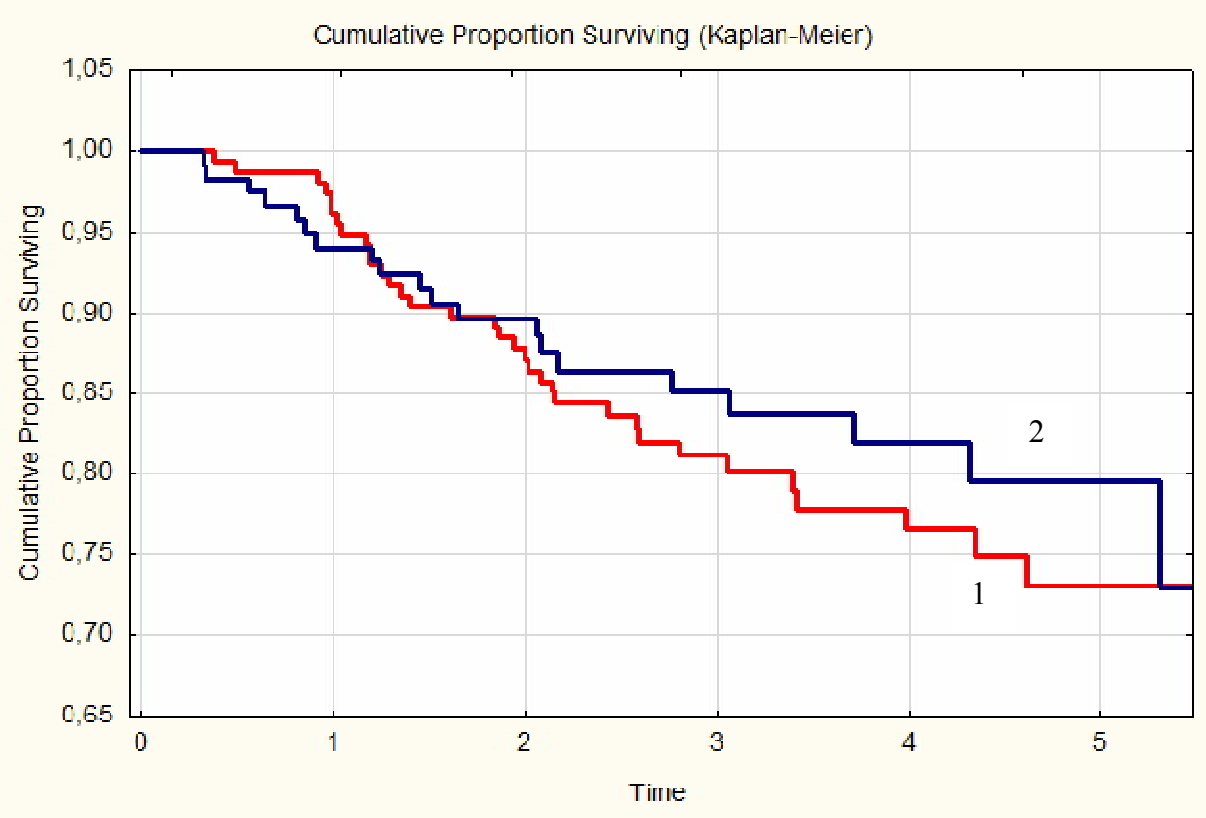
Локализация	Трастузумаб «+», n=150	Трастузумаб «–», n=104	p
Локорегионарный рецидив	17 (11,33 %)	3 (2,88 %)	0,078
Метастазы в кости	6 (4,00 %)	5 (4,81 %)	0,182
Метастазы в печень	5 (3,33 %)	4 (3,85 %)	0,220
Метастазы в легкие, плевру	2 (1,34 %)	4 (3,85 %)	0,770
Метастазы в головной мозг	3 (2,00 %)	2 (1,92 %)	0,536

Нами были построены кривые общей и безрецидивной выживаемости Каплана–Майера. График общей выживаемости наглядно демонстрирует, что применение трастузумаба в адъювантном режиме статистически достоверно улучшает общую выживаемость пациенток с HER2-позитивным РМЖ (p=0,042) (рис. 1). При этом безрецидивная выживаемость оказалась выше в группе пациенток, не получавших трастузумаб, но различия не достигали статистической значимости (p=0,06) (рис. 2).



1 – получали герцептин, 2 – не получали герцептин

Рис. 1. Кривая общей выживаемости (p=0,042)



1 – получали герцептин, 2 – не получали герцептин

Рис. 2. Кривая безрецидивной выживаемости (p=0,06)

Заключение. Применение трастузумаба в адъювантном режиме статистически достоверно улучшает общую выживаемость, но не влияет на безрецидивную выживаемость больных HER2-позитивным раком молочной железы. Использование трастузумаба позволило снизить количество висцеральных метастазов, являющихся основной причиной смертности данной категории пациенток.

Литература

1. *Sjogren S., Inganas M., Lindgren A.* Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, atone and in combination with other prognostc markers. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 462–469.
2. *Slamon D., Clark Gl.* Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987; 235: 177–182.
3. *Nicholson R., Hutcheson I., Knowlden J.* Nonendocrine pathways and endocrine resistance: observations with antiestrogens and signal transduction inhibitors in combination. Clin. Cancer. Res. 2004;
10: 346–354.
4. *Romond E., Perez E., Bryant J.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1683–1684.
5. *Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1659–1672.
6. *Petrelli F., Borgonovo K., Cabbidu M.* Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs. 2010; 22: 128–135.

7. *Slamon D.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 783–792.
8. *Vogel C., Cobleigb M., Tripadby D.* Efficacy and safety of trastusumab as single agent in first – line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 2002; 20 (3): 719–726.
9. *Montemuro F., Donadio M., Clavarezza M.* Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. Oncologist. 2006; 11 (3): 719–726.

METASTASIS PATTERNS IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER

Yu.A. Dergunova[1,2], V.V. Rodionov[1], V.V. Kometova[2], M.G. Sharafutdinov[1]

[1]*Ulyanovsk State University, Ulaynovsk, Russia;*
[2]*Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Center, Ulaynovsk, Russia*

e-mail: dergunova.yu@mail.ru

Objective. The purpose of this research is to analyze treatment outcome and evaluate metastasis patterns in patients with HER2-positive breast cancer.
Materials and Methods. The trial enrolled 254 women with HER2-positive breast cancer. All of them received integrated treatment at Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Center. To conduct comparative analysis, patients were divided into two groups: those receiving and not receiving targeted therapy in the adjuvant regimes. In each group, we analyzed metastasis patterns and assessed overall and disease-free survival in this category of patients.
Results. The analysis showed that in the group of patients who received trastuzumab targeted therapy, the incidence of loco-regional recurrence was higher and amounted to 17 cases (11,33 %) compared with 3 cases (2,88 %) observed in the group who did not receive targeted therapy. Besides, the amount of visceral metastases in the first group was lower than in the second one (10,67 vs 14,43 %). The results indicate that use of trastuzumab in the adjuvant regimes reduces the frequency of visceral metastases, which are the main mortality factors in this patient population.
Conclusions. The use of trastuzumab-based targeted therapy improves overall survival, but does not modify the disease-free survival of patients with HER2-positive breast cancer.

Keywords: *breast cancer, HER2 overexpression, targeted therapy, trastuzumab.*

References

1. Sjogren S., Inganas M., Lindgren A. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, atone and in combination with other prognostc markers. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 462–469.
2. Slamon D., Clark Gl. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235: 177–182.
3. Nicholson R., Hutcheson I., Knowlden J. Nonendocrine pathways and endocrine resistance: observations with antiestrogens and signal transduction inhibitors in combination. *Clin. Cancer. Res.* 2004; 10: 346–354.
4. Romond E., Perez E., Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1683–1684.
5. Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
6. Petrelli F., Borgonovo K., Cabbidu M. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2010; 22: 128–135.
7. Slamon D. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
8. Vogel C., Cobleigb M., Tripadby D. Efficacy and safety of trastusumab as single agent in first – line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (3): 719–726.

9. Montemuro F., Donadio M., Clavarezza M. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist.* 2006; 11 (3): 719–726.

УДК 618.56-005.1

АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Ф. Субханкулова, И.Ф. Фаткуллин

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия

e-mail: asia-sf@mail.ru

Согласно данным статистики, акушерские кровотечения занимают одно из первых мест в структуре причин материнской смертности. Ведущими причинами данного осложнения являются патология отделения плаценты в третьем периоде родов, гипотония матки, коагулопатия, травмы матки и родовых путей. Факторами риска кровотечений служат предлежание плаценты, многоплодная беременность, возраст родильницы старше 40 лет. Для снижения количества осложнений в родах Минздравом России разработаны и утверждены клинические рекомендации (прокотол) по профилактике, лечению и алгоритму ведения при акушерских кровотечениях. Профилактика послеродового кровотечения заключается в отказе от необоснованной индукции и стимуляции родовой деятельности, необоснованной амниотомии, запрещенных пособий и проведении кесарева сечения только по строгим показаниям. Рекомендуется введение ингибиторов фибринолиза и современного утеротоника (карбетоцина). Оказание помощи при акушерских кровотечениях предусматривает консервативный и хирургический этапы. На консервативном этапе предлагается введение свежезамороженной плазмы, ингибиторов фибринолиза, утеротоников, проведение адекватной инфузионно-трансфузионной терапии (растворы кристаллоидов, коллоидов и модифицированный желатин). Оперативный этап включает малоинвазивные хирургические вмешательства (управляемая баллонная тампонада матки, наложение компрессионных швов на матку) и при отсутствии эффекта – удаление матки (гистерэктомия). Четкое соблюдение приведенного алгоритма ведения родильниц при послеродовых кровотечениях поможет врачам акушерам-гинекологам сохранить женщине не только жизнь, но и репродуктивную функцию.

Ключевые слова: *акушерские кровотечения, коагулопатия, ингибиторы фибринолиза, утеротоники, малоинвазивные хирургические вмешательства, гистерэктомия, клинические рекомендации.*

Акушерские кровотечения – одно из самых опасных и жизнеугрожающих состояний в современной медицине. В структуре причин материнской смертности кровотечения занимают одно из первых мест как в мире (25 %), так и в России [1]. В Республике Татарстан в 2013 г. материнская смертность составила 10,6 на 100 000 живорожденных (6 чел.), от акушерских кровотечений погибло 2 родильницы.

Основными причинами кровотечений являются нарушения процессов отделения плаценты и выделения последа, снижение сократительной активности миометрия (гипо- и атония матки), травматические повреждения родовых путей и нарушения в системе гемокоагуляции.

Осложнения и летальность при акушерских кровотечениях связаны с нарушением этапности оказания акушерской помощи, запоздалым неадекватным гемостазом и неверной тактикой инфузионно-трансфузионной терапии. Остается высокой роль ятрогенных факторов, связанных с акушерской агрессией. Это необоснованная индукция и стимуляция родовой деятельности, амниотомия при незрелой шейке матки и, как следствие, кесарево сечение с неадекватной оценкой кровопотери, запрещенные пособия [2].

Факторами риска кровотечений являются предлежание и вращение плаценты, нарушения в системе гемостаза, длительная родостимуляция, многоплодная беременность, крупный плод, многоводие, возраст матери

старше 40 лет, более 3 родов в анамнезе, экстрагенитальные заболевания.

Актуальность проблемы обусловила разработку и внедрение в практическое акушерство в 2014 г. клинических рекомендаций (протокола) «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» [3].

Согласно данному протоколу, основные причины кровотечений определяются по правилу «4 Т»:

Т (tone) – нарушение сокращения матки (гипо- или атония);

Т (tissue) – задержка частей плаценты или сгустков крови в полости матки;

Т (trauma) – травма родовых путей, разрыв матки;

Т (trombin) – нарушения свертывающей системы крови.

Профилактика послеродового кровотечения у женщин группы высокого риска включает отказ от акушерской агрессии в родах (необоснованные амниотомия и кесарево сечение), введение транексамовой кислоты 15 мг на 1 кг массы тела и современного утеротоника карбетоцина (Пабал) [4–6].

Данный протокол предусматривает консервативный и хирургический этапы оказания помощи при акушерских кровотечениях.

На первом этапе меры остановки кровотечения включают:

1) ручное отделение плаценты и выделение последа при начавшемся кровотечении или через 30 мин после родов;

2) ручное обследование послеродовой матки с удалением остатков плацентарной ткани и сгустков (однократно);

3) наружно-внутренний массаж и зашивание разрывов мягких родовых путей;

4) назначение утеротоников (окситоцин, метилэргометрин);

5) введение транексамовой кислоты 1000 мг в/в;

6) инфузионно-трансфузионную терапию (введение кристаллоидных растворов – до 2000 мл, коллоидных растворов – препаратов гидроксиэтилкрахмала («Стабизол», «Рефортан», «Венофундин») и модифицированного желатина («Гелофузин») – до 500–1500 мл).

Коррекция нарушений параметров гемостаза регламентируется приказами Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и ее компонентов» и от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Основным компонентом при борьбе с коагулопатическим кровотечением является свежезамороженная плазма (СЗП), в которой сохранены все необходимые факторы, способствующие стабилизации системы гемостаза. Инфузия СЗП проводится в объеме не менее 1000 мл. Помимо этого, применяется рекомбинантный VII фактор («Коагил», NovoSeven) [7–9]. При снижении гемоглобина до значений менее 70 г/л показано введение эритроцитарной массы. Криопреципитат и концентрат тромбоцитов назначаются по показаниям.

Стратегия органосохраняющих вмешательств при развившемся кровотечении требует привлечения современных технологий. Ведущую роль в этом комплексе играют малоинвазивные хирургические вмешательства как альтернатива гистерэктомии.

При продолжающемся кровотечении приступают к проведению управляемой баллонной тампонады матки, наложению компрессионных швов по B-Lynch или Pereira и инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от величины кровопотери [10].

При угрожающем жизни кровотечении и отсутствии эффекта от предыдущих методов переходят к хирургическому лечению – лапаротомии с перевязкой маточных сосудов или внутренних подвздошных артерий [11]. Необходимо заметить, что широко внедренные в акушерскую практику регионарные методы анестезии (эпидуральная и спинальная) при массивных акушерских кровотечениях не рекомендуются. Методом выбора является ингаляционный наркоз с продленной искусственной вентиляцией легких (при необходимости).

Гистерэктомия наиболее часто применяется при массивном послеродовом кровотечении и является последним этапом, если все

предыдущие хирургические мероприятия не дали должного эффекта. Преимуществом гистерэктомии при массивном кровотечении является быстрое устранение источника кровотечения. К недостаткам операции относятся потеря матки, необходимость длительной реабилитации, а также перспектива судебных исков по поводу утраты репродуктивной функции [12].

Основные принципы борьбы с акушерскими кровотечениями должны быть сформулированы следующим образом:

– начинать мероприятия как можно раньше;

– учитывать исходное состояние здоровья пациентки;

– строго соблюдать последовательность мероприятий по остановке кровотечения;

– комплексно проводить все лечебные мероприятия;

– исключать повторное использование одних и тех же методов борьбы с кровотечением (повторные ручные вхождения в матку, перекладывание зажимов и т.д.);

– применять современную адекватную инфузионно-трансфузионную терапию;

– своевременно решать вопрос об оперативном вмешательстве;

– не допускать снижения артериального давления ниже критического уровня на продолжительное время, что может привести к необратимым изменениям в жизненно важных органах.

В последние годы, благодаря применению в акушерстве современных методов остановки кровотечения, крововосполнения и коррекции коагуляционных нарушений, грамотной инфузионно-трансфузионной терапии, удалось добиться снижения смертности от массивных акушерских кровотечений. К таким технологиям относятся аутодонорство, трансфузия свежезамороженной плазмы, применение рекомбинантного VII фактора свертывания («Коагил VII»), использование эфферентных методов.

Строгое следование рекомендациям протокола, применение новейших эффективных методов борьбы с акушерскими кровотечениями позволят практическим врачам сохранить женщине не только жизнь, но и ее репродуктивную способность.

Литература

1. *Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., ред.* Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 436–463.
2. *Радзинский В.Е.* Акушерская агрессия. М.: Status Praesens; 2015: 181–182.
3. *Адамян Л.В., Серов В.Н., Филиппов О.С., Артымук Н.В.* и др. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях: клинические рекомендации (протокол). М.: 2014. 25.
4. *Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Спиридонова Е.И., Черепнина А.Л., Балицкий С.П.* Опыт применения карбетоцина для профилактики гипотонических кровотечений. Акушерство и гинекология. 2015; 7: 38–43.
5. *Su L.L., Chong Y., Samuel M.* Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 4: CD005457.
6. Prevention and management of postpartum haemorrhage. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2009; Nov. 24.
7. *Медянникова И.В., Баринов С.В., Долгих Т.И., Полежаев К.Л., Ралко В.В.* Нарушения системы гемостаза в акушерской практике: руководство для врачей. М.: Литтерра; 2014. 128.
8. *Mc Lintock C., James A.H.* Obstetric hemorrhage. J. Thromb. Haemost. 2011; 9: 1441–1451.
9. *Devine P.C.* Obstetric hemorrhage. Semin. Perinatol. 2009; 33: 76–81.
10. *Баринов С.В., Жуковский Я.Г., Долгих В.Т., И.В., Рогова Е.В.* Комбинированное лечение послеродовых кровотечений при кесаревом сечении с применением управляемой баллонной тампонады. Акушерство и гинекология. 2015; 1: 32–37.
11. *Цхай В.Б., Павлов А.В., Гарбер Ю.Г., Брюховец А.М.* Оценка эффективности эмболизации маточных артерий в снижении интраоперационной кровопотери у беременных с полным предлежанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2015; 8: 59–64.
12. *Rossi A.C., Lee R.H., Chmait R.H.* Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. Obstet. Gynecol. 2010; 115: 637–644.

OBSTETRIC HEMORRHAGE: CLINICAL PROTOCOL-BASED CARE

A.F. Subkhankulova, I.F. Fatkullin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

e-mail: asia-sf@mail.ru

According to statistics obstetric hemorrhage is one of the leading causes of maternal mortality. The main reasons for this complication are placental abruption in late pregnancy, hypotonia of the uterus, coagulopathy, trauma to the uterus and birth canal injuries. Risk factors for bleeding are placenta previa, multiple pregnancy, women aged 40 or over. To reduce the complications of labour and delivery clinical practice guideline (Protocol) for prevention, treatment and care pathways or algorithms for management of obstetric hemorrhage have been developed and approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention of postpartum hemorrhage involves refusal from unjustified induction of labour and other ways to start labour, unreasonable amniotomy, prohibited guidelines and cesarean section procedures based only on medical need. Administration of inhibitors of fibrinolysis and modern uterotonic (carbetocin) is also recommended. Management of obstetric hemorrhage includes conservative and surgical procedures. During the conservative stage, administration of fresh frozen plasma, inhibitors of fibrinolysis and uterotonics is suggested. It is also necessary to conduct adequate infusion and transfusion therapy (crystalloids solutions, colloids and modified gelatin). Surgical procedures include minimally invasive operative treatment (intrauterine balloon tamponade, uterine compression sutures) and as a last resort surgical removal of the uterus (hysterectomy). Strict adherence to the abovementioned algorithm in women with postpartum hemorrhage will help obstetrician-gynaecologists to save not only the woman's life but her fertility function as well.

Keywords: *obstetric haemorrhage, coagulopathy, inhibitors of fibrinolysis, uterotonics, minimally invasive operative treatment, hysterectomy, clinical guidelines.*

References:

1. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savel'eva G.M., red. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics. National Guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 436–463 (in Russian).
2. Radzinskiy V.E. *Akusherskaya agressiya* [Obstetric aggression]. Moskva: Status Praesens; 2015: 181–182 (in Russian).
3. Adamyan L.V., Serov V.N., Filippov O.S., Artymuk N.V. *Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri akusherskikh krovotecheniyakh: klinicheskie rekomendatsii (protokol)* [Prevention, treatment and care algorithm in obstetric hemorrhage: Clinical practice guidelines (Protocol)]. Moscow; 2014. 25 (in Russian).
4. Kurtser M.A., Kutakova Yu.Yu., Spiridonova E.I., Cherepnina A.L., Balitskiy S.P. Opyt primeneniya karbetotsina dlya profilaktiki gipotonicheskikh krovotecheniy [Experience with Carbetocin for preventing hypotonic hemorrhage]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 7: 38–43 (in Russian).
5. Su L.L., Chong Y., Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD005457.
6. Prevention and management of postpartum haemorrhage. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2009. Nov. 24.
7. Medyannikova I.V., Barinov S.V., Dolgikh T.I., Polezhaev K.L., Ralko V.V. *Narusheniya sistemy gemostaza v akusherskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey* [Hemostasis disorders in clinical obstetrics: Physician's Manual]. Moscow: Litterra. 2014. 128 (in Russian).
8. Mc Lintock C., James A.H. Obstetric hemorrhage. *J. Thromb. Haemost*. 2011; 9: 1441–1451.
9. Devine P.C. Obstetric hemorrhage. *Semin. Perinatol*. 2009; 33: 76–81.
10. Barinov S.V., Zhukovskiy Ya.G., Dolgikh V.T., I.V., Rogova E.V. Kombinirovannoe lechenie poslerodovykh krovotecheniy pri kesarevom sechenii s primeneniem upravlyaemoy ballonnoy tamponady [Controlled balloon tamponade in the combined treatment of postpartum hemorrhage after cesarean section]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 1: 32–37 (in Russian).
11. Tskhay V.B., Pavlov A.V., Garber Yu.G., Bryukhovets A.M. Otsenka effektivnosti embolizatsii matochnykh arteriy v snizhenii intraoperatsionnoy krovopoteri u beremennykh s polnym predlezhaniem

platsenty [Evaluation of the efficiency of uterine artery embolization in reducing intraoperative blood loss in pregnant women with complete placental presentation]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 8: 59–64 (in Russian).
12. Rossi A.C., Lee R.H., Chmait R.H. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet. Gynecol*. 2010; 115: 637–644.

УДК 616.314.17-008.1:615.03:616-008.9

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

e-mail: dmitri.kryuchkov@mail.ru

Цель работы – оценка эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита на фоне метаболического синдрома с использованием препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину.
Материалы и методы. Обследованы 96 мужчин, больных генерализованным пародонтитом хронического течения на фоне метаболического синдрома. В основной группе исследования в стандартную схему лечения генерализованного пародонтита включали препараты, способствующие повышению чувствительности тканей к инсулину, – метформин и мексидол.
Проводили клиническое обследование с определением пародонтологических индексов. Методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости определяли уровень интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-а и секреторного IgA (SIgA). Состояние процессов микроциркуляции анализировали на основании данных реопародонтографии.
Результаты. Использование предложенного способа лечения сопровождалось достоверным снижением исследуемых клинических пародонтологических индексов, уровней провоспалительных цитокинов, увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и секреторного IgA, улучшением микроциркуляции тканей пародонта.
Выводы. Применение препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, в лечении заболеваний пародонта у больных с метаболическим синдромом позволяет эффективно уменьшить проявления цитокинового дисбаланса, устранить клинические проявления воспалительной реакции в тканях пародонта и достигнуть стойкой клинико-рентгенологической ремиссии у большинства пациентов.

Ключевые слова: *генерализованный пародонтит, метаболический синдром, лечение.*

Введение. Клинические и патогенетические аспекты возникновения и развития генерализованного пародонтита (ГП) у мужчин с метаболическим синдромом (МС) как группы риска развития сахарного диабета в настоящее время изучены недостаточно. Учитывая, что распространенность такой коморбидной патологии увеличивается, а системные гормональные и метаболические изменения, сопровождающие инсулинорезистентность, способствуют активации воспаления в тканях пародонта, изменениям микроциркуляции, минерального обмена и метаболизма костной ткани, актуальной является также проблема поиска патогенетически обоснованных способов лечения заболеваний пародонта у данной категории больных [1–4].

В настоящее время широко используются разнообразные методы лечения ГП, способствующие уменьшению проявлений воспаления в тканях пародонта [5–7]. Но отсутствие влияния на обусловленные инсулинорезистентностью механизмы формирования воспалительных изменений в тканях пародонта может приводить к увеличению продолжительности лечения и повышению вероятности рецидивов заболевания [8].

Цель исследования. Оценка эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита на фоне метаболического

синдрома с использованием препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину.

Материалы и методы. В исследование было включено 96 мужчин, больных ГП хронического течения, I–II степени тяжести на фоне МС, в возрасте 40–55 лет. Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Для диагностики МС использовались критерии Международной федерации диабета 2005 г. (пересмотр 2009 г.) [9–11]. Критериями исключения из исследования были установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Используемый нами способ комплексного лечения ГП у больных на фоне МС с применением препаратов, повыщающих чувствительность тканей к инсулину, включал инстилляции и аппликации с 5 % раствором мексидола и терапию метформином.

Учитывая, что системная гиперинсулинемия на фоне абдоминального ожирения инициирует окислительный стресс, уменьшает активность атиоксидантной системы, патогенетически обосновано включение в комплексную терапию МС препаратов с антиоксидантной активностью [10–12]. Ряд исследований продемонстрировал эффективность комплексной терапии МС с использованием мексидола [13, 14]. Это препарат, относящийся к группе антиоксидантов и антигипоксантов прямого действия, положительно влияющий на обменные процессы, состояние сосудистой стенки, активность эндотелия, что повышает чувствительность тканей к инсулину [14].

Применение метформина в настоящее время является одним из наиболее перспективних фармакологических направлений снижения инсулинорезистентности [15, 16]. Это представитель класса бигуанидов, обладающий эффектом улучшения чувствительности печеночных клеток к инсулину, способствующий угнетению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Метформин улучшает чувствительность к инсулину мышечной и жировой ткани, способствует снижению системной гиперинсулинемии, оказывает гиполипидемическое действие, повышает фибринолитическую активность крови [17, 18]. Продемонстрировано, что использование метформина при МС снижает риск развития сахарного диабета, что позволило Международной федерации диабета в 2009 г. включить использование метформина в рекомендации по лечению лиц с высоким риском развития диабета [10, 11].

Всем больным, включенным в исследование, предварительно проводилось первичное пародонтологическое лечение, направленное на ликвидацию патогенного действия микробного фактора. В комплексе местных лечебных мер применялись санация и профессиональная гигиена полости рта: снятие над- и поддесневых зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера и ручных инструментов, кюретаж и местное медикаментозное лечение пародонтальных карманов. При проведении инстилляций ватные турунды, смоченные 5 % раствором мексидола, закладывали в пародонтальные карманы на 20–30 мин. Для аппликаций смоченную 5 % раствором мексидола салфетку накладывали на 15–20 мин на предварительно высушенную поверхность десны. Системно с целью снижения выраженности инсулинорезистентности использовали препарат метформина («Сиофор») – 500 мг в сут в течение 6 мес.

Изучаемый способ лечения был использован у 33 больных (группа А). У пациентов группы В (32 больных) первичное пародонтологическое лечение сочеталось с местным применением мексидола. Пациентам группы С (31 больной) проводилось только первичное пародонтологическое лечение.

Эффективность лечения оценивалась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 мес. Пациентам проводилось клиническое обследование с определением пародонтологических индексов. Оценивали индекс гигиены Green–Vermillion (OHI-S), пародонтальный индекс по Russel (PI), папиллярно-маргинально- альвеолярный индекс (PMA), индекс кровоточивости по Muchlemann (ИК). Методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости проводилось определение интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α и секреторного IgA (SIgA). Состояние процессов микроциркуля-

ции анализировали на основании данных реопародонтографии с определением реологического индекса (РИ), индексов эластичности (ИЭ), периферического сопротивления (ИПС) и показателя тонуса сосудов (ПТС).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica V.6. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Как показано в табл. 1, предметом анализа было изменение после использования предложенного способа лечения показателей клинических пародонтологических индексов, содержания в ротовой жидкости про- и противовоспалительных цитокинов, секреторного IgA, а также динамики микроциркуляторных нарушений по данным реопародонтографии.

Таблица 1

Оценка эффективности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом (M±m)

Показатель	До лечения	Через 30 дней	Через 12 мес.
PI, баллов	3,17±0,70	1,93±0,42*	2,08±0,41*
PMA, %	55,06±5,04	27,84±3,27*	27,93±2,43*
Гигиенический индекс OHI-S, баллов	2,7±0,3	1,21±0,27*	1,23±0,27*
Индекс кровоточивости, баллов	1,95±0,55	0,90±0,14*	0,97±0,16*
ИЛ-1ß, пкг/мл	195,70±24,53	146,78±20,02*	499,05±25,25*
ИЛ-6, пкг/мл	290,29±19,28	225,92±25,46*	229,76±26,41*
ФНО-α, пкг/мл	203,63±12,35	152,79±11,29*	154,63±10,92*
ИЛ-4, пкг/мл	5,56±1,19	9,2±1,1*	9,00±0,97*
SIgA, г/л	0,107±0,010	0,134±0,005*	0,131±0,020*
РИ, Ом	0,051±0,004	0,061±0,002*	0,059±0,004*
ИЭ, %	72,00±4,42	80,87±2,27*	79±2,62*
ИПС, %	90,72±3,59	79,69±2,36*	82,34±3,58*
ПТС, %	17,33±1,40	14,51±1,22*	14,93±1,57*

*Примечание.** – достоверные различия между показателями состояния тканей пародонта до и после лечения ($p<0,05$).

Использование предложенного способа лечения сопровождалось достоверным снижением исследуемых клинических пародонтологических индексов, уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1ß, ИЛ-6, ФНО-α и увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и секреторного IgA, что свидетельствовало об уменьшении выраженности воспалительных изменений в тканях пародонта. Изменение качественных и количественных характеристик реограмм свидетельствовало об улучшении процессов микроциркуляции в пародонтальном комплексе, выразившемся в снижении сосудистого спазма, периферического сопротивления, стабилизации тонуса сосудов и улучшении кровоснабжения тканей пародонта.

После проведеного лечения во всех группах больных наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта, что сопровождалось снижением выражен-

ности цитокинового дисбаланса. На фоне различных режимов лечения было достигнуто достоверное снижение в ротовой жидкости уровней ИЛ-1ß, ИЛ-6, ФНО-α и увеличение содержания ИЛ-4 и секреторного IgA. Однако степень достигнутых изменений уровней цитокинов была различной – более выраженной в группе А, что также позволяло оценить эффективность исследуемого лечебного комплекса (табл. 2).

Таблица 2

Изменение на фоне лечения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом (M±m), пкг/мл

Интерлейкины	Группа А (n=33)		Группа В (n=32)		Группа С (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1ß	195,70±10,53	146,78±8,02**	183,38±6,08	150,05±5,25**	184,40±8,98	157,07±5,64**
ИЛ-6	290,29±9,28	225,92±15,46**	289,80±7,82	249,33±6,41**	281,10±7,99	263,98±7,13*
ФНО-α	203,63±5,34	152,79±6,29**	199,79±3,75	173,13±3,35**	201,00±9,58	183,52±10,93**
ИЛ-4	5,56±0,59	9,20±0,51**	5,75±0,43	8,65±0,47**	6,01±0,22	7,57±0,29**

Примечание. Статистически значимые различия между уровнями интерлейкинов до и после лечения при: * – p<0,05; ** – p<0,001.

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1ß в ротовой жидкости больных, статистически значимо не различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выраженно снизился в подгруппе А и составил 146,78±8,02 пкг/мл. Но при этом более высокие уровни ИЛ-1ß в группе В (150,05±±5,25 пкг/мл) и группе С (157,07±5,64 пкг/мл) статистически значимо не отличались от достигнутого уровня в группе А.

Достигнутый уровень ИЛ-6 в группе А был статистически значимо ниже, чем в группах С (p<0,001) и В (p<0,05). В группе А уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости до лечения составлял 290,29±9,28 пкг/мл, после лечения снизился в 1,28 раза и составил 225,92±±15,46 пкг/мл (p<0,001). В группе В уровень ИЛ-6 снизился в 1,16 раза: с 289,80±7,82 до 249,33±6,41 пкг/мл (p<0,001). В группе С наблюдалось наименьшее снижение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости на фоне лечения: с 281,10±7,99 до 263,98±7,13 пкг/мл (p<0,05), т.е. в 1,06 раза. Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе содержания ФНО-α в ротовой жидкости у пациентов после различных подходов в лечении. Наиболее выраженно снизился уровень ФНО-α у пациентов, которым в комплексном лечении ГП были предложены инстилляции и аппликации 5 % раствора мексидола и метформин. Достигнутый уровень ФНО-α у пациентов данной группы, как и уровень ИЛ-6, статистически значимо отличался от показателей групп В и С.

После проведенного лечения во всех исследуемых группах уровень противовоспалительного ИЛ-4 в ротовой жидкости достоверно возрос. При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов группы А (9,20±±0,51 пкг/мл) статистически значимо превышало данный показатель группы В (8,65±±0,47 пкг/мл, p<0,001) и группы С (7,57±±0,29 пкг/мл, p<0,05). Уровень ИЛ-4 в группе С был статистически значимо ниже не только по сравнению с группой А, но и группой В (p<0,05). Гуморальным фактором, определяющим колонизационную резистентность слизистой оболочки полости рта, является секреторный IgA, играющий важную роль в нейтрализации антигенов. До лечения у больных ГП в сочетании с МС наблюдалось достоверное снижение уровня SIgA, что свидетельствовало об угнетении защитных ме-

ханизмов местного иммунитета полости рта, обусловленном значительной антигенной нагрузкой. После лечения отмечалось статистически значимое увеличение данного показателя во всех группах. Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе А, где уровень SIgA увеличился до 0,134±0,003 г/л (p<0,001; Δ%=25,23 %). В группах В и С наблюдалось менее выраженное увеличение уровня SIgA: в группе В до 0,128±0,003 г/л (p<0,001; Δ%=23,07 %) и группе С до 0,123±0,002 г/л (p<0,001; Δ%=14,95 %). При сравнении достигнутых результатов нами наблюдался статистически значимо более высокий уровень данного показателя эффективности местного иммунитета в группе А по сравнению с группами В и С (p<0,001). Уровень SIgA в группе В также достоверно превышал данный показатель в группе С (p<0,001).

С целью оценки изменения степени тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта была прослежена динамика индекса гингивита. После проведенного лечения наблюдалось уменьшение выраженности признаков воспаления, что отразилось в достоверном снижении показателей индекса РМА у пациентов всех групп. На фоне использования препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, наблюдалась наиболее выраженная динамика индекса РМА. До лечения средний показатель индекса РМА составлял 55,10±5,04 %, после лечения он снизился в 1,97 раза (до 27,80±3,27 %, p<0,001). В группе В индекс РМА до лечения составлял 54,40±5,44 %, после лечения он снизился в 1,83 раза (до 29,60±4,64 %, p<0,001). В группе С, где было использовано только первичное пародонтологическое лечение, достигнутое снижение показателя индекса РМА было наименьшим, хотя также достоверным. До лечения в этой группе средний показатель индекса РМА составлял 54,00±5,76 %, после лечения он снизился в 1,72 раза и составил 31,30±4,01 % (p<0,001). Анализируя полученные результаты, мы выявили, что средний показатель индекса РМА после проведеного лечения в группе А (27,80±3,27 %) был значительно ниже, чем в группе С (31,3±4,01 %, p<0,05). Разница между уровнями индекса РМА в группах А и В была недостоверной.

Эффективность проводимого лечения оценивалась также на основании динамики PI, позволяющего определить распространенность и интенсивность воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта. В результате проведенного лечения у пациентов всех исследуемых групп отмечалось достоверное уменьшение среднего показателя PI, наиболее значимое в группе А, где показатель снизился в 1,64 раза: с 3,17± ±0,70 балла до лечения до 1,93±0,42 после лечения (p<0,001). В группе В средний показатель PI уменьшился в 1,5 раза: до лечения – 3,20±0,06 балла, после проведенного лечения – 2,120±0,043 (p<0,001). Наименьшее снижение среднего показателя PI наблюдалось в группе С – в 1,38 раза: с 3,050±0,064 до 2,21±0,05 балла (p<0,001). Значения PI после лечения в группе А (1,930±0,042 балла) были статистически значимо ниже, чем в группе С (2,21±0,05 балла, p<0,05).

Вазопротектерную, антигеморрагическую эффективность изучаемых методов лечения оценивали с помощью индекса кровоточивости по Muchlemann. До лечения у пациентов всех групп, согласно оценке ИК, наблюдалась умеренная кровоточивость десны. После проведенного лечения во всех группах отмечалось достоверное снижение ИК. Наиболее значимо ИК после лечения снизился в группе А. Так, до лечения в данной группе ИК составлял 1,85±0,23 балла, проведенное лечение способствовало его снижению в 2,05 раза – до уровня 0,90±0,04 балла (p<0,001), что соответствовало показателю «слабая кровоточивость». В группах В и С также наблюдалась достоверная положительная динамика ИК на фоне проведенного лечения, но средние показатели ИК после лечения были статистически значимо выше, чем в группе А, и свидетельствовали о сохраняющихся воспалительных изменениях в тканях пародонта средней степени выраженности.

Оценка количественных показателей реопародонтограмм показала существенные изменения реографических показателей после проведенного лечения. Однако выраженность этих изменений у пациентов различных

групп отличалась (табл. 3).

Таблица 3

Динамика количественных показателей реопародонтограмм у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом после лечения (M±m)

Показатель РПГ	Группа А (n=33)		Группа В (n=32)		Группа С (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
РИ, Ом	0,051±0,001	0,061±0,001**	0,052±0,001	0,059±0,001**	0,0520±0,0006	0,0560±0,0007**
ИЭ, %	72,00±1,42	80,90±1,27**	71,80±1,78	79,80±1,62**	72,40±0,88	74,80±0,55*
ИПС, %	90,70±1,59	79,70±1,36**	90,20±1,58	81,20±1,02**	90,60±1,04	89,20±1,19
ПТС, %	17,3±0,4	14,50±0,22**	17,00±0,57	15,20±0,34*	17,2±0,4	16,60±0,37

Примечание. Статистическая значимость различий количественных показателей реопародонтограмм до и после лечения при: * – p<0,05; ** – p<0,001.

Как видно из табл. 3, количественные характеристики реограмм после проведенного лечения во всех группах претерпели существенные изменения. Так, РИ, статистически значимо не отличавшийся до лечения, увеличился в группе А до 0,061±0,001 Ом, в группе В до 0,059±0,001 Ом и в группе С до 0,0560±0,0007 Ом. При этом наблюдались статистически значимые различия показателя РИ до и после лечения во всех группах (p<0,001), что свидетельствовало об активизации и улучшении кровообращения в тканях пародонта. При этом в группе А РИ возрос на 19,6 % и достоверно превысил показатель РИ в группе В (p<0,05), где наблюдалось увеличение данного показателя на 13,5 %. В группе С динамика РИ была наименьшей: наблюдалось его увеличение на 7,7 %. Достигнутые показатели РИ во всех группах достоверно различались между собой.

После проведенного лечения во всех группах наблюдалось статистически значимое увеличение среднего показателя ИЭ. Так, в группе А ИЭ, до лечения составлявший 72,00±1,42 %, на фоне использования в комплексном лечении препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, увеличился до 80,90±1,27 % (p<0,001). В группе В местное применение антиоксидантной терапии сопровождалось увеличением ИЭ с 71,80±1,78 до 79,80±1,62 % (p<0,001). Проведение первичного пародонтологического лечения в группе С привело к наименее выраженному, хотя также достоверному увеличению ИЭ: с 72,40±0,88 до 74,80±0,55 % (p<0,05). В группах А и В были достигнуты достоверно более высокие показатели ИЭ, чем в группе С (p<0,001), что может свидетельствовать о более интенсивном восстановлении эластичности сосудистой стенки при использовании предлагаемого лечебного комплекса. В то же время значения ИЭ в группах А и В между собой достоверно не различались (p>0,05).

В результате проведенного лечения наблюдалось снижение выраженности периферического сопротивления, что отразилось в уменьшении ИПС. При этом достоверные изменения среднего показателя ИПС до и после лечения нами были выявлены только в группах А и В. Так, в группе А ИПС, составлявший до лечения 90,70±1,59 %, уменьшился в 1,13 раза – до 79,70±1,36 % (p<0,001). В группе В наблюдалось снижение ИПС в 1,11 раза: с 90,20±1,58 % до лечения до уровня 81,20±1,02 % после него (p<0,001).

В группе С ИПС до лечения составлял 90,60±1,04 %, на фоне лечения наблюдалось статистически незначимое снижение данного показателя до 89,20±1,19 % (p>0,05). После лечения ИПС в группе А был достоверно ниже, чем данный показатель как в группе С, так и группе В. Различия в уровне ИПС в группах В и С также были статистически значимы, что свидетельствует о более эффективном снижении периферического сопротивления на фоне лечения с использованием препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

До лечения у пациентов основной группы отмечалось выраженное повышение ПТС, характеризующего степень тонического напряжения стенок сосудов. После проведенного лечения данный показатель достоверно снизился только в группах А и В. Так, в группе А наблюдалось снижение ПТС в 1,19 раза – с 17,3±0,4 до 14,50±0,22 % (p<0,001). В группе В исходный уровень ПТС составлял 17,00±0,57 %, после проведенного лечения он снизился в 1,12 раза и составил 15,20±0,34 % (p<0,001).

Достигнутый показатель ПТС в группе А был статистически значимо ниже, чем в группе В и группе С (p<0,05). Также наблюдалось достоверное различие (p<0,05) данного показателя реограмм в группах В и С.

Наблюдение за пациентами в течение 12 мес. выявило у большинства больных группы А отсутствие признаков обострения генерализованного пародонтита, что свидетельствовало о стабилизации воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Так, у 21 (87,5 %) больного, получавшего лечение в соответствии с предложенным способом, наблюдались клиническая стабилизация и улучшение рентгенологической картины, только у 3 (12,5 %) пациентов было выявлено обострение хронического течения ГП. Тогда как в группе, получавшей традиционное лечение, достижение стойкой клинико-рентгенологической ремиссии наблюдалось у 11 (47,8 %) больных, и достоверно чаще – у 12 больных (52,2 %) – было выявлено обострение генерализованного пародонтита (p<0,05).

Выводы:

1. Применение способа лечения заболеваний пародонта у больных с метаболическим синдромом, включающего патогенетически обоснованную терапию, позволяет ускорить купирование клинических проявлений воспалительной реакции в тканях пародонта и достигнуть стойкой клинико-рентгенологической ремиссии у большинства пациентов на протяжении 12 мес.

2. При проведении лечения в соответствии с предложенным способом наблюдается достоверно более интенсивное снижение показателей клинических пародонтологических индексов, чем при традиционном лечении генерализованного пародонтита.

1. Включение у больных с метаболическим синдромом в комплексное лечение генерализованного пародонтита препаратов местного и системного действия, повышающих чувствительность тканей к инсулину, позволяет наиболее эффективно уменьшить проявления цитокинового дисбаланса.

Литература

1. *Багдасарян В.А.* Индивидуальный подход к планированию и проведению этиотропной терапии воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006. 23.
2. *Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А.* Болезни пародонта. М.: МИА; 2004. 289.
3. *Горбачева И.А.* Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом. Стоматология. 2004; 3: 6–11.
4. *Чазова И.Е.* Метаболический синдром. Consilium medicum. 2002; 4 (11): 87–592.
5. *Белоклицкая Г.Ф.* Клинико-биохимические варианты течения генерализованного пародонтита и методы их фармакотерапии. Стоматология 2003: материалы 5-го Российского научного форума. М.: Авиаиздат; 2003: 120–124.
6. *Бритова А.А.* Заболевания пародонта. В кн.: Иорданишвили А.К., ред. Основы клинической стоматологии. М.: Медицинская книга; 2010: 313–351.

7. *Дмитриева Л.А.* Пародонтит. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 504.
8. *Гударьян А.А.* Частота и особенности клинических проявлений генерализованного пародонтита при различных компонентах метаболического синдрома. Вестник стоматологии. 2003; 1: 20–22.
9. *Кобалава Ж.Д.* Метаболический синдром: принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2005; 13 (7): 451–458.
10. *Мамедов М.Н.* Диагностика, профилактика и лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: ООО РГ «ПРЕ1000»; 2010. 108.
11. *Alberti K.G.* Harmonizing the metanolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120 (16): 1640–1645.
12. *Плавинский С.Л.* Место антиоксидантов в арсенале современной медицины. В кн.: Данишевский К.Д., ред. Проблемы здоровья населения. М.: Медиасфера; 2005: 49–71.
13. *Булахова Е.Ю.* Использование препарата «Мексидол» для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; 1: 101–103.
14. *Мазуров В.И.* Роль и место мексидола в лечении метаболического синдрома. Русский медицинский журнал. 2008; 16 (325): 29–31.
15. *Despres J.* Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Metabolism. 2003; 29: 6S53–6S61338.
16. *Knowler W.C.* Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 393–403.
17. *Chan N.* Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. JAM Coll. Cardiol. 2001; 38: 2131–2132.
18. *Giannarelli R.* Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. Diabetes Metabolism. 2003; 29: 6S28–6S35.

TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

D.Yu. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

e-mail: dmitri.kryuchkov@mail.ru

Objective. The purpose of this work is to assess the effectiveness of complex treatment of generalized periodontitis affected by metabolic syndrome using drugs that increase the sensitivity of peripheral tissues to insulin.

Materials and Methods. The study enrolled 96 male patients with generalized chronic periodontitis affected by metabolic syndrome. The standard treatment regimen of generalized periodontitis in the main study group included drugs that improve insulin sensitivity, namely, metformin and mexidol.

Periodontal indices were assesses during the clinical trial. ELISA-based saliva testing was used to determine the level of interleukins IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-a and secretory IgA (SIgA). Periodontal indices were assesses during the clinical trial. ELISA-based saliva testing was used to determine the level of interleukins IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-a and secretory IgA (SIgA). Microcirculation status was analyzed on the basis of reoparodontography results.

Results. It was found out that the suggested treatment modality was accompanied by a significant decrease in the tested clinical periodontal indexes, levels of proinflammatory cytokines, increase in the level of inflammatory cytokines IL-4 and secretory IgA, and improvement of microcirculation in periodontal tissues.

Conclusions. The use of drugs increasing insulin sensitivity in the treatment of periodontal diseases in patients with metabolic syndrome can effectively reduce the symptoms of cytokine imbalance, eliminate clinical manifestations of inflammatory reaction in periodontal tissues and lead to long-lasting clinicoradiological remission in the majority of patients.

Keywords: *generalized periodontitis, metabolic syndrome, treatment.*

References

1. Bagdasaryan V.A. *Individual'nyy podkhod k planirovaniyu i provedeniyu etiotropnoy terapii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta*: cand. med. sci. diss. abs. [Individual approach to planning and delivery of etiotropic therapy in inflammatory periodontal diseases]. Moscow; 2006. 23 (in Russian).
2. Grigor'yan A.S., Grudyanov A.I., Rabukhina N.A., Frolova O.A. *Bolezni parodonta* [Periodontal diseases]. Moscow: MIA; 2004. 289 (in Russian).
4. Gorbacheva I.A. Edinstvo sistemnykh patogeneticheskikh mekhanizmov pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov, assotsiirovannykh s generalizovannym parodontitom [Integration of constitutional pathogenetic mechanisms in viscereal diseases associated with generalized periodontitis]. *Stomatologiya*. 2004; 3: 6–11 (in Russian).
5. Chazova I.E. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. *Consilium medicum*. 2002; 4 (11): 87–592 (in Russian).
6. Beloklitskaya G.F. Kliniko-biokhimicheskie varianty techeniya generalizovannogo parodontita i metody ikh farmakoterapii [Clinical and biochemical patterns of generalized periodontitis and methods of their drug therapy]. *Stomatologiya 2003: materialy 5-go Rossiyskogo nauchnogo foruma* [Dentistry 2003: Proceedings of 5th Russian scientific forum]. Moscow: Aviaizdat; 2003: 120–124 (in Russian).
7. Britova A.A. Zabolevaniya parodonta [Periodontal disease]. V kn.: Iordanishvili A.K., red. *Osnovy klinicheskoy stomatologii*. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2010: 313–351 (in Russian).
8. Dmitrieva L.A. *Parodontit* [Periodontitis]. Moscow: MEDpress-inform; 2007. 504 (in Russian).
9. Gudar'yan A.A. Chastota i osobennosti klinicheskikh proyavleniy generalizovannogo parodontita pri razlichnykh komponentakh metabolicheskogo sindroma [Frequency and peculiarities of clinical manifestations of generalized periodontitis in different components of metabolic syndrome]. *Vestnik stomatologii*. 2003; 1: 20–22 (in Russian).
10. Kobalava Zh.D. Metabolicheskiy sindrom: printsipy lecheniya [Metabolic syndrome: Treatment guidelines]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 13 (7): 451–458 (in Russian).
11. Mamedov M.N. *Diagnostika, profilaktika i lechenie sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy* [Dignosis, prevention and treatment of diabetes mellitus and its complications]. Moscow: OOO RG «PRE1000»; 2010. 108 (in Russian).
12. Alberti K.G. Harmonizing the metanolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120 (16): 1640–1645.
13. Plavinskiy S.L. Mesto antioksidantov v arsenale sovremennoy meditsiny [Role of antioxidants in modern medicine]. V kn.: Danishevskiy K.D., red. *Problemy zdorov'ya naseleniya*. Moscow: Mediasfera; 2005: 49–71 (in Russian).
14. Bulakhova E.Yu. Ispol'zovanie preparata «Meksidol» dlya optimizatsii lecheniya arterial'noy gipertenzii u bol'nykh molodogo vozrasta [Using «Mexidol» for treatment of alternative hypertension in young patients]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006; 1: 101–103 (in Russian).
15. Mazurov V.I. Rol' i mesto meksidola v lechenii metabolicheskogo sindroma [Role and place of mexidol in the treatment of metabolic syndrome]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16 (325): 29–31 (in Russian).
16. Despres J. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metabolism*. 2003; 29: 6S53–6S61338.
17. Knowler W.C. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*2002; 346: 393–403.
18. Chan N. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *JAM Coll. Cardiol*. 2001; 38: 2131–2132.

19. Giannarelli R. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metabolism.* 2003; 29: 6S28–6S35.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 591.443:615.277.3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА КРЫС ПЕРИОДА ВЫРАЖЕННЫХ СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИММУНОСУПРЕССИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ЦИКЛОФОСФАМИДА

И.В. Бобрышева

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина

e-mail: inessa_lug@mail.ru

Для лечения аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, в трансплантологии возникает необходимость иммуносупрессивной терапии. Цитостатический препарат циклофосфамид обладает большим количеством побочных эффектов, особенно в отношении клеток с высокой митотической активностью. В настоящее время данные о строении тимуса подопытных животных при экспериментальной иммуносупрессии представлены лишь в единичных публикациях. Кроме того, недостаточно изученными остаются адаптационные возможности тимуса в зависимости от возраста.

Цель. Изучить особенности морфологических преобразований тимуса крыс периода выраженных старческих изменений на фоне введения иммунодепрессанта циклофосфамида.

Материалы и методы. Препараты тимуса изучали с помощью анализатора изображений на базе микроскопа Olympus CX-41. В морфофункциональных зонах тимуса определяли относительную площадь (в %), занимаемую субкапсулярной, внутренней кортикальной зонами коркового вещества и мозговым веществом долек, плотность расположения клеток, процентное содержание клеточных элементов: лимфобластов, малых, средних и больших лимфоцитов, макрофагов, митотически делящихся, деструктивно измененных клеток, эпителиоретикулоцитов.

Результаты и обсуждение. Установлено уменьшение относительной площади субкапсулярной, внутренней кортикальной зон через 1–30 сут и увеличение данного показателя в мозговом веществе тимической паренхимы на протяжении всего периода наблюдения после введения циклофосфамида. Плотность расположения клеток снижается как в корковом, так и мозговом веществе. Отмечается снижение относительного содержания лимфоцитов, преимущественно молодых форм, а также повышение процентного содержания деструктивно измененных клеток и макрофагов. Через 2 мес. после введения препарата полного восстановления морфометрических характеристик тимуса не происходит.

Заключение. Введение циклофосфамида подопытным животным периода выраженных старческих изменений вызывает активную ответную реакцию тимуса. При этом характерно сочетание возрастной (замещение паренхимы тимуса жировой тканью, увеличение содержания соединительнотканных структур) и акцидентальной инволюции органа, проявляющейся делимфотизацией морфофункциональных зон тимической паренхимы. На 60-е сут после введения циклофосфамида происходит лишь частичное восстановление структуры органа.

Ключевые слова: *крысы периода выраженных старческих изменений, тимус, циклофосфамид.*

Введение. В настоящее время большой интерес представляет исследование особенностей реакции органов иммунной системы на воздействие различных экзогенных факторов. Одну из основных ролей в обеспечении приспособительных реакций организма на

повреждающие факторы выполняет центральный орган иммунной системы – тимус [1]. Изменения строения органов иммунной системы зависят от интенсивности и продолжительности воздействия внешнего фактора.

В настоящее время для лечения аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, в трансплантологии возникает необходимость проведения иммуносупрессивной терапии [2], оказывающей негативное воздействие на различные органы и ткани, в частности на органы иммунной системы [3]. Циклофосфамид – цитостатический препарат, который широко применяется при лечении онкологических, аутоиммунных заболеваний, используется для профилактики отторжения трансплантатов [4, 5]. Вместе с тем он обладает большим количеством побочных эффектов, особенно в отношении клеток с высокой митотической активностью [6].

Однако на сегодняшний день, несмотря на то, что исследования ряда авторов посвящены изучению строения органов иммунной системы при действии различных иммунотропных препаратов [7, 8], данные о строении тимуса подопытных животных при экспериментальной иммуносупрессии представлены лишь в единичных публикациях [7, 9]. Кроме того, недостаточно изученными остаются адаптационные возможности тимуса в зависимости от возраста.

Цель исследования. Изучить морфологические особенности тимуса белых беспородных крыс-самцов периода выраженных старческих изменений в условиях экспериментальной иммуносупрессии, вызванной введением циклофосфамида.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен в сертифицированной гистологической лаборатории кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах периода выраженных старческих изменений (исходная масса 300–330 г, возраст 20 мес.), полученных из вивария лабораторных животных университета. Иммуносупрессивное состояние у животных моделировали путём введения цитостатического препарата циклофосфамида. Использовали «Циклофосфан-КМП» («Cyclophosphanum-KMP») производства ОАО «Киевмедпрепарат», серии П.07.02/05082. Препарат вводили животным в дозе, приводящей к иммунной депрессии (200 мг/кг массы тела животного), однократно внутримышечно на физиологическом растворе. Данная модель создания иммунодефицита широко апробирована при проведении иммунологических экспериментальных исследований [3, 6, 7]. Контролем служили крысы, получавшие 0,9 % раствор натрия хлорида в эквивалентном объёме. Выведение животных из эксперимента осуществляли через 1, 7, 15, 30 и 60 сут после введения препарата путем декапитации под эфирным наркозом [9]. Эксперимент выполнен с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), и одобрен комиссией по вопросам биоэтики ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 19.01.2013).

Объектом исследования служил тимус. Забор, фиксацию материала и изготовление парафиновых блоков выполняли согласно общепринятым методикам работы с лимфоидными органами [10]. Для изучения структурных компонентов тимуса парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, для идентификации клеток использовали окраску азур-II-эозином [10].

Детали гистологического строения изучали с помощью аппаратно-программного комплекса, включающего микроскоп Olympus CX-41 и цифровой фотоаппарат Olympus SP 500UZ, с использованием компьютерной программы Morphology [11]. Определяли относительную площадь (в %), занимаемую субкапсулярной, внутренней кортикальной зонами коркового вещества и мозговым веществом долек. Кроме того, определяли плотность расположения клеток, в т.ч. лимфоцитов и эпителиоретикулоцитов, на стандартной площади (10^4 мкм^2) морфофункциональных зон долек тимуса. Определяли процентное содержание клеточных элементов: лимфобластов, малых, средних и больших лимфо-

цитов, макрофагов, митотически делящихся, деструктивно измененных клеток, эпителиоретикулоцитов в морфофункциональных зонах тимуса. Производили подсчёт гистоструктур на шести полях зрения каждого среза, анализировали шесть срезов с каждого объекта.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0. Достоверными считали данные с погрешностью менее 5 % ($p<0,05$, в тексте обозначено *).

Результаты и обсуждение. В тимусе белых крыс периода выраженных старческих изменений отмечаются естетственные признаки возрастной инфолюции, которая сопровождается структурной перестройкой органа и проявляется в постепенном уменьшении лимфоидной ткани и замещении ее соединительной и жировой. Морфометрическое исследование тимуса подтвердило данные, полученные с помощью световой микроскопии. Определение площадей сечения морфофункциональных зон тимуса крыс периода выраженных старческих изменений, а также сопоставление полученных данных с аналогичными показателями животных предыдущих возрастных групп [12] показали значительное снижение площадей коркового вещества по сравнению с аналогичными показателями более молодых животных (рис. 1). При этом площадь мозгового вещества возрастает.

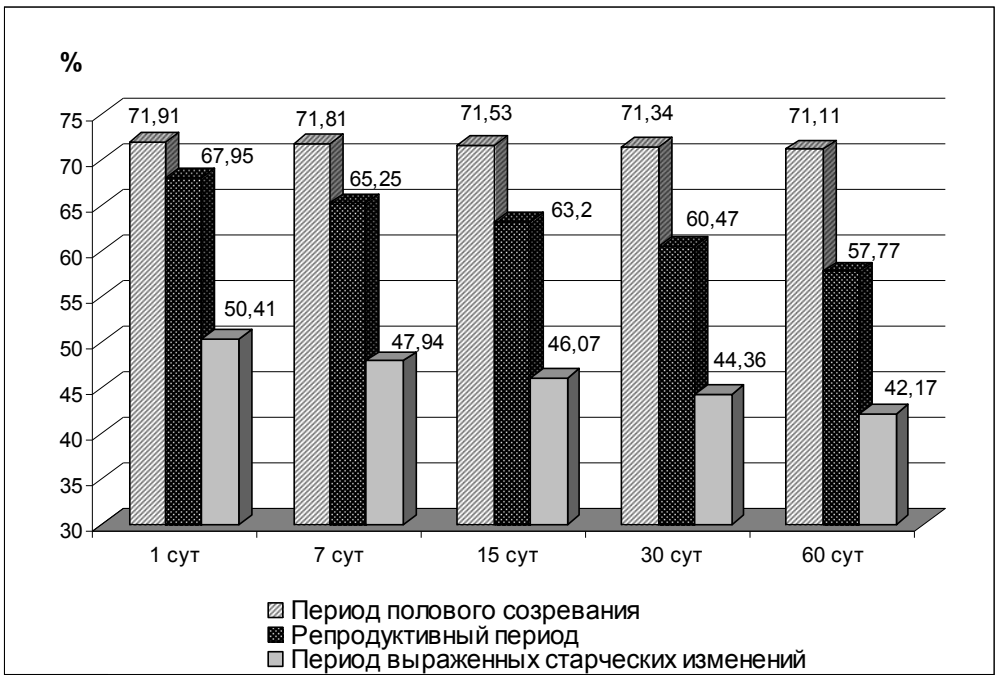


Рис. 1. Динамика изменения площади сечения коркового вещества тимических долек крыс различных возрастных периодов (M±m, n=60) в контрольных группах

После введения циклофосфамида на протяжении всего периода наблюдения тимус животных репродуктивного периода сохраняет основные морфологические черты, характерные для белых крыс данного возрастного периода. Однако воздействие препарата приводит к выраженным изменениям строения железы на 1, 7, 15 и 30-е сут наблюдения. Дольки имеют небольшие размеры, разделяются перегородками, образованными толстыми прослойками соединительной ткани. Паренхима части долек замещена соединительнотканными структурами и жировой тканью, в массиве которой в виде островков расположена лимфоидная ткань. В сохраненных дольках отмечается сглаженность корково-мозговой границы. Мозговое вещество местами достигает субкапсулярной зоны, в нем наблюдается большое количество мелких тимических телец. Наиболее выраженные из-

менения определяются через 1 и 7 сут после применения цитостатика. Через 2 мес. общегистологическая картина тимуса у крыс с введением циклофосфамида не имеет видимых отличий от таковой у животных контрольных групп.

С помощью морфометрического исследования установлены существенные изменения относительной площади субкапсулярной, внутренней кортикальной зон коркового вещества и мозгового вещества тимической паренхимы подопытных животных. Относительная площадь субкапсулярной и внутренней кортикальной зон уменьшается, а мозгового вещества увеличивается на 1, 7, 15 и 30-е сут после введения циклофосфамида ($p<0,05$) (рис. 2).

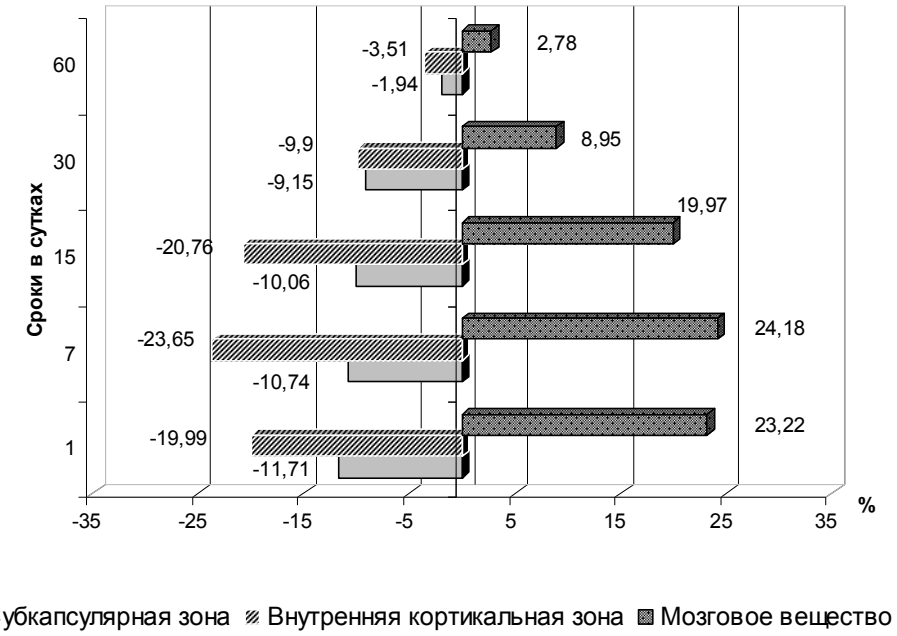


Рис. 2. Динамика изменения площади сечения морфофункциональных зон тимуса крыс периода выраженных старческих изменений после введения циклофосфамида в разные сроки наблюдения (M±m, n=60)

Плотность расположения клеток в корковом и мозговом веществе долек тимуса животных, получавших циклофосфамид, снижается по сравнению с контролем. Так, в субкапсулярной зоне плотность расположения клеток уменьшается на 16,95*, 11,9*, 9,00* и 4,6 %* соответственно на 1, 7, 15 и 30-е сут наблюдения. Уменьшается также численность лимфоцитов (рис. 3).

Динамика общего количества клеток, лимфоцитов и эпителиоретикулоцитов на единице площади внутренней кортикальной зоны аналогична таковой в субкапсулярной зоне. Плотность расположения клеток подопытных животных на единице площади уменьшается 23,64*, 18,6* и 12,3 %* на 1, 7 и 15-е сут наблюдения соответственно. Плотность расположения лимфоцитов по сравнению с контролем снижена на 24,49*, 19,0* и 12,95 %* (рис. 3), эпителиоретикулоцитов – на 13,54*, 13,84* и 5,58 % в аналогичные сроки наблюдения.

В мозговом веществе на протяжении всего периода наблюдения выявляются отличия между показателями количества клеток на единице площади в экспериментальных и контрольных группах крыс. Они составляют 25,15 %* (1 сут), 13,5 %* (7 сут), 9,8 %* (15 сут), 6,2 %* (30 сут) и 4,6 %* (60 сут). Полученные результаты свидетельствуют об аналогичной динамике изменений количества лимфоцитов на площади 10^4 мкм^2 (рис. 3).

После введения циклофосфамида наблюдается изменение цитоархитектоники мор-

фофункциональных зон тимических долек подопытных животных. В субкапсулярной зоне в сравнении с контролем на 1–30-е сут после введения препарата отмечается снижение относительного содержания молодых форм лимфоцитов. Так, процентное содержание лимфобластов снижается на 18,75 %* (1 сут), 24,76 %* (7 сут), 20,0 %* (15 сут) и 13,19 %* (30 сут). Отличия между показателями процентного содержания больших лимфоцитов подопытных и контрольных животных составляют 24,86*, 29,82*, 30,3, 15,82* и 18,06 %* соответственно на 1, 7, 15, 30 и 60-е сут наблюдения.

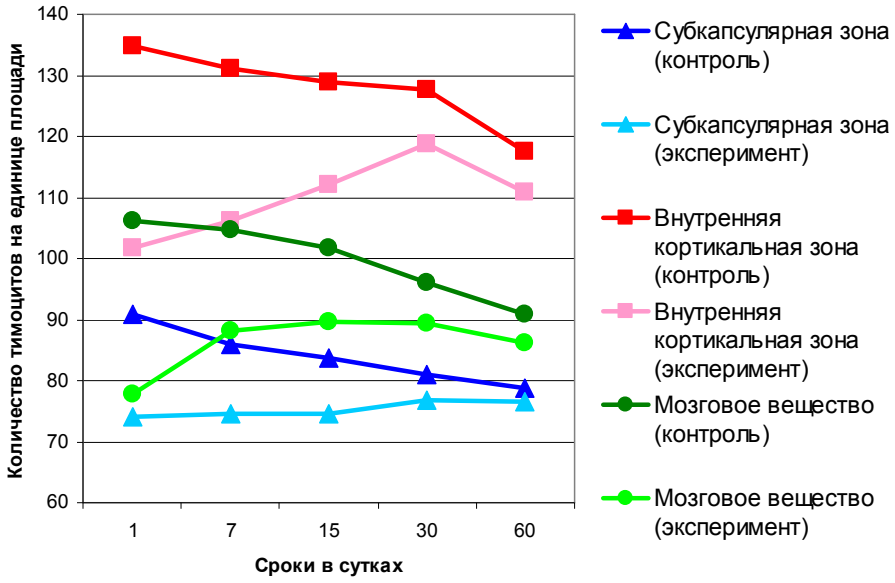


Рис. 3. Динамика плотности расположения лимфоцитов в морфофункциональных зонах тимуса крыс периода выраженных старческих изменений в контроле и после введения циклофосфамида в разные сроки наблюдения (M±m, n=60).

При этом содержание макрофагов повышается на 31,43 %* (1 сут), 47,06 %* (7 сут), 37,78 %* (15 сут) и 21,11 %* (30 сут). Содержание деструктивно измененных клеток возрастает по сравнению с контрольными данными на протяжении всего срока наблюдения. Митотически делящиеся клетки встречаются редко. Относительное содержание эпителиоретикулоцитов выше контрольных показателей на 38,27*, 45,6*, 48,85*, 41,93* и 23,2 %* на 1–60-е сут наблюдения.

Во внутренней кортикальной зоне отличия между показателями процентного содержания малых лимфоцитов подопытных и контрольных животных отмечаются на протяжении всего периода наблюдения и составляют 35,2 %* (1 сут), 28,6 %* (7 сут), 23,2 %* (15 сут), 12,19 %* (30 сут) и 5,5 %* (60 сут). Относительное содержание средних лимфоцитов на 17,38*, 11,45*, 8,28* и 8,17 %* снижено по сравнению с контролем на 1–30-е сут. В значительной степени превышает контрольные данные количество клеток с признаками деструкции, макрофагов, а также эпителиоретикулоцитов.

В мозговом веществе тимической паренхимы после введения цитостатика содержание малых лимфоцитов по сравнению с контрольными значениями уменьшается на 22,34*, 16,10*, 11,66*, 8,12* и 5,10 %* через 1, 7, 15, 30 и 60 сут наблюдения. Митотически делящиеся клетки встречаются редко. Относительное количество макрофагов на единице площади мозгового вещества увеличивается и составляет 20,00 %* (1 сут), 14,82 %* (7 сут), 13,11 %* (15 сут), 7,27 %* (30 сут) и 6,76 %* (60 сут). Повышено содержание деструктивно измененных клеток.

Полученные результаты могут свидетельствовать о высокой степени реактивности тимуса животных периода выраженных старческих изменений после иммуносупрессии, что проявляется изменением изученных морфометрических параметров по сравнению

с контрольными данными. Подобная динамика морфологических изменений указывает на развитие акцидентальной инволюции тимуса, которая ускоряет инволютивные процессы.

Вероятно, имеет место токсическое влияние циклофосфамида на костный мозг, обусловливающее нарушение поступления клеток-предшественников в тимус и, как следствие, относительное уменьшение числа лимфоцитов, преимущественно молодых форм, а также увеличение относительного содержания макрофагов, деструктивно измененных и митотически делящихся клеток.

Кроме того, подобные изменения могут быть обусловлены подавлением пролиферативной активности лимфоцитов, массовым выбросом их в периферическое русло и частичным цитолитическим эффектом циклофосфамида.

Заключение. Введение циклофосфамида подопытным животным периода выраженных старческих изменений вызывает активную ответную реакцию тимуса. При этом характерно сочетание возрастной (замещение паренхимы органа жировой тканью, увеличение содержания соединительнотканных структур) и акцидентальной инволюции органа, проявляющейся делимфотизацией морфофункциональных зон тимической паренхимы. На 60-е сут после введения циклофосфамида происходит лишь частичное восстановление структуры органа..

Литература

1. *Мороз Г.А.* Строение тимуса интактных крыс самцов линии Вистар разного возраста. Світ медицини та біології. 2009; 3 (II): 98–102.
2. *Бондарь Г.В., Антипова С.В.* Лекции по клинической онкологии. Луганск; 2009. 585.
3. *Михайлова М.Н., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю.* Использование имунофана для коррекции изменений гематологических показателей, вызванных циклофосфаном. Inter. J. Immunorehabilitation. 2003; 5 (2): 230.
4. *Gladstone D.E., Zamkoff K.W., Krupp L.* High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2006; 63 (10): 1388–1393.
5. *Nakahara T., Uchi H., Lesokhin A.M.* Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. Blood. 2010; 115 (22): 4384–4392.
6. *Лосева Л.Ф., Доненко Ф.В., Лебединская О.В.* Некоторые особенности фармакодинамики циклофосфана у экспериментальных животных. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 52.
7. *Кащенко С.А., Захаров А.А.* Органометрические особенности строения тимуса белых крыс после иммуностимуляции и иммуносупрессии. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2009; 4 (3): 50–52.
8. *Gupta P.V., Singh S.M., Singh M.P.* Effect of intrauterine exposure of murino fetus to cyclophosphamide on development of thymus. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2007; 29 (1): 17–30.
9. *Западнюк В.И., Западнюк И.П., Захария Е.А.* Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Київ: Вища школа; 1983. 254.
10. *Волошин М.А., Чайковський Ю.Б., Кущ О.Г.* Основи імунології та імуноморфології. Запоріжжя – Київ; 2010. 170.
11. *Овчаренко В.В.* Патент Україна № 9604; 2004.
12. *Бобрышева И.В.* Морфофункциональные особенности тимуса крыс различных возрастных периодов в норме и после экспериментальной иммуностимуляции. Морфологія. 2013; 7 (4): 11–17.

MORPHOLOGICAL TRAITS OF THE THYMUS OF RATS IN THE PERIOD OF OBVIOUS SENILE CHANGES AT IMMUNOSUPPRESSION CAUSED BY ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE

I.V. Bobrysheva

Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

e-mail: inessa_lug@mail.ru

Immunosuppressive therapy is necessary in organ transplantation for treatment of autoimmune diseases and malignant tumours. Cytostatic drug cyclophosphamide has many side effects, especially concerning cells with high mitotic activity. Currently, data on the structure of the thymus of laboratory animals at experimental immunosuppression are presented only in a few publications. Moreover, age-related adaptive capability of thymus is still understudied.
Objective. The objective of this paper is to study the traits of morphological transformations of the thymus of rats in the period of obvious senile changes at cyclophosphamide administration.
Materials and Methods. Thymic microslides were studied using an image analyzer based on CX-41 Olympus microscope. The following parameters were detected in morphofunctional regions of the thymus: percents area of the subcapsular and inner cortical zones; percents area of medulla of thymic lobules, cell arrangement density, percentage of cellular elements: lymphoblasts, small, medium and large lymphocytes, macrophages, mitotically dividing, destructed cells and epithelioreticular cells.
Results and Discussion. The decrease of relative area of subcapsular and inner cortical zones in 1–30 days and the increase of this index in the thymic medulla during the whole period of observation after the injection of cyclophosphamide were determined. The density of cells was reduced both in the cortex and medulla. There was a decrease in relative lymphocyte levels, mainly young forms, as well as an increase in the percentage of macrophage and destructed cells. Complete restoration of morphometric characteristics of the thymus in two months after administration of the drug was not detected.
Conclusion. The introduction of cyclophosphamide to laboratory animals in the period of obvious senile changes causes the active response of the thymus. In this case, the combination of age (replacement of parenchyma of thymus by adipose tissue, increase of connective tissue structures) and accidental organ involution, manifested by the delymphotization of morphofunctional zones of the thymic parenchyma is observed. Partial restoration of the thymus structure can be noticed only 60 days after cyclophosphamide administration.

Keywords: *rats in the period of obvious senile changes, thymus, cyclophosphamide.*

References

1. Moroz G.A. Stroenie timusa intaktnykh krys samtsov linii Vistar raznogo vozrasta [Thymus structure of intact wistar male rats of different age]. *Svit meditsini ta biologiï.* 2009; 3 (II): 98–102 (in Russian).
2. Bondar' G.V., Antipova S.V. *Lektsii po klinicheskoy onkologii* [Lectures on clinical oncology]. Lugansk; 2009. 585 (in Rusisan).
3. Mikhaylova M.N., Merkulova L.M., Struchko G.Yu. Ispol'zovanie imunofana dlya korrektsii izmeneniy gematologicheskikh pokazateley, vyzvannykh tsiklofosfanom [Imunophan use for management of hematological parameters changes caused by cyclophosphamide]. *Inter. J. Immunorehabilitation*. 2003; 5 (2): 230 (in Russian).
4. Gladstone D.E., Zamkoff K.W., Krupp L. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (10): 1388–1393.
5. Nakahara T., Uchi H., Lesokhin A.M. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. *Blood*. 2010; 115 (22): 4384–4392.
6. Loseva L.F., Donenko F.V., Lebedinskaya O.V. Nekotorye osobennosti farmakodinamiki tsiklofosfana u eksperimental'nykh zhivotnykh [Some traits of cyclophosphamide pharmacodynamics in laboratory animals]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2011; 13 (4–5): 52 (in Russian).
7. Kashchenko S.A., Zakharov A.A. Organometricheskie osobennosti stroeniya timusa belykh krys posle immunostimulyatsii i immunosupressii [Organometric structural features of the thymus of white rats after immunostimulation and immunosuppression]. *Ukraïns'kiy zhurnal klinichnoï ta laboratornoï meditsini.* 2009; 4 (3): 50–52 (in Russian).
8. Gupta P.V., Singh S.M., Singh M.P. Effect of intrauterine exposure of murino fetus to cyclophosphamide on development of thymus. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2007; 29 (1): 17–30.
9. Zapadnyuk V.I., Zapadnyuk I.P., Zakhariya E.A. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v eksperimente* [Laboratory animals. breeding, care, and testing]. Kiïv: Vishcha shkola; 1983. 254 (in Russian).
10. Voloshin M.A., Chaykovs'kiy Yu.B., Kushch O.G. *Osnovi imunologiï ta imunomorfologiï* [Fundamentals of immunology and immunomorphology]. Zaporizhzhya – Kiïv; 2010. 170 (in Russian).
11. Ovcharenko V.V. Patent Ukraïna № 9604; 2004 (in Ukranian).
12. Bobrysheva I.V. Morfofunktsional'nye osobennosti timusa krys razlichnykh vozrastnykh periodov v norme i posle eksperimental'noy immunostimulyatsii [Morphological and functional features of the

thymus of rats during different age periods in health and at experimental immunostimulation]. *Morfologiya*. 2013; 7 (4): 11–17.

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.832;612.833

ПАРАМЕТРЫ МОТОРНЫХ ОТВЕТОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ СЕГМЕНТОВ СПИННОГО МОЗГА*

Д.А. Гладченко, С.М. Иванов, Е.Н. Мачуева, А.М. Пухов, С.А. Моисеев, И.В. Пискунов, Р.М. Городничев

ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта», г. Великие Луки, Россия

e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru

Известно, что значительную роль в управлении локомоциями человека играют нейрональные сети интернейронов спинного мозга, называемые генераторами шагательных движений. Установлена возможность внешней неинвазивной активации этих сетей различными способами. Мышечные ответы, вызванные разными видами активации, имеют специфические особенности. Ранее нами были изучены особенности активации нейрональных сетей спинного мозга на уровне Т11–Т12. На данном этапе изучались особенности параметров мышечных ответов при стимуляции различных сегментов спинного мозга. В работе использованы методы чрескожной электрической стимуляции (ЧЭССМ) и электромагнитной стимуляции (ЭМС) спинного мозга. Для статистической обработки данных применялся метод однофакторного анализа для повторных измерений (ANOVA). Некоторые параметры вызванных моторных ответов (ВМО) имели достоверные различия при стимуляции ростральных и каудальных сегментов поясничного утолщения. Так, значительно отличались пороги активации мышц при ЧЭССМ ростральных и каудальных сегментов. Последовательность активации мышц при ЧЭССМ ростральных и каудальных сегментов была одинакова, однако изменялась под воздействием ЭМС. Латентность ВМО зависела от локализации стимуляционного воздействия. Амплитуда ВМО при ЧЭССМ значительно превышала аналогичные величины при ЭМС. При обоих видах стимуляции шейного отдела пороги ВМО были достоверно ниже, чем у мышечных ответов нижних конечностей, вызываемых стимуляцией поясничного утолщения. Амплитуда ВМО большинства исследуемых мышц руки при стимуляции на уровне С7-Т1 была значительно выше под воздействием ЧЭССМ, чем при ЭМС. Таким образом, параметры ВМО в определённой степени зависят от вида стимуляции и её локализации.

Ключевые слова: *чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга, электромагнитная стимуляция спинного мозга, интернейрональные сети, ростральные и каудальные сегменты поясничного утолщения, моторные ответы.*

Введение. Осуществление целенаправленных произвольных движений представляет собой важнейший аспект управляющей деятельности головного и спинного мозга человека. Известно, что существенное значение в общей системе управления циклическими движениями (локомоциями) у человека имеют нейрональные сети интернейронов спинного мозга, локализованные в поясничном

* Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 16-04-00371, 16-34-01250.

утолщении [1, 2]. Эти нейрональные сети принято называть генераторами шагательных движений (ГШД). В настоящее время установлена возможность активации ГШД неинвазивными способами. Непроизвольные шагательные движения ног у здоровых испытуемых в положении внешней вывески можно вызвать вибрацией сухожилий мышц бедра и голени [1], электрической стимуляцией периферического нерва [3], механической стимуляцией опорной поверхности стопы [4], электромагнитной стимуляцией (ЭМС) спинного мозга [2], чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга (ЧЭССМ) [5]. Активация ГШД под воздействием вибрации, механической стимуляции стопы, электрической стимуляции периферических нервов осуществляется поступающей в спинной мозг афферентной импульсацией от активированных проприорецепторов и возбужденных афферентов. В случае использования ЭМС и ЧЭССМ воздействие направлено на спинальные нейрональные локомоторные сети. Кинематические параметры непроизвольных шагательных движений, вызываемых этими различными по своей природе воздействиями, имеют специфические особенности. Вероятно, специфика координационной структуры вызванных движений определяется локализацией процессов возбуждения, генерируемых в определенных нейрональных структурах спинного мозга под влиянием электромагнитной и электрической стимуляции.

Ранее нами приводились экспериментальные доказательства возможности активирования моно- и полисинаптических нейрональных сетей, участвующих в инициации активности ГШД, посредством ЭМС и ЧЭССМ на уровне грудных позвонков Т11–Т12 [2, 5].

Цель исследования. Изучение параметров мышечных ответов, вызываемых однократной электромагнитной и чрескожной электрической стимуляцией различных сегментов спинного мозга.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института проблем спорта и оздоровительной физической культуры Великолукской государственной академии физической культуры и спорта. В исследовании приняли участие 10 взрослых здоровых испытуемых мужского пола в возрасте 20–25 лет (студенты академии). В соответствии с принципами Хельсинкской декларации было получено письменное информированное согласие испытуемых на участие в экспериментах и разрешение комитета по этике названного вуза на проведение исследований.

Испытуемые располагались на кушетке в положении лёжа на левом боку, при этом ноги размещались на независимых от кушетки и друг от друга горизонтальных подвесах, закреплённых на гибких тросах к потолку по принципу качелей [1, 3]. Высота подвесов регулировалась исходя из анатомических особенностей испытуемого. Точки опоры горизонтальных подвесов поддерживали ноги испытуемых в области голени и позволяли им свободно двигать нижними конечностями в горизонтальной плоскости с максимальной амплитудой. Участникам исследования давались устные стандартные инструкции, призывающие испытуемых лежать спокойно, не препятствуя и не способствуя сокращениям мышц нижних конечностей.

Регистрация вызванных мышечных ответов (ВМО) осуществлялась по методике K. Minassian et al. [6] с помощью электронейромиографа «Нейро МВП-8» (ООО «Нейрософт», Россия). Активный стимулирующий гибкий дисковый электрод (катод) диаметром 30 мм из самоклеющейся токопроводящей резины (FIAB, Италия) располагался поочерёдно в трёх точках по средней линии позвоночника накожно на уровне шейного (позвонки С7–Т1) и поясничного утолщений спинного мозга: рострально (позвонки Т11–Т12) и каудально (позвонки L1–L2) между остистыми отростками. Индифферентные накожные электроды (анод) – гибкие пластины прямоугольной формы (45×80 мм), изготовленные из самоклеющейся токопроводящей резины (FIAB, Италия), – располагались симметрично на ключицах (при стимуляции на уровне С7–Т1) либо на подвздошных гребнях тазовых костей (в случае стимуляции на уровнях Т11–Т12, L1–

L2) [5]. Стимулирующий импульс имел прямоугольную форму, длительность 1 мс, интенсивность от 0 до 100 мА. С целью предотвращения следовых эффектов пауза между импульсами составляла не менее 15 с.

Электромагнитная стимуляция осуществлялась посредством стимулятора Magstim Rapid 2 (Magstim Co. Ltd, U.K.) на тех же уровнях, что и ЧЭССМ. Для стимуляции шейного утолщения использовалась катушка диаметром 70 мм, центр катушки размещался по средней линии позвоночника на уровне позвонков C7–T1. При стимуляции поясничного утолщения использовалась катушка типа HP90 диаметром 130 мм. Катушка располагалась на уровнях T11–T12, L1–L2 плоской поверхностью вплотную к телу испытуемого двумя способами: при первом способе центр катушки размещался на средней линии позвоночника; при втором – над средней линией позвоночника была кромка катушки, при этом сама катушка смещалась латерально вправо. В обоих случаях силовые линии были направлены против часовой стрелки.

В случае стимуляции уровня C7–T1 ответы записывались с четырёх мышц правой руки: m. biceps brachii (BB), m. triceps brachii (TB), m. flexor carpi radialis (FCR), m. abductor pollicis brevis (APB). При стимуляции на уровнях T11–T12 и L1–L2 ответы регистрировались с мышц правой ноги: m. rectus femoris (RF), m. biceps femoris (BF), m. tibialis anterior (TA), m. gastrocnemius medialis (MG).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью специализированной программы Statistica 10. Рассчитывали среднее арифметическое (M) и ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий параметров мышечных ответов при различных видах стимуляции определяли с помощью однофакторного анализа для повторных измерений (ANOVA). При $p<0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты. При чрескожной электрической и электромагнитной стимуляции исследуемых сегментов спинного мозга у всех испытуемых были зарегистрированы моторные ответы. Пороги мышечных ответов, вызываемых ЧЭССМ и ЭМС рострального сегмента поясничного утолщения, были выше в сравнении со значениями при стимуляции каудального сегмента. Так, в среднем по группе у всех исследуемых мышц пороги при чрескожной электрической стимуляции рострального сегмента находились в диапазоне 56–61 мА, а при стимуляции каудального отдела – 45–54 мА.

Увеличение интенсивности стимуляционного воздействия приводило к повышению амплитуды мышечных ответов. Первой при чрескожной электрической стимуляции рострального сегмента активировалась икроножная мышца, затем последовательно BF, TA и RF. Последовательность активации мышц в случае нанесения ЧЭССМ в области каудального сегмента была практически аналогична описанной выше.

Порядок появления моторных ответов, вызываемых электромагнитной стимуляцией, был другим. При ЭМС как рострального, так и каудального сегментов первыми активировались мышцы бедра, затем – мышцы голени. Таким образом, порядок появления моторных ответов в определенной мере зависит от вида стимуляционного воздействия на спинной мозг.

Сопоставительный анализ ВМО при различных видах стимуляции выявил ряд специфических особенностей в параметрах мышечных ответов. Так, максимальная амплитуда мышечных ответов, вызванных ЧЭССМ рострального сегмента, была значительно выше в сравнении с аналогичными значениями, зарегистрированными в условиях электромагнитного воздействия (табл. 1, рис. 1).

Латентное время возникновения мышечных ответов на электрическую и электромагнитную стимуляцию в мышцах RF, TA и MG достоверно не различалось. Латентность появления моторного ответа BF была достоверно меньше при электромагнитной стимуляции.

При стимуляции каудального сегмента амплитуда ВМО также была меньше при электромагнитном воздействии на спинной мозг (табл. 2). В этом случае латентный период был достоверно короче в условиях элек-

тромагнитной стимуляции у трех мышц: BF, TA, MG.

Таблица 1

Параметры ВМО при электрической и электромагнитной стимуляции рострального сегмента поясничного утолщения спинного мозга (M±m)

Мышцы	Параметры	ЧЭССМ	ЭМС	p
RF	Латентность, мс	7,11±1,90	7,34±0,44	0,9059
	Амплитуда, мВ	0,42±0,13	0,19±0,06	0,1224
BF	Латентность, мс	**12,82±1,08**	**8,37±1,07**	0,0098
	Амплитуда, мВ	**0,91±0,16**	**0,07±0,01**	0,0001
TA	Латентность, мс	19,85±2,04	18,71±0,72	0,6061
	Амплитуда, мВ	**0,33±0,06**	**0,10±0,01**	0,0033
MG	Латентность, мс	17,94±0,61	18,31±0,17	0,5665
	Амплитуда, мВ	**1,90±0,50**	**0,12±0,02**	0,0028

Примечание. Здесь и далее полужирным шрифтом выделены достоверно различающиеся значения параметров.

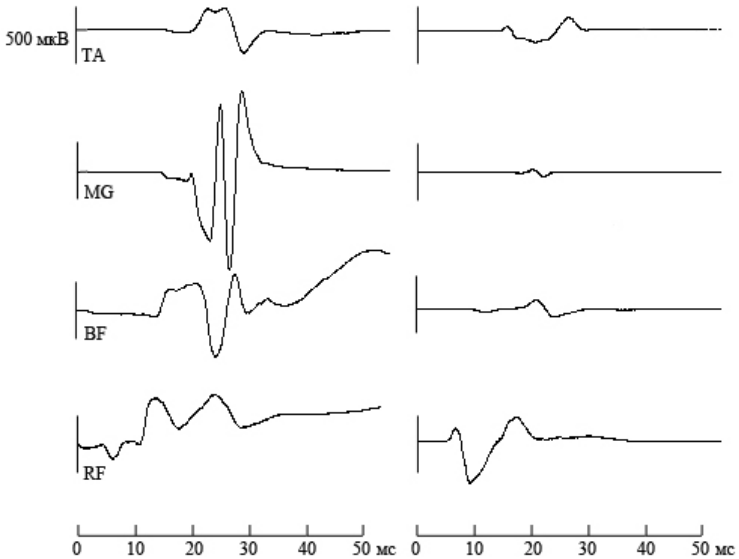


Рис. 1. Моторные ответы мышц правой ноги на ЧЭССМ (слева) и ЭМС (справа)

Таблица 2

Параметры ВМО при электрической и электромагнитной стимуляции каудального сегмента поясничного утолщения спинного мозга

Мышцы	Параметры	ЧЭССМ	ЭМС	p
RF	Латентность, мс	5,90±0,18	6,27±0,17	0,1642
	Амплитуда, мВ	**0,46±0,02**	**0,28±0,07**	0,0358
BF	Латентность, мс	**20,62±2,08**	**8,21±0,59**	0,0001

	Амплитуда, мВ	**1,18±0,16**	**0,28±0,08**	0,0001
TA	Латентность, мс	**20,91±0,14**	**15,39±0,56**	0,0001
	Амплитуда, мВ	**0,35±0,03**	**0,22±0,03**	0,0149
MG	Латентность, мс	**18,95±0,56**	**16,24±0,48**	0,002
	Амплитуда, мВ	**4,22±0,75**	**0,13±0,05**	0,0001

Пороговая интенсивность обоих видов стимуляционного воздействия на шейный отдел спинного мозга, необходимая для возникновения ВМО мышц верхних конечностей, была ниже по сравнению с величиинами порогов, применяемых для активации мышц ног. Среднегрупповые значения порогов при ЧЭССМ составляли 67–72 % от значений, регистрируемых в условиях стимуляции рострального отдела поясничного утолщения.

При исследовании ВМО мышц верхних конечностей, регистрируемых под влиянием двух видов стимуляционного воздействия, обнаружены некоторые отличия. У большинства исследуемых мышц максимальная амплитуда моторных ответов была значительно больше под воздействием ЧЭССМ, чем при ЭМС (табл. 3, рис. 2). Амплитуда максимальных ответов m. biceps brachii на ЧЭССМ и ЭМС достоверно не отличалась и составляла 3,62±0,64 и 3,60±0,47 мВ соответственно.

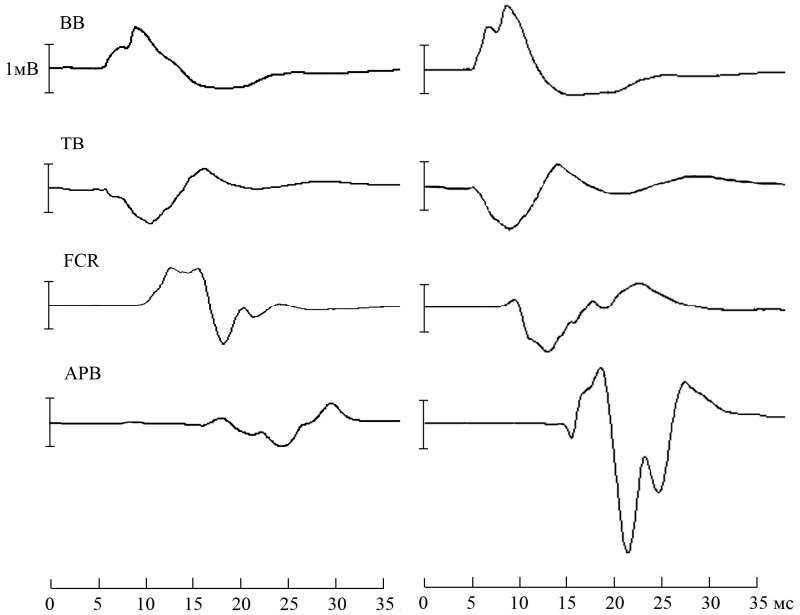


Рис. 2. Моторные ответы мышц правой руки на ЧЭССМ (слева) и ЭМС (справа)

Таблица 3

Параметры ВМО при неинвазивной стимуляции шейного отдела спинного мозга (M±m)

Мышцы	Параметры	ЧЭССМ	ЭМС	p
BB	Латентность, мс	**6,78±0,23**	**5,76±0,10**	0,0001
	Амплитуда, мВ	3,62±0,64	3,60±0,47	0,8206

TB	Латентность, мс	5,93±0,17	5,86±0,21	0,7855
	Амплитуда, мВ	**1,35±0,19**	**0,78±0,11**	0,0086
FCR	Латентность, мс	8,81±0,11	8,65±0,13	0,3611
	Амплитуда, мВ	**4,68±0,49**	**2,80±0,48**	0,008
APB	Латентность, мс	**16,51±0,17**	**15,35±0,23**	0,0001
	Амплитуда, мВ	**3,12±0,62**	**1,73±0,27**	0,0396

Латентность мышечных ответов при стимуляции спинного мозга на уровне C7–T1 шейных позвонков была больше у дистальных мышц по сравнению с проксимальными. Наиболее короткий латентный период на оба вида стимуляции наблюдался у m. biceps brachii и самый длительный – у m. abductor pollicis brevis. У этих мышц латентный период ответов на ЧЭССМ был достоверно больше по сравнению с ЭМС. В других мышцах статистически значимых различий длительности латентного периода на электрическую и электромагнитную стимуляцию не отмечалось.

Обсуждение. Применение неинвазивного электромагнитного и чрескожного раздражения нейронных сетей спинного мозга дает возможность получить доступ для управления спинальными нейрональными структурами, ответственными за инициацию непроизвольной локомоторной активности в условиях внешней поддержки ног [2, 7, 8]. Кинематические и электромиографические характеристики таких непроизвольных шагательных движений во многом аналогичны параметрам произвольных циклических движений, имитирующих шагание в условиях снижения сил гравитации. Есть основания полагать, что в основе этих вызванных и произвольных движений лежат одни и те же нейрофизиологические механизмы. Что касается генеза локомоторной активности, вызываемой различными видами стимуляционного воздействия на спинной мозг, то его механизмы имеют некоторые особенности, определяемые спецификой применяемой стимуляции [2, 3, 5, 9]. Сравнительный анализ параметров ВМО при нанесении однократных электромагнитных и чрескожных электрических стимулов на спинной мозг позволяет приблизиться к пониманию механизмов регуляции локомоторных движений, вызванных ЭМС и ЧЭССМ.

Одним из результатов нашей работы является тот факт, что при электромагнитной стимуляции первыми активировались мышцы бедра, затем – мышцы голени. При использовании ЧЭССМ самой первой активировалась икроножная мышца голени, затем – двуглавая бедра и лишь за ней – другие исследуемые мышцы. Более ранняя активация мышц – сгибателей голени и бедра может в некоторой степени объяснить выявленный ранее феномен опережения непроизвольного движения в коленном суставе движения в тазобедренном суставе при электрической стимуляции спинного мозга в области поясничного утолщения [5].

Другим важным результатом наших исследований является обнаружение более высокой амплитуды моторных ответов, вызванных чрескожным электрическим воздействием на поясничное утолщение спинного мозга в сравнении с ЭМС. Можно предположить, что ЭМС вызывает активацию меньшего количества двигательных единиц, входящих в мотонейронные пулы соответствующих исследуемых мышц нижних конечностей. Вероятно, это связано с локализацией процессов возбуждения в определенных спинальных нейронных сетях, инициируемых электромагнитной стимуляцией спинного мозга. В то же время ЧЭССМ может привести к большей генерализации процессов возбуждения в спинном мозге, так как воздействует и на афференты, расположенные в дорсальных корешках [10–12].

Интересным представляется также факт отсутствия достоверных различий в величинах латентных периодов мышечных ответов, вызываемых двумя видами стимуляции рост-

рального сегмента поясничного утолщения, и, напротив, более короткой латентности появления моторных ответов у трех мышц ног при электромагнитном воздействии на каудальный сегмент спинного мозга в сравнении со значениями, зарегистрированными при ЧЭССМ того же сегмента. Можно предположить, что в последнем случае ЭМС не только вызывает процессы возбуждения в самих интернейронах спинного мозга, но активирует и часть двигательных нервных волокон передних корешков, расположенных на уровне позвонков L1–L2. Наличие такой возможности вытекает из сведений о механизмах электромагнитного воздействия на различные структуры ЦНС, изложенных в публикации P.M. Rossini et al. [13].

Заключение. Электромагнитная и чрескожная электрическая стимуляция ростального и каудального сегментов поясничного утолщения спинного мозга вызывает моторные ответы с мышц нижних конечностей. Параметры вызванных мышечных ответов зависят от вида стимуляционного воздействия и его локализации. Специфические особенности характеристик вызванных мышечных ответов, отражающиеся в латентности, порогах их возникновения и амплитуде, имеют определенное значение для понимания механизмов непроизвольных шагательных движений, вызываемых ЭМС и ЧЭССМ.

Литература

1. *Гурфинкель В.С., Левик Ю.С., Козенников О.В., Селионов В.А.* Существует ли генератор шагательных движений у человека? Физиология человека. 1998; 24 (3): 42–50.
2. *Gerasimenko Y., Savochin A., Gorodnichev R., Machueva E., Pivovarova E., Semyenov D., Roy R.R., Edgerton V.R.* Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. J. Neuroscience. 2010; 30 (10): 3700–3708.
3. *Селионов В.А., Солопова И.А., Иваненко Ю.П.* Активация шагания электрической стимуляцией у человека в условиях разгрузки и его изменения под действием афферентных влияний. Физиология человека. 2009; 35 (3): 42–52.
4. *Томиловская Е.С., Мошонкина Т.Р., Городничев Р.М., Шигуева Т.А., Закирова А.З., Пивоварова Е.А., Савохин А.А., Селионов В.А., Семенов Ю.С., Бревнов В.В., Китов В.В., Герасименко Ю.П., Козловская И.Б.* Механическая стимуляция опорных зон стоп: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека. Физиология человека. 2013; 39 (5): 34–41.
5. *Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А.М., Моисеев С.А., Савохин А.А., Мошонкина Т.Р., Щербакова Н.А., Килимник В.А., Селионов В.А., Козловская И.Б., Эджертон Р., Герасименко Ю.П.* Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека. Физиология человека. 2012; 38 (2): 46–56.
6. *Minassian K., Persy I., Rattay F., Dimitrijevic M.R., Hofer C., Kern H.* Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. Muscle Nerve. 2007; 35 (3): 327–336.
7. *Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M., Zdunowski S., Gad P., Sayenko D.G., Morikawa E., Haakana P., Ferguson A.R., Roy R.R., Edgerton V.R.* Non-invasive reactivation of motor descending control after paralysis. J. Neurotrauma. 2015; 32 (24): 1968–1980.
8. *Городничев Р.М., Михайлова Е.А., Ершов В.Ю., Герасименко Ю.П., Шляхтов В.Н.* Влияние чрескожной электрической стимуляции спинного мозга на функциональные свойства моторной системы спортсменов. Теория и практика физической культуры. 2013; 12: 35–38.
9. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puchov A., Moshonkina T., Savokhin A., Roy R.R., Edgerton V.R.* Multi-site transcutaneous electrical srimulation of the spinal cord effectively facilitates the locomotor circuitry in non-injured humans (Abstract). Soc. Neurosci. 85.04/MM 14, 2012.
10. *Андриянова Е.Ю., Ланская О.В.* Механизмы двигательной пластичности спинномозговых нервных цепей на фоне долговременной адаптации к спортивной деятельности. Физиология человека. 2014; 40 (3): 73–85.
11. *Ланская О.В., Андриянова Е.Ю., Ланская Е.В.* Пластичность шейных и пояснично-крестцовых спинальных нейрональных сетей двигательного контроля при занятиях спортом. Теория и практика физической культуры. 2015; 6: 14–16.

12. *Михайлова Е.А., Козлов В.А., Ершов В.Ю., Городничев Р.М.* Повышение эффективности маховых движений при беге посредством чрескожной электрической стимуляции спинного мозга. Теория и практика физической культуры. 2015; 6: 29–31.
13. *Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin. Neurophysiol. 2015; 126 (6): 1071–1107.

PARAMETERS OF MOTOR EVOKED POTENTIALS IN HUMANS UNDER TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL AND ELECTROMAGNETIC STIMULATION OF DIFFERENT SEGMENTS OF SPINAL CORD

D.A. Gladchenko, S.M. Ivanov, E.N. Machueva, A.M. Pukhov, S.A. Moiseev, I.V. Piskunov, R.M. Gorodnichev

Velikiye Luki State Academy of Physical Education and Sports, Velikiye Luki, Russia

e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru

It's known that spinal interneuron networks have a significant effect on human locomotion. These networks are usually called central pattern generators for locomotion. It has been proved that remote non-invasive activation of these networks is possible in a number of ways. The parameters of motor evoked potentials (MEP) caused by different activation types have specific features. Previously we studied the peculiarities of spinal cord neuronal networks activation at T11–T12 level. At that stage, we studied the characteristics of MEP parameters under different spinal cord segments stimulation. We used the method of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and electromagnetic stimulation (EMS) of the spinal cord. Method of univariate analysis for repeated measurements was applied for statistical data processing (ANOVA). Some MEP parameters had significant differences under rostral and caudal segments stimulation of the lumbar enlargement. Thus, thresholds of muscles activation under TENS of rostral and caudal segments differed greatly. The MEP latency during TENS of rostral and caudal segments was the same but it changed under EMS influence. MEP latency did not changed under different types of stimulation, but depended on the stimulation location. MEP amplitude under TES significantly exceeded the similar values under EMS. MEP thresholds of upper limb muscles during both types of cervical segment stimulation were significantly lower than those of the lower limbs muscular responses, caused by stimulation of the lumbar enlargement. MEP amplitude of the majority of upper limb muscles during stimulation at C7–T1 level was significantly higher under TES than under EMS. Thus, MEP parameters depend on the type of stimulation and its location.

Keywords: *transcutaneous electrical nerve stimulation of spinal cord, electromagnetic stimulation, spinal interneuron networks, rostral and caudal segments of lumbar enlargement, motor evoked potentials.*

References

1. Gurfinkel' V.S., Levik Yu.S., Kozennikov O.V., Selionov V.A. Sushchestvuet li generator shagatel'nykh dvizheniy u cheloveka? [Does the central pattern generator for locomotion exist in humans?]. *Fiziologiya cheloveka.* 1998; 24 (3): 42–50 (in Russian).
2. Gerasimenko Y., Savochin A., Gorodnichev R., Machueva E., Pivovarova E., Semyenov D., Roy R.R., Edgerton V.R. Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J. Neuroscience*. 2010; 30 (10): 3700–3708.
3. Selionov V.A., Solopova I.A., Ivanenko Yu.P. Aktivatsiya shaganiya elektricheskoy stimulyatsiey u cheloveka v usloviyakh razgruzki i ego izmeneniya pod deystviem afferentnykh vliyaniy [Activation of walking by electrical stimulation in humans under the conditions of muscle unloading and its variations under the effect of afferent influences]. *Fiziologiya cheloveka*. 2009; 35 (3): 42–52 (in Russian).

4. Tomilovskaya E.S., Moshonkina T.R., Gorodnichev R.M., Shigueva T.A., Zakirova A.Z., Pivovarova E.A., Savokhin A.A., Selionov V.A., Semenov Yu.S., Brevnov V.V., Kitov V.V., Gerasimenko Yu.P., Kozlovskaya I.B. Mekhanicheskaya stimulyatsiya opornykh zon stop: neinvazivnyy sposob aktivatsii generatorov shagatel'nykh dvizheniy u cheloveka [mechanical stimulation of soles' support zones: Noninvasive method of activation of central pattern generator for locomotion in humans]. *Fiziologiya cheloveka*. 2013; 39 (5): 34–41 (in Russian).
5. Gorodnichev R.M., Pivovarova E.A., Pukhov A.M., Moiseev S.A., Savokhin A.A., Moshonkina T.R., Shcherbakova N.A., Kilimnik V.A., Selionov V.A., Kozlovskaya I.B., Edzherton R., Gerasimenko Yu.P. Chreskozhnaya elektricheskaya stimulyatsiya spinnogo mozga: neinvazivnyy sposob aktivatsii generatorov shagatel'nykh dvizheniy u cheloveka [Transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord: a noninvasive tool for the activation of stepping pattern generators in humans]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (2): 46–56 (in Russian).

6. Minassian K., Persy I., Rattay F., Dimitrijevic M.R., Hofer C., Kern H. Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. *Muscle Nerve*. 2007; 35 (3): 327–336.
7. Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M., Zdunowski S., Gad P., Sayenko D.G., Morikawa E., Haakana P., Ferguson A.R., Roy R.R., Edgerton V.R. Non-invasive reactivation of motor descending control after paralysis. *J. Neurotrauma*. 2015; 32 (24): 1968–1980.
8. Gorodnichev R.M., Mikhaylova E.A., Ershov V.Yu., Gerasimenko Yu.P., Shlyakhtov V.N. Vliyanie chreskozhnoy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga na funktsional'nye svoystva motornoy sistemy sportsmenov [The effect of transcutaneous electrical stimulation of spinal cord on functionalities of athletes' motor system]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2013; 12: 35–38 (in Russian).
9. Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puchov A., Moshonkina T., Savokhin A., Roy R.R., Edgerton V.R. Multi-site transcutaneous electrical srimulation of the spinal cord effectively facilitates the locomotor circuitry in non-injured humans (Abstract). *Soc. Neurosci*. 85.04/MM 14, 2012.
10. Andriyanova E.Yu., Lanskaya O.V. Mekhanizmy dvigatel'noy plastichnosti spinnomozgovykh nervnykh tsepey na fone dolgovremennoy adaptatsii k sportivnoy deyatel'nosti [Functional plasticity of spinal circuits in long-term sports activity adaptation]. *Fiziologiya cheloveka.* 2014; 40 (3): 73–85 (in Russian).
11. Lanskaya O.V., Andriyanova E.Yu., Lanskaya E.V. Plastichnost' sheynykh i poyasnichno-kresttsovykh spinal'nykh neyronal'nykh setey dvigatel'nogo kontrolya pri zanyatiyakh sportom [Plasticity of cervical and lumbosacral spinal neuronal networks of motor control during physical activity]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2015; 6: 14–16 (in Russian).
12. Mikhaylova E.A., Kozlov V.A., Ershov V.Yu., Gorodnichev R.M. Povyshenie effektivnosti makhovykh dvizheniy pri bege posredstvom chreskozhnoy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga [Enhancement of swing movement efficacy while runing via transcutaneous electrical stimulation of spinal cord]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2015; 6: 29–31 (in Russian).
13. Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol*. 2015; 126 (6): 1071–1107.

УДК 612.825.1

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ КАРТИНА РИТМОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У СТУДЕНТОВ-ПРАВШЕЙ С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ ТРЕВОЖНОСТИ В ПОКОЕ И ВО ВРЕМЯ ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА

Д.А. Трушина, О.А. Ведясова, С.И. Павленко

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева», г. Самара, Россия

e-mail: olgavedyasova@ramber.ru

Цель исследования – сравнительный анализ ЭЭГ-активности в правой и левой гемисферах мозга в межсессионный период и в ходе экзамена у студентов-правшей с разной степенью левополушарного доминирования и ситуативной тревожности.

Материалы и методы. Обследовано 73 студента-правши в возрасте 18–20 лет. Тип полушарного доминирования определяли на основании расчета коэффициента праворукости, уровень ситуативной тревожности оценивали с помощью теста Спилбергера–Ханина. ЭЭГ у каждого студента регистрировали на аппарате «Нейровизор NVX 36 digital DC EEG» униполярно в стандартных отведениях по международной схеме «10–20» на фоне спокойного бодрствования в межсессионный период и в стрессовой ситуации непосредственно в ходе экзамена. Анализировали амплитуду альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмов и спектральную мощность ЭЭГ в стандартных частотных диапазонах.

Результаты и обсуждение. В межсессионный период на ЭЭГ студентов доминирует альфа-ритм, а также присутствуют дельта- и тета-волны в левой лобной доле, особенно отчетливые у парциальных правшей с высоким уровнем тревожности. В ситуации экзаменационного стресса отмечается усиление низкочастотной ЭЭГ-активности в левой лобной доле у всех правшей, а кроме того – появление волн дельта-диапазона в правой лобной доле у истинных и парциальных правшей со средним и высоким уровнями тревожности.

Заключение. Усиление низкочастотной ЭЭГ-активности в лобных отведениях является электрофизиологическим коррелятом напряженности когнитивных функций и маркером экзаменационного стресса, который более выражен у высокотревожных праворуких индивидуумов.

Ключевые слова: *электроэнцефалограмма (ЭЭГ), низкочастотная ЭЭГ-активность, студенты-правши, уровень тревожности, экзаменационный стресс.*

Введение. В связи с резким увеличением доли умственного труда и ростом информационных нагрузок в организме современного человека происходят многообразные сдвиги, включающие синдром незавершенной адаптации, эмоциональное выгорание и неблаго-

приятные психосоматические эффекты [1, 2]. В связи с этим актуальной проблемой физиологии и биомедицины остается анализ функционального состояния организма студентов, испытывающих регулярный информационный стресс в ходе всего обучения, особенно во время экзамена. На фоне экзаменационного стресса наблюдаются реакции не только служебных систем организма, обеспечивающих гомеостазис [3], но и изменения в деятельности головного мозга [4]. Последнее подтверждается картиной электроэнцефалограммы (ЭЭГ), выявляемой у человека при эмоциональном напряжении и повышении уровня тревожности [5, 6].

Сдвиги ЭЭГ у учащихся исследователи отмечали неоднократно, но при этом рассматривали отдельные аспекты мозговой активности. Многие исследования посвящены анализу влияния самого факта экзамена на ЭЭГ студентов [7], авторы других работ в большей мере акцентировали внимание на структуре ритмов ЭЭГ, обусловленных характером тревожности и мотивации во время экзамена [4]. При этом вопрос о зависимости ЭЭГ студентов от всего комплекса их индивидуальных эндотипических особенностей, включая тип функциональной межполушарной асимметрии, до конца не решен [8]. Вместе с тем такие исследования важны для анализа динамики формирования стабильного ЭЭГ-паттерна и локализации «ментальной матрицы» [9], понимания механизмов адаптации лиц с разными типами полушарного доминирования к стресс-факторам [10] и разработки способов саморегуляции функционального состояния организма.

Цель исследования. Сравнительный анализ пространственного распределения ритмов ЭЭГ в правой и левой гемисферах мозга в межсессионный период и во время экзамена у студентов-правшей с разной степенью левополушарного доминирования и разными уровнями ситуативной тревожности.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 73 практически здоровых студента-правши в возрасте 18–20 лет, от которых было получено добровольное, письменно подтвержденное согласие.

Индивидуальный профиль моторного доминирования определяли по коэффициенту праворукости (Кпр), рассчитываемому в ходе выполнения тестов на определение ведущей руки и ноги по Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой [11]. В результате тестирования испытуемые были разделены на 2 группы: истинные правши (Кпр от 100 до 90; n=21) и парциальные правши (Кпр от 89 до 15,1; n=52). Уровень ситуативной тревожности оценивали с помощью теста Спилбергера–Ханина дважды: в течение семестра в условиях регламентированной учебной деятельности и во время сессии перед экзаменом. В обеих группах правшей были выделены студенты с низким (НУТ), средним (СУТ) и высоким (ВУТ) уровнями ситуативной тревожности. При оценке динамики тревожности учитывали изменение количества студентов с ВУТ, СУТ и НУТ в экзаменационной ситуации относительно учебного семестра.

ЭЭГ регистрировали на аппарате «Нейровизор NVX 36 digital DC EEG» униполярно в отведениях Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, T3, T4, T5, T6, C3, C4, Cz, P3, P4, Po3, Po4, Pz, O1, O2, Oz в соответствии с международной схемой «10–20» [12]. Референтный (объединённый ушной) электрод закрепляли на мочке правого уха. В процессе записи ЭЭГ студенты находились в позе сидя, с закрытыми глазами, в условиях шумоизоляции и отсутствия освещения. У каждого студента ЭЭГ регистрировали два раза: в межсессионный период во время учебных занятий и непосредственно в ходе экзамена после взятия экзаменационного билета. Анализ ЭЭГ включал измерение амплитуды альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмов и картирование спектральной мощности ЭЭГ в стандартных частотных диапазонах. Для выявления внутри- и межполушарных различий в ритмах ЭЭГ использовали поперечный и симметричный монтажи фронтальных, темпоральных, париетальных и окципитальных каналов. Все этапы обработки ЭЭГ выполнялись автоматически с использованием программного обеспечения конфигурации «Неокортекс-С».

Статистический анализ результатов исследования проводили в программе Sigma Stat 3.5, использовали Paired t-test и непрямой t-test Стьюдента. Для построения гистограмм

применяли программный пакет Microsoft Excel 2007. Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение. В межсессионный период в состоянии относительного эмоционального равновесия в группах истинных и парциальных правшей количество студентов с НУТ составляло 61,9 и 59,6 %, с СУТ – 28,6 и 26,9 %, а с ВУТ – 9,5 и 13,5 % соответственно. Во время экзамена количество истинных правшей с ВУТ возросло до 42,9 % (p<0,05), а с НУТ снизилось до 23,8 % (p<0,05). У парциальных правшей уровень тревожности повысился еще заметнее: число лиц с ВУТ увеличилось по сравнению с семестром в 4 раза и достигло 53,8 % (p<0,05), количество испытуемых с НУТ уменьшилось в 8 раз и составило 7,8 % (p<0,05). Поскольку усиление тревожности является начальной стадией стрессового состояния, то можно заключить, что для всех праворуких студентов экзамен представляет собой сильнейший стресс-фактор, однако стрессоустойчивость у истинных правшей, вероятно, выше, чем у парциальных. Это заключение соответствует литературным данным о зависимости эмоционального статуса человека от типа полушарного доминирования [11].

Уровню ситуативной тревожности студентов соответствовала определенная пространственная картина ЭЭГ, зависящая от выраженности межполушарной асимметрии. В частности, в межсессионный период у истинных правшей с ВУТ во всех отведениях ЭЭГ наблюдался альфа-ритм со средней амплитудой 52,40±1,28 мкВ. У парциальных правшей альфа-ритм имел меньшую амплитуду (44,70±0,12 мкВ) и более узкую зону распространения – отдельные теменные (P3, Po3) и затылочные (O1) отведения. Особенность ЭЭГ всех правшей с ВУТ заключалась в наличии тета-ритма со средней амплитудой 106,6±1,64 мкВ в височных (T3, T5) и лобных (Fp1, F3) отведениях. Отличием ЭЭГ правшей с ВУТ также было присутствие дельта-активности во всех отведениях левой лобной доли, причем амплитуда дельта-волн у истинных правшей (297,11±2,06 мкВ) была на 12,1 % (p<0,05) ниже, чем у парциальных.

Различие между среднетревожными студентами с разными Кпр в межсессионный период касалось альфа-ритма, который у парциальных правшей был более равномерно, со средней амплитудой 45,80±1,45 мкВ, представлен в обоих полушариях. У истинных правшей с СУТ в межсессионный период на ЭЭГ был хорошо выражен бета-ритм с амплитудой 20,23±0,15 мкВ в теменной (P3) и височной (T3, T5) долях. У парциальных правшей с СУТ в это время представительство бета-ритма было шире и отмечалось в отведениях P3, Po3, Fp1, F3 и F7. Дельта-ритм у правшей с СУТ в обеих группах совпадал по локализации (Fp1, F3, F7), но различался по амплитуде (256,25±2,01 и 263,24±2,12 мкВ соответственно).

На ЭЭГ правшей с НУТ в межсессионный период отмечалось сочетание альфа- и бета-ритмов с дельта-активностью. Однако альфа-ритм у истинных правшей с НУТ наблюдался преимущественно в отведениях O1 и Oz (68,20±1,24 мкВ), а у парциальных, наряду с отведением O1 (50,23±0,98 мкВ), еще и в теменных отведениях P3 и Po3 (52,12±0,73 мкВ). Бета-ритм со средней амплитудой 19,50±0,40 мкВ у истинных правшей с НУТ преобладал слева в лобных (Fp1, F3, F7) и теменных (P3, Po3) отведениях, а у парциальных он явно доминировал в левой теменной доле (P3, Po3). Дельта-ритм у истинных правшей с НУТ более четко, с амплитудой 251,68±2,01 мкВ, проявлялся в трех лобных отведениях (Fp1, F3, F7), у парциальных – во всех отведениях левой лобной доли. Значимые различия в амплитудных параметрах дельта-ритма между истинными и парциальными правшами отражены на рис. 1.

В экзаменационной ситуации картина ЭЭГ у студентов имела иной характер. Различия касались спектральной мощности, амплитуды и пространственного распределения ритмов и неоднозначно проявлялись у субъектов с разными значениями Кпр. Например, у истинных правшей альфа-ритм, независимо от типа тревожности, сохранялся только в отведении O1, но имел меньшую амплитуду (в среднем 34,66±0,43 мкВ), чем в межсессионный период. Бета-ритм в условиях экзамена практически исчезал у истинных правшей с НУТ, а у студентов с СУТ сохранялся в ле-

вых теменных (P3, Po3; 25,27±0,42 мкВ) и появлялся в левых лобных отведениях (Fp1, F3, F7; 28,63±0,11 мкВ). У истинных правшей с ВУТ, как и в межсессионный период, четкого бета-ритма не наблюдалось.

Что касается парциальных правшей, то у них перестройки ритмов ЭЭГ на фоне экзаменационного стресса были в большей мере детерминированы уровнем тревожности. Основное различие между ЭЭГ в семестре и во время экзамена в данной группе студентов заключалось в ослаблении альфа-активности и усилении спектральной мощности низкочастотных ритмов, причем более выраженно этот эффект проявлялся у лиц с СУТ и особенно с ВУТ (рис. 2, 3).

В частности, у парциальных правшей с СУТ во время экзамена альфа-волны сохранялись в правом и левом больших полушариях, но имели более высокую амплитуду (в среднем 51,23±1,12 мкВ), чем в семестре. Кроме того, у этих студентов было зафиксировано сосредоточение бета-волн в левой теменной доле (P3, Po3; 28,38±0,2 мкВ), их ослабление в правой симметричной области и исчезновение в лобных долях. Одновременно расширялась зона локализации низкочастотной ЭЭГ-активности, что подтверждается распространением дельта- и появлением тета-ритма. Дельта-ритм в условиях стресса у данной категории лиц регистрировался не только в левом (Fp1, F3, F7), но и правом (Fp2, F4, F8) полушарии. Тета-ритм доминировал слева (Fp1, F3, F7) и имел амплитуду 110,60±1,24 мкВ.

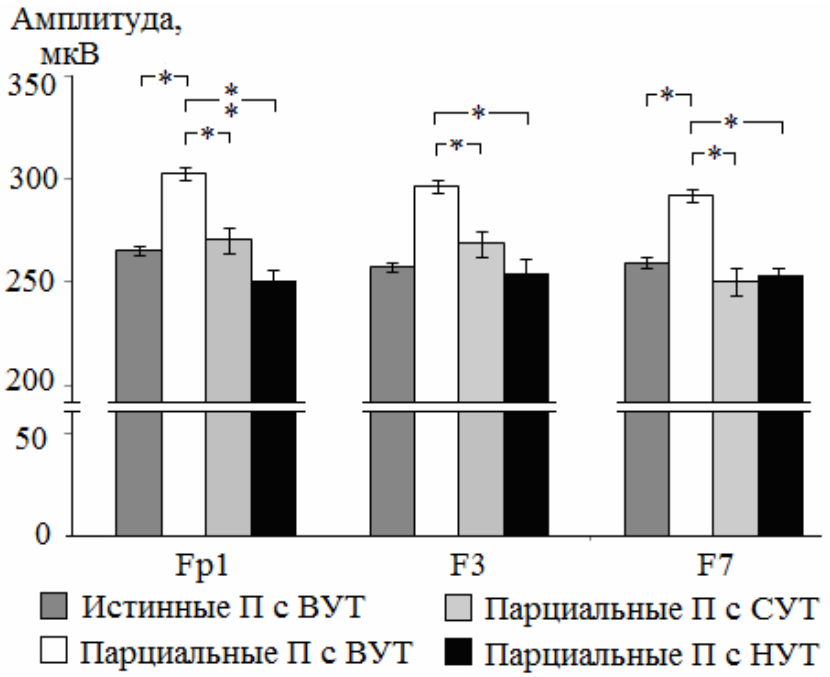


Рис. 1. Амплитуда (мкВ) дельта-волн в отведениях Fp1, F3, F7 у истинных и парциальных правшей (П) с разными уровнями ситуативной тревожности в межсессионный период.
* – p<0,05; ** – p<0,01

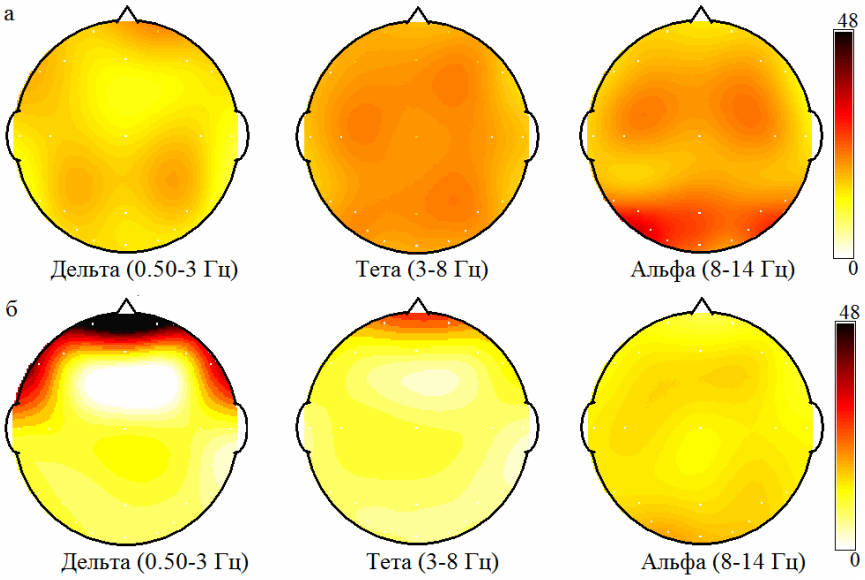


Рис. 2. Типичные варианты представительства дельта-, тета- и альфа-активности у парциальных правшей с высоким уровнем тревожности на спектральных картах ЭЭГ в покое (а) и во время экзамена (б)

У парциальных правшей с ВУТ во время экзамена было отмечено несколько иное распределение ритмов ЭЭГ. Например, альфа-ритм у них, в отличие от испытуемых с НУТ и СУТ, регистрировался преимущественно в теменных зонах слева и имел амплитуду 40,21±0,51 мкВ. Что касается дельта-ритма, то в левой лобной доле он наблюдался в тех же отведениях, что и у лиц с СУТ, тогда как справа явно преобладал в области Fp2, где имел амплитуду 290,53±1,96 мкВ. Амплитуда дельта-волн в левой лобной доле у парциальных правшей с ВУТ достигала 301,66±±2,05 мкВ, что было на 16,2 % ($p<0,05$) и 12,4 % ($p<0,05$) выше, чем у парциальных правшей с НУТ и СУТ соответственно (рис. 3). Кроме того, дельта-ритм с амплитудой 273,24±2,02 мкВ встречался в левой (T3, T5) и с амплитудой 250,14±1,75 мкВ в правой (T4) височных долях. Представительство тета-ритма (120,31±1,14 мкВ) во время экзамена у парциальных правшей с ВУТ наблюдалось как в левосторонних Fp1, F3 и T3, так и правосторонних Fp2 и F4 отведениях. Бета-ритм у этих студентов в ходе экзамена доминировал в левых лобных и теменных зонах и имел среднюю амплитуду 28,16±±0,11 мкВ, что было на 39,2 % выше ($p<0,05$), чем у истинных правшей с НУТ и СУТ в межсессионный период.

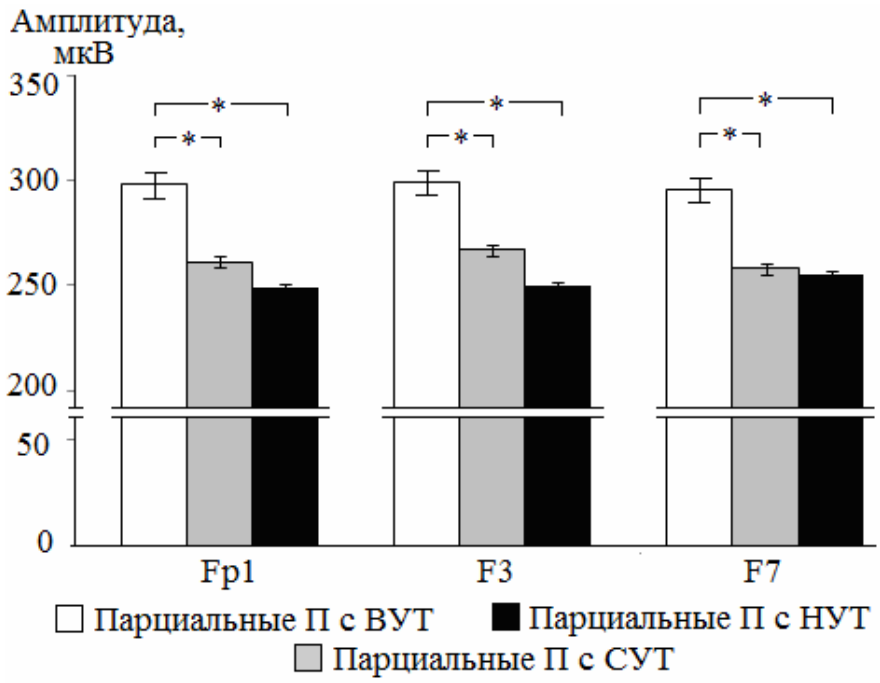


Рис. 3. Амплитуда (мкВ) дельта-волн в отведениях Fp1, F3, F7 у парциальных правшей (П) с разными уровнями ситуативной тревожности во время экзамена.
* – $p<0,05$

Итак, результаты показали, что пространственная организация, спектральная мощность и амплитуда основных ритмов ЭЭГ у студентов-правшей на разных этапах обучения в значительной степени определяются уровнем их ситуативной тревожности и выраженностью межполушарной асимметрии. В межсессионный период на ЭЭГ большинства правшей доминирует альфа-ритм, что соответствует фоновой активности мозговой коры в период спокойного бодрствования [10] и отражает оптимальные взаимоотношения между тормозными механизмами таламокортикальной системы и активирующими стволовыми структурами. По мере увеличения уровня тревожности у испытуемых нарастает низкочастотная ЭЭГ-активность, максимально представленная в левой лобной доле. Следует выделить студентов с ВУТ, особенно с парциальным доминированием левой гемисферы, у которых в условиях психического покоя в лобных и височных отведениях отмечалось сочетание волн дельта- и тета-диапазонов. В известной мере этот факт соответствует выводам исследователей, наблюдавших у высокотревожных правшей на фоне покоя тета-ритм в теменно-височной области [13].

Наблюдаемое у всех студентов нарастание спектральной мощности дельта- и тета-активности в обеих гемисферах в ситуации экзамена отражает состояние стресса, выраженность которого заметно больше у высокотревожных лиц. Как известно, дельта-ритм является нейрофизиологическим маркером сложных когнитивных процессов, активации памяти, внутренней концентрации и затруднений, сопровождающих работу мозга [14, 15]. Чрезмерное усиление дельта-ритма в лобных долях во время экзамена, свойственное высокотревожным студентам с парциальным доминированием левого полушария, можно объяснить с позиций развития тормозного процесса в коре головного мозга. Наблюдаемое одновременно с этим увеличение представительства и амплитуды тета-ритма в лобных каналах ЭЭГ коррелирует с изменением активности фронтальных интегративных зон [16], может отражать рабочее напряжение и состояние готовности к выполнению задания. Рост мощности тета-ритма в лобной и височной долях соответствует также активации механизмов внимания [17], эмоций [18], памяти [19]. В целом, тета-ритм рас-

сматривается как базовый ритм лимбического происхождения, обусловленный кортикогиппокампальными связями [20] и активацией системы поведенческого торможения [6, 13].

В состоянии психоэмоционального напряжения у студентов отмечалась определенная зависимость между распределением ритмов ЭЭГ в симметричных корковых зонах и степенью доминирования левой гемисферы. В большей мере это касалось парциальных правшей с СУТ и ВУТ, у которых в ситуации экзамена выявлено изменение ритмов ЭЭГ не только в левой, но и правой гемисфере. Свойственная этим студентам тенденция правостороннего усиления тета- и ослабления альфа-активности согласуется с данными о меньшей выраженности альфа-ритма у высокотревожных лиц по сравнению с низкотревожными [4] и формировании фронтальной альфа-асимметрии на ЭЭГ при стрессе и эмоциогенной стимуляции [21, 22]. В связи с этим интересен взгляд на альфа-ритм как коррелят адекватного возбуждения церебральных дофаминергических механизмов, которое является предпосылкой высокой эмоциональной устойчивости и социальной адаптированности [23]. Регистрируемое во время экзамена у парциальных правшей с СУТ и ВУТ усиление бета-активности в левой и ослабление в правой теменной и обеих лобных долях является еще одним показателем стресса и согласуется с мнением о включении правой париетальной и фронтальных корковых зон в динамическую нейросеть в процессе ментальной деятельности [24]. У истинных правшей, в отличие от парциальных, значимых правосторонних изменений ЭЭГ не происходило, возможно, по причине большей специализации больших полушарий и меньшей генерализации процесса возбуждения.

Заключение. Согласно полученным данным, картина ЭЭГ у студентов-правшей в процессе учебной деятельности зависит от степени доминирования левой гемисферы мозга и уровня ситуативной тревожности. В межсессионный период для студентов характерно преобладание стабильно высокого альфа-ритма и наличие дельта- и тета-волн в левой лобной доле, что особенно выражено у парциальных правшей с ВУТ. В условиях экзаменационного стресса наблюдаются изменения ЭЭГ, которые, в зависимости от Кпр и уровня тревожности студентов, проявляются внутри- или межполушарной динамикой волн альфа-, бета-, тета- и дельта-диапазонов. Во время экзамена у всех правшей усиливается тета- и дельта-активность в левой лобной доле, а у парциальных правшей с СУТ и ВУТ волны дельта-диапазона появляются ещё и в правой лобной доле, что свидетельствует о большем, чем у истинных правшей, напряжении механизмов адаптации. Таким образом, усиление низкочастотной ЭЭГ-активности во фронтальных корковых зонах является электрофизиологическим маркером напряженности когнитивных функций и экзаменационного стресса, который более выражен у парциальных правшей с высоким уровнем тревожности.

Литература

1. *Глазачев О.С.* Синдром эмоционального выгорания у студентов: поиски оптимизации педагогического процесса. Вестн. международной академии наук (Русская секция). 2011; Специальный выпуск: 26–45.
2. *Дюжикова Н.А., Скоморохова Е.Б., Вайдо А.И.* Эпигенетические механизмы формирования постстрессовых состояний. Успехи физиологических наук. 2015; 46 (1): 47–75.
3. *Лукина А.И.* Показатели вариабельности сердечного ритма во время экзамена у студентов с разными профилями моторного доминирования. Вестн. Самарского государственного университета. Естественно-научная серия. 2012; 3/1 (94): 203–209.
4. *Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.С., Руднева Л.П.* Влияние мотивации на спектральные характеристики ЭЭГ и сердечный ритм у студентов в экзаменационной ситуации. Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2014; 100 (9): 1076–1087.
5. *Свидерская Н.Е.* Влияние информационного перенасыщения на качество творческой деятельности и пространственную организацию электроэнцефалограммы. Физиология человека. 2011; 37 (6): 28–34.
6. *Knyazev G.G., Sevostyanov A.N., Levin E.A.* Uncertainty, anxiety, and brain oscillations. Neurosci. Lett. 2005; 387 (3): 121–125.

7. *Умрюхин Е.А., Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Иванова Л.В.* Электроэнцефалографические корреляты индивидуальных различий эффективности целенаправленной деятельности студентов в экзаменационной ситуации. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005; 55 (2): 189–196.
8. *Михайлова Н.Л., Михеев С.В., Шкирова Е.В.* Роль асимметрии мозга в регуляции деятельности сердца и дыхания. Проблема. Пути решения. Saarbrucken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co; 2012. 61.
9. *Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А.* Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. Успехи физиологических наук. 2012; 43 (1): 3–29.
10. *Жаворонкова Л.А.* Правши – левши: межполушарная асимметрия электрической активности мозга. Краснодар: Экоинвест; 2009. 240.
11. *Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А.* Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина; 1981. 288.
12. *Зенков Л.Р., Притыко А.Г.* Клиническая энцефалография (с элементами эпилептологии). 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 356.
13. *Афтанас Л.И., Павлов С.В.* Особенности межполушарного распределения спектров мощности у высокотревожных индивидуумов в эмоционально-нейтральных условиях и при отрицательной эмоциональной активации. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005; 55 (3): 322–328.
14. *Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurmann M.* Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. Int. J. Psychophysiol. 2001; 39 (2–3): 241–248.
15. *Zarjam P., Epps J., Chen F.* Characterizing working memory load using EEG delta activity: Proceedings of the 19-th European signal processing conference. 2011, aug. 29 – sept. 2. Barcelona; 2011: 1554–1558.
16. *Изнак А.Ф., Изнак* Е.В., *Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Сорокин С.А., Столяров С.А.* ЭЭГ-корреляты лобной дисфункции как предикторы относительной фармакорезистентности при терапии эндогенных аффективных расстройств. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (12): 54–59.
17. *Ogrim G., Kropotov J., Hestad K.* The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. Psychiatry Res. 2012; 198 (3): 482–488.
18. *Костандов Э.А., Черемушкин Е.А., Яковенко И.А., Петренко Н.Е.* Изменения альфа-ритма при введении сигналов Go/NoGo в контексте эксперимента с установкой на сердитое лицо. Физиология человека. 2014; 40 (1): 13–25.
19. *Klimesch W., Doppelmayr M., Stadler W., Pöllhuber D., Sauseng P., Röhm D.* Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. Neurosci. Lett. 2001; 302 (1): 49–52.
20. *Gallinat J., Stotz-Ingenlath G., Lang U.E., Hergel U.* Panic attacks, spike-wave activity, and limbic dysfunction. A case. Pharmacopsychiatry. 2003; 36 (3): 123–126.
21. *Flo E., Steine I., Blagstad T., Gronli J., Pallesen S., Portas C.M.* Transient changes in frontal alpha asymmetry as a measure of emotional and physical distress during sleep. Brain. Res. 2011; 1367: 234–249.
22. *Русалова М.Н.* Асимметрия альфа-ритма при мысленном воспроизведении эмоциональных образов. Асимметрия. 2014; 8 (2): 5–20.
23. *Павленко В.Б., Черный С.В., Губкина Д.Г.* ЭЭГ-корреляты тревоги, тревожности и эмоциональной стабильности у взрослых здоровых испытуемых. Нейрофизиология. 2009; 41 (5): 400–408.
24. *Sasaoka T., Mizuhara H., Inui T.* Dynamic parieto-premotor network for mental image transformation revealed by simultaneous EEG and fMRI measurement. J. Cogn. Neurosci. 2014; 26 (2): 232–246.

SPATIAL PATTERN OF ELECTROENCEPHALOGRAM RHYTHMS IN RIGHT-HANDED STUDENTS WITH DIFFERENT ANXIETY LEVELS AT REST AND DURING EXAMINATION STRESS

D.A. Trushina, O.A. Vedyasova, S.I. Pavlenko

Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia

e-mail: olgavedyasova@ramber.ru

Objective. The objective of the study is to conduct comparative analysis of EEG activity in the right and left cerebral hemispheres both during the intersession and examination periods in right-handed students with different levels of sinistrocerebral dominance and anxiety.
Materials and Methods. During the trial 73 right-handed students aged 18 to 20 years were examined. Hemispheric dominance was determined according to the coefficient on right-handedness. The level of state anxiety was estimated by Srielberger-Hanin test (State-Trait Anxiety Inventory). Student's EEG rhythms were recorded unipolarly in standard leads according to the international scheme «10–20» by «NVX 36 digital DC EEG». The rhythms were recorded in two conditions: students being quite awake during the intersession period and under stress during the examination. Amplitude of alpha-, beta-, delta- and theta-waves and EEG power spectrum in standard frequency ranges was analyzed.
Results and Discussion. During the intersession period alpha-waves dominated in students' EEGs. In the left frontal lobe delta- and theta-waves were also observed. They were extremely evident in partial right-handed students with a high anxiety level. Under the examination stress there was an increase in low frequency EEG activity in the left frontal lobe in all right-handers. Besides there appeared delta-waves in the right frontal lobe in true and partial right-handers with middle and high anxiety levels.
Conclusion. The results obtained indicate that increase of low-frequency EEG activity in frontal lobes is an important electrophysiological correlate of the intensity of cognitive functions and the marker of examination stress. The latter is more evident in right-handers with a high anxiety level.

Keywords: *electroencephalogram (EEG), low frequency EEG activity, right-handed students, anxiety level, examination stress.*

References

1. Glazachev O.S. Sindrom emotsional'nogo vygoraniya u studentov: poiski optimizatsii pedagogicheskogo protsessa [Burnout syndrome in students: ways of pedagogical process optimization]. *Vestn. mezhdunarodnoy akademii nauk (Russkaya sektsiya).* 2011; Spetsial'nyy vypusk: 26–45 (in Russian).
2. Dyuzhikova N.A., Skomorokhova E.B., Vaydo A.I. Epigeneticheskie mekhanizmy formirovaniya poststressovykh sostoyaniy [Epigenetic mechanisms in post-stress states]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2015; 46 (1): 47–75 (in Russian).
3. Lukina A.I. Pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma vo vremya ekzamena u studentov s raznymi profilyami motornogo dominirovaniya [Heart rate variability of students with different profiles of motor domination during exam]. *Vestn. Samarskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvenno-nauchnaya seriya.* 2012; 3/1 (94): 203–209 (in Russian).
4. Dzhebrailova T.D., Korobeynikova I.S., Rudneva L.P. Vliyanie motivatsii na spektral'nye kharakteristiki EEG i serdechnyy ritm u studentov v ekzamenatsionnoy situatsii [Motivation effect on EEG spectral power and heart rate parameters in students during examination stress]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurn. im. I.M. Sechenova.* 2014; 100 (9): 1076–1087 (in Russian).
5. Sviderskaya N.E. Vliyanie informatsionnogo perenasyshcheniya na kachestvo tvorcheskoy deyatel'nosti i prostranstvennuyu organizatsiyu elektroentsefalogrammy [Influence of information overload on the quality of creative activity and EEG spatial organization]. *Fiziologiya cheloveka.* 2011; 37 (6): 28–34 (in Russian).
6. Knyazev G.G., Sevostyanov A.N., Levin E.A. Uncertainty, anxiety, and brain oscillations. *Neurosci. Lett.* 2005; 387 (3): 121–125.
7. Umryukhin E.A., Dzhebrailova T.D., Korobeynikova I.I., Ivanova L.V. Elektroentsefalograficheskie korrelyaty individual'nykh razlichiy effektivnosti tselenapravlennoy deyatel'nosti studentov v ekzamenatsionnoy situatsii [EEG correlates of individual differences in performance efficiency of students during examination stress]. *Zhurn. vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2005; 55 (2): 189–196 (in Russian).
8. Mikhaylova N.L., Mikheev S.V., Shkirova E.V. *Rol' asimmetrii mozga v regulyatsii deyatel'nosti serdtsa i dykhaniya. Problema. Puti resheniya* [The role of brain asymmetry in regulation of heart activity and breath. Problem. Ways of decision]. Saarbrucken: LAP LAMBERT Academic Publishing

GmbH & Co; 2012. 61 (in Russian).
9. Shtark M.B., Korostyshevskaya A.M., Rezakova M.V., Savelov A.A. Funktsional'naya magnitno-rezonansnaya tomografiya i neyronauki [Functional magnetic resonance imaging and neuroscience]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2012; 43 (1): 3–29 (in Russian).
10. Zhavoronkova L.A. *Pravshi – levshi: mezhpolusharnaya asimmetriya elektricheskoy aktivnosti mozga* [Right- and left-handers: Interhemispheric asymmetry of brain electric activity]. Krasnodar: Ekoinvest; 2009. 240 (in Russian).
11. Bragina N.N., Dobrokhotova T.A. *Funktsional'nye asimmetrii cheloveka* [Functional asymmetries in human]. Moscow: Meditsina; 1981. 288 (in Russian).
12. Zenkov L.R., Prityko A.G. *Klinicheskaya entsefalografiya (s elementami epileptologii)* [Clinical encephalography (with elements of epileptology)]. 5-e izd. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 356 (in Russian).
13. Aftanas L.I., Pavlov S.V. Osobennosti mezhpolusharnogo raspredeleniya spektrov moshchnosti u vysokotrevozhnykh individuumov v emotsional'no-neytral'nykh usloviyakh i pri otritsatel'noy emotsional'noy aktivatsii [Peculiarities of interhemispheric EEG band power distribution in high anxiety individuals under emotionally neutral and aversive arousal conditions]. *Zhurn. vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2005; 55 (3): 322–328 (in Russian).
14. Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int. J. Psychophysiol*. 2001; 39 (2–3): 241–248.
15. Zarjam P., Epps J., Chen F. *Characterizing working memory load using EEG delta activity: Proceedings of the 19-th European signal processing conference*. 2011, aug. 29 – sept. 2. Barcelona; 2011: 1554–1558.
16. Iznak A.F., Iznak E.V., Oleychik I.V., Abramova L.I., Sorokin S.A., Stolyarov S.A. EEG-korrelyaty lobnoy disfunktsii kak prediktory otnositel'noy farmakorezistentnosti pri terapii endogennykh affektivnykh rasstroystv [EEG-correlates of frontal dysfunction as predictors of relative pharmacoresistance in treatment of endogenous affective disorders]. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014; 114 (12): 54–59 (in Russian).
17. Ogrim G., Kropotov J., Hestad K. The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Res.* 2012; 198 (3): 482–488.
18. Kostandov E.A., Cheremushkin E.A., Yakovenko I.A., Petrenko N.E. Izmeneniya al'fa-ritma pri vvedenii signalov Go/NoGo v kontekste eksperimenta s ustanovkoy na serditoe litso [Changes in the α rhythm upon introduction of Go/NoGo stimuli in the context of an experiment with a set to an angry face]. *Fiziologiya cheloveka.* 2014; 40 (1): 13–25 (in Russian).
19. Klimesch W., Doppelmayr M., Stadler W., Pöllhuber D., Sauseng P., Röhm D. Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neurosci. Lett.* 2001; 302 (1): 49–52.
20. Gallinat J., Stotz-Ingenlath G., Lang U.E., Hergel U. Panic attacks, spike-wave activity, and limbic dysfunction. A case. *J. Pharmacopsychiatry.* 2003; 36 (3): 123–126.
21. Flo E., Steine I., Blagstad T., Gronli J., Pallesen S., Portas C.M. Transient changes in frontal alpha asymmetry as a measure of emotional and physical distress during sleep. *Brain. Res.* 2011; 1367: 234–249.
22. Rusalova M.N. Asimmetriya al'fa-ritma pri myslennom vosproizvedenii emotsional'nykh obrazov [Alpha-rhythm asymmetry under mental reproduction of emotional images]. *Asimmetriya*. 2014; 8 (2): 5–20 (in Russian).
23. Pavlenko V.B., Chernyy S.V., Gubkina D.G. EEG-korrelyaty trevogi, trevozhnosti i emotsional'noy stabil'nosti u vzroslykh zdorovykh ispytuemykh [EEG-correlates of alarm, anxiety and emotional stability in adult healthy examinees]. *Neyrofiziologiya*. 2009; 41 (5): 400–408 (in Russian).
24. Sasaoka T., Mizuhara H., Inui T. Dynamic parieto-premotor network for mental image transformation revealed by simultaneous EEG and fMRI measurement. *J. Cogn. Neurosci.* 2014; 26 (2): 232–246.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белова Наталья Вячеславовна – аспирант Отделения реабилитации и физиотерапии; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: belovanv22@yandex.ru.

Бобрышева Инесса Венидиктовна – кандидат медицинских наук, доцент, декан стоматологического факультета; ГУ «Луганский государственный медицинский университет»; e-mail: inessa_lug@mail.ru.

Бурмистрова Валентина Геннадьевна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры прикладной математики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: 220281@rambler.ru.

Васильева Ольга Игоревна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела морфологии; Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; e-mail: v-gabitov@mail.ru.

Ведясова Ольга Александровна – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных; Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева; e-mail: olgavedyasova@rambler.ru.

Вуйцик Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, старший научный сотрудник Отделения ультразвуковой диагностики; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: vyitsik7@mail.ru.

Габитов Валерий Хасанович – доктор медицинских наук, профессор; ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет»; e-mail: v-gabitov@mail.ru.

Гимаев Ринат Худзятович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»;
e-mail: cagkaff1998@yandex.ru.

Гладченко Денис Александрович – аспирант ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru.

Гнедовская Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: gnedovskaya@mail.ru.

Городничев Руслан Михайлович – доктор биологических наук, профессор, проректор по НИР; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru.

Громнацкий Николай Ильич – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2; ГОУ «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: ilmedv1@yandex.ru.

Грошилин Виталий Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой хирургических болезней № 2; ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: groshilin@yandex.ru.

Демин Владимир Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Дергунова Юлия Анатольевна – врач- онколог патологоанатомического отделения; ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска»; e-mail: dergunova.yu@mail.ru.

Джерелей Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования; Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: andru2605@mail.ru.

Иванов Сергей Михайлович – младший научный сотрудник Научно-исследовательский институт проблем спорта и оздоровительной физической культуры ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru.

Ицкова Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики (семейной медицины); Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: itskova@mail.ru.

Камнев Максим Сергеевич – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог; ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова» ФМБА России, Валдайский филиал; e-mail: hospitalterapy73@yandex.ru.

Каюмова Гюзелия Хатыбулловна – врач-кардиолог; ООО «ВМ-Клиник»; аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: guzeliya-k@rambler.ru.

Кобелев Константин Станиславович – врач травматолог-ортопед высшей категории, сотрудник ожогового отделения ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска»; e-mail: kskobelev78@mail.ru.

Кометова Влада Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения; ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска»; e-mail: vladakometova@gmail.com.

Костюкова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики (семейной медицины); Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: elenakostyukova@rambler.ru.

Крючков Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования; Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: dmitri.kryuchkov@mail.ru.

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики (семейной медицины); Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

Кутафина Надежда Викторовна – преподаватель кафедры социальной работы, культуры и социального права; Курский институт социального образования (филиал) РГСУ; e-mail: kutafina92@yandex.ru.

Лагода Дмитрий Юрьевич – ординатор; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: dmitrylagoda.doc@gmail.com.

Леонова Екатерина Эдуардовна – клинический ординатор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: abramovcoop@yandex.ru

Лутай Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики (семейной медицины); Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: 25u@rambler.ru.

Магомедова Зарема Камалудиновна – аспирант кафедры хирургических болезней № 2; ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: Vahidova@yandex.ru.

Мазурова Ольга Васильевна – ассистент кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: 1nilych1972@mail.ru.

Мачуева Екатерина Николаевна – младший научный сотрудник Научно-исследовательский институт проблем спорта и оздоровительной физической культуры ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru.

Мензул Василий Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург ожогового отделения; Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России; e-mail: Menzul@yandex.ru.

Мидленко Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; директор Института медицины, экологии и физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mf@ulsu.ru.

Моисеев Сергей Александрович – младший научный сотрудник Научно-исследовательский институт проблем спорта и оздоровительной физической культуры ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru.

Мордяков Алексей Евгеньевич – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач-хирург ожогового отделения ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска»; e-mail: blade-246@yandex.ru.

Муканеева Динара Кямиловна – аспирант кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mdksc@mail.ru.

Павленко Снежанна Ивановна – аспирант кафедры физиологии человека и животных; Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева; e-mail: pavlenko.snezhanna@mail.ru.

Пащенко Иван Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: hospitalterapy73@yandex.ru.

Пащенко Неля Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: hospitalterapy73@yandex.ru.

Пирадов Михаил Александрович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН; директор ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: mpi711@gmail.com.

Пискунов Иван Васильевич – аспирант; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru.

Пухов Александр Михайлович – младший научный сотрудник; Научно-исследовательский институт проблем спорта и оздоровительной физической культуры ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru.

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: razin1975@mail.ru.

Родионов Валерий Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com.

Романенко Инесса Геннадиевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования; Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: romanenko-inessa@mail.ru.

Сапожников Александр Нилович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: 1nilych1972@mail.ru.

Сенина Дарья Николаевна – студентка 3 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: razin1975@mail.ru.

Скорятина Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологических наук; Курский институт социального образования (филиал) РГСУ; врач-терапевт ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер г. Курска»; e-mail: ilmedv1@yandex.ru.

Степанова Ульяна Борисовна – клинический ординатор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: razin1975@mail.ru.

Субханкулова Асия Фаридовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2; ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; e-mail: asia-sf @mail.ru.

Супонева Наталья Александровна – доктор медицинских наук, руководитель Отделения реабилитации и физиотерапии; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: nasu2709@mail.ru.

Трушина Диана Александровна – аспирант кафедры физиологии человека и животных; Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева; e-mail: truschina.diana@yandex.ru.

Турна Эльвира Юсуфовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики (семейной медицины); Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: turna-e@yandex.ru.

Фаткуллин Ильдар Фаридович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины; ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; e-mail: asia-sf@mail.ru.

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Чернышова Екатерина Владимировна – аспирант кафедры хирургических болезней № 2; ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: stella-star23@mail.ru.

Чуракаев Михаил Васильевич – старший преподаватель кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии; ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет»; e-mail: churakaevmihail@mail.ru.

Шарафутдинов Марат Гакифович – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mgshar@mail.ru.

Щербакова Ирина Геннадьевна – врач-терапевт; ГУЗ «Городская поликлиника № 1 им. Кирова» г. Ульяновска; e-mail: hospitalterapy73@yandex.ru.

Юсупова Джамиля Гереевна – аспирант; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: dzhamilya-d@mail.ru.

Яхина Гульнара Ханяфиевна – клинический ординатор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: razin1975@mail.ru.

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы в области медицины по следующим направлениям: терапия, хирургия, акушерство и гинекология, онкология и лучевая диагностика, иммунология и эндокринология, педиатрия, фармакология и фармация, неврология, психиатрия и медицинская психология, спортивная медицина и ЛФК, общественное здоровье и здравоохранение. Публикуются материалы в области биологии и экологии по направлениям: морфология, физиология, микробиология, биохимия, зоология, ботаника, биоразнообразие и охрана природы, междисциплинарные исследования в области медицины, биологии и экологии. Публикуются материалы по вопросам профилактики и коррекции здоровья, реабилитации больных и инвалидов, проблемам спорта высших достижений и адаптации к мышечной деятельности.

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8(8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru