# Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

2013
Том 9, № 1
Январь — март

# Saratov Journal of Medical Scientific Research

2013
Volume 9, № 1
January—March

**УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА — САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ
И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук,
утвержденный Президиумом
Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки
Российской Федерации

Журнал представлен
в Российском индексе научного цитирования,
Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open
Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus,
EBSCO, Open J-Gate и др.
(подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

**ISSN 1995-0039 (Print)**
**ISSN 2076-2518 (Online)**

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 41908

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 66-98-72, 66-97-26, 66-97-27
Факс: (8452) 51-15-34
E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала —
на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции

Отпечатано в типографии ООО «Правильный вывод»
г. Саратов, ул. Шелковичная, 186,
тел. 60-07-07, www.vsepravilno.ru
Подписано в печать 14.03.2013 г. Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Гарнитура «Arial». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 17,9. Уч.-изд. л. 20,69.
Тираж 500 экз. Заказ

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2013

На обложке — фотография IV корпуса
Саратовского государственного медицинского университета
имени В.И. Разумовского

# Саратовский научно-медицинский журнал

**2013. Том 9, № 1**
**Январь—март**

| | |
|---|---|
| **Saratov Journal of Medical Scientific Research** | 2013<br>Volume 9, № 1<br>January—March |

Главный редактор
*П.В. Глыбочко,* чл.-кор. РАМН,
*В.М. Попков, д-р мед. наук*

Зам. главного редактора
*Ю.В. Черненков,* профессор

Ответственный секретарь
*О.А. Фомкина,* канд. мед. наук

Редакционный совет:
*Н.Х. Амиров*, академик РАМН (Россия, Казань),
*Н.Н. Боголепов*, академик РАМН (Россия, Москва),
*Н.Н. Володин*, академик РАМН (Россия, Москва),
*Л.Л. Колесников,* академик РАМН (Россия, Москва),
*Г.П. Котельников*, академик РАМН (Россия, Москва),
*С.Л. Кузнецов*, чл.-кор. РАМН (Россия, Москва),
*Н.А. Лопаткин*, академик РАМН (Россия, Москва),
*В.К. Леонтьев*, академик РАМН (Россия, Москва),
*Е.Л. Насонов*, академик РАМН (Россия, Москва),
*В.Н. Николенко*, профессор (Россия, Москва),
*В.И. Петров*, академик РАМН (Россия, Волгоград),
*А.А. Свистунов*, профессор (Россия, Москва),
*А.А. Скоромец*, академик РАМН (Россия, Санкт-Петербург),
*В.М. Чучков*, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Ижевск),
*В.Н. Ярыгин, академик РАМН (Россия, Москва)*

Редакционная коллегия:
*В. Абламуниц*, PhD, MD (США, Нью-Хэвен),
*Б.П. Безручко,* профессор (Россия, Саратов),
*Г.А. Блувштейн*, профессор (Россия, Саратов),
*В.Б. Бородулин*, профессор (Россия, Саратов),
*П.Я. Довгалевский*, профессор (Россия, Саратов),
*Ю.Ю. Елисеев*, профессор (Россия, Саратов),
*А.А. Зайченко,* профессор (Россия, Саратов),
*В.Ф. Киричук*, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Саратов),
*А.И. Кодочигова*, профессор (Россия, Саратов),
*Т.В. Кочеткова*, профессор (Россия, Саратов),
*В.В. Кутырев*, академик РАМН (Россия, Саратов),
*А.В. Лепилин*, профессор (Россия, Саратов),
*Г.Н. Маслякова*, профессор (Россия, Саратов),
*В.В. Моррисон*, профессор (Россия, Саратов),
*И.А. Норкин*, профессор (Россия, Саратов),
*М.Д. Прохоров,* д-р физ-мат. наук (Россия, Саратов),
*А.П. Ребров*, профессор (Россия, Саратов),
*И.А. Салов*, профессор (Россия, Саратов),
*В.Ф. Спирин*, профессор (Россия, Саратов),
*А. Тененбаум*, профессор (Израиль, Тель-Авив),
*Е.В. Чернышкова*, доцент (Россия, Саратов),
*Ю.Г. Шапкин*, профессор (Россия, Саратов),
*И.И. Шоломов*, профессор (Россия, Саратов),
*А.С. Эйберман, профессор (Россия, Саратов)*

Заведующий отделом по выпуску журнала
*А.Р. Киселев*, д-р. мед. наук
Ответственный выпускающий редактор
*Е.А. Кровякова*
Компьютерная верстка, дизайн
*А.В. Коваль*
Ответственный за выпуск
*Л.А. Алехнович*

**ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ**
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции

# СОДЕРЖАНИЕ


## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

***Введенская Е. С., Кобзева Л. Ф.***
АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЗА 10 ЛЕТ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ И ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ РАЗВИТИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР) . . . . . 9

## МАКРО- И МИКРОМОРФОЛОГИЯ

***Анисимова Е. А., Попрыга Д. В., Попов А. Н., Анисимов Д. И., Чупахин Н. В.***
ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПИТАТЕЛЬНОГО КАНАЛА И ПИТАТЕЛЬНЫХ ОТВЕРСТИЙ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ . . . . . 13

***Злобина О. В., Пахомий С. С., Бучарская А. Б., Бугаева И. О., Маслякова Г. Н., Хлебцов Н. Г., Хлебцов Б. Н., Богатырев В. А.***
АНАЛИЗ НАКОПЛЕНИЯ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ В МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ . . . . . 17

***Кузьменков А. Ю., Буньков К. В., Доросевич А. Е.***
РОЛЬ НАПРАВЛЯЮЩЕЙ СВЯЗКИ ЯИЧКА В ЕГО ПЕРЕМЕЩЕНИИ (ОБЗОР) . . . . . 20

***Федорина Т. А., Югина О. В., Воздвиженский М. О.***
ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКЕРАТИНА-20 ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ МИКРОМЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ . . . . . 25

***Фомкина О. А., Николенко В. Н.***
ВАРИАНТЫ ПЕРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ В СВЕТЕ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКОЙ И СОЧЕТАННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЕЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК . . . . . 28

## ФАРМАКОЛОГИЯ

***Алешечкина Е. Е., Шелехова Т. В., Богословская С. И., Зайцева М. Р., Никифорова Н. Е., Жиляков А. Н.***
ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОТ ОБЩЕГО И ЛОКАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ . . . . . 34

***Барсук А. Л., Возова А. М., Малинок Е. В., Кузин В. Б., Ловцова Л. В., Окрут И. Е.***
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АТОРВАСТАТИН НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ . . . . . 39

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

***Яковлева О. В., Музурова Л. В.***
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, УСКОРЯЮЩИХ СОЗРЕВАНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА РАЗЛИЧНЫХ СОМАТОТИПОВ . . . . . 43

## АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

***Пригородов М. В., Ташкаев И. В., Поминова И. В., Носкова И. Л., Вирста А. М.***
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ . . . . . 47

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

***Екимова Н. А., Каткова Л. А., Фурман Н. В.***
ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИИ И СКОРОСТИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА МЕТОДОМ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ (ОБЗОР). . . . . 50

***Маев И. В., Самсонов А. А., Айвазова Р. А., Рапопорт С. И., Гречушников В. Б., Афонин Б. В., Сакович Л. В.***
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI . . . . . 57

*Усанов Д. А., Протопопов А. А., Скрипаль А. В., Аверьянов А. П., Кащавцев Е. О.*
ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ У СПОРТСМЕНОВ . . . . . 64

## НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

*Желнин А. В.*
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ПЕРМСКОМ КРАЕ . . . . . 69

*Иванова Н. Е., Шадрин Е. Б., Васькова Н. Л.*
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ В ЛИКВОРЕ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ . . . . . 71

*Шварц Ю. Г., Акимова Н. С., Мартынович Т. В.*
АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА . . . . . 78

*Щуковский В. В., Ульянов В. Ю., Бажанов С. П.*
ОСОБЕННОСТИ ПОЧАСОВОЙ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА . . . . . 82

## ОНКОЛОГИЯ

*Козлов С. В., Неретин Е. Ю.*
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ПРЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ . . . . . 88

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

*Мареев О. В., Шоломов И. И., Горожанкин А. В., Монахова О. А.*
ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ РАВНОВЕСИЯ МЕТОДОМ ВИДЕОСТАБИЛОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТАКСИЕЙ . . . . . 92

## ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

*Стебнев В. С., Малов В. М.*
МИКРОИНВАЗИВНАЯ ХРОМОВИТРЭКТОМИЯ 25+ GAUGE В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ МАКУЛЯРНЫМИ ОТВЕРСТИЯМИ . . . . . 98

## ПЕДИАТРИЯ

*Теппер Е. А., Таранушенко Т. Е. , Гришкевич Н. Ю.*
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ «ШКОЛЬНОЙ» ПАТОЛОГИИ В ТЕЧЕНИЕ ДЕСЯТИ ЛЕТ ОБУЧЕНИЯ . . . . . 101

*Любимова М. А., Черненков Ю. В., Панина О. С., Лаврова Д. Б.*
НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ . . . . . 106

## УРОЛОГИЯ

*Попков В. М., Долгов А. Б., Захарова Н. Б., Понукалин А. Н., Вараксин Н. А.*
МОЧЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ . . . . . 110

*Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И.*
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ С ПОМОЩЬЮ HIFU-АБЛАЦИИ . . . . . 116

*Россоловский А. Н., Попков В. М., Понукалин А. Н., Чехонацкая М. Л., Захарова Н. Б., Березинец О. Л., Иноземцева Н. Д.*
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА — АЛИСКИРЕНА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕФРОЛИТИАЗА . . . . . 122

*Спирин П. В., Попков В. М., Полозов А. Б., Хмара Н. В.*
ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ . . . . . 127

## ПЕДАГОГИКА И ОБРАЗОВАНИЕ

***Веретельникова Ю.Я., Чернышкова Е.В., Беляков А.Е.***
ЛИЧНОСТНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СТРАТЕГИЙ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТРУДНЫХ СИТУАЦИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА. . . . . 132

***Гурьев А.В., Соболева Н.П., Алексеенко С. Н.***
ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ УЧАСТНИКОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА . . . . . 136

***Протопопов А.А., Аверьянов А.П., Дорогойкин Д.Л., Суетенков Д.Е., Клоктунова Н.А.***
ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ . . . . . 140

## СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

***Балева Е.С., Кром И.Л., Алешкина О.Ю.***
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, РЕЛЕВАНТНОГО ЗДОРОВЬЮ, БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА . . . . . 145

## НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

***Моррисон В.В.***
ВКЛАД ПРОФЕССОРА В.В. МИХАЙЛОВА В РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ . . . . . 148

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ». . . . . 151

# CONTENTS


## PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

***Vvedenskaya E. S., Kobzeva L. F.***
ANALYSIS OF CANCER MORBIDITY IN NIZHNY NOVGOROD REGION IN THE PERIOD OF 10 YEARS AND NECESSITY FOR PALLIATIVE CARE DEVELOPMENT (REVIEW) . . . . . 9

## MACRO- AND MICROMORPHOLOGY

***Anisimova E. A., Popryga D. V., Popov A. N., Anisimov D. I., Chupakhin N. V.***
TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL VARIABILITY OF NUTRIENT CANAL AND NUTRIENT FORAMINA OF SHIN BONES . . . . . 13

***Zlobina O. V., Pakhomiy S. S., Bucharskaya A. B., Bugaeva I. O., Maslyakova G. N., Khlebtsov N. G., Khlebtsov B. N., Bogatyrev V. A.***
ANALYSIS OF ACCUMULATION AND BIODISTRIBUTION OF GOLD NANOPARTICLES IN MESENTERIC LYMPH NODES BY ORAL ADMINISTRATION . . . . . 18

***Kuzmenkov A. Y., Dorosevich A. E.***
ROLE OF GUBERNACULUM IN TESTICULAR DESCENT (REVIEW) . . . . . 20

***Fedorina T. A., Yugina O. V., Vozdvijenski M. O.***
USE OF CYTOCERATIN-20 IN REVEALING OF COLORECTAL CANCER MICRO-METASTASES IN LIVER . . . . . 25

***Fomkina O. A., Nikolenko V. N.***
ANTERIOR CEREBRAL ARTERY VARIANTS ACCORDING TO INDIVIDUALLY-TYPOLOGICAL AND COMBINED VARIABILITIES OF ITS MORPHOLOGICAL AND BIOMECHANICAL FEATURES . . . . . 29

## PHARMACOLOGY

***Aleshechkina E. E., Shelekhova T. V., Bogoslovskaya S. I., Zaitseva M. R., Nikiforova N. E., Zhilyakov A. N.***
PHARMACOTHERAPY OPTIMIZATION OF OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH VIBRATORY DISEASE OF COMMON AND LOCAL IMPACT . . . . . 34

***Barsuk A. L., Vozova A. M., Malinok E. V., Kuzin V. B., Lovtsova L. V., Okrut I. E.***
ATORVASTATIN EFFECT ON VALUES OF ENDOTHELIAL CONDITION AND ACUTE INFLAMMATION IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS . . . . . 39

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

***Yakovleva O. V., Muzurova L. V.***
EFFECTIVE MECHANICAL MEANS OF UTERINE CERVIX ACCELERATING MATURITY IN PREGNANT WOMEN OF FIRST MATURE AGE PERIOD OF DIFFERENT SOMATOTYPES . . . . . 43

## ANAESTHESIOLIGY AND RESUSCITATION

***Prigorodov M. V., Tashkaev I. V., Pominova I. V., Noskova I. L., Virsta A. M.***
INFLUENCE OF ANAESTHESIA ON ENERGY METABOLISM IN SURGERY . . . . . 47

## INTERNAL DISEASES

***Ekimova N. A., Katkova L. A., Furman N. V.***
ASSESSMENT OF MYOCARDIAL STRAIN AND STRAIN RATE BY TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY (REVIEW) . . . . . 50

***Mayev I. V., Samsonov A. A., Ayvazova R. A., Rapoport S. I., Grechushnikov V. B., Afonin B. V., Sakovich L. V.***
RESPIRATORY TESTS IN THE DIAGNOSTCS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION . . . . . 57

***Usanov D. A., Protopopov A. A., Skripal A. V., Averyanov A. P., Kashchavtsev E. O.***
STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DURING EXERCISE IN SPORTSMEN . . . . . 64

## NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

*Zhelnin A. V.*
EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH DISSEMINATED SCLEROSIS IN PERM REGION. . . . . 69

*Ivanova N. E., Shadrin E. B., Vaskova N. L.*
THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF PHASE TRANSITIONS IN LIQUOR AT A CRANIOCEREBERAL TRAUMA. . . . . 71

*Shvarts Y. G., Akimova N. S., Martynovich T. V.*
ANALYSIS OF CHANGES IN WHITE MATTER OF BRAIN AND COGNITIVE DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ISCHEMIC HEART DISEASE . . . . . 78

*Shchukovsky V. V., Ulianov V. Yu., Bazhanov S. P.*
FEATURES OF THE REACTION OF HOURLY HAEMOSTASIS AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERBARIC OXYGENATION PATIENTS WITH COMPLICATED SPINAL CORD INJURIES. . . . . 83

## ONCOLOGY

*Kozlov S. V., Neretin E. Yu.*
COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS OF PREINVASIVE MELANOMA DIAGNOSTICS . . . . . 88

## OTOLARYNGOLOGY

*Mareev O. V., Sholomov I. I., Gorozhankin A. V., Monakhova O. A.*
THE STUDY OF A BALANCE FUNCTION USING VIDEO STABILOMETRY IN PATIENTS WITH ATAXIA . . . . . 92

## EYE DISEASES

*Stebnev V. S., Malov V. M.*
MICROINVASIVE CHROMOVITRECTOMY 25+ GAUGE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MACULAR HOLES . . . . . 98

## PEDIATRICS

*Tepper E. A., Taranushenko T. E., Grishkevich N. Y.*
PECULIARITIES OF SCHOOL PATHOLOGY FORMING DURING TEN YEARS OF EDUCATION . . . . . 101

*Lyubimova M. A., Chernenkov Yu. V., Panina O. S., Lavrova D. B.*
NEONATAL SEPSIS: THE CLINICAL CASE. . . . . 106

## UROLOGY

*Popkov V. M., Dolgov A. B., Zakharova N. B., Ponukalin A. N., Varaksin N.A.*
URINARY BIOMARKERS IN ACUTE PYELONEPHRITIS . . . . . 110

*Popkov V. M., Fomkin R. N., Blyumberg B. I.*
PROGNOSTIC FACTORS IN THE ESTIMATION OF HIFU TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER . . . . . 116

*Rossolovsky A. N., Popkov V. M., Ponukalin A. N., Chekhonatskaya M. L., Zakharova N. B., Berezinets O. L., Inozemtseva N. D.*
DIRECT RENIN INHIBITOR ALISKIREN IN SURGICAL TREATMENT OF NEPHROLITHIASIS. . . . . 122

*Spirin P. V., Popkov V. M., Polozov A. B., Khmara N. V.*
ANDROGEN DEFICIENCY IN THE AGING MALE AND CHRONIC PROSTATITIS: CLINICAL AND DIAGNOSTIC COMPARATIVE ANALYSIS . . . . . 127

## PEDAGOGICS AND EDUCATION

*Veretelnikova Yu. Ya., Chernyshkova E. V., Belyakov A. Ye.*
MEDICAL STUDENTS' PERSONAL DETERMINANTS OF OVERCOMING STRATEGIES IN DIFFICULT SITUATIONS . . . . . 132

*Guriev A. V., Soboleva N. P., Alekseenko S. N.*
INFLUENCE OF INDEPENDENT RISK FACTORS ON HEALTH STATUS OF PERSONS INVOLVED IN THE PROCESS OF EDUCATION . . . . . 136

***Protopopov A.A., Averyanov A.P., Dorogoykin D.L., Suyetenkov D.Ye., Kloktunova N.A.***
INNOVATIONS IN MEDICAL EDUCATION: RESULTS AND PROSPECTS . . . . . 140

## SOCIOLOGY OF MEDICINE

***Baleva E.S., Khrom I.L., Aleshkina O.Yu.***
QUALITY OF LIFE EVALUATION RELEVANT TO HEALTH
IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE . . . . . 145

## SCIETIFIC SCHOOLS, ANNIVERSARY DATES

***Morrison V.V.***
CONTRIBUTION OF PROFESSOR V.V. MIKHAILOV
TO DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY. . . . . 148

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED
IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH». . . . . 151

УДК 616.006–039.75:313.12 (417.341) Обзор

# АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЗА 10 ЛЕТ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ И ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ РАЗВИТИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР)

***Е. С. Введенская*** *— ГБУЗНО Нижегородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, врач, кандидат медицинских наук;* ***Л. Ф. Кобзева*** *— Нижегородская государственная медицинская академия, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФПКВ, доцент, кандидат медицинских наук.*

# ANALYSIS OF CANCER MORBIDITY IN NIZHNY NOVGOROD REGION IN THE PERIOD OF 10 YEARS AND NECESSITY FOR PALLIATIVE CARE DEVELOPMENT (REVIEW)

***E. S. Vvedenskaya*** *— Nizhny Novgorod Center for AIDS Prophylaxis and Control, Candidate of Medical Science;* ***L. F. Kobzeva*** *— Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Public Health of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 28.08.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Введенская Е. С., Кобзева Л. Ф.*** **Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями за 10 лет в Нижегородской области и обоснование необходимости развития паллиативной помощи (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 9–12.**

Представлены основные показатели онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Нижегородской области, проведен их анализ в сравнении с аналогичными показателями по России в динамике за 10 лет. Обоснована необходимость развития паллиативной помощи. Выявлена целесообразность организации центра специализированной паллиативной помощи на базе онкологического диспансера или крупного многопрофильного стационара, кабинетов паллиативной помощи в составе территориальных поликлиник города и районов области, отделения специализированной паллиативной помощи онкологическим больным в действующих ЛПУ.

**Ключевые слова:** паллиативная помощь, злокачественные новообразования, смертность, помощь в конце жизни, купирование боли, последний год жизни.

***Vvedenskaya E. S., Kobzeva L. F.*** **Analysis of Cancer Morbidity in Nizhny Novgorod Region for the Period of 10 years and Necessity for Palliative Care Development (Review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 9–12.**

The purpose of the article is to present the main indicators of cancer morbidity and mortality in Nizhny Novgorod region in comparison with those in Russia in dynamics for the period of 10 years. The survey outlines the necessity of regional palliative care development. It has been revealed that the organization of specialized palliative care centers on the basis of Oncological Dispensaries, In-patient Departments, Regional Polyclinics and Medical Prophylactic Institutions is of great importance.

**Key words:** palliative care, malignant growths, mortality, pain control, last year of life.

Злокачественные новообразования сегодня являются второй по значимости причиной смерти населения в России после сердечно-сосудистых заболеваний. Статистические и эпидемиологические данные о заболеваемости различных групп населения злокачественными новообразованиями и смертности от них служат основой для разработки региональных и общегосударственных противораковых программ, а также оценки объемов необходимой паллиативной помощи. Здравоохранению необходима информация, которая дает возможность принятия аргументированных управленческих решений для улучшения качества оказываемой населению медицинской помощи.

Организация медицинской помощи больным с генерализованными формами злокачественных новообразований представляет собой одну из сложных и до сих пор не решенных проблем. Ежегодно в России выявляется более 480 тыс. случаев злокачественных новообразований. Остаются стабильно высокими показатели запущенности и одногодичной летальности, имеет тенденцию к росту смертность от злокачественных новообразований (ЗНО).

**Ответственный автор** — Введенская Елена Станиславовна
Адрес: г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 14, кв. 16.
Тел.: +79049218670.
E-mail: evveden@yandex.ru

В Нижегородской области ежегодно увеличивается число случаев впервые в жизни выявленных ЗНО. В 2010 г. показатель первичной заболеваемости ЗНО составил 417,86 случая на 100 тыс. населения (355,8 на 100 тыс. в целом по России). Ежегодно увеличивается показатель распространенности (общей заболеваемости) (2518,23 случая по Нижегородской области и 1969,0 на 100 тыс. населения в целом по России в 2010 г.). За последние 10 лет среднегодовой темп прироста числа впервые выявленных больных ЗНО составил 1,85%, а числа всех зарегистрированных 3,9% [1, 2]. Из этого следует, что в Нижегородской области не только величина показателя первичной и накопленной заболеваемости, но и темп их прироста достоверно выше по сравнению с российскими цифрами (рис. 1).

Уровень смертности от ЗНО стабильно высок и составлял в 2010 г. 227,21 случая на 100 тыс. населения (в РФ 201,90) (рис. 2). Остаются высокими показатели запущенности (21,35% в 2010 г. и 21,7% в 2000 г.) и одногодичной летальности (34,79% в 2010 г. и 42,8% в 2000 г.) (рис. 3). Высокий уровень заболеваемости, запущенности и смертности от ЗНО с тенденцией к росту, тяжесть течения болезни, выраженность и высокая распространенность симптомов требуют не только срочных мероприятий в области

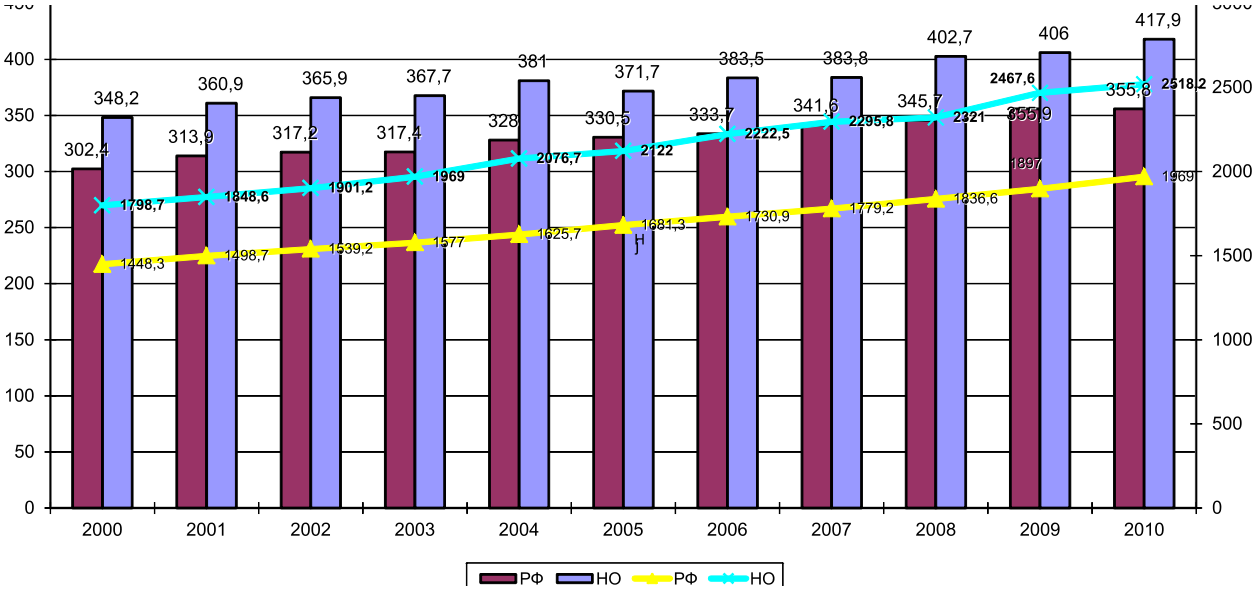



Рис. 1. Динамика распространенности [столбики] и первичной заболеваемости [линии] ЗНО в РФ и Нижегородской области в 2000–2010 гг. (на 100 тыс. населения)

профилактики и лечения онкологических больных, но и организации в области службы паллиативной помощи.

Так, в 2010 г. показатель первичной заболеваемости онкологическими заболеваниями составил 417,86 случая на 100 тыс. населения, превышая на 11,79 случая уровень 2009 г. (406,07). По РФ показатель первичной заболеваемости ЗНО вырос с 333,67 случая в 2006 г. до 355,8 на 100 тыс. в 2010 г., т. е. на 22,13 случая [3–5].

По области в целом ежегодно увеличивается показатель распространенности ЗНО, и в 2010 г. он составил 2518,23 случая на 100 тыс. населения, что на 396,23 случая больше, чем в 2005 г. (2122,0), и превысил одноименный показатель по РФ на 549,2 случая в 2010 г. (1969,0). С 2000 г. по 2010 г. абсолютный прирост данного показателя в РФ составил 520,7 случая, а в Нижегородской области 719,53 случая.

К настоящему времени, несмотря на достаточную информированность населения о наличии или вероятности возникновения злокачественного новообразования, улучшение материально-технической базы учреждений здравоохранения, прежде всего учреждений его первичного звена, остается высоким показатель первичного обращения населения в запущенной стадии заболевания. В Нижегородской области процент первичных обращений больных в запущенной стадии заболевания увеличился с 21,7% в 2000 г. (сравнялся со среднероссийским показателем в 2005 г. — 23,29%), но в последующем постепенно снижался (улучшался) до 21,35% в 2010 г., в то время как в среднем по России этот показатель непрерывно улучшался с 24,0% в 2001 г. до 22,0% в 2010 г.) [3, 4].

Другим показателем здоровья данной категории больных считается одногодичная летальность, которая является наиболее достоверным показателем качества профилактической и лечебно-диагностической деятельности лечебно-профилактических учреждений в онкологии. В последние 10 лет в Нижегородской области отмечается снижение показателя одногодичной летальности с 42,8% в 2000 г. до 34,79% в 2010 г., при этом на протяжении всего периода оставаясь выше среднероссийского уровня (35,7% в 2000 г. и 28,6% в 2010 г.).

Важнейшим критерием оценки эффективности противораковых мероприятий является показатель выживаемости онкологических больных. В Нижегородской области показатель пятилетней выживаемости больных за последние пять лет существенно ухудшился и составил в 2010 г. 54,33% против 63,4% в 2006 г. Не улучшились показатели выживаемости за тот же период и в РФ, оставаясь с 2004 г. без достоверных колебаний их величин (в 2010 г. составила 50,4%) [6].

Высокий уровень одногодичной летальности формируется стабильно высоким в течение ряда лет уровнем выявления больных в запущенных стадиях заболевания, а уровень пятилетней выживаемости — качеством оказываемой специализированной медицинской помощи, в первую очередь больным с заболеваниями, выявленными в ранней стадии.

Большинство онкологических больных с распространенными формами заболевания получают симптоматическое лечение в домашних условиях. Средняя продолжительность жизни таких больных колеблется от нескольких месяцев до 1,5–2 лет. Последние месяцы жизни больного, как правило, сопровождаются тяжелыми болями, связанными с прогрессированием основного заболевания и нарастающей кахексией. Несомненно, что многие из этих больных нуждаются в госпитализации. Однако специализированные онкологические стационары не могут взять на себя заботу об этих пациентах ввиду ограниченности своих возможностей. Как показали наши исследования, в Нижегородской области в среднем за последние пять лет доля больных, умерших от злокачественных новообразований в домашних условиях (в том числе детей), составляла 87% от числа всех умерших больных по этой причине в течение года [7].

Не менее важной проблемой является предоставление таким больным социальной и психологической помощи. Отсутствие гарантий обезболивания, страх боли, превышающий страх смерти, социальная и экономическая беззащитность и беспомощность вызывают целую гамму реактивных состояний, что приводит порой к очень трагическому финалу — суициду.

Стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований, превышающие средние показатели по РФ, высокие уровни запущенности и одногодичной летальности свидетельствуют о необходимости

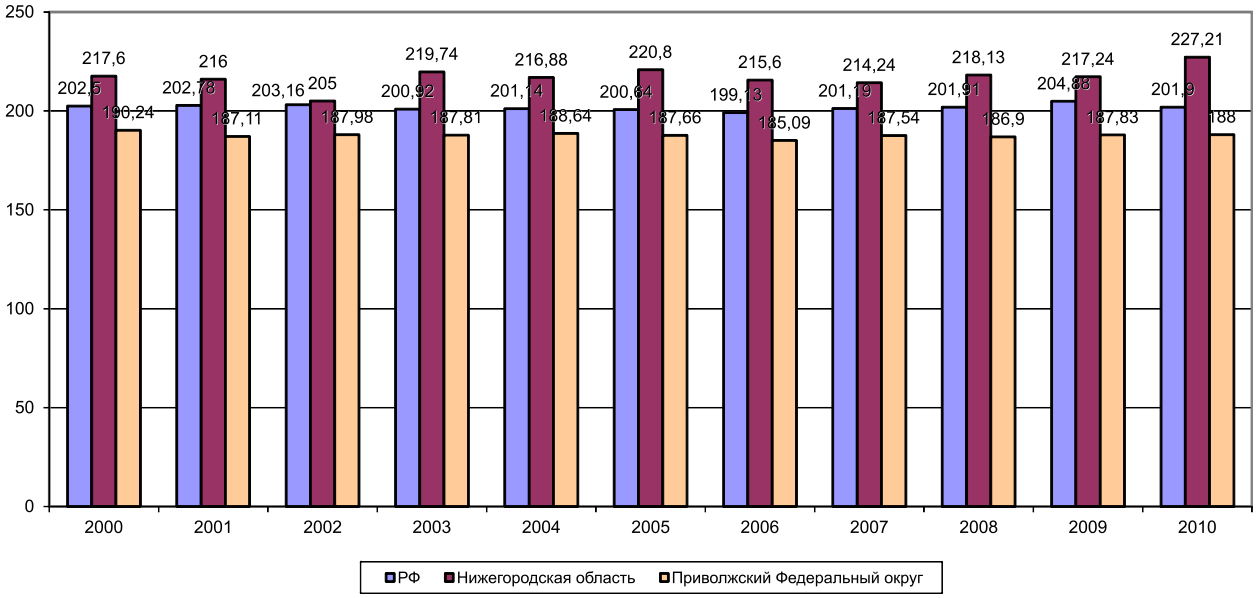



Рис. 2. Динамика смертности населения Нижегородской области от ЗНО в 2000—2010 гг. в сравнении с РФ и Приволжским федеральным округом (на 100 тыс. населения)

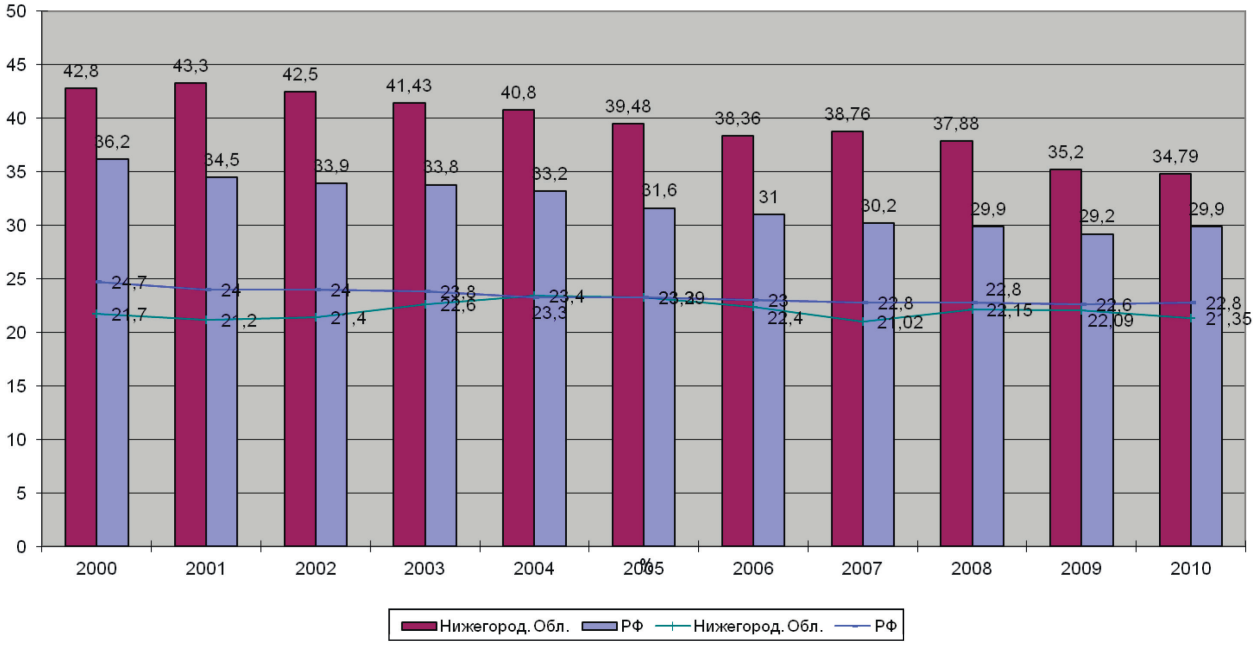



Рис. 3. Одногодичная летальность [столбики] и запущенность [линии] ЗНО в Нижегородской области в 2000—2010 гг. по сравнению с РФ (%)

срочного проведения комплекса организационных мероприятий: реструктуризации сети учреждений и формирования межрайонных специализированных центров, расширения объема программ и мероприятий онкологической направленности в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена (профилактики, раннего выявления заболевания, патронажа онкологических больных на дому и др.), подготовки и переподготовки медицинских работников, дальнейшего совершенствования лечебно-диагностического процесса с использованием современных методов выявления ЗНО на ранних стадиях на всех этапах оказания медицинской помощи, а также организации и совершенствования паллиативной помощи.

В новом Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» впервые в истории отечественного здравоохранения дается определение паллиативной помощи: «Паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан» (ст. 36). Паллиативная медицинская помощь в соответствии с Законом впервые признана одним из видов медицинской помощи, оказываемой населению (ст. 32). С принятием нового Закона открываются новые возможности для развития паллиативной помощи в стране [1].

Паллиативная помощь — это всеобъемлющая медико-социальная помощь больным с диагнозом активного прогрессирующего заболевания на стадии, когда исчерпаны возможности специального / радикального лечения. Основной целью такой помощи является улучшение качества жизни больного и членов его семьи, что достигается благодаря активному выявлению, тщательной оценке и симптоматической терапии боли и других проявлений болезни, а также оказанию психологической, социальной и духовной поддержки как самому пациенту, так и его близким. Принципы паллиативной помощи могут быть реализованы на более ранних стадиях заболевания в сочетании с другими методами лечения [2, 8–10].

На современном этапе паллиативная медицинская помощь предоставляется больным в специализированных онкологических учреждениях в ограниченном объеме. Но, к сожалению, ситуация такова, что онкологические диспансеры не в состоянии уделить должного внимания инкурабельным больным. В настоящее время существует дефицит специализированных онкологических коек (-573 коек, или 45,69% от норматива) и квалифицированных кадров (-21,2%) [6, 11].

Итак, в Нижегородской области на протяжении десяти лет отмечается стабильно высокий уровень онкологической заболеваемости, превышающий на 15% среднероссийский показатель. Уровень смертности от злокачественных новообразований на протяжении последнего десятилетия также остается высоким, составив в 2010 г. 227,21 случая на 100 тыс. населения (РФ — 201,9), и занимает с 2006 г. второе место в структуре причин смерти населения. Процент первичных обращений больных в запущенной стадии заболевания не снижается (21,7% в 2000 г. и 21,35% в 2010 г.). Одногодичная летальность на протяжении всего периода также выше среднероссийского уровня (35,7% в 2000 г. и 28,6% в 2010 г.). При этом 87% больных злокачественными новообразованиями умирают на дому.

Таким образом, стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований, превышающие средние показатели по РФ, высокие уровни запущенности и одногодичной летальности свидетельствуют о необходимости проведения комплекса организационных мероприятий: реструктуризации сети учреждений и формирования межрайонных специализированных центров, расширения объема программ и мероприятий онкологической направленности в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена (профилактика, раннее выявление заболевания, патронаж онкологических больных на дому и др.), подготовки и переподготовки медицинских работников, дальнейшего совершенствования лечебно-диагностического процесса с использованием современных методов выявления ЗНО на ранних стадиях на всех этапах оказания медицинской помощи, а также организации и совершенствования в области специализированной паллиативной помощи. Для удовлетворения потребности больных злокачественными новообразованиями в паллиативной помощи необходимо разработать областную концепцию развития паллиативной помощи больным как с онкологическими, так и с неонкологическими прогрессирующими хроническими заболеваниями и состояниями.

### Библиографический список

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 нояб. 2011 г. № 323-ФЗ. URL: http://base.garant.ru/12191967

2. Введенская Е. С. Паллиативная помощь — инновационное направление современного здравоохранения // Актуальные проблемы химии, биологии и медицины. Красноярск: Науч.-инновац. центр, 2011. Кн. 3.

3. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2010 г. / Мин. здравоохр. Нижегород. обл.; Мед. информ.-аналит. центр. Н. Новгород, 2011.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2011. 188 с.

5. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2011.

6. Областная целевая программа «Совершенствование онкологической помощи в Нижегородской области» на 2011–2014 годы: утв. постановлением Правительства Нижегородской области от 8 июня 2011 г. № 437 (в ред. постановления Правительства Нижегородской области от 30 ноября 2011 г. № 971). URL: http://www.garant.ru/files/6/0/371106/371106.rtf

7. Введенская Е. С., Кобзева Л. Ф., Введенская И. И. К вопросу о необходимости совершенствования организации медицинской помощи населению старше трудоспособного возраста (на примере Нижегородской области) // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25, № 2. С. 305–310.

8. Введенская Е. С. Паллиативная помощь: быть рядом с больным до конца. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2011. С. 20–21.

9. Рекомендации Rec. (2003) 24 Комитета министров Совета Европы государствам-участникам по организации паллиативной помощи. М.: Медицина за качество жизни, 2005. 30 с.

10. Эккерт Н. В., Новиков Г. А., Хетагурова А. К., Шарафутдинов М. Г. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи. М.: ММА им. И. М. Сеченова, 2008.

11. Долгова С. В., Денисенко А. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Нижегородской области: Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Медицинский альманах. 2010. № 3. С. 42–45.

### Translit

1. Ob osnovah ohrany zdorov»ja grazhdan v Rossijskoj Federacii: Federal»nyj zakon ot 21 nojab. 2011 g. № 323-FZ. URL: http://base.garant.ru/12191967

2. Vvedenskaja E. S. Palliativnaja pomoshh» — innovacionnoe napravlenie sovremennogo zdravoohranenija // Aktual»nye problemy himii, biologii i mediciny. Krasnojarsk: Nauch.-innovac. centr, 2011. Kn. 3.

3. Osnovnye pokazateli zdorov»ja naselenija i dejatel»nosti uchrezhdenij zdravoohranenija Nizhegorodskoj oblasti za 2010 g. / Min. zdravoohr. Nizhegorod. obl.; Med. inform.-analit. centr. N. Novgorod, 2011.

4. Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2010 godu / pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. M.: FGU «MNIOI im. P. A. Gercena», 2011. 188 s.

5. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2009 godu (zabolevaemost» i smertnost») / pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. M., 2011.

6. Oblastnaja celevaja programma «Sovershenstvovanie onkologicheskoj pomoshhi v Nizhegorodskoj oblasti» na 2011–2014 gody: utv. postanovleniem Pravitel»stva Nizhegorodskoj oblasti ot 8 ijunja 2011 g. № 437 (v red. postanovlenija Pravitel»stva Nizhegorodskoj oblasti ot 30 nojabrja 2011 g. № 971). URL: http://www.garant.ru/files/6/0/371106/371106.rtf

7. Vvedenskaja E. S., Kobzeva L. F., Vvedenskaja I. I. K voprosu o neobhodimosti sovershenstvovanija organizacii medicinskoj pomoshhi naseleniju starshe trudosposobnogo vozrasta (na primere Nizhegorodskoj oblasti) // Uspehi gerontologii. 2012. T. 25, № 2. S. 305–310.

8. Vvedenskaja E. S. Palliativnaja pomoshh»: byt» rjadom s bol»nym do konca. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2011. S. 20–21.

9. Rekomendacii Rec. (2003) 24 Komiteta ministrov Soveta Evropy gosudarstvam-uchastnikam po organizacii palliativnoj pomoshhi. M.: Medicina za kachestvo zhizni, 2005. 30 s.

10. Jekkert N. V., Novikov G. A., Hetagurova A. K., Sharafutdi nov M. G. Metodicheskie rekomendacii po organizacii palliativnoj pomoshhi. M.: MMA im. I. M. Sechenova, 2008.

11. Dolgova S. V., Denisenko A. N. Zabolevaemost» zlokachestvennymi novoobrazovanijami v Nizhegorodskoj oblasti: Sostojanie onkologicheskoj sluzhby i puti ee uluchshenija // Medicinskij al»manah. 2010. № 3. S. 42–45.

УДК 611.718.5.6 (045) Оригинальная статья

# ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПИТАТЕЛЬНОГО КАНАЛА И ПИТАТЕЛЬНЫХ ОТВЕРСТИЙ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

***Е.А. Анисимова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, профессор, доктор медицинских наук;* ***Д.В. Попрыга*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, аспирант;* ***А.Н. Попов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, аспирант;* ***Д.И. Анисимов —*** *ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, врач-травматолог-ортопед;* ***Н.В. Чупахин —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской хирургии и онкологии, доцент, кандидат медицинских наук.*

# TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL VARIABILITY OF NUTRIENT CANAL AND NUTRIENT FORAMINA OF SHIN BONES

***E.A. Anisimova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***D.V. Popryga —*** *Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Post-graduate;* ***A.N. Popov*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Post-graduate;* ***D.I. Anisimov*** *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Traumatologist;* ***N.V. Chupakhin —*** *Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Surgery and Oncology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 13.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Анисимова Е.А., Попрыга Д.В., Попов А.Н., Анисимов Д.И., Чупахин Н.В.*** **Топографо-анатомическая изменчивость питательного канала и питательных отверстий костей голени // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 13–17.**

*Цель:* определить местоположение и направление питательного канала диафизов и зоны концентрации питательных отверстий костей голени. *Материал и методы.* Изучали параметры большой и малой берцовых костей (n=208) взрослых людей от 22 до 89 лет (118 мужчин и 90 женщин). *Результаты.* Изучены явления индивидуальной и возрастной изменчивости, полового диморфизма и билатеральной диссимметрии положения и направления питательного канала и зон концентрации питательных отверстий костей голени. Определена дистанция питательного отверстия у различных типов костей голени. *Заключение*. Положение и направление питательного канала диафизов костей голени различаются у разных типов костей.

**Ключевые слова:** большеберцовая, малоберцовая кости, питательный канал, питательные отверстия, изменчивость.

***Anisimova E.A., Popryga D.V., Popov A.N., Anisimov D.I., Chupakhin N.V.*** **Topographic and anatomical variability of nutrient canal and nutrient foramina of shin bones // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 13–17.**

*The purpose* of the work is to define the location and the direction of nutrient canal of diaphysis and zone of concentration of nutrient foramina of shin bones. *Material and methods:* Parameters of tibia and fibula (n=208) of adults aged from 22 to 89 years (118 men and 90 women) have been studied. *Results:* The phenomena of individual and age variability, sexual dimorphism and bilateral dissymmetry of the position and the direction of nutrient canal and zones of concentration of nutrient foramina of tibia and fibula have been investigated. The distance of nutrient foramen at various types of shin bones has been defined. *Conclusion:* Position and direction of nutrient canal of diaphyses of shin bones differ in varioust bone types.

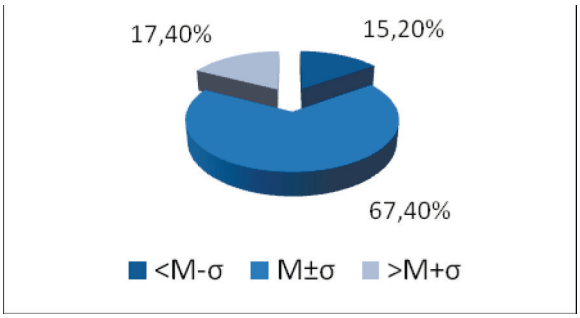
**Key words:** tibia, fibula, nutrient canal, nutrient foramina, variability.

**Введение.** Оперативное лечение переломов костей голени в раннем послеоперационном периоде (первые 10 дней) приводит к снижению уровня артериального кровотока вследствие гипотонии и повреждения сосудов, кровоснабжающих кость [1]. Изучению вопросов строения и васкуляризации длинных трубчатых костей уделяли и уделяют большое внимание как в нашей стране, так и за рубежом [2–4]. Но пробелы в этом аспекте остаются и в настоящее время: не изучены топография питательных каналов, направление их хода, топографо-анатомические закономерности расположения питательных отверстий костей голени; не определены зоны «хирургического риска», так как повреждения сосудов, питающих кости, приводят к осложнениям, нарушению регенерации и функции поврежденной конечности [5]. Данные сведения требуют тщательного анализа, ревизии, систематизации и оценки под углом зрения как фундаментальных наук, так и прикладной их значимости.

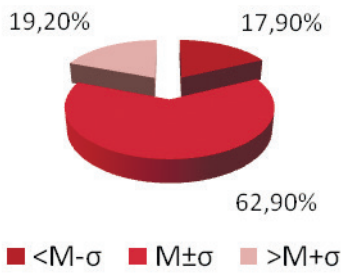
*Цель:* определить местоположение и направление питательного канала диафизов и зоны концентрации питательных отверстий костей голени в связи с формой кости.

**Материал и методы.** Методом остеометрии изучали параметры большой и малой берцовых костей (n=208) взрослых людей от 22 до 89 лет (118 мужчин и 90 женщин); определяли общую длину, ширину середины диафиза, а также широтно-длиннотный указатель (ШДУ) — процентное отношение ширины середины диафиза к общей длине кости, дистанцию питательного отверстия (ДПО) — расстояние от середины диафиза кости до питательного канала, коэффициент питательного отверстия (КПО) — процентное отношение ДПО к длине кости. Для формирования групп использовали метод сигмальных отклонений, средние значения параметров характеризовались M±σ, ниже средних <M-σ, выше средних >M+σ. При-

**Ответственный автор —** Попрыга Дмитрий Викторович
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 66-97-65.
E-mail: poprygadv@yandex.ru




1




2

Рис. 1. Экстенсивность широтно-длиннотного указателя костей голени:
1 — большеберцовой, 2 — малоберцовой

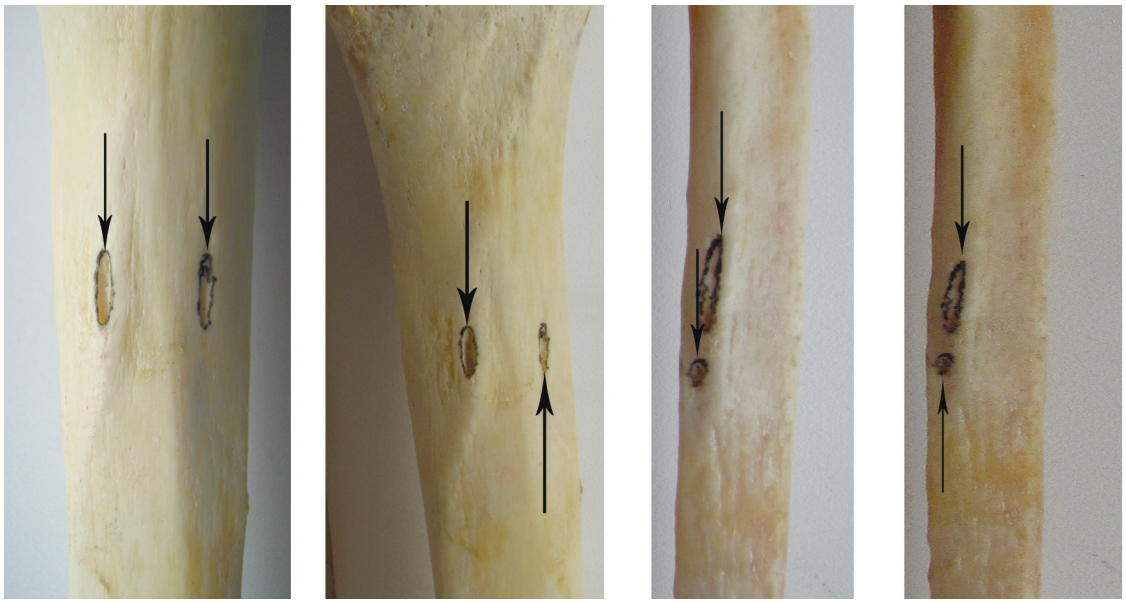
меняли метод описательной статистики: определяли амплитуду (min-max); среднее значение (M); ошибку среднего (m); стандартное отклонение (σ); для изучения изменчивости признаков определяли коэффициент вариации (Cv%). Определяли показатель экстенсивности (относительная величина, показывающая, как велика отдельная часть по отношению ко всей изучаемой совокупности). Различия средних арифметических величин считали достоверными при 99%-ном ($p<0,01$) и 95%-ном ($p<0,05$) порогах вероятности. Для определения сопряженности размеров костей голени между собой и с параметрами тела использовали корреляционный анализ, связь считалась слабой при $r<0,25$; умеренной при r от 0,25 до 0,5; средней (значительной) при r от 0,5 до 0,75 и сильной (тесной) при $r>0,75$. Для определения степени изменения одной величины при соответствующем изменении другой применяли метод регрессионного анализа.

**Результаты.** Для костей голени определены широтно-длиннотные указатели. Средняя длина большеберцовой кости составляет 369,5±2,0 мм, ширина середины диафиза 23,3±0,2 мм, широтно-длиннотный указатель 6,3±0,1% (σ=0,6), для малоберцовой кости данные параметры равны: 362,2±2,0 мм, 13,6±0,2 мм и 3,9±0,1% (σ=0,8) соответственно (рис. 1).

Экстенсивность указателя большеберцовой кости составляет долихо- (<M-σ) 15,2%, мезо- (M±σ) 67,4%, брахиморфных костей (>M+σ) 17,4%; для малоберцовой кости показатель экстенсивности широтно-длиннотного указателя варьирует следующим образом: долихо- 17,9%, мезо- 62,9%, брахиморфных костей 19,2%.

На диафизе большеберцовой кости в 87% наблюдений имеется одно питательное отверстие, ведущее в питательный канал. Питательное отверстие обычно располагается в верхней трети диафиза на его задней поверхности ближе к межкостному краю, ниже линии камбаловидной мышцы (*linea m. solei*). Отверстие имеет овальную форму, размеры в среднем составляют 2,3×24,2 мм (А ширины 1,4–3,5 мм, А длины 19,5–36,7 мм). Отверстие ведет в питательный канал, который при отсутствии добавочного канала, в 100% наблюдений имеет нисходящее направление. Угол направления питательного канала в среднем равен 8,1±0,3° (А угла 3,0–20,0°). В изучаемой выборке не выявлено ни возрастно-половых, ни билатеральных различий параметров ($p>0,05$).

Удвоение питательного отверстия наблюдалось в 13,0% случаев на правой большеберцовой кости и в 6,1% на левой. При этом добавочный канал был меньших размеров и более чем в половине случа-



а б

1 2 3 4

Рис. 2. Направление питательного канала диафиза: а — большой, б — малой берцовой кости
(1, 3 — с параллельным направлением, 2, 4 — с противоположным направлением)

*Таблица 1*

**Вариационно-статистическая характеристика ДПО у разных типов большеберцовых костей, мм**

| Формы костей | Кол-во, % | Вариационно-статистические показатели | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Min-Max | M±m | σ | Cv% | |
| Долихоморфные (Д) | 12,3 | 65,0–105,0 | 90,6±0,7 | 3,7 | 16,8 | Д-М 0,0000…1 |
| Мезоморфные (М) | 70,3 | 50,0–100,0 | 80,3±0,6 | 5,8 | 18,4 | М-Б 0,0000…1 |
| Брахиморфные (Б) | 17,4 | 22,0–95,0 | 64,8±1,1 | 5,6 | 23,6 | Д-Б 0,0000…1 |

Примечание: p — различия ДПО у разных типов костей.

ев (55,6%) имел противоположное (восходящее) направление.

Питательное отверстие диафиза малоберцовой кости в 81% справа и в 88% слева было одиночным. Отверстие ведет в питательный канал, который справа в 79,7% наблюдений имееет нисходящее направление, в 18,8% восходящее и в 1,5% косое нисходящее; слева канал имел нисходящее направление в 78,3% наблюдений и восходящее в 21,7%. Удвоение отверстий справа было в 13% случаев, при этом канал имел нисходящее направление в 77,8% и восходящее в 22,2% наблюдений (рис. 2).

Слева канал был удвоен в 17,4% случаев, при этом нисходящее и восходящее направление канала наблюдалось поровну (по 50%).

Угол направления питательного канала диафиза малоберцовой кости у мужчин в среднем равен 21,2±2,1º (А угла 4—70º); у женщин угол статистически достоверно меньше на 1,9–6,9º ($p<0,05$) и в среднем составляет 16,5±2,2º (А угла 4—70º). Возрастные и билатеральные различия статистически недостоверны ($p>0,05$). Вариабельность угла направления питательного канала диафиза малоберцовой кости выше по сравнению с большеберцовой костью и колеблется от 35,2 до 78,0%.

Дистанцию питательного отверстия определяли как расстояние от середины диафиза большеберцовой кости до питательного отверстия: если оно располагалось выше середины диафиза, значения считались положительными, если ниже — отрицательными.

При наличии одного питательного канала диафиза большеберцовой кости значение ДПО всегда положительно и варьирует от 21,0 до 86,0 мм (61,6±1,0 мм). Средние значения КПО составляют 16,7±0,3% (16,4% у мужчин и 16,2% у женщин), возрастно-половые и билатеральные различия статистически недостоверны ($p>0,05$).

При наличии добавочного питательного канала ДПО может быть как положительным, так и отрицательным. Справа среднее значение ДПО составляет 4,8±0,1 мм (от –73,5 до 76,0 мм) (отрицательных значений ДПО было 55,5% наблюдений, положительных 45,5%); слева ДПО имеет отрицательное среднее значение –7,5±0,2 мм (от –35,0 до 58,0 мм) (отрицательных значений ДПО было 75%, положительных 25%).

ДПО малоберцовой кости справа составляет 7,2±1,0 мм (от –53,0 до 56,0 мм), слева 11,5±1,4 мм (от –53,0 до 56,0 мм). Положительные значения ДПО справа наблюдались в 68,6%, отрицательные в 30,4% случаев; слева 73,9% было положительных значений ДПО и 26,1% отрицательных. КПО малоберцовой кости у мужчин в среднем составляет 2,3±0,3%, у женщин 3,1±0,4%, статистически значимых возрастно-половых и билатеральных различий не выявлено ($p>0,5$).

При наличии добавочного питательного канала малоберцовой кости ДПО справа имела среднее значение 6,9±1,1 мм (от –53,0 до 56,0), слева –35,5±3,3 мм (от –68,0 до 15,0). 77,8% добавочных каналов имели положительные значения ДПО (располагались выше середины диафиза) и 22,2% — отрицательные (располагались ниже середины диафиза).

Место вхождения главной диафизарной артерии большеберцовых костей при разной форме костей различно. При увеличении широтно-длиннотного индекса кости (короткие широкие кости) уменьшается ДПО.

Выявлено, что для большеберцовых костей брахиморфного типа ДПО наиболее вариабельна и коэффициент вариации составляет 23,6%; для долихоморфного типа Cv=16,8% и для мезоморфного типа Cv=18,4%. Различия ДПО у костей разных типов статистически достоверны ($p<0,001$) (табл. 1, рис. 3).

Для построения матрицы корреляций использовали следующие параметры большеберцовой кости:

Рис. 3. Зоны «хирургического риска» у костей различной формы

длину кости, ширину середины диафиза, ШДУ и ДПО (табл. 2).

*Таблица 2*

**Матрица парных корреляций изучаемых параметров**

| Параметр | Длина кости | Ширина диафиза | ШДУ | ДПО |
|---|---|---|---|---|
| Длина кости | 1,00 | 0,51 | –0,35 | 0,65 |
| Ширина диафиза | 0,51 | 1,00 | 0,77 | 0,42 |
| ДПО | 0,65 | 0,42 | –0,29 | 1,00 |
| ШДУ | –0,35 | 0,77 | 1,00 | –0,29 |

Наиболее значимые корреляции ДПО отмечены с длиной кости (r=0,65). На основании значительной сопряженности параметров вычислили уравнение линейной регрессии для ДПО с 95%-ным доверительным интервалом:

ДПО = –25,9 + 0,2 × длина кости.

Таким образом, для костей долихоморфного типа место вхождения в диафиз артерии, питающей кость, менее вариабельно (Cv=16,8%) и занимает участок диафиза протяженностью 4,0 см (от 6,5 до 10,5 см выше середины диафиза, в среднем 9,1 см), мезоморфные кости имеют коэффициент вариации 18,4%, место вхождения артерии занимает участок 5,0 см (от 5,0 до 10,0 см, в среднем 8,0 см), наиболее вариабельно (Cv=23,6%) место вхождения артерии у костей брахиморфного типа и занимает участок диафиза в 7,3 см (от 2,2 до 9,5 см выше середины диафиза, в среднем 6,5 см).

Для изучения расположения питательных отверстий на проксимальном эпифизе большеберцовой кости были выделены следующие анатомические ориентиры: медиальный и латеральный мыщелки, подколенная поверхность, поверхность над большеберцовой бугристостью, переднее и заднее межмыщелковые поля. На дистальном эпифизе ориентирами послужили медиальная лодыжка, малоберцовая вырезка, передняя и задняя поверхности нижнего эпифиза большеберцовой кости.

При сравнительном количественном анализе питательных отверстий различных участков верхнего эпифиза выявлено, что в среднем число питательных отверстий у мужчин больше по сравнению с женщинами, диссимметрия носит флуктуирующий характер. Коэффициент вариации высокий и колеблется от 30,0 до 75,5%, что указывает на значительную индивидуальную изменчивость данного признака.

В ходе исследования выявлено, что наибольшее количество питательных отверстий находится в области медиального (от 9 до 137) 54,2±1,8 и латерального (от 10 до 144) 46,5±1,6 мыщелков. В области подколенной поверхности среднее их количество составляет 43,5±1,5 (от 4 до 97); над бугристостью 32,5±1,0 (от 5 до 96); в области переднего 13,4±0,7 (от 2 до 45) и заднего 5,2±0,4 (от 1 до 22) межмыщелковых полей.

При анализе распределения питательных отверстий на нижнем эпифизе выявлено, что у мужчин среднее количество отверстий больше, чем у женщин, в среднем на 1/3 ($p<0,05$); билатеральные различия носят флуктуирующий характер.

Наибольшее количество питательных отверстий расположено в области медиальной лодыжки (от 1 до 103) 27,5±1,2 и малоберцовой вырезки (от 3 до 58) 26,5±1,0; на передней поверхности нижнего эпифиза их среднее количество составляет 23,8±0,8 (от 1 до 68), на задней 24,4±0,9 (от 1 до 96). Вариабельность количества отверстий на всех участках нижнего эпифиза большеберцовой кости высокая и колеблется от 37,5 до 82,4%, что указывает на значительную изменчивость параметра.

Для изучения расположения питательных отверстий на эпифизах малоберцовой кости были выделены следующие анатомические ориентиры: головка малоберцовой кости, латеральная лодыжка, лодыжковая ямка. При сравнительном количественном анализе питательных отверстий различных участков эпифизов малоберцовой кости выявлено, что в среднем число питательных отверстий у мужчин больше по сравнению с женщинами на 48,6%, билатеральная диссимметрия носит флуктуирующий характер.

Наибольшее количество питательных отверстий находится на головке малоберцовой кости 54,3±2,3 у мужчин и 21,6±1,4 у женщин (от 2 до 134) и в области латеральной лодыжки 52,6±2,2 и 25,4±2,0 (от 1 до 140) соответственно. В области лодыжковой ямки количество отверстий у мужчин в среднем составляет 8,5±0,3, у женщин 4,0±0,2 (от 0 до 20). Коэффициент вариации количества питательных отверстий эпифизов малоберцовой кости высокий и колеблется от 36,8 до 77,6%, что указывает на значительную индивидуальную изменчивость данного признака.

Таким образом, зоны концентрации питательных отверстий большеберцовой кости локализованы в области эпифизов, максимальное количество питательных отверстий имеют медиальный, латеральный мыщелки и подколенная поверхность; у малоберцовой кости зоны концентрации отверстий расположены в области лодыжки и головки. Уровень и угол вхождения диафизарной артерии различны у костей разного типа.

**Обсуждение.** Переломы костей голени составляют около 10% от всех переломов костей скелета, при переломах нередко происходит повреждение артерий, питающих кости голени, что является причиной замедленной консолидации и развития гнойно-септических осложнений [6]. Общеизвестно, что остеосинтез влечет за собой расстройства гемоциркуляции. Изучение особенностей кровоснабжения костей остается крайне актуальным, поскольку кости скелета богато снабжены сосудами и очень чувствительны к нарушению кровообращения, неизбежно возникающему при травме [7]. Ряд исследователей, как отечественных, так и зарубежных, отмечают, что после применения погружных металлических фиксаторов повреждаются сосуды, питающие кость, надкостница и костный мозг, которые имеют особо важное значение для репаративного остеогенеза, даже наложение такого малотравмирующего чрескостного фиксатора, как аппарат Илизарова, на кость приводит к тому, что наблюдаются нарушения «медуллярного кровоснабжения и аваскулярность внутренних слоев кости дистальнее уровня проведения спиц» [4]. Тяжесть повреждения костного мозга во время операции играет большую роль в репаративной регенерации [4, 8, 9]. При сохранности части сосудов в кости, реально имеется угроза их тромбоза вследствие выделения большого количества биологически активных веществ из разрушенной костной ткани. Появление кист в костномозговой полости и в межбалочных пространствах приводит к развитию воспалительных процессов. Определение зон концентрации питательных отверстий и уровня вхождения диафизарных артерий перед введением металлоконструк-

ций в поврежденную кость поможет оптимизировать процессы репарации и консолидации, уменьшить риск осложнений в травматологии и ортопедии и улучшить результаты лечения больных с различными переломами костей голени [10].

**Заключение.** Таким образом, для костей брахиморфного типа характерна более вариабельная ДПО со средним значением 64,8±1,1 мм (зона «хирургического риска» от 22,0 до 95,0 мм), угол направления питательного канала в среднем равен 16,8º; мезоморфные кости имеют среднюю вариабельность ДПО со средним значением 80,3±0,6 мм (зона «хирургического риска» от 50,0 до 100,0 мм), угол направления питательного канала 13,2º; для долихоморфных костей характерна средняя вариабельность ДПО, равная 90,62±0,7 мм (зона «хирургического риска» от 75,0 до 115,0 мм), угол направления питательного канала в среднем равен 9,1º, то есть у долихоморфных костей главная диафизарная артерия входит выше от середины диафиза под меньшим углом, у брахиморфных костей место вхождения артерии расположено ближе к середине диафиза и артерия входит в питательный канал под большим углом. ДПО детерминирована признаком «длина кости», при увеличении длины кости увеличивается ДПО, но вместе с тем уменьшается диапазон возможного расположения отверстия питательного канала.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Экспериментально-клиническое изучение закономерностей конструкции и биомеханических свойств органов и тканей систем организма в аспекте возрастно-половой и индивидуально-типологической изменчивости». Номер государственной регистрации 01200959766.

### Библиографический список

1. Писарев В.В., Львов С. Е., Васин И.В., Тихомолова Э.В. Регионарная гемодинамика при различных видах оперативного лечения диафизарных переломов костей голени // Травматология и ортопедия России. 2012. № 1. С. 36–42.

2. Ручкина И.В., Дьячков А.Н. Роль мягких тканей в заживлении переломов и их дефектов трубчатых костей: обзор литературы // Гений ортопедии. 2005. № 3. С. 162–167.

3. Особенности заживления простых переломов диафиза костей голени в зависимости от степени повреждения структурных компонентов кости / Н.А. Кононович, Н.В. Петровская, Л.О. Марченкова, А.Н. Дьячков // Ветеринарная патология. 2010. № 1. С. 45–49.

4. Local and systemic control in Ewing»s sarcoma of the femur treated with chemotherapy, and locally by radiotherapy and/or surgery / G. Bacci, S. Ferrari, A. Longhi [et al.] // The journal of bone and joint surgery. 2003. Vol. 85, № 1. P. 107–114.

5. Жмурко Р.С. Внешнее строение, топография питательных отверстий и структура и биомеханические свойства костной ткани бедренной кости: автореф. дис. … канд. мед. наук. Саратов, 2010. 24 с.

6. Слободской А.Б., Норкин И.А., Попов А.Ю. Трехмерное моделирование репозиции отломков при переломах длинных трубчатых костей. Саратов: ИЦ «Наука», 2012. 142 с.

7. Кровоснабжение конечности и показатели свертывающей системы крови при замещении дефектов костей голени в эксперименте / В.К. Камерин, А.Н. Дьячков, Л.И. Сбродова, Н.И. Гордиевских // Гений ортопедии. 2007. № 1. С. 24–27.

8. Опыт минимально-инвазивного накостного остеосинтеза переломов дистального отдела костей голени / Е.Ш. Ломтатидзе, В.Е. Ломтатидзе, Д.В. Волченко [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2011. № 4–1. С. 115–118.

9. Щуров В.А., Мацукатов Ф.А. Оценка функционального состояния конечности у больных с закрытыми переломами костей голени в условиях лечения по Илизарову // Травматология и ортопедия России. 2012. № 3. С. 45–50.

10. Особенности заживления простых переломов диафиза костей голени в зависимости от степени повреждения структурных компонентов кости / Н.А. Кононович, Н.В. Петровская, Л.О. Марченкова, А.Н. Дьячков // Ветеринарная патология. 2010. № 1. С. 45–49.

### Translit

1. Pisarev V.V., L»vov S. E., Vasin I.V., Tihomolova Je.V. Regionarnaja gemodinamika pri razlichnyh vidah operativnogo lechenija diafizarnyh perelomov kostej goleni // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2012. № 1. S. 36–42.

2. Ruchkina I.V., D»jachkov A.N. Rol» mjagkih tkanej v zazhivlenii perelomov i ih defektov trubchatyh kostej: obzor literatury // Genij ortopedii. 2005. № 3. S. 162–167.

3. Osobennosti zazhivlenija prostyh perelomov diafiza kostej goleni v zavisimosti ot stepeni povrezhdenija strukturnyh komponentov kosti / N.A. Kononovich, N.V. Petrovskaja, L.O. Marchenkova, A.N. D»jachkov // Veterinarnaja patologija. 2010. № 1. S. 45–49.

4. Local and systemic control in Ewing»s sarcoma of the femur treated with chemotherapy, and locally by radiotherapy and/or surgery / G. Bacci, S. Ferrari, A. Longhi [et al.] // The journal of bone and joint surgery. 2003. Vol. 85, № 1. P. 107–114.

5. Zhmurko R.S. Vneshnee stroenie, topografija pitatel»nyh otverstij i struktura i biomehanicheskie svojstva kostnoj tkani bedrennoj kosti: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Saratov, 2010. 24 s.

6. Slobodskoj A.B., Norkin I.A., Popov A.Ju. Trehmernoe modelirovanie repozicii otlomkov pri perelomah dlinnyh trubchatyh kostej. Saratov: IC «Nauka», 2012. 142 s.

7. Krovosnabzhenie konechnosti i pokazateli svertyvajushhej sistemy krovi pri zameshhenii defektov kostej goleni v jeksperimente / V.K. Kamerin, A.N. D»jachkov, L.I. Sbrodova, N.I. Gordievskih // Genij ortopedii. 2007. № 1. S. 24–27.

8. Opyt minimal»no-invazivnogo nakostnogo osteosinteza perelomov distal»nogo otdela kostej goleni / E.Sh. Lomtatidze, V.E. Lomtatidze, D.V. Volchenko [i dr.] // Bjulleten» Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2011. № 4–1. S. 115–118.

9. Shhurov V.A., Macukatov F.A. Ocenka funkcional»nogo sostojanija konechnosti u bol»nyh s zakrytymi perelomami kostej goleni v uslovijah lechenija po Ilizarovu // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2012. № 3. S. 45–50.

10. Osobennosti zazhivlenija prostyh perelomov diafiza kostej goleni v zavisimosti ot stepeni povrezhdenija strukturnyh komponentov kosti / N.A. Kononovich, N.V. Petrovskaja, L.O. Marchenkova, A.N. D»jachkov // Veterinarnaja patologija. 2010. № 1. S. 45–49.

УДК 572:616.716.8 (571.5) Оригинальная статья

## АНАЛИЗ НАКОПЛЕНИЯ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ В МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

***О.В. Злобина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры гистологии, кандидат медицинских наук; **С. С. Пахомий** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры патологической анатомии; **А.Б. Бучарская** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, руководитель Научно-образовательного центра фундаментальной медицины и нанотехнологий, кандидат биологических наук; **И.О. Бугаева** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой гистологии, профессор, доктор медицинских наук; **Г.Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицин-*

*ских наук;* ***Н.Г. Хлебцов —*** *ИБФРМ РАН, заведующий базовой кафедрой биофизики ФНП СГУ, заведующий лабораторией нанобиотехнологии ИБФРМ РАН, доктор физико-математических наук;* ***Б.Н. Хлебцов —*** *ИБФРМ РАН, старший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН, доктор физико-математических наук;* ***В.А. Богатырев —*** *ИБФРМ РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологии, доктор биологических наук.*

## ANALYSIS OF ACCUMULATION AND BIODISTRIBUTION OF GOLD NANOPARTICLES IN MESENTERIC LYMPH NODES BY ORAL ADMINISTRATION

***O.V. Zlobina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Histology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***S. S. Pakhomiy —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Anatomy, Assistant;* ***A.B. Bucharskaya*** *-Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Head of Scientific Educational Centre of Fundamental Medicine and Nanotechnologies,Candidate of Biological Science;* ***I.O. Bugaeva —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Histology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***G.N. Maslyakova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.G. Khlebtsov —*** *Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Head of Laboratory of Nanobiotechnology, Professor, Doctor of Physico-Mathematical Science;* ***B.N. Khlebtsov —*** *Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Laboratory of Nanobiotechnology, Senior Research Assistant, Doctor of Physico-Mathematical Science;* ***V.A. Bogatyrev*** *— Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Laboratory of Nanobiotechnology, Chief Research Assistant, Doctor of Biological Science.*

Дата поступления — 17.01.2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Злобина О.В., Пахомий С. С., Бучарская А.Б., Бугаева И.О., Маслякова Г.Н., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Богатырев В.А.*** **Анализ накопления и биораспределения золотых наночастиц в мезентериальных лимфатических узлах при пероральном введении // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 17–20.**

*Цель:* проанализировать накопление и биораспределение золотых наночастиц в структурно-функциональных зонах мезентериальных лимфатических узлов белых беспородных крыс с учетом размеров и длительности перорального введения. *Материал и методы.* Для оценки биораспределения золотых наночастиц применялся метод микроскопии темного поля с использованием микроскопа Leica DM 2500. Для подтверждения выявления золотых наночастиц использовалась гистохимическая реакция усиления серебром по Danscher с лактатом серебра. *Результаты.* Независимо от длительности введения золотые наночастицы размером 1–3 нм не регистрируются данными методами ни в одной из зон лимфатических узлов, золотые наночастицы размером 15 и 50 нм выявляются в виде конгломератов в цитоплазме макрофагов и лимфоцитов преимущественно в мантийной зоне лимфоидных фолликулов и мозговых тяжах. *Заключение.* Установлено, что золотые наночастицы размером 15 и 50 нм определяются в виде конгломератов в цитоплазме макрофагов и лимфоцитов.

**Ключевые слова:** золотые наночастицы, мезентеральные лимфатические узлы, биораспределение, темнопольная микроскопия.

***Zlobina O.V., Pakhomiy S. S., Bucharskaya A.B., Bugaeva I.O., Maslyakova G.N., Khlebtsov N.G., Khlebtsov B.N., Bogatyrev V.A.*** **Analysis of accumulation and biodistribution of gold nanoparticles in mesenteric lymph nodes by oral administration // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 17–20.**

*The aim of the article* is to conduct analysis of accumulation and biodistribution of gold nanoparticles in the structural and functional areas of mesenteric lymph nodes of white rats. Particular attention is paid to the size and duration of oral administration. *Material and Methods:* Dark field microscopy with Leica DM 2500 microscope has been used to assess biodistribution of gold nanoparticle. The histochemical reaction of silver amplification with silver lactate by Danscher has been used to confirm gold nanoparticles identification. *Results:* It has been found that regardless of the duration of administration gold nanoparticles of 1–3 nm have not been detected by these methods in the lymph nodes. Gold nanoparticles of 15 and 50 nm have been found out in the form of clusters in the cytoplasm of macrophages and lymphocytes mainly in the mantle zone of lymphoid follicles and brain strands. **Conclusion:** It has been established that the gold nanoparticles of 15 and 50 nm has been detected in the form of clusters in the cytoplasm of macrophages and lymphocytes.

**Key words**: gold nanoparticles, mesenteric lymph nodes, biodistribution, dark field microscopy.

**Введение.** Использование наноматериалов в медицине привлекает все более пристальное внимание врачей различных специальностей. Предполагается, что их применение приведет к революционным достижениям в лечении многих заболеваний благодаря способности взаимодействовать с биологическими тканями на молекулярном и клеточном уровнях [1–3].

В последние годы коллоидное золото широко применяется в онкологии, биохимии, иммунологии и лечении ряда аутоиммунных заболеваний [4, 5]. Однако, несмотря на широкое использование золотых наночастиц, многие аспекты их безопасного применения требуют детального анализа. В частности, по отношению к золотым наночастицам недостаточно изучен анализ соотношений между возможной токсичностью, размерами, длительностью и способом введения.

Важное значение в этом аспекте имеют исследования тонких морфофункциональных изменений, происходящих в органах иммунной системы, в частности в лимфатических узлах [6, 7]. Большую роль в оценке иммунотоксичности экспериментально исследуемого вещества имеет анализ накопления и биораспределения золотых наночастиц (ЗНЧ) в мезентериальных лимфатических узлах, что может косвенно свидетельствовать о последовательности развертывания иммунологического ответа на пероральное введение ЗНЧ.

*Цель:* провести анализ накопления и биораспределения золотых наночастиц в структурно-функциональных зонах лимфатических узлов с учетом размеров и длительности перорального введения.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 120 здоровых белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 180–220 г. При разработке модели экспериментального исследования в основу было положено «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [8]. Исследование включало три серии экспериментов, где животным опытных групп перорально вводили золотые наночастицы размерами 1–3 нм, 15 нм и 50 нм в течение 8, 16 и 30 суток.

**Ответственный автор —** Маслякова Галина Никифоровна
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел: 8 (8452) 66-97-51
E-mail: gmaslyakova@yandex.ru

**Распределение золотых наночастиц по зонам лимфатических узлов**

| Исследуемая зона | Количество ауросом | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Длительность введения ЗНЧ 1–3 нм (дней) | | | Длительность введения ЗНЧ 15 нм (дней) | | | Длительность введения ЗНЧ 50 нм (дней) | | |
| | 8 | 16 | 30 | 8 | 16 | 30 | 8 | 16 | 30 |
| Лимфатических фолликулов | - | - | - | 486± ±12 | 586± ±18 | 711± ±21 | 357± ±14 | 320± ±11 | 327± ±16 |
| Паракортикальная зона | - | - | - | 21± ±3 | 28± ±7 | 39± ±4 | - | 4± ±1,2 | 6± ±2,0 |
| Зона мозговых тяжей | - | - | - | 768± ±21 | 956± ±30 | 1134± ±37 | 481± ±16 | 520± ±14 | 492± ±11 |

Забор материала осуществляли через 24 часа после последнего введения. В эксперименте были использованы ЗНЧ размерами 1–3 нм, 15 нм и 50 нм (концентрация золота во всех образцах 57 мкг/мл), синтезированные в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН (г. Саратов). Для увеличения биодоступности и биосовместимости наночастицы были конъюгированы с полиэтиленгликолем PEG-SH (Nektar, USA).

Серийные срезы лимфатических узлов толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Для оценки биораспределения ЗНЧ в различных зонах мезентериальных лимфатических узлов применялся метод микроскопии темного поля с использованием микроскопа Leica DM 2500 с цветной CCD-камерой и специальной приставкой, позволяющей осуществить боковое освещение при 1000-кратном увеличении. Режим темнопольного освещения реализовали на приборах LEICA DM 2500 и LEICA LMD 7000, используя в качестве источника бокового освещения (БО) осветитель LEICA CLS 150 с двумя световодами, располагая наконечники световодов на расстоянии около 2 см по обе стороны от объектива как можно ближе к плоскости объекта. Для подтверждения выявления ЗНЧ использовалась гистохимическая реакция усиления серебром по Danscher с лактатом серебра, при которой ЗНЧ в случае положительной реакции выглядят при освещении «светлое поле, проходящий свет» как крупноглыбчатые скопления черного цвета (ауросомы), в режиме «темное поле» ауросомы выглядят как ярко светящиеся объекты с красным оттенком на темном фоне. Для количественной оценки распределения ауросом в различных зонах лимфатических узлов применялась специальная компьютерная программа анализа микроскопических изображений Image J.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет программы «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc, США). Проверку нормальности распределения значений в выборке проводили с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое (M); среднюю ошибку среднего арифметического (m); среднеквадратичное отклонение ($\sigma$). Показатель достоверности различий (P) определяли с использованием критериев Стьюдента (t).

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что при 8-, 16- и 30-дневном пероральном введении ЗНЧ размером 1–3 нм ни в одной из зон лимфатических узлов ауросом не регистрируется. Можно предположить, что полученные результаты обусловлены недостаточной чувствительностью метода для определения частиц золота указанных размеров. В группе животных, получавших ЗНЧ размером 15 нм и 50 нм, ауросомы регистрировались во всех зонах лимфатических узлов, а наибольшее их количество отмечалось в зоне мозговых тяжей.

Результаты количественного анализа ауросом при различных размерах и длительности введения ЗНЧ представлены в таблице.

Как следует из таблицы, ЗНЧ размером 1–3 нм ни в одной из зон лимфатических узлов не визуализировались. В то же время независимо от размеров ЗНЧ наибольшее количество ауросом наблюдалось в зоне мозговых тяжей. В зоне лимфатических фолликул при введении частиц размером 15 нм зарегистрировано 486±12 ауросом, в паракортикальной зоне — 21±3 и в зоне мозговых тяжей — 768±21 ауросом (различия с предыдущими зонами статистически значимы, P<0,05). При размерах ЗНЧ 50 нм в зоне мозговых тяжей наблюдалось 481±16 ауросом, лимфатических фолликул — 375±14 ауросом (P<0,05). Важно отметить тот факт, что количество ауросом во всех зонах лимфатических узлов при сопоставимой длительности введения было значительно больше при размерах ЗНЧ 15 нм, чем 50 нм. При восьмидневном введении ЗНЧ размером 15 нм в зоне лимфатических фолликул зарегистрировано 486±12 ауросом, в паракортикальной зоне — 21±3, в зоне мозговых тяжей — 768±21 ауросом. При размерах ЗНЧ 50 нм указанные показатели составили 357±14, 0 и 481±16 соответственно (P<0,05). Можно предположить, что меньшее количество ЗНЧ размером 50 нм в лимфатических узлах обусловлено их большими размерами, препятствующими всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Данное положение находит свое подтверждение в исследованиях Jani P. et al. [9], в результате которых обнаружен размерзависимый эффект всасывания полистиреновых частиц (от 50 нм до 3000 нм). Интересно, что количество ауросом во всех зонах лимфатических узлов при размерах ЗНЧ 15 нм растет практически пропорционально длительности их введения, в то время как при размерах частиц 50 нм данная динамика не прослеживается. При увеличении длительности введения ЗНЧ размером 15 нм с 8 до 30 дней количество ауросом возрастает на 38,1%, при сопоставимых сроках введения ЗНЧ размером 50 нм — на 4,8%. Полученные различия также, по-видимому, находят свое объяснение в недостаточном всасывании частиц указанных размеров в желудочно-кишечном тракте.

Более детальный анализ полученных результатов позволил выявить среди клеток подкапсульного синуса большое количество фагоцитирующих макрофагов, заполненных ЗНЧ. При исследовании с помощью темнопольной микроскопии с боковым освещением в макрофагах регистрировалось большое количество ауросом, что подтверждает наличие ЗНЧ. С учетом

полученных данных можно предположить, что усиленный фагоцитоз ЗНЧ макрофагами является пусковым механизмом иммунного ответа организма на введение ЗНЧ.

**Обсуждение.** В литературе последних лет сведения о накоплении и биораспределении ЗНЧ в мезентеральных лимфатических узлах отсутствуют [10]. Анализ накопления и распределения ЗНЧ в разных зонах лимфатических узлов может косвенно свидетельствовать о последовательности развертывания иммунологического ответа. В результате исследования установлено, что ЗНЧ размером 15 и 50 нм регистрируются во всех функциональных зонах мезентеральных лимфатических узлов с максимальных накоплением в мозговых синусах при разных сроках введения (8, 16 и 30 дней). В то же время ЗНЧ размером 1–3 нм ни в одной из зон лимфатических узлов не визуализировались, что, возможно, связано с низкой чувствительностью используемого метода исследования.

**Заключение.** Анализ биораспределения золотых наночастиц в структурных зонах лимфатических узлов экспериментальных животных методом темнопольной микроскопии и автометаллографии показал, что независимо от длительности введения золотые наночастицы размерами 1–3 нм не регистрируются доступными методами ни в одной из зон лимфатических узлов. ЗНЧ размерами 15 и 50 нм выявляли в виде конгломератов в цитоплазме макрофагов и лимфоцитов преимущественно в мантийной зоне лимфоидных фолликулов и мозговых тяжах. Внеклеточные скопления ЗНЧ обнаруживали в мозговых синусах.

**Конфликт интересов.** Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

### Библиографический список

1. Терехов А.И., Терехов А.А. Перспективы развития приоритетных направлений фундаментальных исследований: на примере нанотехнологии // Пробл. прогнозирования. 2005. № 1. С. 131–146.

2. Оборотова Н.А. Фармацевтические аспекты создания наноструктурированных лекарственных форм противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. 2009. № 1. С. 8–9.

3. Hoet P.H., Nemery B. Stimulation of phagocytosis by ultrafine particles // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2001. № 176. P. 203.

4. Дыкман Л.А., Богатырев В.А., Щеголев С Ю., Хлебцов Н.Г. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение. М.: Наука, 2008. С. 319.

5. Blundell G., Henderson W.J., Price E.W. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs // Ann. Trop. Med. Parasitol. 1989. № 83. P. 381–385.

6. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2001.

7. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production / S. Boland, A. Baeza-Squiban, T. Fournier [et al.] // Am.J. Physiol. 1999. № 276. P. 604–613.

8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. 86 с.

9. Jani P., Halbert G.W., Langridge J., Florence A.T. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency // J. Pharm. Pharmacol. 1990. Vol. 42. № 12. P. 821–826.

10. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration / H. De Jong Wim, W.I. Hagens, P. Krystek [et al.] // Biomaterials. 2008. № 29 (12). P. 1912–1919.

### Translit

1. Terehov A.I., Terehov A.A. Perspektivy razvitija prioritetnyh napravlenij fundamental»nyh issledovanij: na primere nanotehnologii // Probl. prognozirovanija. 2005. № 1. S. 131–146.

2. Oborotova N.A. Farmacevticheskie aspekty sozdanija nanostrukturirovannyh lekarstvennyh form protivoopuholevyh preparatov // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2009. № 1. S. 8–9.

3. Hoet P.H., Nemery B. Stimulation of phagocytosis by ultrafine particles // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2001. № 176. P. 203.

4. Dykman L.A., Bogatyrev V.A., Shhegolev S Ju., Hlebcov N.G. Zolotye nanochasticy: sintez, svojstva, biomedicinskoe primenenie. M.: Nauka, 2008. C. 319.

5. Blundell G., Henderson W.J., Price E.W. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs // Ann. Trop. Med. Parasitol. 1989. № 83. P. 381–385.

6. Haitov R.M. Fiziologija immunnoj sistemy. M., 2001.

7. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production / S. Boland, A. Baeza-Squiban, T. Fournier [et al.] // Am.J. Physiol. 1999. № 276. P. 604–613.

8. Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimental»nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskih veshhestv. M.: OAO «Izd-vo «Medicina», 2005. 86 s.

9. Jani P., Halbert G.W., Langridge J., Florence A.T. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency // J. Pharm. Pharmacol. 1990. Vol. 42. № 12. P. 821–826.

10. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration / H. De Jong Wim, W.I. Hagens, P. Krystek [et al.] // Biomaterials. 2008. № 29 (12). P. 1912–1919.

УДК 611.631.15 Обзор

## РОЛЬ НАПРАВЛЯЮЩЕЙ СВЯЗКИ ЯИЧКА В ЕГО ПЕРЕМЕЩЕНИИ (ОБЗОР)

***А.Ю. Кузьменков*** *— ГБОУ ВПО Смоленская ГМА Минздрава России, студент 4 курса лечебного факультета;* ***К.В. Буньков*** *— Смоленский областной институт патологии, отделение клинической патологии № 2, врач-ординатор;* ***А.Е. Доросевич*** *— ГБОУ ВПО Смоленская ГМА Минздрава России, зав. кафедрой патологической анатомии, директор Смоленского областного института патологии, профессор, доктор медицинских наук.*

## ROLE OF GUBERNACULUM IN TESTICULAR DESCENT (REVIEW)

***A.Y. Kuzmenkov*** *— Smolensk State Medical Academy, Medical Faculty, Student;* ***K.V. Bunkov*** *— Smolensk Regional Institute of Pathology, Department of Clinical Pathology, Attending Physician;* ***A.E. Dorosevich*** *— Smolensk State Medical Academy, Head of Department of Pathological Anatomy, Director of Smolensk Regional Institute of Pathology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 05.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Кузьменков А.Ю., Буньков К.В., Доросевич А.Е.*** **Роль направляющей связки яичка в его перемещении (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 20–25.**

Представлен исторический анализ теорий, описывающих процесс опускания яичка, и роли в данном процессе направляющей связки яичка. Рассмотрены имеющиеся сведения о строении направляющей связки яичка. Выделены ключевые компоненты, участвующие в механизмах, связанных с процессом опускания яичка, показана структурно-функциональная значимость направляющей связки яичка в данном процессе. Особое внимание отводится нейрогуморальной регуляции.

**Ключевые слова:** направляющая связка яичка, перемещение яичка, нейрогуморальная регуляция.

**Kuzmenkov A. Y., Bunkov K. V., Dorosevich A. E. Role of gubernaculum in testicular descent (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 20–25.**

*The aim of the article* is to present a review and analysis of historical data concerning theories of testicular movement and the role of gubernaculum in the process of descent. Comprehensive analysis of morphological data involving the anatomical and histological characteristics has been considered in the work. Key factors involved into the mechanisms of testicular movement and functional role of gubernaculum in this process have been described in details. Particular attention has been paid to neurohumoral regulation.

**Key words:** gubernaculum, testicular descent, neurohumoral regulation.

***Историческая справка.*** Яичко опускается с места своей закладки. Это сложный анатомо-физиологический процесс, который обусловлен взаимодействием определенных механизмов, детерминированных генетически. За 251 год, прошедший после первого упоминания об опускании яичка, сформулировано множество различных и часто противоречащих теорий, пытавшихся объяснить данный механизм. В основном суть их сводится к тому, что яичко либо «вытаскивается» или «выталкивается» из брюшной полости в мошонку, либо достигает своего местоположения за счет комбинаций процессов роста и инволюции. Одной из ведущих структур, определяющих процесс опускания яичка, является направляющая связка яичка. Джон Гюнтер в 1762 г. впервые опубликовал описание структуры, которая «соединяет яички с мошонкой и управляет направлением их спуска». Он обозначил эту структуру термином «губернакулюм» [1]. Латинское слово «gubernaculum» означает руль или рулевое колесо, а не рулевой, как полагают некоторые авторы [2, 3]. В настоящее время данная анатомическая структура называется направляющей связкой яичка. О вовлеченности в процесс опускания яичка его направляющей связки свидетельствуют так называемые «тяговые теории» [4]. Авторы данных теорий предполагают, что сокращение поперечнополосатых или гладких мышечных волокон и контракции соединительной ткани внутри и вокруг направляющей связки яичка способствует тому, чтобы яичко опустилось [5, 6]. Указывается, что у направляющей связки яичка есть краниальный и каудальный концы, которые вовлечены в динамику опускания яичка [7]. Интересна мысль, которая допускает, что перемещение направляющей связки яичка по паховому каналу зависит от ритмичного изменения конфигурации ткани направляющей связки яичка по аналогии пересыпания песка в песочных часах. Сокращение же мышечных волокон вокруг интраабдоминальной части направляющей связки яичка является механическим подталкиванием яичка к мошонке [8]. По мнению других авторов, направляющая связка яичка представляется своеобразным баллоном, дно которого дилатируется, расширяя паховый канал и таким образом притягивая яичко [9]. Расширение пахового канала происходит за счет накопления в межклеточном веществе направляющей связки яичка гиалуроновой кислоты, которая связывает воду и тем самым увеличивает его в объеме [1].

В соответствии же с теориями инволюции дистрофия, атрофия клеток или сжатие тканей направляющей связки яичка заставляют яичко опускаться к своему естественному ложу [8, 10, 11]. Отдельные этапы в процессе опускания яичка — гормонозависимые с одновременным изменением морфологии анатомических структур направляющей связки яичка [12, 13].

В настоящее время широко и углубленно изучается действие различных гуморальных и нервных факторов, а также их рецепторных полей на процесс опускания яичка [15, 16, 17]. Таким образом, одной из важных структур, определяющих процесс опускания яичка, является направляющая связка яичка.

В процессе опускания яичка, помимо направляющей связки яичка, участвуют многие другие структуры и механизмы. Так, ряд авторов считает, что яички опускаются за счет повышения внутрибрюшного давления, что может быть результатом сокращения мышц брюшной стенки [18], растяжения кишечника мекониеем [7], роста печени и других органов [13]. Имеется предположение, что повышение внутрибрюшного давления приводит к образованию грыжевого мешка, содержимым которого являются направляющая связка яичка и яичко, в свою очередь его выпячивание происходит через наиболее слабое место в брюшной стенке — паховый канал [19]. Кроме повышения внутрибрюшного давления существуют и другие факторы, способствующие тому, чтобы яичко опустилось, один из которых обозначается как «специфические межмышечные перистальтические силы», действующие в паховом канале [4], другой представляет собой закрытие глубокого пахового кольца, что способствует выталкиванию яичка через приобретающий воронкообразную форму паховый канал [12]. Помимо этого, предполагается, что процесс опускания яичка является результатом различной скорости роста поясничного отдела позвоночника, таза и брюшной стенки. При этом направляющая связка яичка играет лишь роль якоря, направляющего яички к глубокому паховому кольцу [6]. Существуют теории, указывающие на участие влагалищного отростка брюшины за счет его роста и оказываемого им давления на процесс опускания яичка [8]. В некоторых работах сила тяжести яичка учитывается как один из способствующих факторов [18]. Предполагается, что перистальтика и секреторная активность придатка яичка изменяют его центр тяжести, а это, в свою очередь, вызывает его опущение, увлекая за собой яичко [20]. Ряд авторов считает, что процесс опускания яичка также связан с ростом семенного канатика и мошонки [10, 12, 21].

**Морфология.** В процессе развития гонад брюшина формирует складки. Одна из них тянется в краниальном направлении и именуется диафрагмальной связкой мезонефроса, другая идет к каудальному концу, приобретает фиброзное строение и называет-

**Ответственный автор** — Буньков Кирилл Вадимович
Адрес: 214036, а/я 107, Смоленск, ул. Петра Алексеева, д. 16.
Тел.: 89517064329
E-mail: grei.dorian2015@yandex.ru

ся паховой связкой мезонефроса. В процессе развития семенника мезонефрос регрессирует, и после его окончательной инволюции паховая связка мезонефроса именуется связкой семенника, которая образует краниальную часть направляющей связки яичка. Одновременно начинается выпячивание брюшины, из наружного соединительнотканного слоя которой по направлению к коже мошонки формируется фиброзный тяж — связка мошонки. Данная связка является продолжением связки семенника, вместе они формируют структуру, называемую направляющей связкой яичка [22, 23].

Таким образом, направляющая связка яичка — цилиндрический тяж, идущий от нижнего полюса яичка через паховый канал ко дну мошонки. В направляющей связке яичка выделяют краниальную и каудальную части, которые изменяют свои формы и размеры, что играет одну из ключевых ролей в процессе опущения яичка [24]. При световой микроскопии направляющая связка яичка представлена недифференцированными веретенообразными мезенхимальными клетками и богатым экстрацеллюлярным матриксом [25]. Гладкие и поперечнополосатые мышечные волокна присутствуют в незначительном количестве среди общей массы мезенхимальных клеток и в большей части выявляются на периферии губернакулюма. Мезенхимальная ткань окончательно замещается соединительной тканью к моменту полного опускания яичка на дно мошонки [26].

***Функциональная значимость.*** В настоящее время отдается предпочтение двухстадийной модели процесса опускания яичка на дно мошонки. Данная модель, предложенная Hutson J. M. (1985), включает абдоминальную и ингвоскротальную стадии. Следует отметить, что Heyns J. M. (1987) описал процесс опускания яичка на дно мошонки как трехстадийный, включающий абдоминальную, ингуинальную (каналикулярную) и скротальную стадии. И тем не менее, несмотря на множество мнений, существующих на сегодняшний день, нет единой теории, которая могла бы в полной мере объяснить механизм опускания яичка на дно мошонки. Данные литературы за последние 5–10 лет описывают процесс опускания яичка в естественное ложе — мошонку — с помощью нейрогуморальных механизмов. Двухстадийная модель, предложенная Hutson J. M. (1985), помогает в большей мере понять морфологические изменения направляющей связки яичка, развивающиеся в ответ на действие нейрогуморальных факторов.

Абдоминальная стадия соответствует 8–15 неделям внутриутробного развития. Ранний этап абдоминальной стадии перемещения недифференцированных гонад происходит у обоих полов. В процессе перемещения гонады дифференцируются, что играет ключевую роль в дальнейшем опускании яичка. Данный этап гормононезависимый и тесно связан с давлением, создаваемым диафрагмой, а также с различной скоростью роста поясничного отдела позвоночника, таза и брюшной стенки [14, 25]. Абдоминальная стадия характеризуется удлинением каудальной части направляющей связки яичка и укорочением краниальной части [26].

Последующие этапы абдоминальной стадии гормонозависимые. Это обусловлено дифференцировкой гонад и приобретением ими гормональной активности. Начиная с 3–4-го месяца внутриутробного развития, интерстиций гонад представлен типичными мезенхимальными клетками, фибробластами, а также клетками Лейдига [27, 28, 29]. По данным других авторов, интерстициальные клетки появляются в конце девятой недели и представлены стероидпродуцирующими клетками Лейдига [22]. В свою очередь клетки Лейдига продуцируют инсулиноподобный фактор роста insulin-like 3 (Leydig cell) (INSL3), выработка которого контролируется хорионическим гонадотропином человека human chorionic gonadotropin (HCG) и лютеинизирующим гормоном luteinizing hormone (LH) [30, 31, 32]. Имеются сведения, что INSL3 представлен в амниотической жидкости человека в период гестационного развития, соответствующий росту направляющей связки яичка [33]. Данный фактор способствует пролиферации мезенхимальных клеток, действуя через релаксин/инсулиноподобный пептид семейства рецепторов 2 relaxin/insulin-like family peptide receptor 2 (RXFP2) [34, 35]. Это приводит к увеличению диаметра краниальной части направляющей связки яичка, что способствует более тесному прилеганию направляющей связки яичка к стенкам пахового канала, в области его глубокого кольца. Кроме того, расширяясь, направляющая связка яичка притягивает к себе яичко, и оно располагается около глубокого кольца пахового канала [14]. Каудальная часть направляющей связки яичка расширяет сам паховый канал, предопределяя процесс опускания яичка по нему [16]. Расширение в диаметре направляющей связки яичка микроскопически выражается в клеточной пролиферации, увеличении количества связанной воды, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты [1, 24, 25]. Таким образом, приближение яичка к паховому каналу, расширение глубокого и поверхностного пахового кольца и самого пахового канала предваряет следующую стадию процесса опускания яичка на дно мошонки. У мышей, лишенных RXFP2 увеличения направляющей связки яичка не наблюдается [36]. В свою очередь, под действием инсулиноподобного фактора роста происходит удлинение влагалищного отростока брюшины [34]. И все же роль инсулиноподобного фактора роста остается малоизученной. Перед открытием роли инсулиноподобного фактора роста предполагали, что большой вклад в развитие крипторхизма вносит недостаточность пептидного антимюллерова гормона anti-Mullerian hormone (AMH), называемого также фактором регрессии мюллерова канала Mullerian inhibiting substance (MIS), который вырабатывается клетками Сертоли [37, 38]. Действительно, синдром персистенции парамезонефральных протоков сопровождается генитальными пороками развития, которые проявляются совместно с неопущением яичка. Но это представление, видимо, ошибочно, так как неопущение вторично: пороки развития сопровождаются анатомической обструкцией путей, по которым яичко должно опуститься в мошонку [39].

Следующая стадия процесса опускания яичка на дно мошонки именуется как ингвоскротальная. Она начинается с момента входа яичек в глубокое паховое кольцо и заканчивается достижением яичками дна мошонки. Это соответствует 25-й неделе эмбрионального развития и до момента рождения. Яички и эпидидимидис расположены на внутреннем паховом кольце на 22–25-й неделе внутриутробного развития, прикрепленные или погруженные в расширенную направляющую связку яичка [14, 40]. После того как яичко опустилось через паховый канал (в этом процессе важную роль также играет интраабдоминальное давление), направляющая связка яичка подвергается сжатию, становится более фиброзной, подвергается инволюции, что позволяет думать о данных явлениях как о вспомогательных механизмах в процессе, об-

легчающем в дальнейшем достижение яичком дна мошонки. В свою очередь, выход яичка за пределы поверхностного пахового кольца начинается с 35-й недели [41]. В этот временной интервал (с 25-й недели до момента рождения) ткани направляющей связки яичка испытывают действие других нейро-гуморальных факторов, таких, как тестостерон и кокальцигенин (пептид, связанный с геном кальцитонина) calcitonin gene-related peptide (GCRP) [16, 42, 43].

Синдром нечувствительности к андрогенам сопровождается у мужчин расположением яичек в паховом канале или выходящими из поверхностного пахового кольца [44, 45]. Это говорит о вовлечении тестостерона как в этап, соответствующий тому моменту, когда яичко опускается через паховый канал, так и в финальный этап, соответствующий тому моменту, когда яичко выходит из поверхностного кольца и достигает дна мошонки (данные этапы включает в себя ингвоскротальная стадия). Важно отметить, что пролиферация клеток направляющей связки яичка, результатом которой является расположение яичек на глубоком паховом кольце, не зависит от тестостерона [44, 45, 46]. Подтверждением этому явились и экспериментальные работы, которые проведены на грызунах (крысах): блокада тестостероновых рецепторов не влияла на процесс опускания яичка в абдоминальной стадии [47]. Влияние тестостерона на ингвоскротальную стадию связано с действием на андрогенсвязывающие рецепторы androgen receptor (AR) в губернакулюме [48]. На крысах было установлено, что так же тестостерон действует на андрогенсвязывающие рецепторы (AR), экспрессирующиеся на генитофеморальном нерве, который иннервирует дно мошонки. В ответ на это генитофеморальный нерв выделяет GCRP, что способствует росту направляющей связки яичка в сторону секреции GCRP [16]. Мутации в гене кодирующего CGRP могут являться одной из причин развития неопущения яичка [49].

Гистологические данные иллюстрируют, что отсутствие RXFP2 у мышей ведет к усилению апоптоза клеток, имеющих рецептор к андрогенам, расположенных в краниальной части направляющей связки яичка, а это, в свою очередь, отражается в ограничении увеличения её диаметра [36]. Эксперименты, проведенные на мышах, с блокированными рецепторами к лютеинизирующему гормону показывают, что тестостероновое лечение приводит к опосредованному увеличению экспрессии RXFP2 в направляющей связке яичка и m.cremaster в андрогенчувствительных клетках [17]. Помимо этого, тестостероновое лечение у мышей стимулирует наступление ингвоскротальной стадии при блокированных RXFP2 рецепторах и выработку инсулиноподобного фактора роста клетками Лейдига [17, 50].

В доступной литературе отсутствуют данные, описывающие структуры направляющей связки яичка с позиций иммуногистохимического и электроноскопического исследования, позволяющие более углубленно рассмотреть её строение. Лишь полное многогранное исследование позволит объективно сделать выводы и дополнить уже имеющиеся данные о структурно-функциональной организации и значимости в репродуктивной системе направляющей связки яичка.

### Библиографический список

1. Backhouse K.M. The gubernaculum testis Hunteri: testicular descent and maldescent // R. Coll. Surg. Engl. 1964. Vol. 35. P. 15–33.

2. Peters B.A. A morphological study of testicular descent in man // Thesis. New Haven: Yale University School of Medicine, 1979. P. 1–78.

3. Elder J.S., Isaacs J.T., Walsh P.C. Androgenic sensitivity of the gubernaculum testis: evidence for hormonal/mechanical interactions in testicular descent // J. of Urol. 1982. Vol. 127. P. 170–176.

4. Sonneland S. G. Undescended testicle // Surg., Gynec. and Obst. 1925. Vol. 40. P. 535–545.

5. Curling J.B. Observations on the structure of the gubernaculum and on the descent of the testis in the foetus // Lancet. 1840. Vol. 2. P. 70–74.

6. Lockwood C.B. Development and transition of the testis, normal and abnormal // J. of Anat. and Phys. 1888. Vol. 22. P. 505–541.

7. Hunter R.H. The etiology of congenital inguinal hernia and abnormally placed testes // Br. J. of Surg. 1926. Vol. 15. P. 125–130.

8. Cleland J. The mechanism of the gubernaculum testis // Thesis. Edinburgh: Maclachlan & Stewart, 1856. P. 6–40.

9. Wensing C.J. G. Testicular descent in some domestic mammals. I. Anatomical aspect of testicular descent // Proceedings. K. Nederlandse Akademie Van Wetenschappen, Series C 71. 1968. P. 423–434.

10. Hart D.B. The nature and cause of the physiological descent of the testes // J. of Anat. and Phys. 1910. Vol. 44. P. 4–26.

11. Rajfer J., Walsh P.C. Testicular descent // Birth Defects: Original Article Series. Vol. 13. P. 107–122.

12. Engle E.T. Experimentally induced descent of the testis in the macaque monkey by hormones from the anterior pituitary and pregnancy urine // Endocrinology. 1932. Vol. 16. P. 513–520.

13. Wells L.J. Descent of the testis: anatomical and hormonal considerations // Surgery. 1943. Vol. 14. P. 436–472.

14. Barteczko K.J., Jacob M.I. The testicular descent in human. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 2000. Vol. 156. P. 1–98.

15. Disorders linked to insufficient androgen action in male children / C. Sultan, F. Paris, B. Terouann [et al.] // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7. P. 31–322.

16. Calcitonin gene-related peptide stimulates mitosis in the tip of the rat gubernaculum in vitro and provides the chemotactic signals to control gubernacular migration during testicular descent / E.X. Yong, J. Haynb, P. Farmer [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2008. Vol. 43. P. 1533–1539.

17. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH-receptor knockout mice / F.P. Yuan, X. Li, C. Schwabe [et al.] // Reproduction. 2010. Vol. 139. P. 759–769.

18. Hunter J.A. A description of the situation of the testis in the foetus, with its descent into the scrotum: A Treatise on the Animal economy. New Orleans: Haswell, 1841. P. 41–57.

19. Shrock P. The processus vaginalis and gubernaculums: their raison d»etre redefined // Surgical Clinics of North America. 1971. Vol. 51. P. 1263–1268.

20. Hadziselimovic F. Embryology of testicular descent and maldescent // Cryptorchidism / ed. F. Hadziselimovic. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1983. P. 11–34.

21. Keith A. On the origin and nature of hernia // Br. J. of Surg. 1924. Vol. 11. P. 455–475.

22. Фалин Л.И. Эмбриология человека. М.: Медицина, 1976. 544 с.

23. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism / H.E. Virtanen, D. Cortes, E.R. Meyts [et al.] // Acta Paediatrica. 2007. Vol. 96, № 5. P. 622–627.

24. The glycosaminoglycans of the gubernaculum during testicular descent in the fetus / C.F. Heyns, H.J. Human, C.J. Werely [et al.] // J. Urol. 1990. Vol. 143. P. 612–617.

25. Heyns C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus // J. Anat. 1987. Vol. 153. P. 93–112.

26. Hutson J.M., Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent // Cell Tissue Res. 2005. Vol. 322, № 1. P. 155–158.

27. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 416 с.

28. Пузик В.И. Возрастная морфология желез внутренней секреции. М.; Л.: Медгиз, 1948. 232 с.

29. Хэм А., Кормак Д. Гистология. М.: Мир, 1983. Т. 5. 294 с.
30. Hughes I.A., Acerini C.L. Factors controlling testis descent / // Endocrinol. 2008. Vol. 159, № 1. P. 75–82.
31. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent / Y. Kubota, S. Nef, P.J. Farmer [et al.] // J. Urol. 2001. Vol. 165, № 5. P. 1673–1675.
32. Targeted disruption of the Insl[3] gene causes bilateral cryptorchidism / S. Zimmermann, G. Steding, J.M. Emmen [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 5. P. 681–691.
33. Transabdominal testicular descent is disrupted in mice with deletion of insulin-like factor 3 receptor / H. Tomiyama, J.M. Hutson, A. Truong [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2003. Vol. 38. P. 1793–1798.
34. INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent / J. Kumagai, S. Y. Hsy, H. Matsumi [et al.] // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277 (35). P. 31283–31286.
35. Nef S., Parada L.F. Cryptorchidism in mice mutant for INSL3 // Nat. Genet 1999. Vol. 22. P. 295–299.
36. Kaftanovskaya E.M. Suppression of Insulin-like[3] receptor reveals the role of beta-catenin and Notch signaling in gubernaculum development // Mol. Endocrinol. 2011. Vol. 25. P. 170–183.
37. Mullerian inhibiting substance in human testes after birth / P.K. Donahoe, Y. Ito, Y. Morikawa [et al.] // J. of Pediatr. Surg. 1977. Vol. 12. P. 323–330.
38. Developmental and hormonal regulation of murine scavenger receptor, class B, type 1 / G. Cao, L. Zhao, H. Stangl [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 9. P. 1460–1473.
39. Josso N., Belville C., Picard J.Y. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. P. 351–356.
40. Testicular migration: remodeling of connective tissue and muscle cells in human gubernaculum testis / W.S. Costa, F.J. Sampaio, L.A. Favorito [et al.] // J. Urol. 2002. Vol. 167. P. 2171–2176.
41. Prenatal measurement of testicular diameter by ultrasonography: development of fetal male gender and evaluation of testicular descent / M. Rotondi, F. Valenzano, E. Bilancioni [et al.] // Prenat. Diagn. 2001. Vol. 21. P. 112–115.
42. Steroidogenic factor 1 and Dax-1 colocalize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development / Y. Ikeda, A. Swain, T.J. Weber [et al.] // Mol. Endocrinol. 1996. Vol. 10. P. 1261–1272.
43. Cell-specific knockout of steroidogenic factor 1 reveals its essential roles in gonadal function / P. Jeyasuria, Y. Ikeda, S. P. Jamin [et al.] // Mol. Endocrinol. 2004. Vol. 18, № 7. P. 1610–1619.
44. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome / S. F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 658–665.
45. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome / S. E. Hannema, I.S. Scott, E. Rajpert-De Meyts [et al.] // J. Pathol. 2006. Vol. 208. P. 518–527.
46. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism / J.M. Hutson, M. Baker, M. Terada [et al.] // Reprod. Fertil. Dev. 1994. Vol. 6. P. 151–156.
47. Scanning electron microscopy shows inhibited gubernacular development in relation to undescended testes in estrogen-treated mice / T. Shono, J.M. Hutson, L. Watts [et al.] // Int. J. Androl. 1996. Vol. 19. P. 263–270.
48. Hosie S., Wessel L., Waag K.L. Could testicular descent in humans be promoted by direct androgen stimulation of the gubernaculum testis // Eur. J. Pediatr. Surg. 1999. Vol. 9. P. 37–41.
49. Preliminary data suggest that mutations in the CGRP pathway are not involved in human sporadic cryptorchidism / D. Zuccarello, E. Morini, S. Douzgou [et al.] // J. Endocrinol. Invest. 2004. Vol. 27. P. 760–764.
50. Lague E., Tremblay J.J. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono- (2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells // Endocrinology. 2008. Vol. 149. P. 688–694.

## Translit

1. Backhouse K.M. The gubernaculum testis Hunteri: testicular descent and maldescent // R. Coll. Surg. Engl. 1964. Vol. 35. P. 15–33.
2. Peters B.A. A morphological study of testicular descent in man // Thesis. New Haven: Yale University School of Medicine, 1979. P. 1–78.
3. Elder J.S., Isaacs J.T., Walsh P.C. Androgenic sensitivity of the gubernaculum testis: evidence for hormonal/mechanical interactions in testicular descent // J. of Urol. 1982. Vol. 127. P. 170–176.
4. Sonneland S. G. Undescended testicle // Surg., Gynec. and Obst. 1925. Vol. 40. P. 535–545.
5. Curling J.B. Observations on the structure of the gubernaculum and on the descent of the testis in the foetus // Lancet. 1840. Vol. 2. P. 70–74.
6. Lockwood C.B. Development and transition of the testis, normal and abnormal // J. of Anat. and Phys. 1888. Vol. 22. P. 505–541.
7. Hunter R.H. The etiology of congenital inguinal hernia and abnormally placed testes // Br. J. of Surg. 1926. Vol. 15. P. 125–130.
8. Cleland J. The mechanism of the gubernaculum testis // Thesis. Edinburgh: Maclachlan & Stewart, 1856. P. 6–40.
9. Wensing C.J. G. Testicular descent in some domestic mammals. I. Anatomical aspect of testicular descent // Proceedings. K. Nederlandse Akademie Van Wetenschappen, Series S 71. 1968. P. 423–434.
10. Hart D.B. The nature and cause of the physiological descent of the testes // J. of Anat. and Phys. 1910. Vol. 44. P. 4–26.
11. Rajfer J., Walsh P.C. Testicular descent // Birth Defects: Original Article Series. Vol. 13. P. 107–122.
12. Engle E.T. Experimentally induced descent of the testis in the macaque monkey by hormones from the anterior pituitary and pregnancy urine // Endocrinology. 1932. Vol. 16. P. 513–520.
13. Wells L.J. Descent of the testis: anatomical and hormonal considerations // Surgery. 1943. Vol. 14. P. 436–472.
14. Barteczko K.J., Jacob M.I. The testicular descent in human. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 2000. Vol. 156. P. 1–98.
15. Disorders linked to insufficient androgen action in male children / C. Sultan, F. Paris, B. Terouann [et al.] // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7. P. 31–322.
16. Calcitonin gene-related peptide stimulates mitosis in the tip of the rat gubernaculum in vitro and provides the chemotactic signals to control gubernacular migration during testicular descent / E.X. Yong, J. Haynb, P. Farmer [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2008. Vol. 43. P. 1533–1539.
17. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH-receptor knockout mice / F.P. Yuan, X. Li, C. Schwabe [et al.] // Reproduction. 2010. Vol. 139. P. 759–769.
18. Hunter J.A. A description of the situation of the testis in the foetus, with its descent into the scrotum: A Treatise on the Animal economy. New Orleans: Haswell, 1841. P. 41–57.
19. Shrock P. The processus vaginalis and gubernaculums: their raison d»etre redefined // Surgical Clinics of North America. 1971. Vol. 51. P. 1263–1268.
20. Hadziselimovic F. Embryology of testicular descent and maldescent // Cryptorchidism / ed. F. Hadziselimovic. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1983. P. 11–34.
21. Keith A. On the origin and nature of hernia // Br. J. of Surg. 1924. Vol. 11. P. 455–475.
22. Falin L.I. Jembriologija cheloveka. M.: Medicina, 1976. 544 s.
23. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism / H.E. Virtanen, D. Cortes, E.R. Meyts [et al.] // Acta Paediatrica. 2007. Vol. 96, № 5. P. 622–627.
24. The glycosaminoglycans of the gubernaculum during testicular descent in the fetus / C.F. Heyns, H.J. Human, C.J. Werely [et al.] // J. Urol. 1990. Vol. 143. P. 612–617.
25. Heyns C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus // J. Anat. 1987. Vol. 153. P. 93–112.
26. Hutson J.M., Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent // Cell Tissue Res. 2005. Vol. 322, № 1. P. 155–158.
27. Volkova O.V., Pekarskij M.I. Jembriogenez i vozrastnaja gistologija vnutrennih organov cheloveka. M.: Medicina, 1976. 416 s.
28. Puzik V.I. Vozrastnaja morfologija zhelez vnutrennej sekrecii. M.; L.: Medgiz, 1948. 232 s.
29. Hjem A., Kormak D. Gistologija. M.: Mir, 1983. T. 5. 294 s.

30. Hughes I.A., Acerini C.L. Factors controlling testis descent / // Endocrinol. 2008. Vol. 159, № 1. P. 75–82.

31. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent / Y. Kubota, S. Nef, P.J. Farmer [et al.] // J. Urol. 2001. Vol. 165, № 5. P. 1673–1675.

32. Targeted disruption of the Insl[3] gene causes bilateral cryptorchidism / S. Zimmermann, G. Steding, J.M. Emmen [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 5. P. 681–691.

33. Transabdominal testicular descent is disrupted in mice with deletion of insulin-like factor 3 receptor / H. Tomiyama, J.M. Hutson, A. Truong [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2003. Vol. 38. P. 1793–1798.

34. INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent / J. Kumagai, S. Y. Hsy, H. Matsumi [et al.] // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277 (35). P. 31283–31286.

35. Nef S., Parada L.F. Cryptorchidism in mice mutant for INSL3 // Nat. Genet 1999. Vol. 22. P. 295–299.

36. Kaftanovskaya E.M. Suppression of Insulin-like[3] receptor reveals the role of beta-catenin and Notch signaling in gubernaculum development // Mol. Endocrinol. 2011. Vol. 25. P. 170–183.

37. Mullerian inhibiting substance in human testes after birth / P.K. Donahoe, Y. Ito, Y. Morikawa [et al.] // J. of Pediatr. Surg. 1977. Vol. 12. P. 323–330.

38. Developmental and hormonal regulation of murine scavenger receptor, class B, type 1 / G. Cao, L. Zhao, H. Stangl [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 9. P. 1460–1473.

39. Josso N., Belville C., Picard J.Y. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. P. 351–356.

40. Testicular migration: remodeling of connective tissue and muscle cells in human gubernaculum testis / W.S. Costa, F.J. Sampaio, L.A. Favorito [et al.] // J. Urol. 2002. Vol. 167. P. 2171–2176.

41. Prenatal measurement of testicular diameter by ultrasonography: development of fetal male gender and evaluation of testicular descent / M. Rotondi, F. Valenzano, E. Bilancioni [et al.] // Prenat. Diagn. 2001. Vol. 21. P. 112–115.

42. Steroidogenic factor 1 and Dax-1 colocalize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development / Y. Ikeda, A. Swain, T.J. Weber [et al.] // Mol. Endocrinol. 1996. Vol. 10. P. 1261–1272.

43. Cell-specific knockout of steroidogenic factor 1 reveals its essential roles in gonadal function / P. Jeyasuria, Y. Ikeda, S. P. Jamin [et al.] // Mol. Endocrinol. 2004. Vol. 18, № 7. P. 1610–1619.

44. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome / S. F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 658–665.

45. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome / S. E. Hannema, I.S. Scott, E. Rajpert-De Meyts [et al.] // J. Pathol. 2006. Vol. 208. P. 518–527.

46. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism / J.M. Hutson, M. Baker, M. Terada [et al.] // Reprod. Fertil. Dev. 1994. Vol. 6. P. 151–156.

47. Scanning electron microscopy shows inhibited gubernacular development in relation to undescended testes in estrogen-treated mice / T. Shono, J.M. Hutson, L. Watts [et al.] // Int. J. Androl. 1996. Vol. 19. P. 263–270.

48. Hosie S., Wessel L., Waag K.L. Could testicular descent in humans be promoted by direct androgen stimulation of the gubernaculum testis // Eur. J. Pediatr. Surg. 1999. Vol. 9. P. 37–41.

49. Preliminary data suggest that mutations in the CGRP pathway are not involved in human sporadic cryptorchidism / D. Zuccarello, E. Morini, S. Douzgou [et al.] // J. Endocrinol. Invest. 2004. Vol. 27. P. 760–764.

50. Lague E., Tremblay J.J. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono- (2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells // Endocrinology. 2008. Vol. 149. P. 688–694.

УДК: 61.345/.351–006.6–06:616.36–033.2–07 Оригинальная статья

# ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКЕРАТИНА-20 ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ МИКРОМЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

***Т.А. Федорина*** *— ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой общей и клинической патологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.В. Югина*** *— УЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», патологоанатомическое отделение, заведующая отделением, кандидат медицинских наук;* ***М.О. Воздвиженский*** *— УЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», заместитель главного врача по лечебной части, кандидат медицинских наук.*

# USE OF CYTOCERATIN-20 IN REVEALING OF COLORECTAL CANCER MICRO-METASTASES IN LIVER

***T.A. Fedorina*** *— Samara State Medical University, Department of General and Clinical Pathology, chief of the Department, professor, doctor of philosophy;* ***O.V. Yugina*** *— Samara Regional Clinical Oncological Dispanser, Department of Pathology, chief of the Department, master of sciences;* ***M.O. Vozdvijenski*** *— Samara Regional Clinical Oncological Dispanser, vice-head of Dispanser for health care, master of sciences.*

Дата поступления — 20.11.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Федорина Т.А., Югина О.В., Воздвиженский М.О.*** **Применение цитокератина-20 для обнаружения микрометастазов колоректального рака в печени // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 25–28.**

*Цель:* оценка возможности иммуногистохимического обнаружения микрометастазов колоректального рака в печени и определение их прогностического значения. *Материал и методы.* Материалом исследования послужили фрагменты ткани печени с метастазами 36 пациентов с колоректальным раком, которым проводилась резекция печени (основная группа), и случайно выбранные фрагменты ткани печени без макрометастазов 18 пациентов с колоректальным раком, умерших в раннем послеоперационном периоде. В каждом наблюдении исследовались 5–7 фрагментов ткани печени, полученных от края наиболее крупного макрометастаза с интервалом в 1–2 см. Детекция микрометастазов на парафиновых срезах толщиной 4 микрона осуществлялась с использованием антител к цитокератину-20. *Результаты. В* основной группе наблюдений микрометастазы в печени найдены в 75,9%, в группе сравнения — лишь в одном наблюдении при наличии случайно обнаруженного макрометастаза. Корреляционный анализ показал прямую сильную связь появления микрометастазов с наличием макрометастазов в печени. Отмечено значение множественного микрометастазирования для развития внутрипеченочной прогрессии и ухудшения отдаленного прогноза пациентов с колоректальным раком. *Заключение.* Сделан вывод о возможности применения цитокератина-20 для выявления микрометастазов в печени.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, микрометастазы, печень, цитокератин-20, прогноз.

***Fedorina T.A., Yugina O.V., Vozdvijenski M.O.* Use of cytoceratin-20 in revealing of colorectal cancer metastases in liver // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 25–28.**

*The aim* of the study is to evaluate the possibilities of immunohistochemical revealing of colorectal cancer micrometastases in liver and to determine their prognostic significance. *Material et metods.* The material of the research was fragments of liver tissue with metastases of 36 patients with colorectal cancer who had undergone resection of liver (main group), and randomly chosen fragments of liver tissue without macro metastases of 18 patients with colorectal cancer who had died in early postoperative period. 5–6 fragments of the liver tissue taken from the margins of the largest macro metastasis with the interval 1–2 cm were investigated in each case. The detection of micro-metastases on the paraffin sections with the thickness of 4 microns was carried out with the use of antibodies to cytoceratin-20. *The results* showed that micro-metastases in liver in the main group had been found in 75,9%, in the comparative group — just in one observation with accidentally revealed macro metastasis. Correlative analysis showed the direct definite link between the appearance of micro-metastases and the presence of macro metastases in liver. The significance of multimicrometastatic spreading for the development of intrahepatic progression and the worsening of the long term prognosis of the patients with colorectal cancer were noted. *Conclusion:* the possibility of use cytoceratin-20 for revealing micro-metastases in liver.

**Key words:** colorectal cancer, micro-metastases, liver, cytoceratin-20, prognosis

**Введение.** В России число больных раком ободочной и прямой кишки ежегодно увеличивается более чем на 50 тыс. человек [1, 2], что определяет актуальность клинико-морфологических исследований данной проблемы в онкологии. В последние годы все большее число исследователей доказывают эффективность метода иммуногистохимии при обнаружении единичных клеток или кластеров клеток в лимфатических узлах или костном мозге при различных злокачественных опухолях [3, 4]. В связи с этим выдвинута следующая гипотеза [5]: иммуногистохимическое окрашивание с использованием цитокератина-20 увеличит возможность обнаружения микрометастазов в печени при колоректальном раке (КРР). Это утверждение имеет важное клиническое значение, поскольку данные литературы свидетельствуют о высокой частоте повторных метастазов КРР в печень после резекции в оставшейся паренхиме [6, 7]. Следовательно, достоверное обнаружение микрометастазов в печени можно будет расценить как существенный прогностический фактор в прогрессировании опухоли.

*Цель исследования*: оценка возможности иммуногистохимического обнаружения микрометастазов КРР в печени с помощью цитокератина-20 и определение их прогностического значения.

**Материал и методы**. Основную группу наблюдений составили 36 пациентов, которым проводилось комбинированное лечение КРР, включавшее, наряду с оперативным лечением первичной опухоли, резекцию печени в связи с наличием метастазов КРР и адъювантную химиотерапию. Резекция печени включала удаление всех макроскопически определяемых метастатических узлов. В качестве группы сравнения были отобраны 18 секционных случаев пациентов, прооперированных в ГУЗ СОКОД по поводу КРР без выполнения резекции печени, умерших в раннем послеоперационном периоде, для получения сведений о наличии клинически не манифестированных и скрытых при рутинной окраске печеночных микрометастазов. В данных наблюдениях смерть наступила от различных причин: разлитого фибринозно-гнойного перитонита (7 наблюдений), тромбоэмболии легочной артерии (6 наблюдений), острой коронарной недостаточности (3 наблюдения), а также по 1 наблюдению от острой постгеморрагической анемии и полиорганной недостаточности.

Из резецированной ткани печени от края самого большого метастаза делали серийные срезы через 1–2 см и толщиной 1 см, в среднем в каждом наблюдении получено 5–7 фрагментов. В группе сравнения исследованию подвергали случайные выборки фрагментов из макроскопически неизмененной ткани печени, из обеих долей вырезали также по 5–7 блоков толщиной 1–2 см. Выполняли рутинную гистологическую обработку фрагментов печени с окраской гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимическое исследование ткани с антителом цитокератин-20. Серийные парафиновые срезы толщиной 4 микрона депарафинировали, затем проводили демаскировку антигенов на водяной бане, блокировку эндогенной пероксидазы путем инкубации дегидратированных срезов 15 минут в 3%-ном растворе перекиси водорода и, наконец, инкубацию с моноклональным антителом цитокератин-20 и хромоген-субстратом (DAB). Все срезы были контрастно докрашены гематоксилином.

Для определения корреляции между цитокератин-20-позитивными микрометастазами и клинико-патологоанатомическими параметрами использовался метод распределения Фишера для малых величин с применением пакета программ SAS 8.1, SPSS 6.2, Statistica 6.1. В качестве переменных для корреляционного анализа были включены 9 клинико-патологоанатомических параметров: пол, возраст, локализация первичной опухоли, модифицированная стадия Dukes первичной опухоли, гистологические градации первичной опухоли, гистологический тип печеночного метастаза (G1 против G2-3), время обнаружения печеночных макрометастазов, размер, число и распределение макроскопических печеночных метастазов.

**Результаты.** Основную группу наблюдений составили 16 женщин и 20 мужчин в среднем возрасте 56 лет (диапазон 47–70 лет) на момент выполнения резекции печени. Первичная опухоль локализовалась в толстой кишке у 14 пациентов и прямой кишке у 22 пациентов. Используя стадирование по Dukes, удалось определить следующие стадии: стадию B (I–II) у 12 пациентов, стадию C (III) у 13 пациентов и стадию D (IV) у 11 пациентов. Первичная опухоль была высоко дифференцированной темноклеточной аденокарциномой у 24 пациентов и умеренно дифференцированной темноклеточной аденокарциномой у 12 пациентов. На момент удаления первичной опухоли лишь у 11 пациентов уже были синхронные метастазы в печени, у 25 пациентов были метахронные метастазы, реализовавшиеся в сроки от 6 месяцев до 2,8 года (18 мес.).

При иммуногистохимическом исследовании имевшихся макрометастазов в основной группе наблюдений у 29 пациентов из 36 (80,5%) метастатические узлы в печени оказались положительными на цитоке-

Ответственный автор — Федорина Татьяна Александровна
Адрес: 443096, г. Самара, ул. Клиническая, 28, кв. 47.
Тел.: 8-846-332-56-94
E-mail: fedorina_ta@list.ru

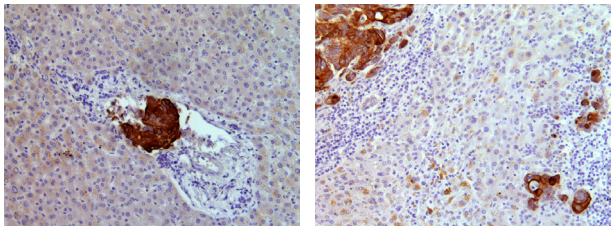
ратин-20, в связи с чем дальнейшее сравнительное исследование проведено в основной группе у данных 29 пациентов. Распределение пациентов в основной группе и группе сравнения по полу, возрасту, а также по основным клинико-патологоанатомическим характеристикам первичной опухоли представлено в таблице.

**Общая характеристика пациентов и первичной опухоли в группах наблюдений**

| Клинические и патологоанатомические признаки | Количество пациентов основной группы (n = 29) | Количество пациентов группы сравнения (n = 18) |
|---|---|---|
| Пол: | | |
| мужской | 18 | 12 |
| женский | 11 | 6 |
| Возраст оперированных пациентов: | | |
| ≤60 | 11 | 5 |
| >60 | 17 | 13 |
| Местоположение первичной опухоли | | |
| толстая кишка | 10 | 5 |
| прямая кишка | 19 | 13 |
| Модифицированная стадия Dukes: | | |
| A or B (I–II) | 11 | 10 |
| C (III) | 9 | 4 |
| D (IV) | 9 | 4 |
| Гистопатологическая градация первичной опухоли: | | |
| хорошо дифференцируемая | 19 | 9 |
| умеренно дифференцируемая | 10 | 9 |
| Время обнаружения печеночных метастазов: | | |
| синхронный | 12 | 1 |
| метахронный | 17 | - |
| Размер наибольшего печеночного метастаза, см: | | |
| <3 | 14 | 1 |
| >3 | 15 | - |
| Число печеночных метастазов: | | |
| 1 | 15 | 1 |
| >2 | 14 | - |
| Распределение печеночных метастазов: | | |
| билобарное | 5 | –1 |
| монолобарное | 24 | |

Из таблицы следует, что обе группы были однородны по большинству параметров с некоторым преобладанием среди пациентов с КРР мужчин в возрасте старшее 60 лет, локализацией первичной опухоли чаще в прямой кишке. В группе сравнения из четырех пациентов со стадией КРР D (IY) на момент удаления первичной опухоли были обнаружены в двух случаях метастазы в легкие, в одном случае метастаз в ректовагинальную перегородку и лишь в одном наблюдении одиночный метастаз в печень размерами меньше 3 см, который оказался положителен на цитокератин-20.

Проведенное иммуногистохимическое исследование показало, что во всех гистологических препаратах нормальные гепатоциты и клетки эпителия желчных протоков оказались негативными по отношению к цитокератину-20, что убедило нас в целесообразности использования данного маркера для определения метастатических клеток КРР. Из 29 пациентов с метастатическими опухолями, положительными на цитокератин-20, микрометастазы в печени были найдены в 22 наблюдениях (75,9%). Высокая специфичность метода иммуногистохимического обнаружения микрометастазов КРР в печени позволила нам легко различать печеночные микрометастазы от нормальной ткани печени. Они определялись как окрашенные коричневым цветом дискретные микроскопические кластеры злокачественных клеток (от единичных раковых клеток до скоплений клеток) в пределах печеночной паренхимы (6 наблюдений) или портальных трактов, окружающих доминирующий макроскопический метастаз (5 наблюдений). У 11 пациентов были обнаружены множественные микрометастазы, локализовавшиеся как в паренхиме печени, так и в пределах портальных трактов (рисунок).



А Б

Микрометастазы в печени у пациентов с колоректальным раком: А — микрометастаз в пределах портального тракта; Б — множественные микрометастазы в паренхиме печени на расстоянии от доминирующего макрометастаза. Иммуногистохимическое окрашивание на цитокератин-20 (х 200)

В одном наблюдении из группы сравнения с макрометастазом в печени позитивные на цитокератин-20 раковые клетки были обнаружены в окружающей паренхиме печени. В трех наблюдениях с макрометастазами в легких и ректовагинальной перегородке, а также во всех 14 наблюдениях без макрометастазов в ткани печени микрометастазы отсутствовали, изменения в печени были представлены белковой и жировой дистрофией гепатоцитов, застойным венозным полнокровием.

**Обсуждение.** Результаты исследования показывают, что предрасполагающим фактором к микрометастазированию является наличие макрометастаза в печени, на что обращалось внимание и в ряде клинических исследований [8]. Выполненный нами корреляционный анализ показал, что наличие микрометастазов не имеет достоверной зависимости ни с одним из определяемых параметров первичной опухоли, за исключением прямой сильной связи с большим числом макрометастазов в печени. На множественность микрометастазирования в печени при наличии клинически определяемых крупных метастазов указывают работы и других исследователей [9, 10]. Это означает, что у пациентов с метастазами в печени высока вероятность множественного микрометастазирования, а следовательно, возникает более высокая вероятность внутрипеченочной прогрессии по сравнению с пациентами без микрометастазов. Исходя из этого, можно

предположить, что микрометастаз предсказывает повышенный риск внутрипеченочной прогрессии и худший отдаленный прогноз для пациентов с КРР.

Выявление микрометастазов в печени важно также с практической точки зрения оперирующих хирургов, на что они обращают внимание в ряде работ [11, 12], поскольку процесс комбинированного лечения КРР все чаще включает резекции метастазов печени. Наблюдение после удаления метастазов КРР из печени, по нашим данным, показало внутрипеченочные метастазы у 16 из 36 пациентов (44,4%) и внепеченочные метастазы у 20 пациентов (55,6%). Следовательно, важно еще в ходе операции определять возможность возникновения внутрипеченочных микрометастазов у данной категории пациентов.

**Заключение.** Эффективное обнаружение микрометастазов у больных с метастазами КРР в печень возможно при использовании иммуногистохимических маркеров, в частности цитокератина-20. Наличие микрометастазов в печени при КРР является важным прогностическим фактором повышенного риска внутрипеченочной прогрессии после резекции печени, ставшей методом выбора для лечения пациентов с операбельными метастазами КРР.

**Конфликт интересов**. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Описание объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) отсутствует.

### Библиографический список

1. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адьювантной терапии и наблюдению при раке ободочной кишки. М., 2002. С. 17–18.

2. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ в 2007 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2007. С. 18–19.

3. Biological behaviour and clinical implications of micrometestases / M.R. Kell, D.C. Winter [et al.] // Br.J. Surg. 2000. Vol. 87. P. 1629–1639.

4. Litle V.R., Warren R.S., Moore D., Pallavicini M.G. Molecular cytogenetic analysis of cytokeratin 20-labeled cells in primary tumors and bone marrow aspirates from colorectal carcinoma patients // Cancer. 1997. Vol. 79. P. 1664–1670.

5. Moll R., Lowe A., Laufer J., Franke W.W. Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies // Am.J. Pathol. 1992. Vol. 140. P. 427–447.

6. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases: evidences from 663 liver resections / J. Figueras, F. Burdio, E. Ramos [et al.] // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18. P. 1190–1195.

7. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis / C. Are, M. Gonen, K. Zazzali [et al.] // Ann. Surg. 2007. Vol. 246. P. 295–300.

8. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors / S. Ambiru, M. Miyazaki, T. Isono [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 1999. Vol. 42. P. 632–639.

9. Shimonishi T., Miyazaki K., Nakanuma Y. Cytokeratin profile relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver // Histopathology. 2000. Vol. 37. P. 55–63.

10. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases / M. Bodingbauer, D. Tamandl, K. Schmid [et al.] // Br.J. Surg. 2007. Vol. 94. P. 1133–1138.

11. The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases / C.J. Wray, A.M. Lowy, J.B. Mathews [et al.] // Ann. Surg. Oncol. 2005. Vol. 12. P. 1–7.

12. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1 cm rule / Z.Z. Hamady, I.C. Cameron, J. Wyatt [et al.] // Eur.J. Surg. Oncol. 2006. Vol. 32. P. 557–563.

### Translit

1. Klinicheskie rekomendacii ESMO po diagnostike, ad»juvantnoj terapii i nabljudeniju pri rake obodochnoj kishki. M., 2002. S. 17–18.

2. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i SNG v 2007 g. / pod red. M.I. Davydova, E.M. Aksel». M., 2007. S. 18–19.

3. Biological behaviour and clinical implications of micrometestases / M.R. Kell, D.C. Winter [et al.] // Br.J. Surg. 2000. Vol. 87. P. 1629–1639.

4. Litle V.R., Warren R.S., Moore D., Pallavicini M.G. Molecular cytogenetic analysis of cytokeratin 20-labeled cells in primary tumors and bone marrow aspirates from colorectal carcinoma patients // Cancer. 1997. Vol. 79. P. 1664–1670.

5. Moll R., Lowe A., Laufer J., Franke W.W. Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies // Am.J. Pathol. 1992. Vol. 140. P. 427–447.

6. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases: evi¬dences from 663 liver resections / J. Figueras, F. Burdio, E. Ramos [et al.] // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18. P. 1190–1195.

7. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis / C. Are, M. Gonen, K. Zazzali [et al.] // Ann. Surg. 2007. Vol. 246. P. 295–300.

8. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors / S. Ambiru, M. Miyazaki, T. Isono [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 1999. Vol. 42. P. 632–639.

9. Shimonishi T., Miyazaki K., Nakanuma Y. Cytokeratin profile relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver // Histopathology. 2000. Vol. 37. P. 55–63.

10. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases / M. Bodingbauer, D. Tamandl, K. Schmid [et al.] // Br.J. Surg. 2007. Vol. 94. P. 1133–1138.

11. The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases / C.J. Wray, A.M. Lowy, J.B. Mathews [et al.] // Ann. Surg. Oncol. 2005. Vol. 12. P. 1–7.

12. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metasta¬sis: a critical appraisal of the 1 cm rule / Z.Z. Hamady, I.S. Cameron, J. Wyatt [et al.] // Eur.J. Surg. Oncol. 2006. Vol. 32. P. 557–563.

УДК 611.134.9–053.8]:539.3 (045) Оригинальная статья

# ВАРИАНТЫ ПЕРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ В СВЕТЕ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКОЙ И СОЧЕТАННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЕЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

***О.А. Фомкина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры анатомии человека, кандидат медицинских наук;* ***В.Н. Николенко*** *— ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, проректор по научной и инновационной деятельности, профессор кафедры анатомии человека, директор НИИ молекулярной медицины, профессор, доктор медицинских наук.*

# ANTERIOR CEREBRAL ARTERY VARIANTS ACCORDING TO INDIVIDUALLY-TYPOLOGICAL AND COMBINED VARIABILITIES OF ITS MORPHOLOGICAL AND BIOMECHANICAL FEATURES

***O.A. Fomkina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***V.N. Nikolenko —*** *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Pro-rector of Scientific and Innovative Activity, Director of Scientific Research Institute of Molecular Medicine, Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 30.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Фомкина О.А., Николенко В.Н.*** **Варианты передней мозговой артерии в свете индивидуально-типологической и сочетанной изменчивости ее морфологических и биомеханических характеристик // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 28–33.**

*Цель:* определить варианты передней мозговой артерии взрослых людей в зависимости от типологической и сочетанной изменчивости ее морфологических и биомеханических свойств. *Материал и методы.* Исследование проведено на 228 образцах передних мозговых артерий, полученных при аутопсии 115 трупов взрослых людей в возрасте 21–84 лет. Изучали наружный и внутренний диаметры, толщину стенки, общую прочность, предел прочности, абсолютную и относительную деформацию артерии. *Результаты.* По каждому из изученных параметров выделены 3 группы вариантов артерий: со средней величиной признака (M±s), с величиной признака меньше (<M-s) и больше средней (>M+s). Представлена сочетанная изменчивость морфобиомеханических свойств ПМА. *Заключение.* ПМА, относящиеся к крайним группам изменчивости, у мужчин наблюдаются, как правило, в 2,2–2,6 раза чаще, чем у женщин. Исключением являются тонкостенные ПМА, которые в 1,7 раза чаще выявляются у женщин. Возраст субъектов, ПМА которых по своей длине, величине наружного диаметра, толщины стенки и диаметра просвета относятся к III вариантной группе, в 1,2–1,7 раза больше, чем у людей с ПМА, относящимся к I вариантной группе артерий. Возраст субъектов, ПМА которых по величине биомеханических параметров стенки были распределены в крайние вариантные группы, был примерно одинаковым (p=0,28–0,51). Полученные экспериментальные данные о морфологических и деформационно-прочностных свойствах, могут быть полезными при моделировании кровотока и оптимизации интрасосудистых вмешательств на артериях головного мозга.

**Ключевые слова:** передняя мозговая артерия, изменчивость, прочность, деформация.

***Fomkina O.A., Nikolenko V.N.*** **Anterior cerebral artery variants according to individually-typological and combined variabilities of its morphological and biomechanical features // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 28–33.**

*The purpose of the article* is to define variants of anterior cerebral artery (ACA) of adults depending on typological and combined variability of its morphological and biomechanical features. *Material and methods:* The research has included 228 samples of anterior cerebral arteries, 115 corpses of people aged 21–84 years received on autopsy. The following points have been under the research: external and internal diameters, wall thickness, general strength, strength range, absolute and relative deformation of an artery. *Results:* According to the studied parameters 3 groups of variants of arteries have been allocated: with average size of a sign (M±s), with lesser size of a sign (<M — s) and more than average (> M + s). Combined variability of morphological and biomechanical features of ACA has been presented. *Conclusion:* ACA groups with higher variability, especially at men, have been observed in 2,2–2,6 times more often, than at women. As exception, thin-walled ACA which in 1,7 times more often taped at women have been considered. It has been revealed that subjects of alternative group III in 1,2–1,7 times older than those of alternative group I of arteries. Age of subjects who have been classified according to biomechanical parameters of ACA wall has been approximately identical (r=0,28–0,51). The experimentally received data about morphological, deforming and strengthening features may be of great value in studying of blood flow modeling and in optimization of intravascular interventions on cerebral arteries.

**Key words:** anterior cerebral artery, variability, strength, deformation.

**Введение.** Полное представление о строении органа складывается на основе знания его анатомической нормы и возможных проявлений индивидуальной изменчивости. Сведения о вариантах строения органов, взаимосвязи органообразующих параметров того или иного органа представляют не только теоретический, но и практический интерес [1]. Не являются исключением и сосуды головного мозга, так как роль сосудистой патологии головного мозга в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы с каждым годом возрастает [2, 3]. Еще академиком В.Н. Шевкуненко установлено, что индивидуальной изменчивости подвержены все без исключения органы и системы человека [4]. Для изучения индивидуальной изменчивости он впервые применил принципы вариационной статистики. Вариационный ряд в его работах был использован для анализа как диапазона изменчивости, так и частоты встречаемости отдельных вариантов.

**Ответственный автор** — Фомкина Ольга Александровна
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 66-97-65
E-mail: oafomkina@mail.ru

Представленные в доступной для исследования литературе данные о спектре индивидуальной, типовой и сочетанной изменчивости артерий головного мозга единичные и разрозненные. Ранее нами описаны варианты строения задней мозговой и внутричерепной части позвоночной артерий [5, 6]. Продолжая серию работ, посвященных морфологии и биомеханике артерий мозга, обратимся к индивидуальной и сочетанной изменчивости передней мозговой артерии (ПМА).

*Цель:* определить варианты передней мозговой артерии взрослых людей в зависимости от типологической и сочетанной изменчивости ее морфологических и биомеханических свойств.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили 228 образцов ПМА, полученных не позднее 16–18 ч после наступления смерти и не позднее 2 ч после проведения аутопсии 115 трупов людей (мужчин — 132, женщин — 96) в возрасте 21–84 лет, причина смерти которых не была связана с острой или хронической цереброваскулярной патологией. На поперечных срезах, под микроскопом, изучали наружный и внутренний диаметры, толщину стенки ПМА (n=228). Эксперименты по изучению механиче-

*Таблица 1*

**Варианты изменчивости величины морфометрических характеристик ПМА и их встречаемость**

| Параметр артерии, диапазон изменчивости и частота встречаемости | Группы вариантов изменчивости | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Длина (мм) | Короткие | | Средние по длине | | Длинные | |
| Диапазон изменчивости | <12,08 — у муж.<br><11,73 — у жен. | | 12, 09–16,83 — у муж.<br>11,74–15,58 — у жен. | | >16,84 — у муж.<br>>15,59 — у жен. | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 36 | 15,8 | 156 | 68,4 | 36 | 15,8 |
| Наружный диаметр (мм) | Тонкие | | Среднеширокие | | Широкие | |
| Диапазон изменчивости | <1,89 | | 1,90–2,66 | | >2,67 | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 26 | 11,4 | 179 | 78,5 | 23 | 10,1 |
| Толщина стенки (мм) | Тонкостенные | | Средние по толщине | | Толстостенные | |
| Диапазон изменчивости | <0,19– у муж.<br><0,17 — у жен. | | 0,20–0,32 — у муж.<br>0,18–0,28 — у жен. | | >0,33 — у муж.<br>>0,29 — у жен. | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 24 | 10,5 | 173 | 75,9 | 31 | 13,6 |
| Диаметр просвета (мм) | С узким просветом | | Со средним просветом | | С широким просветом | |
| Диапазон изменчивости | <1,42 | | 1,43–2,15 | | >2,16 | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 27 | 11,8 | 178 | 78,1 | 23 | 10,1 |

ские свойства ПМА проводили на разрывной машине «Tira Test 28005» с нагрузочной ячейкой 100 Н при одноосном растяжении образцов ПМА (n=200). Изучали общую прочность, предел прочности, абсолютную и относительную деформацию артерии [7–10].

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ «Statistica-6» и «Microsoft Exsel Windows-XP». Для всех параметров определяли минимальное и максимальное значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), среднее квадратическое отклонение (s), коэффициент вариации (Cv). Для оценки достоверности различий между рядами вариант использовали параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна — Уитни) статистические критерии достоверности. При этом различия считали достоверными при 95%-м пороге вероятности (p<0,05).

Для изучения индивидуальной и сочетанной изменчивости морфобиомеханических параметров ПМА за среднюю величину признака нами был принят диапазон варьирования M±y. Так как обнаружены статистически значимые половые различия длины ПМА и толщины ее стенки [10], варианты изменчивости по этим параметрам были рассчитаны отдельно для мужчин и женщин.

**Результаты.** Средняя длина ПМА составила у мужчин 14,46±0,21 мм (s=2,37 мм), у женщин 13,66±0,19 мм (s=1,92 мм); толщина стенки соответственно 0,26±0,01 мм (s=0,06 мм) и 0,23±0,01 мм (s=0,05 мм). Наружный диаметр, диаметр просвета, общая прочность, предел прочности, абсолютное и относительное удлинение ПМА не имеют достоверных различий у мужчин и женщин и поэтому представлены обобщенно. Наружный диаметр в среднем составил 2,28±0,06 мм (s=0,38); диаметр просвета 1,79±0,02 мм (s=0,36 мм); общая прочность 2,34±0,05 Н (s=0,75 Н); предел прочности 1,22±0,03 Н/мм$^2$ (s=0,45 Н/мм$^2$); абсолютное удлинение 4,05±0,07 мм (s=0,99 мм); относительное 25,71±0,54% (s=7,62%).

Значительная изменчивость морфобиомеханических параметров ПМА позволила выделить группы вариантов их значений. Так, по длине прекоммуникационные части ПМА подразделились: на короткие — длина менее 12,08 мм у мужчин и менее 11,73 мм у женщин; средние по длине — с длиной от 12,09 до 16,83 мм у мужчин и от 11,74 до 15,58 у женщин; длинные — с длинной более 16,84 мм у мужчин и более 15,59 мм у женщин. Средний возраст субъектов с длинными ПМА был в 1,2 раза больше, чем у людей с короткими артериями, соответственно 58,9±3,3 года и 48,8±2,9 года (p=0,03). Количественное соотношение мужчин и женщин в группе субъектов с короткими артериями: 58,3 и 41,7%; в группе субъектов с длинными артериями: 61,1 и 38,9%.

По величине наружного диаметра ПМА бывают: тонкими — диаметр менее 1,89 мм; среднего диаметра (среднеширокие) — диаметр колеблется в пределах от 1,90 до 2,66 мм и широкими — с диаметром более 2,67 мм. Субъекты с широкими ПМА были в среднем в 1,4 раза старше, чем с тонкими, соответственно 62,8±3,9 года и 43,7±2,7 года (p=0,000). Количественное соотношение мужчин и женщин в группах субъектов с тонкими и широкими ПМА примерно одинаковое: 69,5 и 30,5%.

По величине толщины стенки ПМА подразделяются: на тонкостенные — толщина стенки менее 0,19 мм у мужчин и менее 0,17 мм у женщин; средние по толщине — с толщиной стенки от 0,20 до 0,32 мм у мужчин и от 0,18 до 0,28 мм у женщин; толстостенные — с толщиной стенки более 0,33 мм у мужчин и

*Таблица 2*

**Сочетанная изменчивость морфометрических параметров ПМА**

| Варианты артерий по наружному диаметру | Варианты артерий по толщине стенки | Варианты артерий по диаметру просвета | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | С узким просветом | | Со средним просветом | | С широким просветом | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Тонкие артерии (n=26) | Тонкостенные | 7 | 27,0 | 2[1] | 7,7 | - | - |
| | Средней толщины | 14 | 53,8 | 3[2] | 11,5 | - | - |
| | Толстостенные | - | - | - | - | - | - |
| Среднеширокие артерии (n=179) | Тонкостенные | - | - | 16 | 8,9 | - | - |
| | Средней толщины | 3[3] | 1,7 | 130 | 72,6 | 2[4] | 1,1 |
| | Толстостенные | 3[5] | 1,7 | 25 | 14 | - | - |
| Широкие артерии (n=23) | Тонкостенные | - | - | - | - | - | - |
| | Средней толщины | - | - | - | - | 21 | 91,4 |
| | Толстостенные | - | - | 1[6] | 4,3 | 1 | 4,3 |

Примечание: [1] — правая ПМА мужчины 40 лет и левая ПМА мужчины 56 лет; [2] — правая ПМА мужчины 46 лет и левые ПМА мужчин 24 и 41 лет; [3] — правая ПМА мужчины 65 лет, левые ПМА мужчин 72 и 87 лет; [4] — правая ПМА мужчины 30 лет и левая ПМА женщины 70 лет; [5] — правые ПМА мужчин 22, 27 лет и женщины 75 лет; [6] — правая ПМА мужчины 78 лет.

более 0,29 мм у женщин. Средний возраст субъектов с толстостенными ПМА был в 1,7 раза больше, чем у людей с тонкостенными артериями, соответственно 62,8±3,0 года и 36,1±2,5 года (p=0,000). Количественное соотношение мужчин и женщин в группе субъектов с тонкостенными артериями: 37,2 и 62,5%; в группе субъектов с толстостенными артериями 72,0 и 28,0%.

По величине диаметра просвета выделены ПМА: с узким просветом — диаметр просвета менее 1,42 мм, со средним просветом — диаметр просвета варьирует от 1,43 до 2,15 мм, широким просветом — диаметр просвета превышает 2,16 мм. Субъекты с широким просветом ПМА были в среднем в 1,3 раза старше людей с узким просветом ПМА, соответственно 46,5±3,5 года и 60,4±4,0 года (p=0,01). Количественное соотношение мужчин и женщин в группах субъектов с узкопросветными ПМА и в группе субъектов с широким просветом артерий примерно одинаковое: 66,5 и 33,5% (табл. 1).

Отмечено, что примерно 80,8% всех тонких ПМА обладали узким просветом, а оставшиеся 19,2% средним по величине просветом. При этом тонкие ПМА в 34,7% случаев имели тонкую стенку и 65,3% случаев — среднюю величину толщины стенки.

Среднеширокие артерии в 95,5% случаев характеризовались средним по величине диаметром просвета; в 3,4% случаев такие ПМА имели узкий, а в 1,1% широкий диаметр просвета. Среднеширокие артерии, как правило, обладали средней по величине толщиной стенки (75,5% наблюдений); тонко- и толстостенные ПМА также встречались в этой группе: соответственно в 8,9 и 15,7% случаев.

Широкие ПМА в 95,7% имели широкий и только в 4,3% случаев средний диаметр просвета. При этом в 8,6% случаев они являлись толстостенными, а в остальных 91,4% имели среднюю по толщине стенку (табл. 2).

Исследование биомеханических свойств стенки ПМА показало, что по величине предела прочности стенки можно выделить 3 группы ПМА. Артерии с величиной предела прочности стенки менее 0,76 Н/мм$^2$ были отнесены к артериям с малым пределом прочности стенки. Такие артерии были у 60% мужчин и 40% женщин. У артерий со средним пределом прочности его величина находилась в диапазоне от 0,77 до 1,67 Н/мм$^2$. Артерии с пределом прочности стенки более 1,68 Н/мм$^2$ были отнесены в группу артерий с большим пределом прочности стенки. Они наблюдались в 69% случаев у мужчин и в 31% случаев у женщин. Возраст субъектов с малым и большим пределом прочности стенки различался не существенно: соответственно 51,0±4,1 и 56,6±3,2 года (p=0,28).

В зависимости от величины общей прочности выделены 3 группы ПМА: 1) слабой прочности — общая прочность менее 1,58 Н; 2) средней прочности — общая прочность колебалась в пределах от 1,59 до 3,09 Н; 3) высокой прочности — общая прочность более 3,10 Н. Соотношение мужчин и женщин со слабой прочностью стенки ПМА составляет 60 и 40%; с высокой прочностью стенки — 54 и 46%. Возраст субъектов со слабой и высокой общей прочностью стенки существенно не различался: соответственно 52,2±3,3 и 55,3±3,3 года (p=0,51) (табл. 3).

В 48,0% ПМА со слабой общей прочностью стенки имеют средний по величине предел прочности; 48,0% артерий — малый, а оставшиеся 4,0% — большой. Отмечено, что ПМА со слабой прочностью стенки в 36,0% случаев являются тонкостенными; в 8,0% толстостенными; в 56,0% случаев имеют среднюю толщину стенки.

Артерии со средней общей прочностью стенки в 86,7% случаев характеризуются средним по величине пределом прочности стенки; в 5,4% случаев малым; а 7,9% большим. Среднепрочные артерии чаще всего обладают средней по величине толщиной стенки (76,2% наблюдений); тонко- и толстостенные ПМА в этой группе встречаются соответственно в 10,6 и 13,2% случаев.

ПМА с высокой общей прочностью стенки в 45,9% случаев имеют средний и в 54,15% большой предел прочности. Такие артерии в 4,1% случаев являются тонкостенными, в 29,2% толстостенными, а в 66,7% случаев имеют среднюю толщину стенки (табл. 4).

В зависимости от способности сосудистой стенки к растяжению ПМА бывают: малорастяжимыми (относительное удлинение менее 18,08%), среднерастяжимыми (относительное удлинение колеблется в пределах от 18,09 до 33,33%) и сильнорастяжимыми (относительное удлинение составляет более

*Таблица 3*

**Варианты изменчивости величины биомеханических параметров ВЧПА и их встречаемость**

| **Параметр артерии**, диапазон изменчивости и частота встречаемости | Группы вариантов изменчивости артерий | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Предел прочности | С малым пределом прочности | | Со средним пределом прочности | | С большим пределом прочности | |
| Диапазон изменчивости | <0,76 | | 0,77–1,67 | | >1,68 | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 20 | 10,0 | 154 | 77,0 | 26 | 13,0 |
| Общая прочность | Со слабой общей прочностью | | Со средней общей прочностью | | С высокой общей прочностью | |
| Диапазон изменчивости | <1,58 | | 1,59–3,09 | | >3,10 | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 25 | 12,5 | 151 | 75,5 | 24 | 12,0 |
| Относительное удлинение | Малорастяжимые | | Средне-растяжимые | | Сильнорастяжимые | |
| Диапазон изменчивости | <18,08 | | 18,09–33,33 | | >33,33 | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 26 | 13 | 140 | 70,0 | 34 | 17,0 |
| Модуль Юнга | Высокоэластичные | | Средне-эластичные | | Низкоэластичные | |
| Диапазон изменчивости | <3,02 | | 3,03–7,05 | | >7,06 | |
| Частота встречаемости | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| | 28 | 14,0 | 145 | 72,5 | 27 | 13,5 |

*Таблица 4*

**Сочетанная изменчивость морфобиомеханических параметров ПМА**

| Варианты артерий по общей прочности стенки | Варианты артерий по толщине стенки | Варианты артерий по величине предела прочности стенки | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | С малым пределом прочности | | Со средним пределом прочности | | С большим пределом прочности | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Артерии со слабой прочностью (n=25) | Тонкостенные | 4 | 16,0 | 4 | 16,0 | 1[1] | 4,0 |
| | Средние | 6 | 24,0 | 8 | 32,0 | - | - |
| | Толстостенные | 2[2] | 8,0 | - | - | - | - |
| Артерии со средней прочностью (n=151) | Тонкостенные | - | - | 8 | 5,3 | 8 | 5,3 |
| | Средние | 3 | 2,1 | 108 | 71,5 | 4 | 2,6 |
| | Толстостенные | 5 | 3,3 | 15 | 9,9 | - | - |
| Артерии с высокой прочностью (n=24) | Тонкостенные | - | - | - | - | 1[3] | 4,1 |
| | Средние | - | - | 4 | 16,7 | 12 | 50,0 |
| | Толстостенные | - | - | 7 | 29,2 | - | - |

Примечание: [1] — правая ПМА мужчины 33 лет; [2] — левые ПМА мужчин 65 и 81 лет; [3] — правая ПМА женщины 51 года.

33,34%). Возраст субъектов с мало- и сильнорастяжимыми стенками артерий существенно не различался, соответственно 50,5±3,5 и 55,7±2,8 года, p=0,25). Соотношение мужчин и женщин, имеющих малорастяжимые ПМА, составило 60 и 40%; сильнорастяжимые ПМА — 69 и 31% (соответственно).

По сопротивляемости растягивающей деформации ПМА подразделяются на 3 группы. ПМА, модуль Юнга которых менее 3,02 Н/мм$^2$, были отнесены к артериям с высокой эластичностью стенки. У средне-эластичных артерий модуль упругости колеблется в пределах от 3,03 до 7,05 Н/мм$^2$. ПМА, модуль Юнга которых более 7,06 Н/мм$^2$, были отнесены к артериям с низкой эластичностью стенки. Средний возраст людей с ПМА, относящихся к крайним группам изменчивости, существенно не различается: 52,0±3,2 и 56,2±3,1 года (p=0,36) соответственно для артерий с высокой и низкой эластичностью стенки. Соотношение мужчин и женщин с указанными характеристиками ПМА: 65,5% составляют мужчины и 34,5% женщины.

**Обсуждение.** Полученные в результате исследования данные о средних величинах макромикроскопических характеристик ПМА и наличии полового диморфизма согласуются с представленными в литературе [7, 9, 11]. Индивидуально-типологическая

изменчивость биомеханических параметров (M±s), а также сочетанная изменчивость морфобиомеханических характеристик ПМА нами представлена впервые. По аналогии с описанными вариантами внутричерепной части позвоночной и задней мозговой артерий [5, 6] нами выделены по каждому параметру 3 группы артерий: со средней величиной признака (M±s), с величиной признака меньше (<M-s) и больше средней (>M+s).

**Заключение.** ПМА, относящиеся к крайним группам изменчивости, у мужчин наблюдаются, как правило, в 2,2–2,6 раза чаще, чем у женщин. Исключением являются тонкостенные ПМА, которые в 63% случаев выявляются у женщин, а 37% у мужчин. Возраст субъектов, ПМА которых по своей длине, величине наружного диаметра, толщины стенки и диаметра просвета относятся к III вариантной группе, статистически достоверно в 1,2–1,7 раза больше, чем у людей с ПМА, относящимся к I вариантной группе артерий. Возраст субъектов, ПМА которых по величине биомеханических параметров стенки были распределены в крайние вариантные группы, был примерно одинаковым (p=0,28–0,51).

Полученные экспериментальные данные о морфологических и деформационно-прочностных свойствах, а также функциональной анатомии ПМА могут быть полезными при моделировании кровотока и оптимизации интрасосудистых вмешательств на артериях головного мозга.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры анатомии человека СарГМУ «Изучение конструкционной изменчивости и биомеханических свойств скелетной, кровеносной систем, органов чувств. Медицинская антропология». Номер государственной регистрации 0203042330329.

## Библиографический список

1. Николаев В.Г., Кобежиков А.И., Кобилева Н.Г. Использование антропологического подхода в клинической медицине // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. Красноярск: Изд-тво КрасГМА, 2008. С. 93–95.

2. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, Л.В. Губский, Л.В. Стаховская [и др.] // Неврология: нац. рук-во / под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 592–615.

3. Кадыков А.С. Шахпаронова Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: справ. М.: Миклош, 2010. 191 с.

4. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. Типовая анатомия человека. Л., 1935. 232 с.

5. Фомкина О.А., Николенко В.Н. Индивидуальная изменчивость морфологических и биомеханических характеристик задней мозговой артерии взрослых людей // Человек и его здоровье: Курский науч.-практ. вестн. 2012. № 2. С. 21–26.

6. Николенко В.Н., Фомкина О.А. Индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость макромикроскопических и биомеханических свойств внутричерепной части позвоночной артерии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 894–899.

7. Годлевска М.А. Изменения механических свойств мозговых артериальных сосудов с возрастом // Биомеханика: труды Риж. науч.-исслед. ин-та травматологии и ортопедии. Рига, 1975. Вып. XIII. С. 137–141.

8. Круглый М.М., Ярцев Ю.А. Аорта (морфофизиологическое и клинико-экспериментальные исследования). Саратов, 1981. 128 с.

9. Пуриня, Б. А., Касьянов В.А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне, 1980. 260 с.

10. Возрастно-половая изменчивость морфобиомеханических параметров передней мозговой артерии взрослых людей / В.Н. Николенко, О.А. Фомкина, И.В. Кириллова, Д.В. Иванов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, № 4. С. 482–485.

11. Гладилин Ю.А., Николенко В.Н. Вариантная анатомия внутренней сонной артерии, артериального круга большого мозга и мозговых артерий. Саратов: Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2009. 241 с.

## Translit

1. Nikolaev V.G., Kobezhikov A.I., Kobileva N.G. Ispol»zovanie antropologicheskogo podhoda v klinicheskoj medicine // Aktual»nye problemy morfologii: sb. nauch. tr. Krasnojarsk: Izd-tvo KrasGMA, 2008. S. 93–95.

2. Ishemicheskij insul»t / V.I. Skvorcova, L.V. Gubskij, L.V. Stahovskaja [i dr.] // Nevrologija: nac. ruk-vo / pod red. E.I. Guseva, A.I. Konovalova, V.I. Skvorcovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2009. S. 592–615.

3. Kadykov A.S. Shahparonova N.V. Sosudistye zabolevanija golovnogo mozga: sprav. M.: Miklosh, 2010. 191 s.

4. Shevkunenko V.N., Geselevich A.M. Tipovaja anatomija cheloveka. L., 1935. 232 s.

5. Fomkina O.A., Nikolenko V.N. Individual»naja izmenchivost» morfologicheskih i biomehanicheskih harakteristik zadnej mozgovoj arterii vzroslyh ljudej // Chelovek i ego zdorov»e: Kurskij nauch.-prakt. vestn. 2012. № 2. S. 21–26.

6. Nikolenko V.N., Fomkina O.A. Individual»no-tipologicheskaja i sochetannaja izmenchivost» makromikroskopicheskih i biomehanicheskih svojstv vnutricherepnoj chasti pozvonochnoj arterii // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. T. 8, № 4. S. 894–899.

7. Godlevska M.A. Izmenenija mehanicheskih svojstv mozgovyh arterial»nyh sosudov s vozrastom // Biomehanika: trudy Rizh. nauch.-issled. in-ta travmatologii i ortopedii. Riga, 1975. Vyp. XIII. C. 137–141.

8. Kruglyj M.M., Jarcev Ju.A. Aorta (morfofiziologicheskoe i kliniko-jeksperimental»nye issledovanija). Saratov, 1981. 128 s.

9. Purinja, B. A., Kas»janov V.A. Biomehanika krupnyh krovenosnyh sosudov cheloveka. Riga: Zinatne, 1980. 260 s.

10. Vozrastno-polovaja izmenchivost» morfobiomehanicheskih parametrov perednej mozgovoj arterii vzroslyh ljudej / V.N. Nikolenko, O.A. Fomkina, I.V. Kirillova, D.V. Ivanov // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2009. T. 5, № 4. S. 482–485.

11. Gladilin Ju.A., Nikolenko V.N. Variantnaja anatomija vnutrennej sonnoj arterii, arterial»nogo kruga bol»shogo mozga i mozgovyh arterij. Saratov: Izd-vo Sarat. med. un-ta, 2009. 241 s.

# ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 111.22.3333 +444.55:666.77 Оригинальная статья

## ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОТ ОБЩЕГО И ЛОКАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

***Е.Е. Алешечкина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, клиника профпатологии и гематологии, врач-невролог, клинический фармаколог;* ***Т.В. Шелехова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой профпатологии и гематологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***С. И. Богословская*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***М.Р. Зайцева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра профпатологии и гематологии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Н.Е. Никифорова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, клиника профпатологии и гематологии, зам. главного врача по ОМР;* ***А.Н. Жиляков*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, клиника профпатологии и гематологии, заведующий реабилитационно-неврологическим отделением.*

## PHARMACOTHERAPY OPTIMIZATION OF OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH VIBRATORY DISEASE OF COMMON AND LOCAL IMPACT

***E.E. Aleshechkina*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Clinic of Professional Pathology and Haematology, Neurologist, Clinical Pharmacologist;* ***T.V. Shelekhova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Professional Pathology and Haematology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***S. I. Bogoslovskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***M.R. Zaitseva*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Professional Pathology and Haematology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***N.E. Nikiforova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Clinic of Professional Pathology and Haematology, Deputy of Head Physician;* ***A.N. Zhilyakov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Clinic of Professional Pathology and Haematology, Head of Rehabilitation and Neurologic Ward.*

Дата поступления — 25.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Алешечкина Е.Е., Шелехова Т.В., Богословская С. И., Зайцева М.Р., Никифорова Н.Е., Жиляков А.Н.*** **Оптимизация фармакотерапии остеопороза и остеопенического синдрома у пациентов с вибрационной болезнью от общего и локального воздействия // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 34–38.**

Вибрационная болезнь является одной из ведущих патологий в области профессиональных заболеваний. Ей присущ полиморфизм проявлений, в том числе нарушение процессов костного ремоделирования. *Цель работы:* оптимизация фармакотерапии с учетом особенностей костного обмена у пациентов с вибрационной болезнью от общего и локального воздействия. *Материал и методы.* У 272 участников исследования изучались минеральная плотность костной ткани, маркеры костеобразования и костной резорбции, цитокиновый профиль. В терапии использовались три различных варианта лечения в течение 12 месяцев: 1) препараты Са и витамина Д: Са-сандоз форте + Этальфа; 2) антирезорбтивная препарат Фороза; 3) комбинированная терапия: Са-сандоз форте + Этальфа + Фороза. *Результаты.* Наиболее выраженная положительная динамика показателей УЗД, маркеров костеобразования (ионизированного Са, щелочной фосфатазы), остеопротогерина наблюдается в подгруппах лечения вибрационной болезни препаратами Са-сандоз форте + Этальфа. Применение комбинированной терапии дало менее выраженные изменения исследуемых показателей. Антирезорбтивная терапия препаратом Фороза не вызвала положительного эффекта. *Заключение.* Исследование минеральной плотности костной ткани, маркеров костного ремоделирования необходимо у пациентов с вибрационной болезнью от общего и локального воздействия, в терапии остеопороза и остеопенического синдрома при данной патологии преимущественное значение, по нашим исследованиям, приобретает применение препаратов Са и витамина Д.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, остеопороз, остеопенический синдром, костное ремоделирование.

***Aleshechkina E.E., Shelekhova T.V., Bogoslovskaya S. I., Zaitseva M.R., Nikiforova N.E., Zhilyakov A.N.*** **Pharmacotherapy optimization of osteoporosis and osteopenic syndrome in patients with vibratory disease of common and local impact // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 34–38.**

Vibratory disease is one of the leading pathologies in the field of professional diseases, Polymorphism of manifestation is its peculiarity, including disorders of bone remodelling process. *The goal* of this study was to define peculiarity of bone interchange in patients with vibratory disease of common and local impact. *Material and methods*. 272 patients took part in the research; they were subjected to determination of mineral density level of bone tissue, markers of osteosis and bone resorption and cytokine profile. Three variants of treatment were used in the period of 12 months. *Results.* Positive dynamics of ultrasonic densitometry indices, osteogenesis markers (ionized calcium, alkaline phosphatase), osteoprotogerine in sub-groups with vibrating disease treated with calcium medication and vitamin D was revealed. *Conclusion.* Research of mineral density of bone tissue and markers of bone remodelling is necessary for prescription a pathogenetic therapy at osteoporosis and osteopenic syndrome in patients with vibrating disease from general to local impact.

**Key words:** vibratory disease, osteoporosis, osteopenic syndrome, bone remodelling.

**Введение.** Доля вибрационной патологии в структуре профессиональной заболеваемости составляет 20–30% в ведущих отраслях промышленности [1]. По данным Фонда социального страхования РФ, ежегодные выплаты пострадавшим от профессиональных заболеваний, в первую очередь от вибрационной болезни, составляют от 4 до 8% внутреннего валового продукта страны. Становится очевидной актуальность проблемы исследования изменений, возникающих в организме человека при воздействии вибрации, и изыскание патогенетически обусловленных методов лечения. Вибрация является хроническим фактором, вызывающим развитие трофических нарушений в тканях: развитие миофиброзов, артрозов, образование кист, эностозов, а также нарушение процессов костного метаболизма [2, 3]. Костное ремоделирование — непрерывный процесс в течение всей жизни человека, при котором в норме количество резорбированной кости замещается таким же количеством вновь образованной костной ткани [4]. Обменные процессы в кости протекают с участием остеобластов, остеокластов и под влиянием разнообразных факторов: гормонов, цитокинов, простогландинов, интерлейкинов, факторов роста, белков, механических факторов, витамина Д [5]. По современным представлениям, процесс костного ремоделирования имеет много признаков воспалительного процесса [6], поэтому в настоящее время большое значение придается изучению роли интерлейкинов в костном обмене, в частности интерлейкина-6, как стимулятора ранних этапов гемопоэза и остеокластогенеза, и интерлейкина-4, обладающего антирезорбтивным действием. В формировании и функционировании клеток остеогенеза, в скорости процесса костного ремоделирования принимает участие система, состоящая из рецептора-активатора ядерного фактора кВ (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротогерина. Остеопротогерин, являясь естественным рецептором-ловушкой, конкурентно связывается с RANK, препятствуя воздействию RANKL на клетки, вызывая тем самым угнетение конечной дифференцировки остеокластов, супрессию активации зрелых остеокластов, и индуцирует их апоптоз [7, 8].

Между тем особенности костного обмена у пациентов с вибрационной болезнью от общего и локального воздействия изучены недостаточно. В литературе в основном освещены вопросы влияния локальной вибрации на метаболизм костной ткани и развитие вторичного локального остеопороза [9]. Но не менее актуальными являются проблемы костного ремоделирования и при системной патологии.

*Цель:* было изучение клинических, биохимических, иммунологических особенностей остеопороза и остеопенического синдрома у пациентов с вибрационной болезнью от общего и локального воздействия, определение методов фармакологической коррекции выявленных нарушений антиостеопоротическими препаратами различного механизма действия.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 272 мужчины в возрасте от 37 до 80 лет с длительностью заболевания вибрационной болезнью от 1 года до 25 лет. Из них 51 человек с I степенью вибрационной болезни, 217 со II степенью и 4 человека с III степенью вибрационной болезни. Период наблюдения составил 12 месяцев с исследованием минеральной плотности костной ткани, маркеров костного ремоделирования до лечения, через 6 и 12 месяцев от начала терапии. Критериями исключения явились: возраст менее 30 лет, наличие заболеваний, значительно влияющих на костный метаболизм: гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром и болезнь Иценко — Кушинга, сахарный диабет, ревматические заболевания, злокачественные новообразования, заболевания крови, длительная иммобилизация, прием медикаментов, влияющих на костный метаболизм.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида вибрации, вызвавшей заболевание: 114 человек с вибрационной болезнью от воздействия общей вибрации и 118 с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации; контрольная группа, не получавшая лечение антиостеопоротическими препаратами, составила 40 человек. В каждой из этих групп пациентам с остеопорозом и остеопеническим синдромом методом случайной выборки назначалась терапия одним из трех предложенных вариантов:

1) *Кальций-сандоз форте* (кальция карбонат, кальция лактат/глюконат, Calcium-Sandos Forte, Novartis Pharma AG, Швейцария) 500 мг + *Этальфа* (альфакальцидол, Лео Фармасьютикал Продактс, Дания) 1 мкг один раз в день курсами в интермиттирующем режиме по 2 месяца (с двухмесячным перерывом) в течение одного года;

2) *Фороза* (натрия алендроната тригидрат, Lek, Словения) один раз в неделю в течение одного года;

3) комбинированная терапия: *Кальций-сандоз форте* (кальция карбонат, кальция лактат/глюконат, Calcium-Sandos Forte, Novartis Pharma AG, Швейцария) 500 мг + *Этальфа* (альфакальцидол, Лео Фармасьютикал Продактс, Дания) 1 мкг один раз в день курсами в интермиттирующем режиме по 2 месяца (с двухмесячным перерывом) в течение одного года + *Фороза* (натрия алендроната тригидрат, Lek, Словения) один раз в неделю в течение одного года.

Уровень минеральной плотности костной ткани определялся на ультразвуковом денситометре «Sunlight Omnisens 7000» (Израиль) и остеоденситометре «Calscan» (Швеция) методом двухэнергетической абсорбциометрии и оценивался по Т-критерию (T-score) в величинах стандартного отклонения (SD): до –1 SD — норма; от –1 до –2,5 SD — остеопения; от –2,5 SD и ниже — остеопороз. Состояние костного метаболизма оценивалось по активности маркеров костеобразования и костной резорбции (общая щелочная фосфатаза, тартратрезистентная кислая фосфатаза, ионизированный кальций, фосфор, паратиреоидный гормон) и уровню интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), остеопротегерина (ОПГ). Для определения интерлейкинов использовались реактивы «Bender Medsystems» (Австрия), уровень остеопротегерина определяли с помощью реактива «BCM Diagnostics» (США), исследования проводились на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия). Уровень паратиреоидного гормона определяли на анализаторе «Immulait 2000» фирмы «DRS» (США) методом иммунохемилюминисценции.

Исследование проведено с соблюдением принципов Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом

**Ответственный автор —** Алешечкина Елена Евгеньевна
Адрес: 410031, г. Саратов, ул. Валовая, д. 5, кв. 11.
Тел.: +79172136261.
E-mail: aleshechkina-elena@mail.ru

*Таблица 1*

**Динамика показателей УЗД при остеопорозе в течение 12 месяцев в разных подгруппах лечения**

| Остеопороз | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз и Этальфа Me (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратом Фороза Me (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз, Этальфа, Фороза Me (25%; 75%) |
|---|---|---|---|
| Исходно ОВ | -2.6 (-3,0;-2,5) | -2,5 (-3,3;-2,5) | -2,9 (-3,9; -2,5) |
| Исходно ЛВ | -2.7 (-2.8;-2.5) | -3,0 (-3,4;-2,5) | -2,7 (-3,4;-2,5) |
| Через 6 мес. ОВ | -2.4 (-2.8;-2,3)* | -2,6 (-3,4;-2,6)* | -2,8 (-3,7;-2,3)* |
| Через 6 мес. ЛВ | -2.4 (-2,6;-2,0)* | -3,1 (-3,4;-2,6)* | -2,6 (-3,2;-2,5)* |
| Через 12 мес. ОВ | -2,3 (-2,6;-2,1)+ | -2,8 (-3,4;-2,7)+# | -2,7 (-3,6;-2,3)+# |
| Через 12 мес. ЛВ | -2,2 (-2,0;-2,3)+ | -3,2 (-3,6;-2,4)+# | -2,4 (-3,2;-2,4)+#^ |

Примечания: ОВ – общая вибрация; ЛВ – локальная вибрация; * – статистически значимые (p<0,05) различия исходных показателей и через 6 мес внутри каждой группы лечения; + – статистически значимые (p<0,05) различия исходных показателей и через 12 мес внутри каждой группы лечения; # – статистически значимые (p<0,05) различия показателей УЗД через 12 мес при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения препаратами Са-сандоз и Этальфой и Форозой, между Са-сандоз и Этальфой и 3-компонентным лечением; ^ – статистически значимые (p<0,05) различия показателей УЗД через 12 мес. при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения Форозой и 3-компонентным лечением.

*Таблица 2*

**Динамика показателей УЗД при остеопеническом синдроме в течение 12 месяцев в разных подгруппах лечения**

| Остеопенический синдром | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз и Этальфа Me (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратом Фороза Me (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз, Этальфа, Фороза Me (25%; 75%) |
|---|---|---|---|
| Исходно ОВ | -1,9 (-2,3;-1,5) | -1,9 (-2,4;-1,4) | -2,0 (-2,4;-1,6) |
| Исходно ЛВ | -2,0 (-2,3;-1,2) | -2,0 (-2,2;-1,5) | -1,9 (-2,5;-1,7) |
| Через 6 мес. ОВ | -1,6 (-2,1;-1,8)* | -2,1 (-2,5;-1,5)* | -1,8 (-2,2;-1,5)* |
| Через 6 мес. ЛВ | -1,7 (-1,9;-1,0)* | -2,1 (-2,3;-1,6)* | -1,7 (-2,5;-1,6)* |
| Через 12 мес. ОВ | -1,4 (-1,9;-1,0)+ | -2,1 (-2,6;-1,5)+# | -1,8 (-2,2;-1,5)+#^ |
| Через 12 мес. ЛВ | -1,5 (-1,8;-1,0)+ | -2,2 (-2,4;-1,7)+# | -1,6 (-2,4;-1,4)+^ |

Примечания: ОВ – общая вибрация; ЛВ – локальная вибрация; * – статистически значимые (p<0,05) различия исходных показателей и через 6 мес внутри каждой группы лечения; +- статистически значимые (p<0,05) различия исходных показателей и через 12 мес. внутри каждой группы лечения; # – статистически значимые (p<0,05) различия показателей УЗД через 12 мес. при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения препаратами Са-сандоз и Этальфой и Форозой, между Са-сандоз и Этальфой и 3-компонентным лечением; ^ – статистически значимые (p<0,05) различия показателей УЗД через 12 мес. при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения Форозой и 3-компонентным лечением.

Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью статистического пакета программ Statistica 6.0, использовался тест Колмогорова — Смирнова для анализа полученных данных на соответствие закону нормального распределения и критерий Манна — Уитни для сравнения групп, внутригрупповые изменения оценивались с помощью критерия Вилкоксона, различия считались достоверными при p<0,05. Полученные результаты представлялись в виде медианы с указанием квартильного диапазона — Me (25%; 75%).

**Результаты.** Динамика показателей минеральной плотности костной ткани, по результатам УЗД, наиболее выражена в подгруппах пациентов, получавших лечение препаратами Са-сандоз форте и Этальфа: от –2,6 SD до –2,3 SD у пациентов с вибрационной болезнью от общего воздействия и остеопорозом и от –2,7 SD до –2,2 SD у пациентов с вибрационной болезнью от локального воздействия и остеопорозом (табл. 1). В аналогичных подгруппах пациентов с вибрационной болезнью от общего и локального воздействия, но с остеопенией рост показателей УЗД следующий: от –1,9 SD до –1,4 SD и от –2,0 SD до –1,5 SD соответственно (табл. 2). Уровень минеральной плотности костной ткани у пациентов, получавших Форозу, имеет тенденцию к снижению вне зависимости от исходного уровня и вида вибрации. При комбинированном лечении пациентов с вибрационной болезнью от общей и локальной вибрации, остеопорозом и остеопенией отмечается положительная динамика (см. табл. 1, 2). Сравнение эффективности терапии (у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия общей и локальной вибрации, остеопорозом и остеопенией) между группами лечения: Са-сандоз форте + Этальфа + Фороза; Са-сандоз форте + Этальфа и комбинированная терапия, по показателям УЗД через 12 месяцев, продемонстрировало достоверно лучшие результаты при применении Са-сандоз форте + Этальфа (p<0,05).

Отмечены изменения маркеров костеобразования: ионизированного кальция и щелочной фосфатазы. Выявлено повышение уровня ионизированного Са у пациентов с вибрационной болезнью от общей и локальной вибрации во всех подгруппах лечения (при этом показатели достоверны в подгруппе пациентов с вибрационной болезнью и остеопорозом (p<0,05). А нормальных величин уровень Са++ достиг только в подгруппе лечения Са-сандоз форте и Этальфой (p<0,05). Средние показатели щелочной фосфатазы наиболее значимо увеличиваются при лечении Са-сандоз форте и Этальфой: у пациентов с вибрационной болезнью от общей вибрации и остеопорозом от 92 ед/л до 228 ед/л и у пациентов с вибрационной болезнью от локальной вибрации и остеопорозом с 100 до 245 ед/л. При остеопении у пациентов с вибрационной болезнью от общей вибрации изменение щелочной фосфатазы составило от 192 до 299 ед/л и у пациентов с вибрационной болезнью от локальной вибрации — от 210 до 300 ед/л. В подгруппе паци-

ентов с вибрационной болезнью от общей вибрации, получавших комбинированную терапию, рост уровня щелочной фосфатазы при остеопорозе незначителен: от 88 до 92 ед/л и при остеопении от 228 до 236 ед/л; а в подгруппе пациентов с вибрационной болезнью от локальной вибрации прирост уровня щелочной фосфатазы более значим: при остеопорозе от 98 до 286 ед/л и при остеопении от 238 до 319 ед/л. При лечении Форозой динамика значений щелочной фосфатазы не выражена. Таким образом, можно предположить, что препараты Са и витамина Д оказывают положительное действие на процессы костеобразования у пациентов с вибрационной болезнью от общего и локального воздействия.

Уровень тартратрезистентной кислой фосфатазы сохраняется в пределах нормы во всех группах и имеет тенденцию к повышению, наиболее выраженную у пациентов с вибрационной болезнью от локальной вибрации и остеопорозом (от 5,0 до 5,5 ед/л) и у пациентов с вибрационной болезнью от общей вибрации с остеопенией (от 5,2 до 5,6 ед/л), получавших лечение Са-сандоз форте и Этальфой.

По современным представлениям, остеопротогерин (ОПГ) вместе с цитокинами участвует в процессе костного ремоделирования и является важным показателем резорбции кости. Значимое увеличение показателей ОПГ за 6 месяцев имеет место у пациентов, получавших Са-сандоз форте и Этальфу ($p<0,05$), при этом более выраженная динамика отмечается у пациентов с вибрационной болезнью от локальной вибрации с остеопорозом (на 9,84 пг/мл по Ме) (табл. 3) и остеопенией (на 8,72 пг/мл по Ме) (табл. 4), а также у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия общей вибрации с остеопорозом (на 9,78 пг/мл по Ме) (см. табл. 3). В группах пациентов, получавших терапию Форозой и комбинированное лечение, динамика значений ОПГ не выражена, сохраняется в пределах нормальных показателей, ближе к минимальным при остеопорозе и в средних пределах при остеопении. Изменения уровня ОПГ при сравнении через 6 месяцев достоверны во всех группах исследования.

Уровень ИЛ-4 у пациентов с вибрационной болезнью от общей вибрации и остеопорозом, получавших лечение Са-сандоз форте и Этальфой, имеет тенденцию к снижению (от 2,61 до 2,58) и повышается у пациентов, получавших терапию Форозой и комбинированной схемой лечения. У пациентов с вибрационной болезнью от локальной вибрации и остеопенией уровень ИЛ-4 склонен к повышению. При этом все показатели остаются в пределах нормы ($p<0,05$). Уровень ИЛ-6 практически не изменяется.

**Обсуждение.** Актуальность исследования остеопороза как патологии, развивающейся при многих заболеваниях, очевидна. Механизм развития нарушений процессов костного ремоделирования имеет отличительные особенности для каждой нозологии, что необходимо учитывать при терапии остеопороза и остеопенического синдрома.

*Таблица 3*

**Показатели ОПГ у пациентов с остеопорозом**

| Остеопороз | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз и Этальфа Ме (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратом Фороза Ме (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз, Этальфа, Фороза Ме (25%; 75%) |
|---|---|---|---|
| ОПГ при ОВ исходно | 3,02 (3,00; 3,12) | 3,11 (3,05; 3,12) | 3,06 (3,00; 3,12) |
| ОПГ при ОВ через 6 мес. | 11,80 (10,48; 12,23)* | 3,15 (3,10; 3,28)*# | 3,98 (3,20; 4,12)*#^ |
| ОПГ при ЛВ исходно | 3,11 (2,89; 4,12) | 3,01 (3,00; 3,18) | 3,06 (3,00; 5,18) |
| ОПГ при ЛВ через 6 мес. | 12,95 (12,87; 13,01)*+ | 3,21 (3,11; 3,27)*# | 4,01 (3,61; 6,01)*#^ |

Примечание: ОПГ-остеопротогерин, ОВ-общая вибрация, ЛВ-локальная вибрация,3,12-13,17 пг/мл – нормальные величины ОПГ; * – статистически значимые ($p<0,05$) различия исходных показателей и через 6 мес. внутри каждой группы лечения; + – статистически значимые ($p<0,05$) различия показателей ОПГ между группами общей и локальной вибрации внутри каждой группы лечения; # – статистически значимые ($p<0,05$) различия показателей ОПГ через 6 мес. при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения препаратами Са-сандоз и Этальфой и Форозой, между Са-сандоз и Этальфой и 3-компонентным лечением; ^ – статистически значимые ($p<0,05$) различия показателей ОПГ через 6 мес. при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения Форозой и 3-компонентным лечением.

*Таблица 4*

**Показатели ОПГ у пациентов с остеопеническим синдромом**

| Остеопенический синдром | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз и Этальфа Ме (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратом Фороза Ме (25%; 75%) | Подгруппа лечения препаратами Са-сандоз, Этальфа, Фороза Ме (25%; 75%) |
|---|---|---|---|
| ОПГ при ОВ исходно | 8,33 (6,45; 9,52) | 7,08 (6,75; 8,18) | 7,73 (6,68; 8,03) |
| ОПГ при ОВ через 6 мес. | 14,61 (13,48; 16,32)* | 7,12 (6,70; 8,20)# | 8,22 (7,73; 9,15)*#^ |
| ОПГ при ЛВ исходно | 5,16 (3,87; 7,45)+ | 5,57 (3,02; 8,22)+ | 7,08 (3,06; 8,00)+ |
| ОПГ при ЛВ через 6 мес. | 13,88 (13,76; 14,56)*+ | 5,60(3,08; 8,20)*+# | 7,25 (3,72; 8,30)*+#^ |

Примечание: ОПГ – остеопротогерин, ОВ – общая вибрация, ЛВ – локальная вибрация,3,12-13,17 пг/мл – нормальные величины ОПГ; * – статистически значимые ($p<0,05$) различия исходных показателей и через 6 мес. внутри каждой группы лечения; + – статистически значимые ($p<0,05$) различия показателей ОПГ между группами общей и локальной вибрации внутри каждой группы лечения; # – статистически значимые ($p<0,05$) различия показателей ОПГ через 6 мес. при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения препаратами Са-сандоз и Этальфой и Форозой, между Са-сандоз и Этальфой и 3-компонентным лечением; ^ – статистически значимые ($p<0,05$) различия показателей ОПГ через 6 мес. при ОВ или ЛВ между подгруппами лечения Форозой и 3-компонентным лечением.

По результатам проведенного исследования можно предположить патогенетическое влияние вибрации на снижение минеральной плотности костной ткани и развитие остеопороза. Низкие уровни Са++ и щелочной фосфатазы, как показателей костеобразования, выявленные нами у пациентов в начале работы, отмечает в своем исследовании и Дмитрук Л.И. [10]. При динамическом анализе полученных нами данных выявлено стимулирующее влияние препаратов Са-сандоз форте и Этальфа на костеобразование у пациентов с вибрационной болезнью, о чем свидетельствует динамика показателей ультразвуковой денситометрии, ионизированного кальция, щелочной фосфатазы, остеопротогерина. Применение комбинированной терапии дало менее выраженный эффект, а в подгруппе лечения антирезорбтивным препаратом Фороза положительная динамика или не выражена (по изменению уровней Са++, щелочной фосфатазы, ОПГ), или имеет тенденцию к снижению (по результатам минеральной плотности костной ткани). Процессы костной резорбции при вибрационной болезни менее выражены, чем процессы костеобразования (динамика изменений тартратрезистентной кислой фосфатазы не выражена) и применение антирезорбтивной терапии не является целесообразным. Снижение минеральной плотности костной ткани за счет угнетения процессов костеобразования при вибрационной болезни получены и в работах Вербового А. Ф [11]. Однако вопросы патогенетического лечения остеопороза и остеопенического синдрома при вибрационной болезни от воздействия общей и локальной вибрации в литературе освещены недостаточно.

По мнению многих авторов, баланс между RANKL и остеопротогерином, фактически определяет количество резорбированной кости. Выявленное в ходе исследования значительное изменение уровня остеопротогерина у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия общей и локальной вибрации при применении препаратов Са-сандоз форте и Этальфа позволяет подтвердить предположение о ведущей роли костеобразования в ремоделировании костной ткани у пациентов с данной патологией и рекомендовать включение в терапию этих препаратов. Отсутствие динамики изменений ИЛ-6 является косвенным доказательством низкой активности процессов костной резорбции.

**Заключение**. Выявленное патогенетическое влияние вибрации на развитие остеопороза и остеопенического синдрома предполагает исследование минеральной плотности костной ткани, маркеров костного ремоделирования у пациентов с вибрационной болезнью от общей и локальной вибрации; преимущественное значение в фармакологической коррекции данной патологии, судя по результатам проведенных нами исследований, приобретает применение препаратов Са и витамина Д.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках диссертационного исследования Е.Е. Алешечкиной.

### Библиографический список.

1. Антошина Л.И., Сааркопель Л.М., Павловская Н.А. Действие вибрации на биохимические показатели, характеризующие окислительный метаболизм, иммунитет, обмен мышечной и соединительной тканей // Медицина труда и промышленная экология. 2009. № 2. С. 32–37.

2. Штерн А.Е., Назаров Ю.Г. Рентгенодиагностика вибрационных поражений костно-суставного аппарата. Л.: Медицина, 1972.

3. Якупов Р.Р., Каримов Л.К. Остеопороз как проблема медицины труда (клинико-рентгенологические проблемы диагностики) // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 7. С. 12–14.

4. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Оганов Р.Г. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL // Профилактическая медицина. 2011. № 2. С. 23–29.

5. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз, этиология, диагностика, лечение. М.: Бином, 2000. С. 15–85.

6. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Остеопороз: современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2008. №4. С. 38–40.

7. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М., 2003. С. 77–88.

8. Anandarajian A.P. Role of RANKL in bone deseases. // Trends Epidemiol. Metab. 2008. № 20 (2). P. 88–94.

9. Любченко П.Н., Дмитрук Л.И., Фонин О.П., Николаева В.В., Саратцева В.М. К вопросу об эффективности местного лечения ксидифоном остеопоротических изменений в кистях у больных вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 12. С. 39–42.

10. Дмитрук Л.И. Особенности нарушения метаболизма костной ткани при вибрационной болезни: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2000.

11. Вербовой А.Ф. Научные основы патогенеза остеопенического синдрома при различных формах производственных остеопатий: автореф. дис. … д-ра мед. наук. СПб., 2002.

### Translit

1. Antoshina L.I., Saarkopel» L. M., Pavlovskaja N.A. Dejstvie vibracii na biohimicheskie pokazateli, harakterizujushhie okislitel»nyj metabolizm, immunitet, obmen myshechnoj i soedinitel»noj tkanej // Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2009. № 2. S. 32–37.

2. Shtern A.E., Nazarov Ju.G. Rentgenodiagnostika vibracionnyh porazhenij kostno-sustavnogo apparata. L.: Medicina, 1972.

3. Jakupov R.R., Karimov L.K. Osteoporoz kak problema mediciny truda (kliniko-rentgenologicheskie problemy diagnostiki) // Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2010. № 7. S. 12–14.

4. Skripnikova I.A., Kosmatova O.V., Oganov R.G. Innovacionnye metody lechenija osteoporoza: ingibitory RANKL // Profilakticheskaja medicina. 2011. № 2. S. 23–29.

5. Riggz B.L., Melton III L.Dzh. Osteoporoz, jetiologija, diagnostika, lechenie. M.: Binom, 2000. S. 15–85.

6. Toropcova N.V., Benevolenskaja L.I. Osteoporoz: sovremennyj vzgljad na problemu // Lechashhij vrach. 2008. №4. S. 38–40.

7. Rukovodstvo po osteoporozu / pod red. L.I. Benevolenskoj. M., 2003. S. 77–88.

8. Anandarajian A.P. Role of RANKL in bone deseases. // Trends Epidemiol. Metab. 2008. № 20 (2). P. 88–94.

9. Ljubchenko P.N., Dmitruk L.I., Fonin O.P., Nikolaeva V.V., Saratceva V.M. K voprosu ob jeffektivnosti mestnogo lechenija ksidifonom osteoporoticheskih izmenenij v kistjah u bol»nyh vibracionnoj bolezn»ju // Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2007. № 12. S. 39–42.

10. Dmitruk L.I. Osobennosti narushenija metabolizma kostnoj tkani pri vibracionnoj bolezni: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2000.

11. Verbovoj A.F. Nauchnye osnovy patogeneza osteopenicheskogo sindroma pri razlichnyh formah proizvodstvennyh osteopatij: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. SPb., 2002.

УДК 615.03:616.12+616.61–78 Оригинальная статья

# ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АТОРВАСТАТИН НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

***А.Л. Барсук*** *— ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***А.М. Возова*** *— ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;* ***Е.В. Малинок*** *— ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;* ***В.Б. Кузин*** *— ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Л.В. Ловцова*** *— ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, доцент, доктор медицинских наук;* ***И.Е. Окрут*** *— ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА Минздрава России, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПКВ, кандидат биологических наук.*

# ATORVASTATIN EFFECT ON VALUES OF ENDOTHELIAL CONDITION AND ACUTE INFLAMMATION IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

***A.L. Barsuk*** *— Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***E.V. Malinok*** *— Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Post-graduate;* ***A.M. Vozova*** *— Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***V.B. Kuzin*** *— Nizhny Novgorod State Medical Academy, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***L.V. Lovtsova*** *— Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of General and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science;* ***I.E. Okrut*** *— Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Biological Science.*

Дата поступления — 19.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Барсук А.Л., Возова А.М., Малинок Е.В., Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Окрут И.Е.*** **Влияние препарата аторвастатин на показатели состояния эндотелия и острой фазы воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 39–42.**

*Цель:* изучение влияния препарата аторвастатин на показатели состояния эндотелия и острой фазы воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД). *Материал и методы.* Две группы пациентов: 28 человек (основная) получали препарат аторвастатин по 20 мг 1 раз в сутки 30 дней на фоне ПГД; 26 человек (группа сравнения) находились только на ПГД. Уровень эндотелина 1–21 (ЭТ) и активность фактора Виллебранда (vWF) определяли методом иммуноферментного анализа, уровни оксида азота (NO) спекрофотометрическим методом, С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбодиметрическим методом, фибриногена по Клауссу. *Результаты.* У пациентов группы сравнения через 30 суток наблюдения отмечается увеличение содержания NO и ЭТ, а также снижение активности фактора vWF относительно исходных данных. Уровни фибриногена и СРБ при этом практически не изменяются. В основной группе изменения показателей состояния эндотелия аналогичны таковым в группе сравнения, а уровни фибриногена и СРБ снижаются. У пациентов основной группы регистрируется корреляционная связь между изменениями уровней ЭТ и фибриногена. *Заключение*. Аторвастатин через 30 дней применения в дозе 20 мг в сутки снижает уровни СРБ и фибриногена у пациентов, находящихся на ПГД, что подтверждает целесообразность применения статина у данной категории больных при наличии признаков воспаления.

**Ключевые слова:** аторвастатин, гемодиализ, состояние эндотелия, воспаление.

***Barsuk A.L., Vozova A.M., Malinok E.V., Kuzin V.B., Lovtsova L.V., Okrut I.E.*** **Atorvastatin effect on values of endothelial condition and acute inflammation in patients on program hemodialysis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 39–42.**

*Objective:* To study the effect of atorvastatin on the values of endothelial condition and acute inflammation in patients on program hemodialysis (PHD). *Material and methods*: The patients were divided into two groups: 28 PHD patients (main group) received atorvastatin, 20 mg once a day for 30 days, and 26 patients (control group) had PHD only. Endothelin 1–21 (ET) level and von Willebrand factor (vWF) activity were determined by enzyme immunoassay, nitric oxide (NO) levels — spectrophotometrically, C-reactive protein (CRP) — by immunoturbidimetric method, fibrinogen — by Clauss method. *Results*: After 30 days of observation, control patients were found to have NO and ET increase, as well as the reduced activity of vWF relative to initial data, while fibrinogen and CRP levels scarcely changed. The main group patients had similar changes of endothelial condition values, and their fibrinogen and CRP levels decreased. The correlation between the changes of ET and fibrinogen levels was recorded in the patients of the main group. *Conclusion:* 30-day administration of atorvastatin, 20 mg per day, lowers CRP and fibrinogen levels in PHD patients. It proves the applicability of statins in this group of patients in case of signs of inflammation.

**Key words**: atorvastatin, hemodialysis, endothelium condition, inflammation.

**Введение.** Первый представитель группы статинов — мевастатин — стал использоваться в медицине со второй половины 70-х гг. XX в. Многочисленные исследования терапии статинами пациентов с гиперлипидемией доказывают высокую эффективность этой группы препаратов для профилактики сердечно-сосудистой патологии и смертности от нее. Основной механизм действия статинов традиционно связывают с ингибированием ключевого фермента синтеза холестерина ГМГКоА редуктазы [1].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) заболеваемость сердечно-сосудистой патологией и смертность от нее выше, чем в общей популяции, а при программном гемодиализе (ПГД) более половины смертельных исходов связаны с патологией сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем целесообразность применения статинов у данной категории больных в настоящее время окончательно не определена [2]. Это связанно с тем, что результаты некоторых исследований свидетельствуют о низкой

**Ответственный автор** — Барсук Александр Львович
Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1.
Тел.: (831) 436-54-01, моб. 89101311605.
E-mail: farmnnov@mail.ru

эффективности терапии статинами на поздних стадиях ХБП, а также у пациентов, находящихся на ПГД, несмотря на существенное снижение атерогенности плазмы и у этой категории больных [3].

В последнее десятилетие появились данные о плейотропных эффектах статинов, не связанных с их влиянием на синтез холестерина (эндотелийпротективное действие, антиоксидантная и противовоспалительная активность, влияние на гемостаз и т.д.), которые в ряде случаев выходят на первый план при оценке и прогнозе терапевтического эффекта статинов [4].

Наиболее изученным является положительное влияние статинов на функцию эндотелия [5]. Известно, что при гемодиализе повреждение эндотелия имеет свои особенности [6], влияние статинов на функцию эндотелия у пациентов, находящихся на ПГД, практически не исследовано [2].

В эксперименте также доказано, что статины снижают уровни С-реактивного белка (СРБ) и некоторых интерлейкинов, оказывают противовоспалительное действие на моделях воспаления. До недавнего времени значение этого фактора для терапии и профилактики сердечно-сосудистой патологии было непонятно. Исследование Jupiter продемонстрировало важность противовоспалительного компонента в действии розувастатина у лиц без дислипопротеинемии, но с высоким уровнем СРБ [7]. К сожалению, в это исследование не были включены лица с почечной недостаточностью и находящиеся на ПГД. Однако установлено, что при гемодиализе у 35–65% пациентов наблюдаются признаки воспаления, которое характеризуется повышением уровней СРБ. Вместе с тем результаты исследования влияния статинов на уровни СРБ при ПГД противоречивы [8].

Фибриноген также является маркером воспаления и, по данным проспективных исследований, повышение плазменного уровня фибриногена является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии в общей популяции и патофизиологически связано с поражением сосудов [9]. У больных, находящихся на ПГД, отмечается существенное увеличение уровня фибриногена в плазме, фибриноген идентифицирован как независимый предиктор смертности от сердечно-сосудистой патологии. У диализных пациентов, однако, влияние статинов на уровни фибриногена практически не исследовано [10].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что данные о влиянии различных статинов на состояние эндотелия и показатели воспаления у пациентов, находящихся на ПГД, немногочисленны и противоречивы, что является основанием для проведения исследований в этом направлении.

*Цель:* изучение влияния препарата аторвастатин на показатели состояния эндотелия и острой фазы воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

**Материал и методы.** Исследования выполнены с использованием клинической базы филиала «ФЕСФАРМ НН» ООО «Компания «ФЕСФАРМ» и лабораторной базы Нижегородского областного клинического диагностического центра. Обследовано 100 пациентов, из них в исследование включено 54 человека.

Критерии включения пациентов в исследование: терминальная хроническая почечная недостаточность (ХБП V степени), программный гемодиализ не менее 6 месяцев; дислипидемия; возраст 35–70 лет; уровень гемоглобина ≥100 г/л; степень снижения мочевины (URR, urea reduction rate) ≥65%; доза диализа (Kt/V) ≥1,2.

Критерии исключения: сахарный диабет и ревматоидный артрит.

Методом простой рандомизации пациенты разделены на две группы: пациенты первой группы (основной, 28 человек) получали препарат аторвастатин («Аторис®», КРКА, Словения) по 20 мг 1 раз в сутки в течение 30 суток на фоне ПГД. Пациенты второй группы (сравнения, 26 человек) находились только на ПГД.

Уровень эндотелина 1–21 (ЭТ) и активность фактора Виллебранда (vWF) определяли методом иммуноферментного анализа на фотометре иммуноферментном планшетном «Эфос 9305» (Россия). Содержание оксида азота (NO) оценивали по суммарной концентрации его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), измерение которых проводили с помощью спектрофотометра APEL PD 303 (Япония).

Содержание С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунотурбодиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 1904+ (США) с помощью набора реактивов «С-реактивный белок-Ново» производства «Вектор-Бест» (Россия). Уровень фибриногена определялся по Клауссу (измерение времени, необходимого для образования нерастворимого фибринполимера в разведенной плазме крови после добавлении большого количества тромбина).

Биохимические показатели исследовали до начала лечения (первое обследование) и через 30 суток (второе обследование) терапии. Объектом исследования являлась сыворотка крови.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионного статистического пакета «STADIA 7.0/prof» (№ копии 1434) и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических и непараметрических критериев (для выборок, имеющих распределение, не отличающееся от нормального, — с помощью критериев Стъюдента и Фишера; для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, — с помощью критериев Вилкоксона и Ван-дер-Вардена). Результаты исследований обработаны также с помощью метода корреляционного анализа (метод непараметрической корреляции, критерии Кенделла и Спирмена). Для выборок, имеющих распределение, не отличающееся от нормального, результаты представлены в виде: средняя арифметическая±стандартная ошибка средней арифметической. Для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, — в виде медианы и квартилей (интервал между 1-м и 3-м квартилями или между 25-м и 75-м процентилями).

**Результаты.** Как свидетельствуют полученные результаты, через 30 суток терапии препаратом аторвастатин у пациентов, находящихся на ПГД, отмечалось увеличение концентрации NO относительно исходного уровня на 99,05% (P<0,001). У пациентов группы сравнения зарегистрирована аналогичная динамика указанного показателя, а именно: увеличение по сравнению с результатами первого обследования на 41,34% (P<0,05) (табл. 1).

После проведенной терапии изучаемым препаратом выявлено также повышение уровня ЭТ по сравнению с исходным значением в 2,18 раза (P<0,01), в группе сравнения в 2,24 раза (P<0,001) (см. табл. 1).

Кроме того, через 30 суток применения препарата аторвастатин отмечалось снижение активности vWF относительно исходных результатов на 17% (P<0,01). У пациентов группы сравнения также выявлено снижение указанного показателя относительно исходного значения на 18% (P<0,01) (см. табл. 1).

У пациентов, находящихся на ПГД, на фоне применения препарата аторвастатин зарегистрировано снижение содержания фибриногена по сравнению с результатами первого обследования на 15,33%

(P<0,05), тогда как в группе сравнения данный показатель практически не изменился в течение периода наблюдения (P<0,05 между изменениями показателя в основной группе и группе сравнения) (табл. 2). Уровень С-реактивного белка изменился в двух обследованных группах несущественно относительно данных фонового обследования, вместе с тем динамика указанного показателя в основной группе и группе сравнения была противоположной. В частности, в основной группе на фоне препарата аторвастатин выявлена тенденция к снижению уровня С-реактивного белка, а в группе сравнения, напротив, к его повышению (P<0,001 между изменениями данного показателя в основной группе и группе сравнения) (см. табл. 2).

Выполненный корреляционный анализ показал, что у пациентов, находящихся на ПГД, в процессе терапии препаратом аторвастатин статистически значимая корреляционная связь существует только между изменениями уровней ЭТ и фибриногена (коэффициент корреляции Кенделла 0,57, P<0,05) (табл. 3).

У пациентов группы сравнения в течение периода наблюдения не зарегистрировано статистически значимой корреляционной связи между изменениями исследованных показателей состояния эндотелия и острой фазы воспаления (табл. 4).

**Обсуждение.** Таким образом, у пациентов, находящихся на ПГД (группа сравнения), в течение периода наблюдения (30 суток) отмечается увеличение содержания NO и ЭТ, а также снижение активности vWF относительно результатов первого обследования. Показатели острой фазы воспаления при этом практически не изменяются.

При применении препарата аторвастатин у обследованной категории пациентов происходят изменения показателей состояние эндотелия, аналогичные таковым в группе сравнения. Это согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что гемодиализ препятствуют эндотелийпротективному эффекту статинов за счет низкомолекулярных уремических токсинов, плохо выводящихся диализом [6]. При этом на фоне изучаемого препарата снижаются показатели острой фазы воспаления, в частности уровень фибриногена (как относительно результатов первого обследования, так и относительно группы сравнения), а также уровень СРБ (относительно группы сравнения). Аналогичные данные

*Таблица 1*

**Динамика показателей состояния эндотелия**

| Показатель | Этап исследования | Группы обследованных | |
|---|---|---|---|
| | | основная | сравнения |
| Содержание оксида азота, мкмоль/л | I обследование | 6,29 {5,31; 8,02} | 6,29 {5,31; 8,02} |
| | II обследование | 12,52±1,48<br>$P_1$<0,001 | 8,89 {5,92; 16,07}<br>P1<0,05 |
| Уровень эндотелина (1-21), фмоль/мл | I обследование | 0,70 {0,40; 1,20} | 0,70 {0,40; 1,20} |
| | II обследование | 1,52 {1,44; 1,85}<br>$P_1$<0,01 | 2,02±0,36<br>P1<0,001 |
| Активность фактора Виллебранда, % | I обследование | 161,60±6,07 | 161,60±6,07 |
| | II обследование | 134,10±4,66<br>$P_1$<0,01 | 132,00 {122,80; 144,50}<br>P1<0,01 |

Примечание: данные представлены в виде: средняя арифметическая±стандартная ошибка средней арифметической или медиана {25-й; 75-й процентиль}; $P_1$ – уровень статистической значимости различий по сравнению с результатами I обследования.

*Таблица 2*

**Динамика показателей острой фазы воспаления**

| Показатель | Этап исследования | Группы обследованных | |
|---|---|---|---|
| | | основная | сравнения |
| Фибриноген, г/л | I обследование | 4,24±0,11 | 4,24±0,11 |
| | II обследование | 3,59±0,26<br>$P_1$<0,05; $P_c$<0,05 | 4,25±0,24 |
| С-реактивный белок, мг/л | I обследование | 40,25 {38,85; 43,83} | 40,25 {38,85; 43,83} |
| | II обследование | 39,25 {37,75; 40,48}<br>$P_c$<0,001 | 42,23±1,15 |

Примечание: данные представлены в виде: средняя арифметическая±стандартная ошибка средней арифметической или медиана {25-й; 75-й процентиль}; $P_1$ – уровень статистической значимости различий по сравнению с результатами I обследования; $P_c$ – по сравнению с изменениями аналогичного показателя в группе сравнения.

*Таблица 3*

**Коэффициенты корреляции между изменениями показателей состояния эндотелия и острой фазы воспаления в основной группе пациентов**

| Показатель | vWF | ЭТ (1-21) | NO |
|---|---|---|---|
| Фибриноген | -0,19<br>P>0,05 | 0,57<br>P<0,05 | -0,54<br>P>0,05 |
| С-реактивный белок | 0,31<br>P>0,05 | -0,57<br>P>0,05 | 0,21<br>P>0,05 |

*Таблица4*

**Коэффициенты корреляции между изменениями показателей состояния эндотелия и острой фазы воспаления в группе сравнения**

| Показатель | vWF | ЭТ (1-21) | NO |
|---|---|---|---|
| Фибриноген | 0,15<br>P>0,05 | 0,28<br>P>0,05 | -0,12<br>P>0,05 |
| С-реактивный белок | 0,48<br>P>0,05 | 0,5<br>P>0,05 | 0,48<br>P>0,05 |

были получены в исследовании «Фарватер» у пациентов с ИБС и гиперлипидемией без патологии почек, получавших препарат аторвастатин, однако при этом была выявлена лишь тенденция к снижению уровня фибриногена в первые 12 недель терапии, причем исходные уровни фибриногена соответствовали нормальным значениям (менее 4 г на литр). Обращает на себя внимание то, что в нашем исследовании исходная концентрация фибриногена выше указанного значения. В литературе же имеются данные о способности статинов существенно снижать именно изначально высокие уровни фибриногена [11], что согласуется с полученными нами данными о статистически значимом снижении указанного показателя при его высоком исходном уровне.

Способность статинов снижать уровни СРБ подтверждена в различных исследованиях, однако у пациентов без патологии почек. На поздних стадиях ХБП и у пациентов, находящихся на ПГД, данные об этом эффекте статинов противоречивы [8].

Как свидетельствуют данные корреляционного анализа, у пациентов, находящихся на ПГД, в процессе терапии препаратом аторвастатин регистрируется корреляционная связь между изменениями уровней ЭТ и фибриногена. Корреляционная связь между двумя этими факторами отмечена и при других патологиях, в частности в остром периоде ишемического инсульта [12]. Доказана способность фибриногена индуцировать продукцию ЭТ эндотелиоцитами [13].

**Заключение.** В исследовании продемонстрирована способность аторвастатина через 30 дней применения в дозе 20 мг в сутки снижать уровни маркеров воспаления (СРБ и фибриногена) у пациентов, находящихся на ПГД, что подтверждает целесообразность применения статина у обследованной категории больных при наличии признаков воспаления.

**Конфликт интересов.** Исследование выполняется в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России.

## Библиографический список

1. Сусеков А.В. Гиперлипидемия: современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции // РМЖ. 2003. № 5. С. 267–270.
2. Heimbürger O. Statins and lipid-lowering strategies in PD // Contrib Nephrol. 2012. Vol. 178. P. 106–110.
3. Gluba A., Rysz J., Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? // DeshmuExpert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11 (16). P. 2665–2674.
4. Фесенко Э.В., Прощаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статинов и их роль в преодолении проблемы полиморбидности // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2. С. 1–8.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24 (3). P. 225–248.
6. Vascular incompetence in dialysis patients-protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction / N. Jourde-Chiche, L. Dou, C. Cerini [et al.] // Semin Dial. 2011. Vol. 24 (3). P. 327–337.
7. Лутай М.И. Исследование JUPITER: новые горизонты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров,я України. 2009. № 3 (1). С. 11–12.
8. Krane V., Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. 2011. Vol. 7 (7). P. 385–397.
9. Assmann G., Cullen P., Heinrich J., Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM): Prospective Cardiovascular Munster Study // Isr. J. Med. Sci. 1996. Vol. 32 (6). P. 364–370.
10. European best practice Quidelines for Haemodialysis (EBPG) / M. Kessler, B. Canaud, L.A. Pedrini [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17 (Suppl. 7). P. 8–111.
11. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией / А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, М.И. Трипотень [и др.] // РМЖ. 2006. № 10. С. 790–794.
12. Прогностическое значение концентрации фибриногена у больных с ишемическим инсультом без проведения тромболитической терапии / А.Г. Кочетов, В.И. Скворцова, Н.А. Шамалов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. 2010. № 12. С. 46–51.
13. Sen U., Tyagi N., Patibandla P.K. Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2009. Vol. 296 (4). P. 840–847.

## Translit

1. Susekov A.V. Giperlipidemija: sovremennoe sostojanie problemy i metody ee medikamentoznoj korrekcii // RMZh. 2003. № 5. S. 267–270.
2. Heimbürger O. Statins and lipid-lowering strategies in PD // Contrib Nephrol. 2012. Vol. 178. P. 106–110.
3. Gluba A., Rysz J., Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? // DeshmuExpert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11 (16). P. 2665–2674.
4. Fesenko Je.V., Proshhaev K.I., Poljakov V.I. Plejotropnye jeffekty statinov i ih rol» v preodolenii problemy polimorbidnosti // Covremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012. № 2. C. 1–8.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24 (3). P. 225–248.
6. Vascular incompetence in dialysis patients-protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction / N. Jourde-Chiche, L. Dou, C. Cerini [et al.] // Semin Dial. 2011. Vol. 24 (3). P. 327–337.
7. Lutaj M.I. Issledovanie JUPITER: novye gorizonty pervichnoj profilaktiki serdechno-sosudistyh zabolevanij // Zdorov,ja Ukraïni. 2009. № 3 (1). C. 11–12.
8. Krane V., Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. 2011. Vol. 7 (7). P. 385–397.
9. Assmann G., Cullen P., Heinrich J., Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM): Prospective Cardiovascular Munster Study // Isr. J. Med. Sci. 1996. Vol. 32 (6). P. 364–370.
10. European best practice Quidelines for Haemodialysis (EBPG) / M. Kessler, B. Canaud, L.A. Pedrini [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17 (Suppl. 7). P. 8–111.
11. Randomizirovannoe issledovanie «FARVATER»: jeffekt atorvastatina 10 i 20 mg/sut. na uroven» lipidov, S-reaktivnogo belka i fibrinogena u bol»nyh s IBS i dislipidemiej / A.V. Susekov, M.Ju. Zubareva, M.I. Tripoten» [i dr.] // RMZh. 2006. № 10. S. 790–794.
12. Prognosticheskoe znachenie koncentracii fibrinogena u bol»nyh s ishemicheskim insul»tom bez provedenija trombolitichesko j terapii / A.G. Kochetov, V.I. Skvorcova, N.A. Shamalov [i dr.] // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. Insul»t. 2010. № 12. S. 46–51.
13. Sen U., Tyagi N., Patibandla P.K. Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2009. Vol. 296 (4). P. 840–847.

УДК 618.5–089.888.14 Оригинальная статья

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, УСКОРЯЮЩИХ СОЗРЕВАНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА РАЗЛИЧНЫХ СОМАТОТИПОВ

***О. В. Яковлева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС, кандидат медицинских наук;* ***Л. В. Музурова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры анатомии человека, доктор медицинских наук.*

# EFFECTIVE MECHANICAL MEANS OF UTERINE CERVIX ACCELERATING MATURITY IN PREGNANT WOMEN OF FIRST MATURE AGE PERIOD OF DIFFERENT SOMATOTYPES

***O. V. Yakovleva*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***L. V. Muzurova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 9.01.2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Яковлева О. В., Музурова Л. В.*** **Эффективность механических средств, ускоряющих созревание шейки матки у беременных первого периода зрелого возраста различных соматотипов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 43–46.**

*Цель:* оценить эффективность родовозбуждения механическими средствами у беременных различных соматотипов первого периода зрелого возраста. *Материал и методы.* Соматотипирование проводили среди 658 пациенток на 38–41-й неделе беременности первого периода зрелого возраста (22–35 лет) по методике Х. Т. Каарма (1991). В каждом соматотипе все пациентки были разделены на первородящих (n=402) и повторнородящих (n=256). Подготовку к родам осуществляли механическими средствами: в первый день вводили в цервикальный канал ламинарии на 16 часов, на второй день — фолеевский катетор на 8–16 часов (до его рождения). *Результаты.* У повторнородящих женщин назначение механических средств подготовки родовых путей эффективно независимо от соматотипа. Процент оперативных родоразрешений при механической индукции наиболее низкий у повторнородящих беременных и также не связан с соматотипом. У первородящих женщин стенопластического, субатлетического, атлетического телосложения выявлена большая эффективность применения механической индукции при подготовке к родам. При астеническом и пикническом соматотипах механическая индукция низкоэффективна и поэтому не может быть рекомендована к применению. *Заключение.* Применение механических родовозбуждающих средств у первородящих беременных необходимо проводить с учетом их соматотипа.

**Ключевые слова:** механическая индукция, соматотип, первородящие, повторнородящие.

***Yakovleva O. V., Muzurova L. V.*** **Effective mechanical means of uterine cervix accelerating maturity in pregnant women of first mature age period of different somatotypes // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 43–46.**

*The purpose* is to evaluate the effectiveness of stimulation of delivery in first mature age period of pregnant women mechanically in different somatotypes. *Materials and Methods*: 658 patients at 38–41 weeks of gestation of the first period of mature age (22–35 years) have been considered. Differentiation by somatotypes has been performed by the method of HT Kaarma (1991). All patients of each somatotype have been divided into primiparous (n = 402) and multiparous (n = 256). Preparation for delivery by mechanical means: on the 1st day it was introduced into the cervical canal for 16 hours, on the 2nd day — Foley catheter for 8–16 hours (before the birth). *Results:* In multiparous women the application of mechanical preparation of the birth canal has been effective regardless of somatotype. The percentage of operative delivery in mechanical induction has been lower in multiparous women and also not related to somatotype. In nulliparous women of asthenic and normosthenic type greater efficiency of mechanical induction in preparation for delivery has been revealed. In asthenic and pyknic type mechanical induction has been inefficient and therefore has not been recommended for the use. *Conclusion:* Application of mechanical means of stimulation of delivery in nulliparous pregnant women should be performed according to their somatotype.

**Key words:** mechanical induction, somatotype, primiparous, multiparous.

**Введение.** На протяжении многих лет в акушерской практике используют индукцию в роды в условиях высокого риска дальнейшего пролонгирования беременности [1, 2]. В развитых странах до 25% родов являются программированными [3]. Однако индукцию родов следует проводить только тогда, когда есть четкие медицинские показания для ускорения созревания родовых путей и имеются условия для родоразрешения через естественные родовые пути [4]. Любое вмешательство в естественный процесс беременности может привести к определенным осложнениям [5], поэтому при подготовке родовых путей пациентка должна быть предупреждена о риске [4]. Способ подготовки к родам определяется состоянием здоровья женщины, плода, целостностью плодовых оболочек [4, 3]. Ввиду риска гипертонуса матки, возникновения ятрогенного дистресса плода необходимо проводить фетомониторирование и вы-

**Ответственный автор** — Яковлева Ольга Владимировна
Адрес: 413100, г. Энгельс, пер. Зеленый, 9, кв. 3.
Тел.: (8-917) 202-71-00.
E-mail: specialict@list.ru

полнять вмешательство только в условиях стационара [4]. ВОЗ рекомендует следующие показания для индукции родов: 41-ая неделя беременности, преждевременный разрыв плодовых оболочек при доношенной беременности, мертвый плод, гестоз [3]. Не рекомендуют родовозбуждение при неосложненном течении беременности до 41-й недели гестационного срока, при предполагаемой макросомии плода, при неосложненном течении многоплодной беременности и неосложненном гестационном сахарном диабете [2, 3]. Существуют следующие методы индукции: амниотомия в сочетании с окситоцином, мизопростол, вагинальные простагландины, баллонные катеторы, ламинарии, отслойка плодовых оболочек [2–4].

Имеются различные рекомендации относительно выбора схемы и метода в зависимости от зрелости родовых путей [2–3]. Однако в литературе не освещен вопрос об условиях применения индукции у беременных различных соматотипов. Более индивидуализированное назначение средств, ускоряющих созревание шейки матки, не только с учетом степени зрелости родовых путей, но и на основе соматотипа, позволит более эффективно проводить индукцию в роды и снизить частоту оперативного родоразрешения.

*Цель*: оценить эффективность родовозбуждения механическими средствами у беременных различных соматотипов первого периода зрелого возраста.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 658 пациенток на 38–41-й неделе беременности первого периода зрелого возраста (22–35 лет), у которых с целью подготовки «незрелой» шейки матки были применены механические средства. Соматотипирование пациенток проводили по методике Х.Т. Каарма (1991), основанной на определения индекса телосложения беременных, состоящего из суммы 19 не изменяющихся в течение беременности индексов [6]. В зависимости от типа телосложения беременные разделены на 7 групп. Внутри каждой группы пациентки были разделены на первородящих (группа А) — 402 женщины и повторнородящих (группа Б) — 256 женщины. По частоте генитальной и экстрагенитальной патологии группы А и Б достоверных различий не имели. При выполнении исследования получено информированное согласие пациенток на подготовку родовых путей и метод ее проведения. В исследование были включены женщины с одноплодной беременностью, удовлетворительным состоянии плода по данным УЗИ с допплерометрией и КТГ, у которых предполагалось естественное родоразрешение, целыми околоплодными водами на момент первичного обследования. Клинико-лабораторное обследование пациенток проводилось согласно требованиям приказа МЗ РФ № 323 от 05.11.98 г.

Критериями включения в группы при осложненном течении беременности явились доношенная беременность при отсутствии готовности родовых путей к сроку родов, возраст от 20 до 35 лет, головное предлежание плода, гестоз легкой степени, резус-сенсибилизация плода легкой формы, хроническая плацентарная недостаточность в стадии компенсации, маловесный плод, экстрагенитальные заболевания в стадии ремиссии.

Из исследования были исключены пациентки с недоношенной беременностью, многоплодием, тазовым предлежанием плода, рубцом на матке, планируемым оперативным родоразрешением, тяжелым гестозом, тяжелой экстрагенитальной патологией, кольпитом. Срок гестации устанавливали с учетом регулярного менструального цикла и данных УЗИ в первом триместре беременности.

Зрелость родовых путей оценивали по шкале E.H. Bishop (1964) [7]. У всех женщин при первичном осмотре установлено наличие «незрелой» шейки матки. Подготовку к родам осуществляли механическими средствами. В первый день вводили ламинарии на 16 часов в цервикальный канал, на второй день — фолеевский катетор на 8–16 часов (до его рождения). В дальнейшем пациентки были разделены на женщин с успешной индукцией родов и с отсутствием родовой деятельности через 48 часов после применения механических средств подготовки родовых путей.

Проводилось изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения и характера осложнений настоящей беременности и родов, исходов для матери и плода. Ультразвуковое исследование беременных и новорожденных осуществляли на аппаратах «SA-8000», «Aloca-3700» и «SSI-1000». В динамике беременности и во время родового акта проводили кардиотокографическое исследование на аппарате «Fetalcare» с компьютерной (антенатально) и визуальной (интранатально) оценкой полученных результатов по критериям Dawes — Redman. Кардиотокографическое исследование проводили в течение 20–60 минут. По результатам этих параметров формулировали заключение: нормальный, подозрительный или патологический тип кривой.

Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

**Результаты**. Все обследуемые первородящие беременные были в возрасте 28,4±5,7 года, повторнородящие — 29,1±3,2 года. Практически у каждой третьей обследованной женщины (32,2%) имелось нарушение менструального цикла в анамнезе; у 2/3 беременных (66,4%) выявлены гинекологические заболевания (поликистоз яичников, эрозия шейки матки, хронический аднексит, миома матки, аномалии развития матки, оперативные вмешательства на придатках). При детальном анализе особенностей акушерского и гинекологического анамнеза установлено, что основные причины, приводящие к отсутствию созревания шейки матки, могли быть связаны с эндокринными нарушениями функции яичников, большой частотой гинекологических заболеваний (76,4%) и внутриматочных вмешательств. У всех женщин настоящая беременность наступила на фоне экстрагенитальных заболеваний. Из соматической патологии отмечены заболевания щитовидной железы (91,5%), хронический гастрит (15,5%), хронический колит (5,87%). У пациенток течение настоящей беременности осложнилось ложными схватками во втором или третьем триместрах беременности (51,9%), кариесом (94,7%) и хронической урогенитальной инфекцией (17,2%). Следовательно, наличие отягощенного гинекологического анамнеза, сопутствующей фоновой экстрагенитальной патологии предрасполагало к значительному замедлению подготовки родовых путей у обследованных женщин.

По результатам соматотипирования женщины были разделены на 7 групп (рисунок). Анализ частоты встречаемости соматотипов у первородящих и повторнородящих показал, что выделенные соматотипы встречаются в группах практически с одинаковой частотой, за исключением субатлетического и эурипластического: первый чаще (на 4,9%) определяется у первородящих, а второй у повторнородящих (на 5,1%). По частоте экстрагенитальной, акушерской и гинекологической патологии внутри соматотипа первородящие и повторнородящие не различались.

Через 48 часов проведен учет наступления родов (табл. 1), контрольная оценка состояния родовых путей при отсутствии свершившихся родов (табл. 2), возбудимость миометрия, кардиотокография в динамике на фоне механических средств подготовки родовых путей.

Родоразрешена 481 пациентка: из них 276 первородящих и 205 повторнородящих. Оценка наступления факта родов через 48 часов установила успешность индукции у 68,6% первородящих и 80,1% повторнородящих, что составило в среднем 74,4%. Механическая индукция более надежна у повторнородящих ($p<0,01$). В группе А наиболее явный успех достигнут у пациенток стенопластического ($p<0,01$), субатлетического ($p<0,05$), атлетического ($p<0,05$) типов сложения. При астеническом, пикническом соматотипах механическая индукция низкоэффективна ($p>0,05$). В группе Б наиболее эффективна индукция у лептосомных и мегалосомных соматотипах.

У 177 беременных, не вступивших в роды через 48 часов, состояние родовых путей оценивалось как «зрелое» (82,5%) или «созревающее» (17,5%) (табл. 2). Следует отметить, что у всех повторнородящих пациенткок шейка матки была оценена как «зрелая» (7,4 балла). На протяжении 48 часов наблюдения, по данным КТГ и объективного исследования, ни в одном случае в группах А и Б не зарегистрированы гиперстимуляция матки и ухудшение состояния плода.

Сравнивая среднюю балльную оценку по шкале E.H. Bishop (1964) [7] у не вступивших в роды беременных, следует отметить, что в группе Б имелся более выраженный успех подготовки родовых путей. В группе А большая эффективность достигнута у пациентов субатлетического и атлетического соматотипов. Наименьший результат созревания шейки матки был у беременных пикнического телосложения. При объективной оценке состояния родовых путей у не вступивших в родовой акт женщин в группах А и Б отмечен в большей степени эффект «растягивания» в диаметре шейки матки с меньшим укорочением ее длины. Недостаточный тонический эффект миометрия создает эффект «подвисания» предлежащей части.

На фоне применения средств, ускоряющих созревание родовых путей, проводили в динамике допплерометрию сосудов плода. Все показатели кровотока были без изменений. Во время нахождения в шейке матки ламинарий и фолеевского катетера проводилась в динамике КТГ. Нами не отмечены особенности показателей этих видов обследования в зависимости от соматотипа женщины. Проведение кардиотокографического исследования в условиях индуцированных механическими средствами сокращений матки способствовало клиническому более раннему выявлению симптомов «натяжения пуповины».

*Таблица 1*

**Эффективность механической индукции через 48 часов у женщин различных соматотипов**

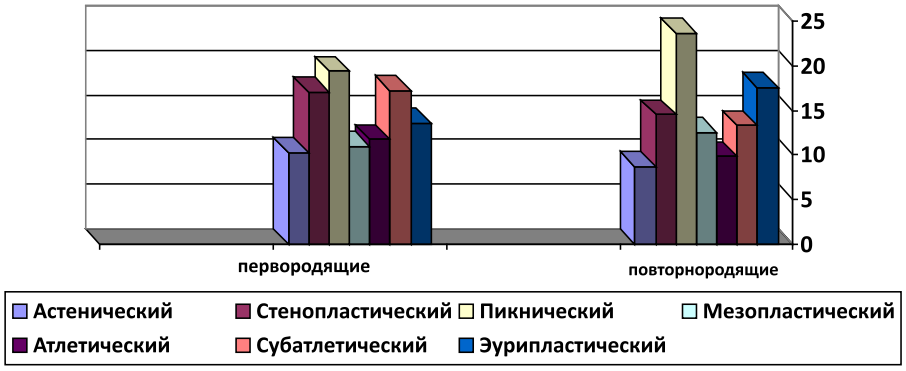
| Соматотип | Группа А | | Группа Б | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс | % | Абс. | % |
| Астенический | 29 | 70,7 | 18 | 81,8 |
| Стенопластический | 54 | 78,3 | 30 | 81,1 |
| Пикнический | 41 | 52,6 | 46 | 75,4 |
| Мезопластический | 32 | 72,7 | 24 | 75,0 |
| Атлетический | 35 | 74,5 | 21 | 84,0 |
| Субатлетический | 52 | 75,4 | 29 | 85,3 |
| Эурипластический | 33 | 61,1 | 37 | 82,2 |
| ВСЕГО | 276 | 68,6 | 205 | 80,1 |

*Таблица 2*

**Оценка степени зрелости родовых путей по шкале E.H. Bishop (1964) у беременных женщин в зависимости от соматотипа при механической подготовке родовых путей**

| Соматотип | Группа А | | Группа Б | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | Средняя оценка | Абс. | Средняя оценка |
| Астенический | 12 | 6,3 | 4 | 6,75 |
| Стенопластический | 15 | 6,7 | 7 | 7,0 |
| Пикнический | 37 | 5,8 | 15 | 6,2 |
| Мезопластический | 12 | 6,3 | 8 | 7,25 |
| Атлетический | 12 | 6,4 | 4 | 7,5 |
| Субатлетический | 17 | 7,0 | 5 | 7,6 |
| Эурипластический | 21 | 6,0 | 8 | 7,0 |
| ВСЕГО | 126 | 6,4 | 51 | 7,4 |

Проведя анализ родового акта у 481 женщины с родоразрешением в течение 48 часов после применения механической индукции (табл. 3), мы установили, что 276 пациенток были первородящие. Средняя продолжительность родов в группе А составила 10,6 часа, а в группе Б на 1,7 часа меньше (8,9 часа). Безводный промежуток в группе А продолжался 5,7 часа, в группе Б 4,1 часа. Быстрые роды происходили в группе А в 15%, а в группе Б в 17% наблюдений. Мекониальные околоплодные воды находили в группе А в 29%, в группе Б в 24% случаев. Кровопотеря




Частота встречаемости соматотипов у перво- и повторнородящих женщин

*Таблица 3*

**Продолжительность родового акта и частота оперативного родоразрешения у пациенток различных соматотипов**

| Соматотип | Группа А | | Группа Б | |
|---|---|---|---|---|
| | Продолжительность родов | Кесарево сечение (%) | Продолжительность родов | Кесарево сечение (%) |
| Астенический | 10,3±1,2 | 20,7 | 8,1±0,9 | 5,6 |
| Стенопластический | 9,4±1,8 | 14,8 | 8,2±1,3 | 0 |
| Пикнический | 11,7±2,3 | 21,9 | 10,2±1,1 | 2,2 |
| Мезопластический | 10,9±1,9 | 18,8 | 9,1±0,8 | 0 |
| Атлетический | 11,1±2,2 | 14,3 | 8,9±2,1 | 0 |
| Субатлетический | 9,1±0,9 | 11,5 | 7,9±1,2 | 3,4 |
| Эурипластический | 11,9±2,6 | 24,2 | 9,8±2,1 | 2,7 |

в раннем послеродовом периоде в группе А составила 190 мл, в Б 210 мл. Гипотонических кровотечений не было. Частота оперативного родоразрешения составила в группе А 17,2%, в Б 6,1%. Удельный вес родоразрешения в связи с аномалией родовой деятельности в группе А составил 3,2%, в Б 0%. Разрывов промежности и шейки матки II и III степеней в группах наблюдения не было.

**Обсуждение.** Изучение формы у-113 анамнеза позволило установить сочетанную причину замедления созревания родовых путей у беременных, обусловленную как генитальной, так и экстрагенитальной патологией. Указанный факт описывается в современной литературе, где незрелость родовых путей к сроку родов рассматривается как одно из следственных проявлений анатомо-функционального дисбаланса организма женщины [2, 3, 8]. Применение механической преиндукции не вызвало у наблюдаемых гиперстимуляции матки, кровотечения, ухудшения состояния плода. Это также согласуется с данными достаточной безопасности применения метода при условии соблюдения противопоказаний к применению [3, 9]. Среди источников не удалось встретить описания сравнительной характеристики применения механической преиндукции у беременных различных соматотипов. Установлено, что применение катетера Фолея более надежно у повторнородящих вне зависимости от типа телосложения. У первородящих пациенток выраженный эффект может быть достигнут у лиц стенопластического, субатлетического и атлетического типа сложения. Наименьший результат был получен у первородящих женщин пикнического телосложения, что свидетельствует о необходимости поиска эффективной преиндукции для представительниц этого соматотипа.

**Заключение.** В группе первородящих женщин наиболее высока частота самостоятельных родов у пациенток субатлетического, атлетического, стенопластического телосложения. У первородящих женщин стенопластического, субатлетического, атлетического телосложения выявлена большая эффективность применения механической индукции при подготовке к родам. При астеническом и пикническом соматотипах механическая индукция низкоэффективна и поэтому не может быть рекомендована к применению. У повторнородящих женщин назначение механических средств подготовки родовых путей эффективно независимо от соматотипа. Процент оперативных родоразрешений при механической индукции наиболее низкий у повторнородящих беременных вне зависимости от соматотипа.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедр акушерства и гинекологии и анатомии человека ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

## Библиографический список

1. Gülmezoglu A.M., Crowther C.A., Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006. Issue 4.
2. Induction of labour. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008.
3. WHO recommendations for Induction of labour. World Health Organization, 2011. 36 p.
4. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение: клинический протокол / МЗ и СР; ФГБУ «НЦАГ и П». М., 2012. 18 с.
5. The active management of risk in multiparous pregnancy at term: association between a higher prevention labour induction rate and improved birth outcomes / J.M. Nicholson, A.B. Caughey, M.H. Stenson [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009. Vol. 200, № 250. P. 250–263.
6. Каарма Х.Т. Клиническая антропология в акушерской практике // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: материалы науч.-практ. конф. Томск, 1991. С. 22–29.
7. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction // Obstetrics and Gynaecology. 1964. Vol. 24 (2). P. 66–73.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Induction of Labour: NICE Clinical Guideline 70, 2008. URL: http://www.nice.org.uk/CG070fullguideline (accessed 3 August 2011).
9. NICE clinical guideline 70: Induction of labour. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, July 2008.

## Translit

1. Gülmezoglu A.M., Crowther C.A., Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006. Issue 4.
2. Induction of labour. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008.
3. WHO recommendations for Induction of labour. World Health Organization, 2011. 36 p.
4. Podgotovka shejki matki k rodam i rodovozbuzhdenie: klinicheskij protokol / MZ i SR; FGBU «NCAG i P». M., 2012. 18 s.
5. The active management of risk in multiparous pregnancy at term: association between a higher prevention labour induction rate and improved birth outcomes / J.M. Nicholson, A.B. Caughey, M.H. Stenson [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009. Vol. 200, № 250. P. 250–263.
6. Kaarma H.T. Klinicheskaja antropologija v akusherskoj praktike // Aktual»nye voprosy biomedicinskoj i klinicheskoj antropologii: materialy nauch.-prakt. konf. Tomsk, 1991. S. 22–29.
7. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction // Obstetrics and Gynaecology. 1964. Vol. 24 (2). P. 66–73.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Induction of Labour: NICE Clinical Guideline 70, 2008. URL: http://www.nice.org.uk/CG070fullguideline (accessed 3 August 2011).
9. NICE clinical guideline 70: Induction of labour. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, July 2008.

УДК 615.47:617–089 Оригинальная статья

# ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

***М. В. Пригородов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, доктор медицинских наук;* ***И. В. Ташкаев*** *— Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, отделение анестезиологии и реанимации № 1, врач-анестезиолог-реаниматолог высшей категории;* ***И. В. Поминова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи;* ***И. Л. Носкова*** *— Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, отделение анестезиологии и реанимации № 1, врач-анестезиолог-реаниматолог высшей категории;* ***А. М. Вирста*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, врач-интерн.*

# INFLUENCE OF ANAESTHESIA ON ENERGY METABOLISM IN SURGERY

***M. V. Prigorodov*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Emergency Medicine, Anaesthesiology and Reanimatology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science;* ***I. V. Tashkaev*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Clinical Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev, Anesthesiology and Resuscitation Department;* ***I. V. Pominova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Emergency Medicine, post-graduate;* ***I. L. Noskova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Clinical Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev, Anesthesiology and Resuscitation Department;* ***A. M. Virsta*** *— State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty.*

Дата поступления — 14.11.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Пригородов М. В., Ташкаев И. В., Поминова И. В., Носкова И. Л., Вирста А. М.*** **Влияние различных видов анестезии на энергетический обмен при малых хирургических вмешательствах // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 47–49.**

*Цель:* на основании оценки энергетического обмена установить адекватность защиты пациента при различных видах анестезиологического обеспечения холецистэктомий из мини-доступа. *Материал и методы.* Обследовано 122 пациента, подвергшихся холецистэктомиям из мини-доступа. Из них 92 больным проведена тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ, 30 — продленная эпидуральная анестезия на спонтанном дыхании с инсуффляцией кислорода через лицевую маску с седатацией. Осуществлен мониторинг энергетически-пластического обмена у всех пациентов. *Результаты.* Группы больных были сопоставимы по антропометрическим данным, травматичности вмешательства. В обеих группах больных энергообмен к травматичному этапу операции несущественно вырос, но после окончания анестезии в группе больных с внутривенной анестезией энергообмен продолжал нарастать, а в группе больных с продленной эпидуральной блокадой он вернулся к исходному уровню. После окончания анестезии энергетический обмен стал существенно выше в первой группе больных по сравнению со второй ($p<0,01$). Энергетически-пластический обмен вырос в первой группе больных и снизился во второй. Следовательно, ПЭБ во время холецистэктомий из мини-доступа обеспечивала стабильное состояние энергетического и энергетически-пластического обмена. *Заключение.* Проведенное обследование 122 пациентов, подвергшихся холецистэктомиям из мини-доступа, позволило установить следующее: ПЭБ на спонтанном дыхании с инсуфляцией кислорода через лицевую маску по сравнению с внутривенной общей анестезией и ИВЛ сохраняет на оптимальном уровне энергетический и энергетически-пластический обмен.

**Ключевые слова**: энергетический обмен, анестезиологическое обеспечение, холецистэктомия из мини-доступа.

***Prigorodov M. V., Tashkaev I. V., Pominova I. V., Noskova I. L., Virsta A. M.*** **Influence of anaesthesia on energy metabolism in surgery // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 47–49.**

*The purpose of the article* is to establish adequacy of protection of energy metabolism in a patient under anaesthesiology in cholecystectomy from mini-access. *Material et methods:* 122 patients subjected to cholecystectomy from mini access have been surveyed. Among them 92 patients have got intravenous general anaesthesia with AVL, 30 patients have got prolonged epidural anaesthesia on spontaneous breath with insufflations of oxygen through an obverse mask with sedatations. Monitoring of energy-plastic metabolism has been carried out in all patients. *Results:* Groups of patients have been compared by anthropometrical data, traumatic interventions. In both groups of patients loss of energy to traumatic to an operation stage has insignificantly increased, but after the anaesthesia termination in the group of patients with intravenous anaesthesia loss of energy continued to rise, and in the group of patients with prolonged epidural blockade it has returned to the initial level. After the anaesthesia termination the energy metabolism became essential higher in the first group of patients in comparison with the second one ($p <0,01$). The energy-plastic metabolism increased in the first group of patients and decreased in the second. PEA during cholecystectomy from mini access provided a stable condition of energy and energy-plastic metabolism. *The conclusion:* The inspection of 122 patients subjected to cholecystectomy from mini access has established the following data: PEA on spontaneous breath with insufflations of oxygen through an obverse mask in comparison with intravenous general anaesthesia and AVL allows keeping on an optimum level of energy and energy-plastic metabolism.

**Key words:** energy metabolism, anaesthesiology, cholecystectomy from mini access.

**Введение.** Все оперативные вмешательства, даже малотравматичные, необходимо рассматривать с морфофункциональных позиций [1]. К данной категории оперативных вмешательств, безусловно, относится холецистэктомия из мини-доступа. Нарастание количества геронтологических хирургических больных с дооперационной гипоксией [2], работа на ограниченном операционном поле, близость к диафрагме требуют надежной анестезиологической защиты, представленной чаще всего неингаляционной анестезией (НА) с ИВЛ. Альтернативой данному виду анестезии могут выступать регионарные методы: в частности продленная эпидуральная блокада (ПЭБ). Особую значимость она приобретает после перенесенного пневмоторакса, при предполагаемой трудной интубации, отказе пациента от общей анестезии.

В настоящее время адекватность и эффективность защиты организма пациента от анестезиолого-операционного дистресса представлена оценкой по отклонению полученных параметров: ВНС (ритмокардиография [3]); ЦНС (энцефалография, вызванные потенциалы [4]); BIS-индекса [6]; концентрации средств общей анестезии в плазме и тканях организма [7]); $p_aO_2$, $p_aCO_2$ для коррекции режимов и параметров ИВЛ, а BE и электролитного обмена — для воздействия на внутреннюю среду; уровня миорелаксации (TOF GUARD, TOF WATCH [5]). Такой подход имеет дифференциальный характер и представляет собой в большей степени устранение последствий, но не причины, вызвавшей отклонение.

Таким образом, целесообразно изучить надежность защиты больного от операционной травмы при различных видах анестезиологического обеспечения с помощью интегрального показателя на основе морфофункционального единства — энергетического обмена — в режиме on-line с изучением и устранением причины, приведшей к данному возмущению.

*Цель исследования*: на основании оценки энергетического обмена установить адекватность защиты пациента при различных видах анестезиологического обеспечения холецистэктомий из мини-доступа.

*Задачи:* изучить энергетический обмен при холецистэктомии из мини-доступа при внутривенной общей анестезии и ПЭБ; сравнить уровни энергетически-пластического обмена при неингаляционной анестезии и ПЭБ; предложить оптимальный вид анестезии при выполнении холецистэктомии из мини-доступа.

**Материал и методы.** В хирургической клинике I корпуса клинического городка им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского проведено исследование, разрешенное областным комитетом по этике. Обследование больных носило проспективный, нерандомизированный характер без маскирования.

В общую группу вошли 122 больных, подвергшихся холецистэктомии из мини-доступа по поводу хронического калькулезного холецистита, которых разделили на две группы, учитывая невозможность применения общей анестезии с ИВЛ вследствие перенесенного спонтанного пневмоторакса, предполагаемой трудной интубации, отказа пациента от общей анестезии с ИВЛ. В первой группе (92 пациента, из них 54 женщины) провели неингаляционную анестезию с ИВЛ аппаратом Chirana Venar ($F_iO_2$=40%). Во второй группе (30 пациентов, из них 18 женщин) использовали ПЭБ на спонтанном дыхании с инсуффляцией кислорода через лицевую маску ($F_iO_2$=40%), применяя ротаметр аппарата Chirana Venar. Для всех больных использовали Гарвардский стандарт мониторинга во время анестезии и операции. Различие количества больных в группах связано с непрерывным ходом исследования, существенным превалированием внутривенной анестезии при данном типе оперативных вмешательств и достаточно малым количеством клинических проблем, потребовавших проведения ПЭБ. Для оценки болевого синдрома на заключительном этапе исследования применили шкалу ВАШ.

*Методики анестезиологических обеспечений.* В первой группе больных комбинировали раствор реланиума 0,1 мг/кг с раствором тиопентала натрия 5 мг/кг — вводная анестезия (идеальная масса тела по формуле Брока). Поддерживали анестезию, 1/3 от первоначальной дозы, теми же препаратами. Раствор фентанила для анальгезии перед началом операции вводили в дозе 4–6, для поддержания — 1–1,5 мкг/кг каждые 15 мин операции. Тотальную миорелаксацию выполняли раствором эсмерона в первоначальной дозе 0,6 мг/кг и 1/4 от первой дозы при последующих введениях.

ПЭБ выполняли на сегментарном уровне $Th_{vii}$ — $Th_{viii}$ 2%-ным раствором лидокаина 1 мг/кг для тест-дозы и 6 мг/кг для основной анальгезии, поддерживающая доза составляла 0,75 мг/кг каждые 30 мин операции. Для седатации во время операции вводили раствор реланиума в дозе 0,1 мг/кг/ч. Постоянно инсуффлировали кислород через лицевую маску.

*Методика исследования энергетического обмена.* $VO_2$ и $VCO_2$ получали с помощью оригинального устройства [8]. Суммарное уравнение непрямой калориметрии: энергопотребность (ккал/сут) = 3,941*$VO_2$ + 1,106*$VCO_2$–2,17*эскреция азота с мочой (г/сут). Эскреция азота с мочой (г/сут) = мочевина мочи (моль/л) *суточный диурез (л) *0,033. Энергопотребность (ккал/мин) = [ (3,941*$VO_2$ + 1,106*$VCO_2$) — 39)]/1440. Фиксировали также энергетически-пластический обмен: энергопотребность (ккал/мин) / альбумины (г/л) до и после операции.

*Методика статистического анализа полученных результатов.* В среде Excel сформировали базу данных. Обрабатывали полученные результаты с помощью пакета программ Statistica 6.0, применив непараметрическую статистику (критерий Шапиро — Уилка), так как распределение отличалось от нормального. Получили медиану, 25–75%-ный интерквартильный размах. Сдвиги в группах определяли с помощью критерия Вилкоксона, различия между группами по Манну — Уитни. Этапы исследования: до операции; травматичный этап операции; непосредственно перед экстубацией пациента на операционном столе в первой группе и перед снятием лицевой маски во второй группе больных. На заключительном этапе исследования по шкале ВАШ уровень боли в обеих группах не превышал 2 баллов. Особенностей и осложнений проведения анестезиологического обеспечения и оперативных вмешательств у пациентов обеих групп не было.

**Результаты.** По антропометрическим данным (рост, масса тела, возраст) и модифицированной шкале ASA (по соматическому состоянию функциональных систем больного и травматичности оперативного вмешательства) группы не различались между собой. У всех больных при проведении пуль-

**Ответственный автор —** Пригородов Михаил Васильевич
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: +79170274052
E-mail: intensiv74@yandex.ru

соксиметрии отмечено сохранение SpO2 в пределах 95-99-100%.

Параметры энергопластического обмена в группах обследованных пациентов приведены в таблице.

**Энергопластический обмен во время анестезии и операции**

| Группы пациентов | Этапы исследования | Энергопотребление (ккал/мин) | Энергетический обмен / альбумины (ккал/сут)/ (г/л) |
|---|---|---|---|
| НА с ИВЛ | До анестезии | 1,44 (1,24–1,77) | 67 (54-79) |
| | Во время анестезии | 1,68 (1,53–2,45) | - |
| | После анестезии | 2,29 (1,91–2,94) * | 73 (65-89) |
| ПЭБ на СД | До анестезии | 1,41 (1,39–2,24) | 64 (54-81) |
| | Во время анестезии | 1,72 (0,87–1,84) | - |
| | После анестезии | 1,43 (1,09–1,91) | 48 (43-49) |

Примечание: различия между группами: * — p<0,01.

**Обсуждение.** В обеих группах больных отмечен несущественный рост энергообмена к травматичному этапу операции, но после окончания анестезии в первой группе больных энергообмен продолжал нарастать, а в группе больных с ПЭБ он вернулся к исходному уровню. После анестезии энергетический обмен в группе больных с НА по сравнению с ПЭБ стал существенно выше (p<0,01). Вслед за энергообменом энергетически-пластический обмен вырос в группе больных с внутривенной анестезией [67 (54-79) — 73 (65-89)] и снизился у больных во второй группе [64 (54-81) — 48 (43-49)]. Следовательно, проведенная регионарная анестезия при холецистэктомиях из мини-доступа обеспечивала стабильность энергетического и энергетически-пластического обмена.

**Заключение**. Проведенное обследование 122 пациентов, подвергшихся холецистэктомиям из мини-доступа в условиях различных видов анестезии, показало, что ПЭБ на спонтанном дыхании с инсуффляцией кислорода через лицевую маску по сравнению с внутривенной общей анестезией и ИВЛ сохраняет на оптимальном уровне энергетический и энергетически-пластический обмен. Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Зафиксирован рост энергетического обмена при внутривенной общей анестезии при холецистэктомии из мини-доступа, а ПЭБ возвращала его к дооперационному уровню после окончания вмешательства.

2. Определена стабильность энергетического обмена в условиях регионарной анестезии в отличие от нарастания энтропии энергетического обмена при использовании НА с ИВЛ.

3. Выявлен оптимальный вид анестезии на основе динамики энергетического и энергетически-пластического обмена в виде ПЭБ на спонтанном дыхании с инсуффляцией кислорода через лицевую маску в условиях седатации, при выполнении холецистэктомии из мини-доступа.

**Конфликт интересов.** Исследование выполнялось на основе самофинансирования. В рукописи нет описания объектов патентного и другого вида прав.

## Библиографический список

1. Садчиков Д.В., Хоженко А.О. Эффективность кислородтранспортной функции крови в зависимости от качественного состояния эритроцитов при тяжелой постгеморрагической анемии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012. Т. 9, № 1. С. 35–39.

2. Мороз В.В. Пути коррекции гипоксии при критических состояниях: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1994. 48 с.

3. Клецкин С. З. Проблема контроля и оценки операционного стресса (на основе анализа ритма сердца с помощью ЭВМ): дис. … д-ра мед. наук / Ин-т серд.-сосуд, хирургии АМН СССР. М., 1981. 298 с.

4. Анестезиология и реаниматология: рук-во для врачей / под ред. проф. Ю.С. Полушина. 2004. 720 с.

5. Лихванцев В.В., Субботин В.В. Куликов В.А., Большедворов Р.В. Реальные и мнимые проблемы общей анестезии // Клиническая анестезиология и реаниматология. 2007. Т. 4, № 5. С. 2–7.

6. Галушка С. В., Лазарев К.В. Практические рекомендации по использованию BIS-монитора во время анестезии. URL: http://www.critical.ru/actual/anest/monitor_guide.htm (дата обращения: 20.10.2012).

7. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии: проблема выбора / Н.А. Осипова, В.В. Петрова, С. В. Митрофанов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2006. № 4. С. 12–16.

8. Устройство для определения энергообмена пациента; классификация по МПК: A61B: пат. № 89358 / М.В. Пригородов (RU), Д.В. Садчиков (RU), В.Г. Пасько (RU), Т.С. Вартанян (RU). Опубл.: 10.12.2009.

## Translit

1. Sadchikov D.V., Hozhenko A.O. Jeffektivnost» kislorodtransportnoj funkcii krovi v zavisimosti ot kachestvennogo sostojanija jeritrocitov pri tjazheloj postgemorragicheskoj anemii // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2012. T. 9, № 1. S. 35–39.

2. Moroz V.V. Puti korrekcii gipoksii pri kriticheskih sostojanijah: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M., 1994. 48 s.

3. Kleckin S. Z. Problema kontrolja i ocenki operacionnogo stressa (na osnove analiza ritma serdca s pomoshh»ju JeVM): dis. … d-ra med. nauk / In-t serd.-sosud, hirurgii AMN SSSR. M., 1981. 298 s.

4. Anesteziologija i reanimatologija: ruk-vo dlja vrachej / pod red. prof. Ju.S. Polushina. 2004. 720 s.

5. Lihvancev V.V., Subbotin V.V. Kulikov V.A., Bol»shedvorov R.V. Real»nye i mnimye problemy obshhej anestezii // Klinicheskaja anesteziologija i reanimatologija. 2007. T. 4, № 5. S. 2–7.

6. Galushka S. V., Lazarev K.V. Prakticheskie rekomendacii po ispol»zovaniju BIS-monitora vo vremja anestezii. URL: http://www.critical.ru/actual/anest/monitor_guide.htm (data obrashhenija: 20.10.2012).

7. Sistemnaja i regionarnaja antinociceptivnaja zashhita pacienta v hirurgii: problema vybora / N.A. Osipova, V.V. Petrova, S. V. Mitrofanov [i dr.] // Anesteziologija i reanimatologija. 2006. № 4. S. 12–16.

8. Ustrojstvo dlja opredelenija jenergoobmena pacienta; klassifikacija po MPK: A61V: pat. № 89358 / M.V. Prigorodov (RU), D.V. Sadchikov (RU), V.G. Pas»ko (RU), T.S. Vartanjan (RU). Opubl.: 10.12.2009.

УДК 616.12–008.1–072.7 Обзор

# ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИИ И СКОРОСТИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА МЕТОДОМ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ (ОБЗОР)

***Н.А. Екимова*** *— ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, отделение функциональной диагностики, врач;* ***Л.А. Каткова*** *— ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, лаборатория неотложной кардиологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***Н.В. Фурман*** *— ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, заведующий лабораторией неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук.*

# ASSESSMENT OF MYOCARDIAL STRAIN AND STRAIN RATE BY TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY (REVIEW)

***N.A. Ekimova*** *— Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Department of Functional Diagnostics, Physician;* ***L.A. Katkova*** *— Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Laboratory of Emergency Cardiology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***N.V. Furman*** *— Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Head of Laboratory of Emergency Cardiology, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 1.02. 2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Екимова Н.А., Каткова Л.А., Фурман Н.В.*** **Jценка деформации и скорости деформации миокарда методом тканевой допплерографии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 50–57.**

Представлены современные данные о новом методе количественной оценки сердечной механики (оценка скорости деформации и деформации миокарда по результатам тканевой допплерографии) и перспективах его клинического применения.

**Ключевые слова:** эхокардиография; тканевая допплерография, деформация миокарда, скорость деформации миокарда.

***Ekimova N.A., Katkova L.A., Furman N.V.*** **Assessment of myocardial strain and strain rate by tissue doppler echocardiography (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 50–57.**

*The objective of the article* is to review the current data on the method of quantitative evaluation of cardiac mechanics — assessment of myocardial strain and strain rate according to the results of the tissue Doppler echocardiography and prospects of its clinical application.

**Key words:** echocardiography, tissue Doppler imaging, myocardial strain, strain rate

Эхокардиографические (ЭхоКГ) методы исследования идеально подходят для оценки сердечной механики. В последние годы с внедрением современных цифровых технологий стали доступны новые методы количественной оценки сердечной механики, основанные, в частности, на применении тканевой допплерографии и отслеживании пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда (speckle tracking) [1].

Тканевая допплерография (ТД) — группа допплеровских методик качественной и количественной оценки глобальной и сегментарной функции миокарда.

Допплеровские методы впервые были использованы для получения информации о движении сердца T. Yoshida с соавторами в 1961 г. [2]. Первой работой, показавшей возможности импульсно-волнового режима ТД в количественной оценке локальной функции миокарда, стала публикация K. Isaaz и соавторов [3].

Метод тканевого допплеровского исследования (ТДИ) основывается на принципах, которые используются в обычном допплеровском формировании изображения кровотока. В основе лежит эффект Допплера — свойство любой волны менять свою частоту при отражении от движущегося объекта. Так же как и в допплеровском картировании кровотока, при ТДИ требуется подбор адекватной шкалы скорости в зависимости от исследуемой структуры, подбор необходимой позиции, позволяющий поставить ультразвуковой луч максимально параллельно направлению движения ткани, используется такая же кодировка цветом (красный — к датчику, синий — от датчика) и отображение более высокой скорости более ярким цветом [1; 4]. Отличие ТД от обычной состоит в том, что проводится исследование собственно ткани миокарда, а не внутрисердечных потоков. В отличие от кровотока, движение миокарда характеризуется более низкой скоростью (около 5–20 мс/с), а отраженный от тканевых структур сигнал имеет высокую амплитуду [4; 5]. Таким образом, тканевой допплер представляет собой низкочастотный и высокоамплитудный фильтр, который позволяет, исключая высокочастотные и низкоамплитудные сигналы от кровотока, выводить на экран сигналы, получаемые от движения ткани миокарда [4].

ТДИ миокарда позволяет определить скоростные, линейные и временные параметры, а также амплитуду и скорость деформации миокарда. К скоростным параметрам относятся пиковые скорости движения миокарда в разные фазы сердечного цикла, миокардиальный градиент. Амплитуда систолического движения относится к линейным показателям. Временные показатели включают время ускорения и замедления движения, время сокращения и расслабления миокарда [6].

**Ответственный автор** — Екимова Надежда Алексеевна
Адрес: 410000, г. Саратов, ул. Вольская, 73/75, кв. 41.
Тел.: +7-917-217-33-61
E-mail: lidkat80@gmail.com

Тканевой допплер имеет несколько режимов работы. Наиболее простым в использовании является режим импульсной ТД, так как позволяет анализировать движение миокарда без дополнительной обработки, не требует сложного программного обеспечения, позволяет получить графики скоростей практически на любом современном ультразвуковом приборе. Импульсно-волновой спектральный режим позволяют регистрировать скорости движения участков миокарда в реальном времени. Однако, используя данный режим, нельзя исследовать движение нескольких участков миокарда одновременно [6].

Цветовой двухмерный режим характеризуется наилучшим пространственным разрешением и позволяет получать сигнал от любых тканей сердца: миокарда, клапанов сердца, сосудов, предсердий, а также внутрисердечных образований (опухолей, вегетаций, тромбов) [4].

Цветовое картирование также используется в М-режиме, обладающем высоким временным разрешением и позволяющим регистрировать скорости движения миокарда в систолу и диастолу.

В настоящее время наиболее перспективными для клинической практики считаются режимы, позволяющие изучить локальную деформацию миокарда, характеризующуюся показателями strain (рис. 1) и strain rate (рис. 2) [1; 13], которые в отечественной литературе принято обозначать терминами «деформация» и «скорость деформации» соответственно [7].

Данный метод разработан в 1990-х годах и впервые описан A. Heimdal и соавторами в 1998 г. [8]. Группа ученых Норвежского университета внедрила в изучение сократительной функции миокарда анализ деформации и скорости деформации в реальном времени, используя метод ТД [4; 9; 10], что позволяет дифференцировать пассивное движение и активное сокращение каждого сегмента миокарда за счет возможности проанализировать деформацию и скорость деформации миокарда вдоль трех различных пространственных осей [11].

Деформация представляет собой изменение объекта относительно его исходной формы. Для линейных объектов деформацией будет являться изменение их длины: удлинение или укорочение объекта. Деформация миокарда является величиной, отражающей изменение длины миокардиального волокна, выраженной в процентах [1; 13].

Деформация трехмерного объекта, например миокарда, происходит в трех плоскостях. В отношении миокарда выделяют следующие направления: продольная, циркулярная и радиальная (круговая) деформация (рис. 3). Как известно, стенка левого желудочка образована радиальными и продольными мышечными волокнами. Продольные волокна миокарда отвечают за продольное укорочение мышечного волокна в систолу, и любой процесс, влияющий на деформацию волокон (например, ишемия миокарда), может привести к уменьшению продольного

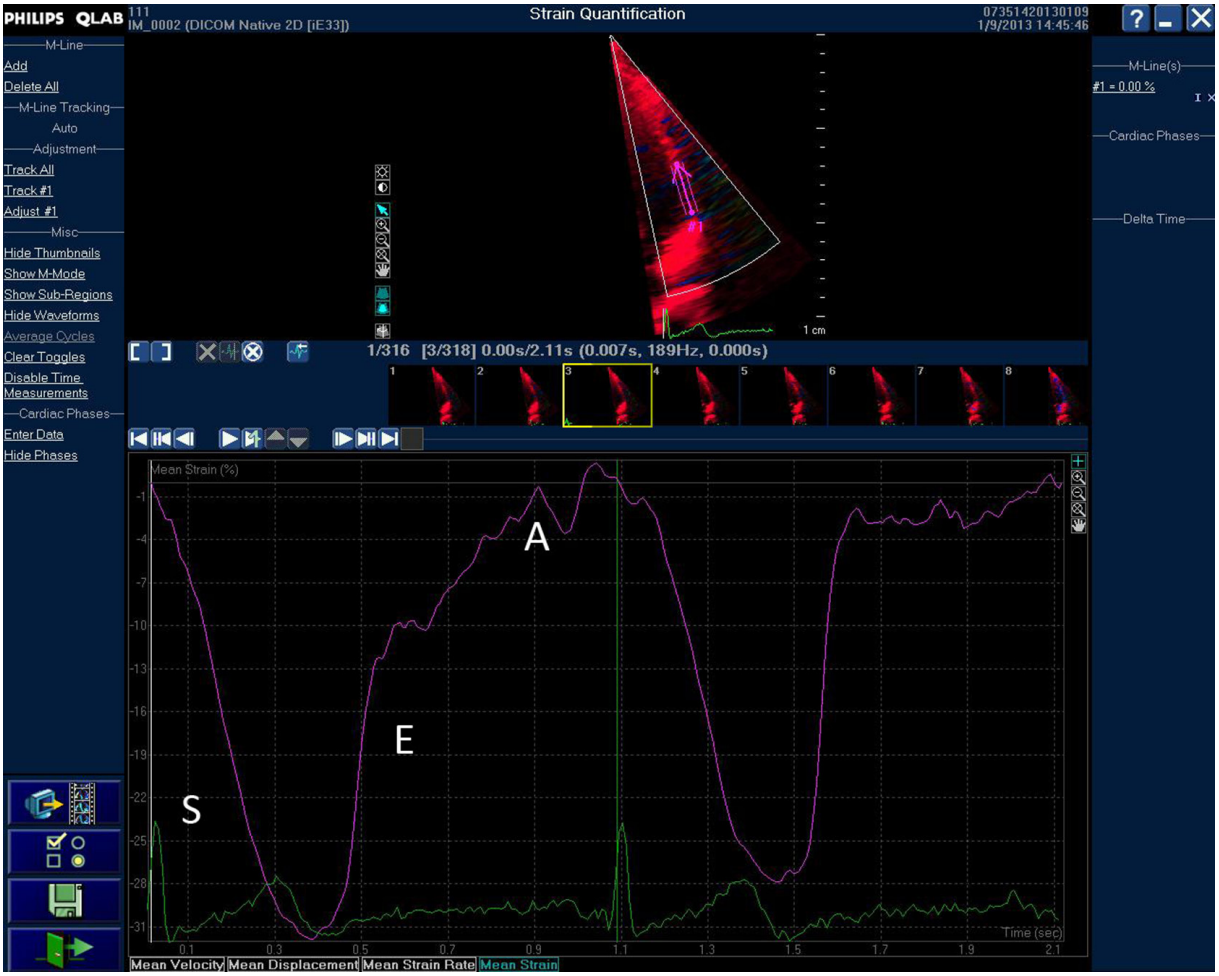



**Рис. 1.** График деформации на протяжении сердечного цикла:
S — максимальная систолическая деформация, E — фаза раннего или быстрого наполнения,
A — фаза предсердного наполнения

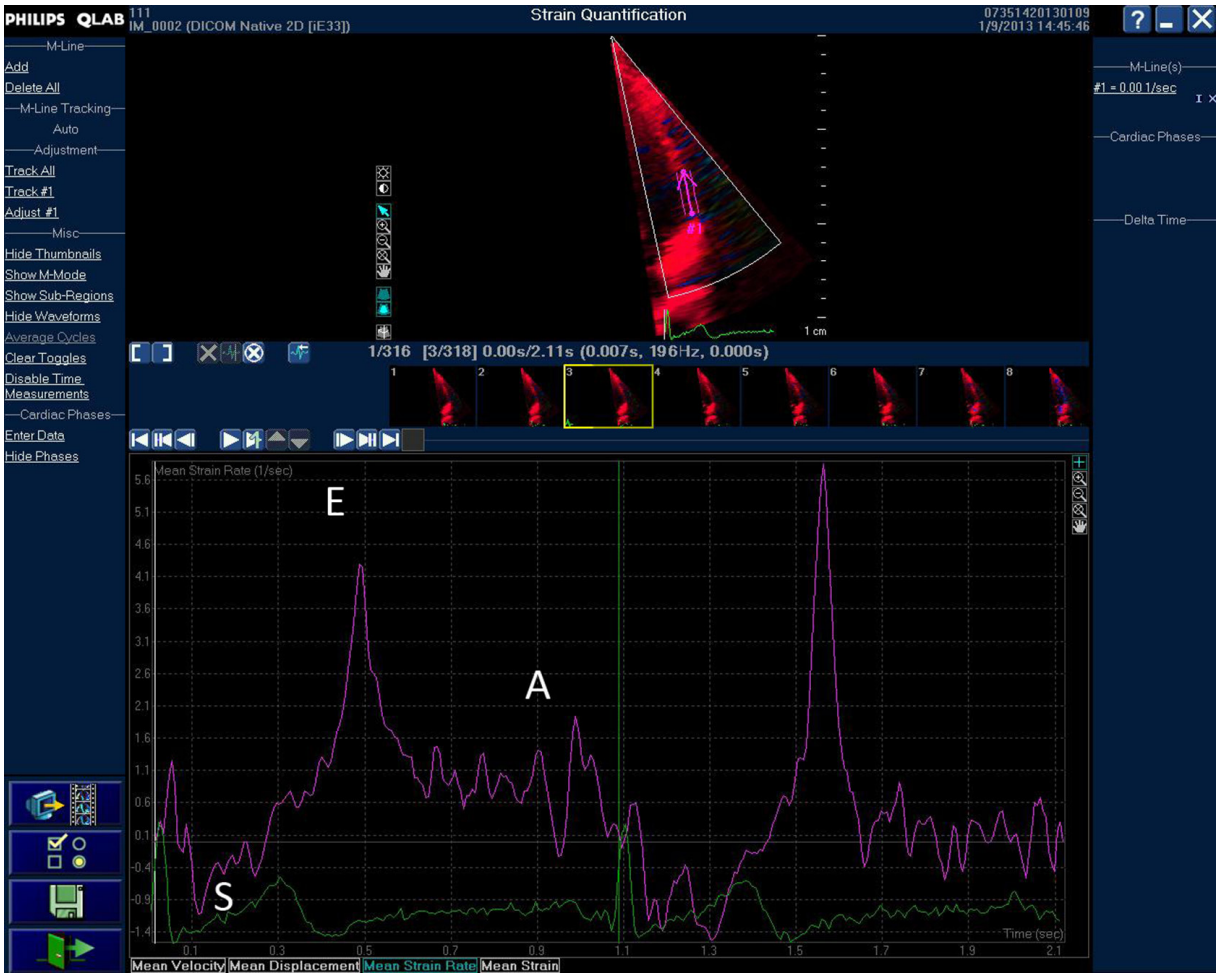



Рис. 2. График скорости деформации на протяжении сердечного цикла:
S — отрицательная волна в систолу. В диастолу регистрируются две положительные волны E и A, соответствующие максимальной скорости деформации в раннюю и позднюю диастолу

укорочения стенки. Верно и утверждение, что ударный объем и фракция выброса тесно связаны с продольной деформацией, в силу того что продольные волокна главным образом осуществляют изотоническую работу сердца [13].

Во время сокращения желудочка его стенка должна утолщаться для сохранения объема миокарда как постоянной величины. Утолщение стенки желудочка отражает утолщение отдельных мышечных волокон во время систолы. Факт, что во время систолы внешний контур левого желудочка на ультразвуковом изображении меняется незначительно, указывает на то, что, укорачиваясь, стенки миокарда утолщаются кнутри [12; 14]. Таким образом, утолщение стенки желудочка обеспечивается продольным сокращением мышечных волокон и является процентной величиной от диастолической толщины миокарда.

В процессе взаимодействия продольных и радиальных волокон происходит изменение длины окружности левого желудочка, в результате чего выделяют третью составляющую — круговую (циркулярную) деформацию. Данная величина зависит непосредственно от измеряемой окружности. Круговая деформация увеличивается от эпикарда к эндокарду. Так,

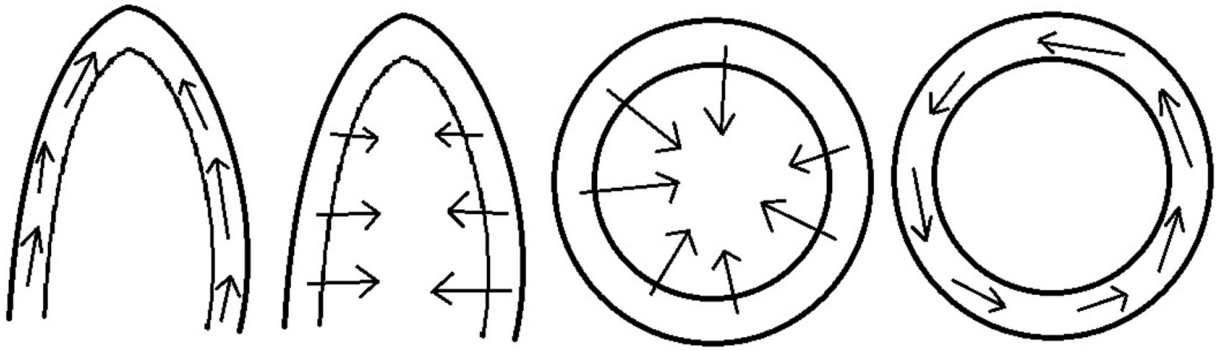


Рис. 3. Деформация стенок левого желудочка в систолу:
А — продольное укорочение, Б, В — радиальное утолщение,
Г — циркулярное укорочение

на уровне эпикарда ее значение близко к нулю, а на уровне эндокарда круговая деформация имеет максимальные значения. В действительности круговая деформация является показателем измерения полости, а не стенки миокарда и зависит от диаметра полости, толщины стенки и степени ее утолщения.

Исходя из укорочения и удлинения мышечных волокон, выделяют отрицательную и положительную деформацию. В норме систолическая деформация продольных волокон является отрицательной, так как продольные волокна в систолу укорачиваются. Деформация радиальных волокон является положительной в силу их утолщения.

Показатели продольной деформации получают в исследовании продольных верхушечных срезов. Радиальная деформация изучается в коротких парастернальных срезах, так же как циркулярная деформация.

Скорость деформации (strain rate) является показателем, характеризующим деформацию миокарда, он отражает скорость укорочения или утолщения миокардиальных волокон во времени [1; 13]. Скорость деформации измеряется между двумя соседними точками миокарда и обозначается символом ε» [15]. При утолщении сегмента миокарда в радиальном направлении ε» принимает положительное значение. При уменьшении же толщины миокардиального волокна в радиальном направлении ε» является отрицательным.

Важно понимать, что деформация и скорость деформации являются независимыми друг от друга показателями. Скорость сокращения волокна может быть замедлена, но это компенсируется степенью его сокращения. Так и скорость деформации может быть снижена, в то время как глобальная деформация остается в норме. Поэтому для общей оценки информации необходимо оценивать оба показателя.

Показатели деформация и скорость деформации позволяют оценить состояние миокарда в каждом его сегменте [1; 13; 16; 17].

Проводя оценку локальной сократимости миокарда, следует помнить о базально-верхушечном градиенте. При сокращении миокарда основание смещается к верхушке, в связи с этим все показатели, отражающие продольную сократимость, уменьшаются от основания к верхушке [18]. Вследствие этого исследование сократимости верхушечных сегментов достаточно затруднено [19; 20]. Однако систолическая деформация и скорость деформации равномерно распределены по всему миокарду, что принципиально отличает показатели деформации от систолического смещения и скорости миокарда [10; 21; 22; 23].

Деформации и скорость деформации миокарда, измеренные методом ТДИ, хорошо коррелируют с данными, полученными при проведении магнитно-резонансной томографии, как для здорового миокарда, так и для ишемического поражения [24–26].

До настоящего времени нет общепризнанных, «нормальных» значений показателей деформации и скорости деформации миокарда, продолжается накопление данных. Например, известно исследование M. Kowalsky и соавторов, представивших нормативные показатели количественного анализа ТДИ, полученные в результате обследования клинически здоровых лиц (табл. 1) [24].

В ходе самого большого на сегодняшний день исследования HUNT [25], в котором для изучения показателей деформации у здоровых лиц были отобраны 1266 человек без сердечной патологии, гипертонии и сахарного диабета, были получены нормальные значения деформации и скорости деформации для левого желудочка в соответствии с возрастом и полом (табл. 2).

**Возможности клинического применения показателей деформации и скорости деформации миокарда.** Раннее определение повреждения миокарда у пациентов без клинической симптоматики является важным достоинством метода определения деформации миокарда. Изменение показателей деформации миокарда может быть признаком некоторых заболеваний, включая диабет, системную склеродермию, ишемию миокарда, артериальную

*Таблица 1*

**Нормативные показатели деформации и скорости деформации миокарда по результатам тканевого допплеровского исследования**

| Срез | Стенка | Сегмент | Скорость, см/с | SR с-1 | S % |
|---|---|---|---|---|---|
| 4с | Перегородка | Базальный | 5,69±1,58 | 1,51±0,35 | 21±5 |
| | | Средний | 4,27±1,06 | 1,49±0,35 | 21±5 |
| | | Верхушечный | 3,06±1,0 | 1,55±0,30 | 23±4 |
| | Боковая ЛЖ | Базальный | 8,66±2,40 | 1,19±0,26 | 13±4 |
| | | Средний | 7,90±2,42 | 1,12±0,28 | 14±4 |
| | | Верхушечный | 7,09±2,44 | 1,25±0,39 | 15±5 |
| | Боковая ПЖ | Базальный | 9,72±2,26 | 1,50±0,41 | 19±6 |
| | | Средний | 8,65±2,31 | 1,72±0,27 | 27±6 |
| | | Верхушечный | 6,60±2,05 | 2,04±0,41 | 32±6 |
| 3с | Задняя ЛЖ | Базальный | 6,39±1,08 | 1,17±0,33 | 15±5 |
| | | Средний | 5,42±1,21 | 1,23±0,33 | 16±5 |
| | | Верхушечный | 4,17±1,43 | 1,24±0,33 | 18±5 |
| 2с | Передняя ЛЖ | Базальный | 7,73±1,97 | 1,50±0,44 | 17±6 |
| | | Средний | 6,28±2,19 | 1,45±0,54 | 17±6 |
| | | Верхушечный | 4,80±2,46 | 1,51±0,48 | 18±6 |

*Таблица 2*

**Нормальные значения деформации и скорости деформации левого желудочка в соответствии с возрастом и полом по данным исследования HUNT**

| | Женщины | | Мужчины | |
|---|---|---|---|---|
| | Конечный систолический strain, % | Пиковый систолический strain rate, $s^{-1}$ | Конечный систолический strain, % | Пиковый систолический strain rate, $s^{-1}$ |
| <40 лет | –17,9 | –1,09 | –16,8 | –1,06 |
| 40–60 лет | –17,6 | –1,06 | –18,8 | –1,01 |
| > 60 лет | –15,9 | –0,97 | –15,5 | –0,97 |
| | –17,4 | –1,05 | –15,9 | –1,01 |

гипертензию, неишемическую кардиомиопатию [11]. Их измерение позволяет провести оценку поражения миокарда после перенесенного инфаркта, оценить эффективность реваскуляризации миокарда, помочь в формировании прогноза для пациентов с сердечной недостаточностью [27–40].

При некоторых заболеваниях, например при первичном бессимптомном амилоидозе [41; 42] и при сахарном диабете II типа [43], изменения показателей деформации миокарда наблюдаются до момента появления клинической симптоматики.

Деформация и скорость деформации также могут быть использованы в спортивной медицине для оценки систолической функции левого желудочка у спортсменов, позволяя дифференцировать физиологическую гипертрофию миокарда от гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии [28], а также от бессимптомной гипертрофической необструктивной кардиомиопатии, которая является главной причиной внезапной смерти у молодых спортсменов [29; 30; 31, 40], что было продемонстрировано и в экспериментальных работах [38].

По данным S. Yuda и соавторов, максимальная продольная деформация и скорость деформации у больных артериальной гипертонией с сопутствующей гипертрофией левого желудочка уменьшаются независимо от наличия нарушений диастолического наполнения левого желудочка [39].

Наиболее важным показанием для проведения ТДИ с измерением показателей деформации и скорости деформации является оценка жизнеспособности поврежденного миокарда. Например, в диагностике острой ишемии миокарда описан ряд признаков, выявленных в ходе количественного анализа показателей деформации во время стресс-ЭхоКГ, среди которых в первую очередь выделяют снижение значений систолической скорости деформации от –0,8 $c^{-1}$ и деформации от 13% [13].

Измерение параметров деформации миокарда в ходе ТДИ может повысить диагностические возможности стресс-эхокардиографии с добутамином [3; 35; 36]. У здоровых лиц систолические скорости движения ткани, скорости деформации и деформация миокарда увеличиваются при стимуляции добутамином [20; 32]. Эта реакция притупляется в области ишемии миокарда. Низкие скорости движения тканей в момент максимальной нагрузки (<5,5 см/с) являются признаками аномального движения стенок миокарда и, соответственно, свидетельствуют о наличии ишемической (коронарной) болезни сердца [20; 33].

Изменение показателей деформации, полученных во время проведения стресс-теста с добутамином, помогает дифференцировать оглушенный миокард от ишемии миокарда [34]. Оглушенный миокард характеризуется снижением показателей деформации в покое, однако в ответ на введение низких доз добутамина наблюдается нормализация показателей систолической деформации и скорости деформации с сопутствующим уменьшением постсистолической деформации. В ишемизированном же миокарде не происходит нормализации показателей, либо они изменяются незначительно, а постсистолическая деформация возрастает в зависимости от дозы введенного добутамина [34].

Повышение показателей деформации и скорости деформации при введении добутамина указывает на степень жизнеспособности миокарда, при этом скорость деформации является более чувствительным показателем, чем скорость движения ткани миокарда при низких дозах добутамина, для выявления жизнеспособного миокарда [37].

Таким образом, ТДИ с расчетом скорости движения тканей миокарда, деформации и скорости деформации миокарда позволяет достаточно полно оценить региональную и глобальную функции миокарда и существенном дополненяет сведения, которые доступны при обычной эхокардиографии, при условии хорошего качества изображения, высокого качества анализа и интерпретации. Показатели деформации миокарда могут быть полезны для ранней диагностики поражений миокарда той или иной этиологии, например при ишемической болезни сердца, при принятии клинических решений и прогнозировании результатов лечения [7; 11; 13; 44; 45].

Неинвазивный характер исследования и возможность количественной оценки показателей деформации миокарда методом тканевой допплерографии позволили активно использовать эти показатели для анализа левого желудочка и других камер сердца при различных его заболеваниях и состояниях.

В клинической практике ТДИ с оценкой деформации и скорости деформации миокарда может применяться в диагностике:

— ишемии и жизнеспособности миокарда у больных ИБС;
— диастолической дисфункции;
— физиологической и патологической гипертрофии левого желудочка;
— кардиомиопатий;
— бессимптомных поражений сердца при системных заболеваниях;
— клапанных пороков сердца;
— диссинхронии миокарда;
— реакции отторжения пересаженного сердца [1; 11; 44; 46].

## Библиографический список

1. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications

Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano [et al.] // European Journal of Echocardiography. 2011. Vol. 12. P. 167–205.

2. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects / M. Alam, J. Wardell, E. Andersson [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1999. Vol. 12. P. 618–628.

3. Simonson J.S., Schiller N.B. Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1989. Vol. 2. P. 25–35.

4. Алёхин М.Н. Тканевой допплер в клинической эхографии. М., 2006.

5. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого допплера. Лекция 1: Тканевой допплер: принципы метода и его особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. № 3. С. 115–125.

6. Хадзегова А.Б., Копелева М.В., Ющук Е.Н.. Современные возможности тканевой допплерографии и области ее применения // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010. № 4 (54). С. 251–261.

7. Олейников В.Э., Галимская В.А., Донченко И.А. Оценка деформационных характеристик миокарда у здоровых лиц различных возрастных групп эхокардиографическим методом X-Strain // Кардиология. 2012. № 2. № 65–69.

8. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function / C. Pan, R. Hoffman, H. Kuhl [et al.] // Eur.J. Echocardiography. 2001. Vol. 2. P. 197–202.

9. Афанасьева Е., Грушевская Е. Методика оценки систоло-диастолической деформации миокарда // Новая медицина тысячелетия. Киев, 2007. С. 2–3.

10. Ткаченко С. Б., Берестень Н.Ф. Тканевое допплеровское исследование миокарда. М: Реальное время, 2006.

11. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography — Basic Concepts and Clinical Applicability / M. Dandel, H. Lehmkuhl, C. Knosalla [et al.] // Current Cardiology Review. 2009. Vol. 5. P. 133–148.

12. Lundback S. Cardiac pumping and function of the ventricular septum // Acta Physiol. Scand. Suppl. 1986. Vol. 550. P. 1–101.

13. Stoylen A. Strain rate imaging: Cardiac deformation imaging by ultrasound echocardiography: Tissue Doppler and Speckle tracking. URL: //http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/index.html#PSS.

14. Hoffman E.A., Ritman E.L. Invariant total heart volume in the intact thorax // Am.J. Physiol. 1985. Vol. 249. P. 883–890.

15. Райдинг Э. Эхокардиография / пер. с англ. (Д. Струтынский). М: МЕДпресс-информ, 2010.

16. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: Эхокардиография. М: ВИДАР-М, 2008.

17. Abraham T.P., Dimaano V.L., Liang H.Y. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 2597–2609.

18. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function / U.M. Wilkenshoff, A. Sovany, L. Wigstrom [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1998. Vol. 11 (7). P. 683–692.

19. Pasquet A., Armstrong G. Use of segmental tissue Doppler velocityto quantitate exersize echocardiography. 1999. Vol. 12 (11). P. 901–912.

20. Katz W.E., Gulati V.K., Mahler C.M., Gorcsan J. Quantitative evaluation of the segmental left ventricular response to dobutamine stress by tissue Doppler echocardiography // Am.J. Cardiol. 1997. Vol. 79. P. 1036–1042.

21. Heimdal A., Stoylen A., Torp H., Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1998. Vol. 11 (11). P. 1013–1019.

22. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle / A. Stoylen, A. Heimdal, K. Bjornstad [et al.] // Echocardiography. 1999. Vol. 16 (4). P. 321–329.

23. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of coronary artery disease / A. Stoylen, A. Heimdal, K. Bjornstad [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2000. Vol. 13 (12). P. 1053–1064.

24. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects / M. Kowalski, T. Kukulski, F. Jamal [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2001. Vol. 27. P. 1087–1097.

25. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway / H. Dalen, A. Thorstensen, S. A. Aase [et al.] // Eur.J. Echocardiogr. 2010. Vol. 11 (2). P. 176–183.

26. Marwick T.H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? // J.Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47 (7). P. 1313–1327.

27. Yu C.M., Sanderson J.E., Marwick T.H., Oh J.K. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases // J.Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 15? № 49 (19). P. 1903–1914.

28. Saghir M., Areces M., Makan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete»s heart) // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2007. Vol. 20 (2). P. 151.

29. Left atrial myocardial function in either physiologic or pathologic left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study / A. D»Andrea, G. De Corato, R. Scarafile [et al.] // Br.J. Sports. Med. 2008. Vol. 42 (8). P. 696–702.

30. Strain rate and tissue tracking imaging in quantification of left ventricular systolic function in endurance and strength athletes / S. H. Poulsen, S. Hjortshoj, E. Korup [et al.] // Scand. J.Med. Sci. Sports. 2007. Vol. 17 (2). P. 148–155.

31. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in profesional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy / V. Richand, S. Lafitte, P. Reant [et al.] // Am.J. Cardiol. 2007. Vol. 100 (1). P. 128.

32. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia / J.U. Voigt, B. Exner, K. Schmiedehausen [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 107 (16). P. 2120–2126.

33. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study / C.F. Madler, N. Payne, U. Wilkenshoff, A. Cohen [et al.] // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24. P. 1584–1594.

34. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium / G. Derumeaux, M. Ovize, J. Loufoua [et al.] // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 1390–1395.

35. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction / Y.H. Park, S. J. Kang, J.K. Song [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2008. Vol. 21 (3). P. 262.

36. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiography validation / C.B. Ingul, A. Stoylen, S. A. Slordahl [et al.] // J.Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. (15). P. 1651.

37. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function / R. Hoffmann, E. Altiok, B. Nowak [et al.] // J.Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 443–449.

38. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial contraction and relaxation abnormalities, irrespective of cardiac hypertrophy, in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy / S. F. Nagueh, H.A. Kopelen, D.S. Lim [et al.] // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 1346–1350.

39. Yuda S., Short L., Leano R., Marwick T.H. Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain // Clin. Sci. 2002. Vol. 130. P. 283–293.

40. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension / P. Palka, A. Lange, A.D. Fleming [et al.] // J.Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30. P. 760–768.

41. Koyama J., Ray-Sequin P. A., Davidoff R., Falk R.H. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis // Am.J. Cardiol. 2002. Vol. 89. P. 1067–1071.

42. Koyama J., Ray-Sequin P. A., Falk R.H. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with

AL (primary) cardiac amyloidosis // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 2446–2452.

43. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study / N.H. Andersen, S. H. Poulsen, H. Eiskjaer [et al.] // Clin. Sci. 2003. Vol. 105 (1). P. 59–66.

44. Алёхин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Клиническое значение показателей деформации и вращения миокарда (лекция 3) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012. № 1. С. 95–115.

45. Hoit B.D. Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease Circ. Cardiovasc. Imaging. 2011. Vol. 4. P. 179–190.

46. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function / G.R. Sutherland, G. Di Salvo, P. Claus [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2004. Vol. 17. P. 788–802.

## Translit

1. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano [et al.] // European Journal of Echocardiography. 2011. Vol. 12. P. 167–205.

2. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects / M. Alam, J. Wardell, E. Andersson [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1999. Vol. 12. P. 618–628.

3. Simonson J.S., Schiller N.B. Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1989. Vol. 2. P. 25–35.

4. Aljohin M.N. Tkanevoj doppler v klinicheskoj jehografii. M., 2006.

5. Alehin M.N. Vozmozhnosti prakticheskogo ispol»zovanija tkanevogo dopplera. Lekcija 1: Tkanevoj doppler: principy metoda i ego osobennosti. Osnovnye rezhimy, metodika registracii i analiza // Ul»trazvukovaja i funkcional»naja diagnostika. 2002. № 3. S. 115–125.

6. Hadzegova A.B., Kopeleva M.V., Jushhuk E.N.. Sovremennye vozmozhnosti tkanevoj dopplerografii i oblasti ee primenenija // Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej. 2010. № 4 (54). S. 251–261.

7. Olejnikov V.Je., Galimskaja V.A., Donchenko I.A. Ocenka deformacionnyh harakteristik miokarda u zdorovyh lic razlichnyh vozrastnyh grupp jehokardiograficheskim metodom X-Strain // Kardiologija. 2012. № 2. № 65–69.

8. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function / C. Pan, R. Hoffman, H. Kuhl [et al.] // Eur. J. Echocardiography. 2001. Vol. 2. P. 197–202.

9. Afanas»eva E., Grushevskaja E. Metodika ocenki sistolo-diastolicheskoj deformacii miokarda // Novaja medicina tysjacheletija. Kiev, 2007. S. 2–3.

10. Tkachenko S. B., Beresten» N.F. Tkanevoe dopplerovskoe issledovanie miokarda. M: Real»noe vremja, 2006.

11. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography — Basic Concepts and Clinical Applicability / M. Dandel, H. Lehmkuhl, C. Knosalla [et al.] // Current Cardiology Review. 2009. Vol. 5. P. 133–148.

12. Lundback S. Cardiac pumping and function of the ventricular septum // Acta Physiol. Scand. Suppl. 1986. Vol. 550. P. 1–101.

13. Stoylen A. Strain rate imaging: Cardiac deformation imaging by ultrasound echocardiography: Tissue Doppler and Speckle tracking. URL: //http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/index.html#PSS.

14. Hoffman E.A., Ritman E.L. Invariant total heart volume in the intact thorax // Am. J. Physiol. 1985. Vol. 249. P. 883–890.

15. Rajding Je. Jehokardiografija / per. s angl. (D. Strutynskij). M: MEDpress-inform, 2010.

16. Rybakova M.K., Alehin M.N., Mit»kov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul»trazvukovoj diagnostike: Jehokardiografija. M: VIDAR-M, 2008.

17. Abraham T.P., Dimaano V.L., Liang H.Y. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 2597–2609.

18. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function / U.M. Wilkenshoff, A. Sovany, L. Wigstrom [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1998. Vol. 11 (7). P. 683–692.

19. Pasquet A., Armstrong G. Use of segmental tissue Doppler velocityto quantitate exersize echocardiography. 1999. Vol. 12 (11). P. 901–912.

20. Katz W.E., Gulati V.K., Mahler C.M., Gorcsan J. Quantitative evaluation of the segmental left ventricular response to dobutamine stress by tissue Doppler echocardiography // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 79. P. 1036–1042.

21. Heimdal A., Stoylen A., Torp H., Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound // J.Am. Soc. Echocardiogr. 1998. Vol. 11 (11). P. 1013–1019.

22. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle / A. Stoylen, A. Heimdal, K. Bjornstad [et al.] // Echocardiography. 1999. Vol. 16 (4). P. 321–329.

23. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of coronary artery disease / A. Stoylen, A. Heimdal, K. Bjornstad [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2000. Vol. 13 (12). P. 1053–1064.

24. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects / M. Kowalski, T. Kukulski, F. Jamal [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2001. Vol. 27. P. 1087–1097.

25. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway / H. Dalen, A. Thorstensen, S. A. Aase [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. 2010. Vol. 11 (2). P. 176–183.

26. Marwick T.H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? // J.Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47 (7). P. 1313–1327.

27. Yu C.M., Sanderson J.E., Marwick T.H., Oh J.K. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases // J.Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 15? № 49 (19). P. 1903–1914.

28. Saghir M., Areces M., Makan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete»s heart) // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2007. Vol. 20 (2). P. 151.

29. Left atrial myocardial function in either physiologic or pathologic left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study / A. D»Andrea, G. De Corato, R. Scarafile [et al.] // Br. J. Sports. Med. 2008. Vol. 42 (8). P. 696–702.

30. Strain rate and tissue tracking imaging in quantification of left ventricular systolic function in endurance and strength athletes / S. H. Poulsen, S. Hjortshoj, E. Korup [et al.] // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2007. Vol. 17 (2). P. 148–155.

31. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in profesional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy / V. Richand, S. Lafitte, P. Reant [et al.] // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 100 (1). P. 128.

32. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia / J.U. Voigt, B. Exner, K. Schmiedehausen [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 107 (16). P. 2120–2126.

33. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study / C.F. Madler, N. Payne, U. Wilkenshoff, A. Cohen [et al.] // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24. P. 1584–1594.

34. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium / G. Derumeaux, M. Ovize, J. Loufoua [et al.] // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 1390–1395.

35. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction / Y.H. Park, S. J. Kang, J.K. Song [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2008. Vol. 21 (3). P. 262.

36. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiography validation / C.B. Ingul, A. Stoylen, S.A. Slordahl [et al.] // J.Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. (15). P. 1651.

37. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function / R. Hoffmann, E. Altiok, B. Nowak [et al.] // J.Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 443–449.

38. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial contraction and relaxation abnormalities, irrespective of cardiac hypertrophy, in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy / S. F. Nagueh, H.A. Kopelen, D.S. Lim [et al.] // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 1346–1350.

39. Yuda S., Short L., Leano R., Marwick T.H. Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain // Clin. Sci. 2002. Vol. 130. P. 283–293.

40. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension / P. Palka, A. Lange, A.D. Fleming [et al.] // J.Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30. P. 760–768.

41. Koyama J., Ray-Sequin P. A., Davidoff R., Falk R.H. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis // Am.J. Cardiol. 2002. Vol. 89. P. 1067–1071.

42. Koyama J., Ray-Sequin P. A., Falk R.H. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 2446–2452.

43. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study / N.H. Andersen, S. H. Poulsen, H. Eiskjaer [et al.] // Clin. Sci. 2003. Vol. 105 (1). P. 59–66.

44. Aljohin M.N. Ul»trazvukovye metodiki ocenki deformacii miokarda i ih klinicheskoe znachenie. Klinicheskoe znachenie pokazatelej deformacii i vrashhenija miokarda (lekcija 3) // Ul»trazvukovaja i funkcional»naja diagnostika. 2012. № 1. S. 95–115.

45. Hoit B.D. Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease Circ. Cardiovasc. Imaging. 2011. Vol. 4. P. 179–190.

46. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function / G.R. Sutherland, G. Di Salvo, P. Claus [et al.] // J.Am. Soc. Echocardiogr. 2004. Vol. 17. P. 788–802.

УДК:616.33–002.44–08:615.846.19 (04) Оригинальная статья

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

***И.В. Маев*** *— ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, первый проректор, проректор по учебной работе, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинский наук;* ***А.А. Самсонов*** *— ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, профессор, доктор медицинский наук;* ***Р.А. Айвазова*** *— ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, ассистент, кандидат медицинских наук;* ***С. И. Рапопорт*** *— ГБОУ ВПО Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заведующий лабораторией «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней», заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинский наук;* ***В.Б. Гречушников*** *— Центральная клиническая больница ОАО «РЖД» № 6, заведующий эндоскопическим отделением, врач высшей категории, кандидат медицинских наук;* ***Б.В. Афонин*** *— Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем РАН, ведущий научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***Л.В. Сакович*** *— ООО TSD ISOTOPES Ltd, генеральный директор.*

# RESPIRATORY TESTS IN THE DIAGNOSTCS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

***I.V. Mayev*** *— Moscow State Medico-stomatological University n.a. A.I. Evdokimov, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.A. Samsonov*** *— Moscow State Medico-stomatological University n.a. A.I. Evdokimov, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***R.A. Ayvazova*** *— Moscow State Medico-stomatological University n.a. A.I. Evdokimov, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of Medical Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science* ***S. I. Rapoport*** *— First Moscow State Sechenov University, Head of Laboratory «Chronomedicine and New Technologies in Treatment of Internal Diseases», Professor, Doctor of Medical Science;* ***V.B. Grechushnikov*** *— Moscow Central Hospital № 6, Head of Endoscopic Department, Candidate of Medical Science;* ***B.V. Afonin*** *— State Scientific Center of Medico-biological Problems, Chief Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***L.V. Sakovich*** *— Director of «TSD ISOTOPES Ltd».*

Дата поступления — 12.01.2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Маев И.В., Самсонов А.А., Айвазова Р.А., Рапопорт С. И., Гречушников В.Б., Афонин Б.В., Сакович Л.В.*** **Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 57–64.**

*Цель:* сравнительная оценка информативности различных методик уреазного дыхательного теста в диагностике *H.pylori. Материал и методы.* Исследование наличия *H.pylori* в желудке было проведено дыхательными тестами у 106 больных с различными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Все исследования проводились амбулаторно, не зависимыми друг от друга врачами. После выполнения дыхательных тестов всем обследованным была проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой и последующим определением в биоптатах *H.pylori* гистологическим методом. Проводились $^{13}$C- и $^{14}$C- уреазные дыхательные тесты. Полученные результаты сравнивали с аммиачными уреазными дыхательными тестами ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики» (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург) и газоанализатором «Helico-Sense» (НТП «ТКА», Россия, Санкт-Петербург). *Результаты.* Проведенные исследования показали, что уреазные дыхательные тесты, использующиеся для диагностики *H.pylori,* методически просты в исполнении, не вызывают негативного отношения у пациентов, позволяют получить ответ в течение одного часа. *Заключение.* Результаты сравнительных исследований показали, что аммиачные уреазные дыхательные тесты определения *H.pylori* в желудке в модификации Хелик-тест (индикаторные трубки), «Хелиак-аппарат» (НПА) «Helico-Sense» (НТП «ТКА») обладают меньшей чувствительностью, чем $^{13}$C-уреазный дыхательный тест, и могут использоваться для первичной диагностики, результаты которой требуют проведения дополнительных методов диагностики. Низкая специфичность этих методик и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают использование их для контроля эффективности эрадикации *H.pylori* или проведения диспансеризации населения.

**Ключевые слова**: *Helicobacter pylori,* $^{13}$C-уреазный дыхательный тест ($^{13}$C-УДТ), $^{14}$C-уреазный дыхательный тест ($^{14}$C-УДТ).

***Mayev I.V. Samsonov A.A. Ayvazova R.A. Rapoport S. I. Grechushnikov V.B., Afonin B.V., Sakovich L.V.* Respiratory tests in diagnostics of Helicobacter pylori infection // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 57–64.**

*The Research Objective:* Comparative assessment of informational content of various techniques, respiratory tests for Helicobacteriosis detection. *Methods et methods:* Research of existence of H.pylori in stomach has been conducted by respiratory tests in 106 patients with various diseases of stomach and duodenum. All researches have been conducted on an outpatient basis. Esophagogastroduodenoscopy with mucous biopsy and determination of *H.pylori* in biopsy materials have been followed by respiratory tests. Respiratory tests $^{13}$C UBT and $^{14}$C UBT have been carried out. The comparative analysis of respiratory tests for Helicobacteriosis detection has been performed**.** *Results:* The conducted researches have showed that, the respiratory tests are favourable for H.pylori diagnostics. They are methodically simple and short-term. *Conclusion:* Results of comparative researches showed that ammoniac respiratory tests for Helicobacteriosis detection in stomach possess lesser sensitivity than the 13C UBT — respiratory test and may be used for the primary diagnostics which results demand carrying out additional methods of diagnostics. Low specificity of these techniques and inauthentic results do not control the efficiency of eradication of H.pylori and do not present any value in medical examination of the population.

**Key words:** *Helicobacter pylori,* $^{13}$C- respiratory test ($^{13}$C-UBT), the $^{14}$C- respiratory test ($^{14}$C- UBT).

**Введение.** Австралийским ученым B.J. Marhall и J.R. Warren принадлежит величайшее открытие XX в., доказывающее роль в природе заболеваний желудочно-кишечного тракта одного из самых загадочных в мире микроорганизмов *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [1]. Был открыт новый род бактерий, значение которого в патологии человека и животных мы не можем полностью оценить до сих пор. То, что *H.pylori* относится к числу патогенных бактерий в настоящее время не вызывает сомнения [2]. Оказалось, что бактерия *H.pylori* является основной причиной развития хронического гастрита, язвенной болезни, а также мальтомы и аденокарциномы желудка. По оценкам различных авторов, во всем мире инфицированность этим микроорганизмом достигает более 60% [3]. Анализ данных 1994 и 2004 гг. показал, что количество случаев диагностированного рака желудка возросло в 4 раза. Эта патология заняла третье место среди опухолевых заболеваний, и *H.pylori* отводится не последняя роль в причинах ее возникновения [4]. Многочисленные исследования доказывают достаточно широкий диапазон внежелудочной патологии, связанной с *H.pylori* [5]. В настоящее время возросло количество работ, указывающих на участие *H.pylori* в заболеваниях, не относящихся к пищеварительной системе, хотя на этот счет имеется и противоположное мнение [6]. При этом патологические поражения, связанные с *H.pylori*, могут носить как органный, так и системный характер. Роль, отведенная *H.pylori* в патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, порождает каскад вопросов, среди которых в настоящее время приоритетным является вопрос о достоверном и чувствительном способе ее выявления на этапе первичной диагностики.

Общепринятый подход борьбы с *H.pylori*-инфекцией при лечении патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта заключается в эрадикации. С этой целью назначается комплекс специальных антибактериальных препаратов, контроль эффективности которых при эрадикации *H.pylori* также требует наличия в арсенале точных и, главное, специфичных методов его определения. Наличие доступных диагностических средств достоверного выявления *H.pylori*-инфекции в желудке может позволить не только выявлять и контролировать инфицированных, но и избежать необоснованного назначения химиотерапевтических препаратов, а также адекватно проводить оценку эрадикации.

**Ответственный автор** — Гречушников Виктор Борисович
Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 4, кор. 5, кв. 282.
Тел.: 89261256244
E-mail: viktor_33307@mail.ru

Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов 2005 г. и рекомендациям IV конференции Европейской группы по изучению *H.pylori* 2010 г. для определения инфицированности *H.pylori* следует использовать пероральный дыхательный тест с мочевиной — уреазный дыхательный тест (УДТ), как наиболее специфичный метод, а при его недоступности проводят определение антигена *H.pylori* в фекалиях (stool-тест) [7]. В настоящее время разработано большое количество методов, позволяющих выявлять инфицированных *H.pylori,* однако ни один из методов не обладает 100%-ной чувствительностью и специфичностью [8].

Первоначально наличие *H.pylori* в желудке выявлялось гистологическим методом со специальным для этого микроорганизма окрашиванием биоптаптов слизистой [9]. Гистологический метод до настоящего времени является «золотым стандартом» определения *H.pylori*, однако использование его сопряжено с проведением эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), взятием биоптатов слизистой и фиксацией прокрашиванием и микроскопией на наличие *H.pylori*, что методически сложно и требует привлечения нескольких квалифицированных специалистов. При проведении УДТ с мочевиной химизм процессов, происходящих в желудке пациента, связан с наличием у *H.pylori*-бактерии фермента уреазы, обеспечивающего высокую скорость реакции гидролиза мочевины в желудочном соке. После приема препарата, содержащего мочевину, она при наличии в желудке *H.pylori* гидролизуется уреазой с образованием бикарбоната и аммиака. В результате под действием бактериальной уреазы из мочевины образуются бикарбонат ($HCO_3$), вода и аммиак. Аммиак смещает кислотно-щелочное равновесие окружающей среды в щелочную сторону, что позволяет бактерии *H.pylori* существовать в агрессивной среде желудочного сока. Бикарбонат в кислой среде желудка распадается на воду и углекислый газ, который беспрепятственно через слизистую желудка переходит в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом.

Образование двуокиси углерода и аммиака в результате расщепления мочевины, связанное с высокой уреазной активностью *H.pylori*, лежит в основе методов дыхательной диагностики, и в частности в основе $^{13}$C- и $^{14}$C-уреазного дыхательного теста и его альтернативы — аммиачного $NH_3$-уреазного дыхательного теста ($NH_3$-УДТ). При использовании УДТ с $^{14}$C-мочевиной, в которой атом $^{12}$C-углерода замещен $^{14}$C-изотопом, в выдыхаемом воздухе, при наличии в желудке *H.pylori*, появятся молекулы $^{14}$C-углекислого газа, увеличение которых может быть определено радиометрическим анализом. По увеличению содер-

жания меченого $^{14}C$-углекислого газа в пробах воздуха, отобранных после приема мочевины, устанавливают инфицированность пациентов *H.pylori*. Для проведения $^{14}C$-УДТ в Северной Америке и Африке применяется препарат $^{14}C$-Уреакапс, использующийся в отдельных случаях в РФ [10]. В Северной Америке использование микрокапсул для упаковки мочевины, меченной радиоактивным изотопом, позволило свести к минимуму трудности, связанные с хранением, утилизацией и безопасностью данного изотопа. В США продажа микрокапсул с мочевиной, меченой $^{14}C$-углеродом, разрешена FDA наравне с обычными лекарственными препаратами через аптечную сеть, что отражает полную безопасность данного изотопа для обследуемых и окружающей среды [11]. В странах Европы при проведении уреазного дыхательного теста используются диагностическое лекарственное средство $^{13}C$-мочевина, содержащая $^{13}C$-стабильный изотоп углерода, работа с которым не требует соблюдения норм радиационной безопасности.

Диагностическое лекарственное средство (ДЛС) $^{13}C$-мочевина представляет собой порошок, действующим фармакологическим веществом которого является $^{13}C$-диамид угольной кислоты ($^{13}CH_4N_2O$) с содержанием замещенного стабильного изотопа $^{13}C$-углерода до 99%. Международное непатентованное название — $^{13}C$-мочевина (код V04CX согласно анатомо-терапевтической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения). При наличии в желудке пилорического хеликобактера после приема ДЛС содержащаяся в препарате $^{13}C$-мочевина гидролизуется уреазой *H.pylori* до $^{13}CO_2$ и аммиака. Образующаяся двуокись углерода, содержащая $^{13}C$-изотоп, всасывается в кровь, с которой переносится в легкие и оказывается в выдыхаемом воздухе. Измерение соотношения $^{13}CO_2/^{12}CO_2$ в пробах выдыхаемого воздуха, отобранных после приема мочевины, проводят в газовых анализаторах. Увеличение содержания $^{13}CO_2$ в пробах выдыхаемого воздуха указывает на инфицированность пациентов *H.pylori*.

Альтернативой $^{13}C$-УДТ и $^{14}C$-УДТ являются аммиачные уреазные дыхательные тесты, в которых в качестве метки, характеризующей уреазную активность *H.pylori* в желудке, используется второй метаболит гидролиза мочевины — аммиак ($NH_3$). Привлекательность этого метода связана с тем, что для тестирования *H.pylori* используется дешевая мочевина обычного изотопного состава. ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики» (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург) производится Хелик-тест, в основе которого лежит кинетическая оценка концентрации аммиака воздуха в полости рта после приема пациентом значительной порции мочевины (500 мг) обычного изотопного состава. Содержание аммиака в выдыхаемом воздухе при проведении такой модификации уреазного теста можно также измерить с помощью прибора «Хелик-аппарат» [12] или газоанализатора «Helico-Sense» (НТП «ТКА», Россия, Санкт-Петербург) [13]. В настоящее время непрерывно ведется поиск методов регистрации малых концентраций аммиака. Успехи в этом направлении уже есть, в частности разработаны так называемые «сенсорные» газоанализаторы, в которых чувствительными элементами служат сенсоры [14]. Перечисленные модификации уреазного дыхательного теста используются для выявления *H.pylori* в России и на Украине, однако исследование их информативности и объективная оценка методических особенностей не проводились.

*Цель:* сравнительная оценка неинвазивных методов выявления в желудке микроорганизма *H. pylori* для формирования объективной оценки информативности и методических особенностей выполнения использующихся в настоящее время в диагностике *H.pylori* основных дыхательных тестов: $^{13}C$-уреазного дыхательного теста, $^{14}C$-уреазного дыхательного теста и дыхательных $NH_3$-методик Хелик-теста в трех модификациях (с индикаторными трубками, приборами «Хелик-аппарат» и «Helico-Sense»).

**Материал и методы.** Исследование наличия *H.pylori* в желудке было проведено дыхательными тестами у 106 больных с различными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Все исследования проводились амбулаторно, не зависимыми друг от друга врачами. Средний возраст больных составлял 48,23±4,1 года. Мужчин 47 (44,3%), женщин 59 (55,6%). После выполнения дыхательного теста всем обследованным была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией слизистой и последующим определением в биоптатах *H.pylori* гистологическим методом.

С использованием Хелик-теста (индикаторные трубки) тестирование *H.pylori* было проведено у 50 амбулаторных больных с одновременным определением *H.pylori* гистологическим методом. Определение аммиака проводили дважды: до и после приема 500 мг мочевины. Измерение концентрации аммиака выполняли с помощью индикаторной трубки, заполненной селективным хемосорбентом, через которую с помощью электроотсоса из полости рта прокачивается 2 л воздуха. Длина окрашенного столбика в трубке в 1 мм соответствует концентрации 0,3 мг/м$^3$ аммиака. Увеличение концентрации аммиака после приема мочевины более чем на 0,6 мг/м$^3$ считалось положительным результатом.

У 30 обследованных проведены сравнительные исследования с одновременным определением *H.pylori* гистологическим методом и $^{13}C$-УДТ. $^{13}C$-УДТ проводили, как и во всех других сериях исследований, с использованием тест-набора для определения *H.pylori* «Карбомид-тест» ООО «TSD ISOTOPES Ltd» (РФ). Набор включает навески в пластиковой упаковке на одно исследование, содержащие 75 мг $^{13}C$-мочевины с адъювантами, улучшающими чувствительность методики и вкус тест-раствора, а также пробирки для отбора проб воздуха. Для получения тест-раствора навеска разводилась в 50 мл кипяченой воды. Отбор проб воздуха проводили до и через 15 и 30 минут после перорального приема тест-раствора. Детекция $^{13}CO_2$ в пробах воздуха выполнялась на газовом анализаторе IRIS doc (Германия).

У 16 обследованных проведены сравнительные исследования определения H.pylori с использованием $^{13}C$-УДТ и $NH_3$-УДТ с последующим гистологическим методом определения микроорганизма. Измерение концентрации аммиака выполняли с помощью газоанализатора «Helico-Sense» («НТП «ТКА», Санкт-Петербург).

У 10 обследованных были проведены сравнительные исследования по одновременному определению *H.pylori* тремя дыхательными тестами: аммиачным уреазным тестом с использованием прибора «Хелик-аппарат» (АМА, Санкт-Петербург) и двумя изотопными уреазными тестами — $^{13}C$-УДТ и $^{14}C$-УДТ. Для проведения $^{14}C$-УДТ использовали препарат $^{14}C$-Уреакапс. При проведении $^{14}C$-УДТ пробы выды-

хаемого воздуха собирали до и после перорального приема препарата, растворенного в 50 мл воды. Радиоизотопный анализ, полученных проб проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике.

Результаты, полученные при проведении дыхательных тестов, сопоставлялись между собой и с результатами гистологических и цитологических методов обнаружения *H.pylori* и заключениями эзофагогастродуоденоскопии. Анализ информативности методов проводился по таким критериям, как чувствительность, специфичность, диагностическая точность. Точность (процент совпадений) определялась как отношение суммы истинно положительных и отрицательных результатов ко всем вариантам. Чувствительность определялась как отношение истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложноотрицательных результатов. Этот параметр в наших исследованиях характеризовал процент выявления с помощью тестируемой методики инфицированных среди лиц, инфицированность которых была установлена при гистологическом методе определения. Специфичность определялась как отношение истинно отрицательных результатов к сумме ложноположительных и истинно отрицательных результатов. Этот показатель характеризовал процент выявления неинфицированных лиц среди контингента, определяемого при гистологическом исследовании как «неинфицированные».

**Результаты.** Оценку методики Хелик-теста (индикаторные трубки) и методики $^{13}$С-УДТ проводили относительно гистологического метода определения *H.pylori* в биоптате слизистой желудка. Гистологическое исследование *H.pylori* в биопсийном материале слизистой желудка, полученном при ЭГДС, и Хелик-тест были проведены одновременно у 50 пациентов. Наличие *H.pylori* при гистологическом исследовании выявлено у 43 человек из 50 обследованных (табл. 1). У 7 пациентов получены отрицательные результаты. При использовании у этих же пациентов методики Хелик-теста (индикаторные трубки) после приема мочевины у 37 из 50 пациентов был выявлен положительный результат: длина окрашенного столбика в трубке соответствовала увеличению концентрации аммиака более чем на 0,6 мг/м$^3$, что указывало на наличие в желудке *H.pylori*-инфекции. Из 37 положительных результатов Хелик-теста совпадение с положительными результатами гистологических исследований отмечено у 29 человек — количество, отражающее истинно положительные результаты относительно показателей гистологического метода. У 8 человек совпадения не выявлено: Хелик-тест дал положительный результат, гистологическое исследование отрицательный, т.е. ложноположительный результат по Хелик-тесту. Из 13 пациентов с отрицательными значениями Хелик-теста у 5 отмечалось совпадение с отрицательными результатами гистологических исследований — истинно отрицательные результаты. У 8 совпадений не выявлено: Хелик-тест дал отрицательный результат, гистологическое исследование положительный, т.е. ложноотрицательный результат по Хелик-тесту.

Аналогичные сравнительные исследования относительно гистологического метода были проведены для методики $^{13}$С-УДТ. Сопоставление проведено по результатам одновременных исследований группы 56 пациентов (табл. 2).

Анализ чувствительности, специфичности и точности при выявлении инфицированных *H.pylori* этими двумя методами относительно гистологического метода представлен в табл. 3. При определении инфицированных *H.pylori* методикой Хелик-теста по отношению с результатами гистологических исследований совпадение результатов (точность) отмечалось в 68% случаев, а для методики $^{13}$С-УДТ в 84%. Чувствительность методики $^{13}$С-УДТ определялась на уровне 84%, а Хелик-теста — на уровне 78%. При использовании диагностики *H.pylori* по аммиаку методикой Хелик-теста у 22 человек из 100 инфицированных *H.pylori* может быть не обнаружена, а при использовании $^{13}$С-УДТ вероятность отрицательных результатов снижалась до 16%.

Специфичность методики Хелик-теста такова, что в 62% случаев будут определяться ложноположительные результаты у неинфицированных пациентов, т.е. по этим результатам эрадикация *H.pylori* с приемом антимикробных препаратов будет проводиться больше, чем у 50% неинфицированных пациентов. Говорить об использовании этой методики для подтверждения эффективности эрадикации не приходится: для каждого второго она будет определяться как неэффективная.

Полученные результаты показали, что Хелик-тест (индикаторные трубки) — методика определения наличия *H.pylori* по содержанию аммиака в полости рта — может использоваться для первичной диагностики, результаты которой требуют проведения дополнительных (либо других) методов диагностики. При низкой специфичности этой методики совершенно недопустимо использование ее для подтверждения эффективности эрадикации *H.pylori*. Сделанные нами выводы о диагностической возможности дыхательного аммиачного теста подтверждают исследования других авторов, выявивших высокую частоту ложноположительных результатов диагностики *H.pylori* инфекции [15]. К этому следует добавить, что при проведении $NH_3$-УДТ используется относительно высокая доза мочевины (500 мг), что превышает больше чем в 5 раз количество мочевины при проведении $^{13}$С- и $^{14}$С- дыхательных тестов. Прием такого количества мочевины безвреден для здорового человека, но требует ограничения применительно к больным с сопутствующими заболеваниями (заболевания печени, легких, сердечнососудистые и другие патологии).

Специфичность методики $^{13}$С-УДТ была значительно выше: вероятность получения ложноположительные результатов здесь на уровне 17%. Обратное сопоставление гистологического метода относительно методики $^{13}$С-УДТ дало относительно близкие результаты, по которым видно, что, несмотря на то что специфичность гистологического метода несколько выше (86%), чувствительность и точность ниже, чем у методики $^{13}$С-УДТ и составляют 80 и 79% соответственно. В сочетании с относительно высокой чувствительностью и точностью, характерными для методики $^{13}$С-УДТ, она наравне с гистологическим методом может использоваться как для первичной диагностики, так и для контроля эффективности эрадикации микроорганизма. Следует отметить, что преимущество методики $^{13}$С-УДТ по сравнению с гистологическим методом состояло в том, что ее выполнение не требовало проведения эндоскопических исследований, взятия биоптата слизистой его окрашивания и микроскопии. Дыхательный тест легко переносился пациентами, и его проведение не требовало специализированной подготовки высококвалифицированного персонала, а результаты могли быть представлены в течение одного часа.

*Таблица 1*

**Результаты сравнительных исследований диагностической значимости методики Хелик-теста (индикаторные трубки) относительно результатов гистологического метода определения *H.pylori***

| Показатели / Результаты | Методы исследования | |
|---|---|---|
| | Гистологический метод | Хелик-тест |
| Количество исследований | 50 | 50 |
| Положительные | 43 | 37 |
| Истинно положительные | 0 | 29 |
| Ложноположительные | 0 | 8 |
| Отрицательные | 7 | 13 |
| Истинно отрицательные | 0 | 5 |
| Ложноотрицательные | 0 | 8 |

*Таблица 2*

**Результаты сравнительных исследований диагностической значимости методики $^{13}$С-УДТ относительно результатов гистологического метода определения *H.pylori***

| Показатели / Результаты | Методы исследования | |
|---|---|---|
| | Гистологический метод | $^{13}$С-УДТ |
| Количество исследований | 56 | 56 |
| Положительные | 36 | 35 |
| Истинно положительные | 0 | 32 |
| Ложноположительные | 0 | 3 |
| Отрицательные | 20 | 21 |
| Истинно отрицательные | 0 | 15 |
| Ложноотрицательные | 0 | 6 |

*Таблица 3*

**Сравнительная характеристика методик Хелик-тест и $^{13}$С-УДТ относительно показателей гистологического метода при первичном выявлении инфицированных *H.pylori, %***

| Методики / Показатели | Характеристики методов исследования | | |
|---|---|---|---|
| | Чувствительность | Специфичность | **Точность** |
| Хелик-тест | 78 | 38 | 68 |
| $^{13}$С-УДТ | 84 | 83 | 84 |

Поскольку принцип проведения всех дыхательных тестов одинаковый, нами проведено сравнительное исследование их диагностических характеристик (точности, специфичности и чувствительности) и рассмотрены особенности методики их выполнения. С этой целью у 16 пациентов проведен сравнительный анализ показателей $^{13}$С-УДТ с показателями аммиачного дыхательного теста $NH_3$-УДТ с проведением детекции на газоанализаторе «Helico-Sense» (НТП «ТКА», Санкт-Петербург). Анализ чувствительности, специфичности и точности при выявлении инфицированных *H.pylori* в этой серии исследований также проведен относительно гистологических результатов выявления микроорганизма. При определении инфицированных *H.pylori* на газоанализаторе «Helico-Sense» совпадение результатов (точность) по отношению к результатам гистологических исследований отмечалось в 63% случаев, а для методики $^{13}$С-УДТ в 81%. Чувствительность методики $NH_3$-УДТ определялась на уровне 54%, а для методики $^{13}$С-УДТ — 81%. При такой чувствительности метода «Helico-Sense» из 100 инфицированных *H.pylori* может быть не обнаружена у половины обследованных.

Учитывая высокую специфичность, точность и чувствительность $^{13}$С-УДТ, его результаты были сопоставлены в ходе исследований, полученных при определении *H.pylori* у 10 пациентов двумя другими дыхательными методиками: $^{14}$С-УДТ с мочевиной, содержащей в своей молекуле $^{14}$С-нестабильный изотоп углерода; $NH_3$-УДТ с обычной мочевиной и детекцией аммиака на приборе «Хелик-тест» ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики» (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург).

Основной проблемой использования $^{14}$С-УДТ в отличие от методик $^{13}$С-УДТ и $NH_3$-УДТ являлась сложная организация работ по транспортировке, хранению, работе и утилизации радиоактивных препаратов. В России применении таких диагностических средств и работа с ними требует специального разрешения, специально оборудованных помещений и счетчиков радиоактивности и специальных программ обработки данных. Пациентами также отрицательно

воспринимался прием радиоактивных препаратов, несмотря на все заверения об их безопасности.

Результаты тестирования при сравнении трех методов дыхательной диагностики представлены в табл. 4. Итоги тестирования оценивались исходя из практики интерпретации результатов: хотя бы 2 теста должны дать одинаковый результат, который и принимается в качестве окончательного (ОР). Сопоставленные результаты исследования показали, что полностью соответствуют окончательному результату значения $^{13}$С-УДТ. Совпадение результатов, полученных при проведении $NH_3$-УДТ с аппаратом «Хеликтест», с результатами двух других тестов отмечалось только в 40% случаев, а для $^{13}$С-УДТ в 100% и $^{14}$С-УДТ в 40% случаев. Для того чтобы статистически оценить степень соответствия результатов всех тестов, был проведен корреляционный анализ. При балльной оценке тестирования (0;1), относящейся к порядковой шкале показателей, использовали непараметрический ранговый коэффициент Спирмена, который здесь был более предпочтителен по сравнению с общепринятыми коэффициентами корреляции Пирсона [16].

Как и следовало ожидать, корреляция показателей теста $^{13}$С-УДТ с ОР была максимально возможной с обеспечением надежной статистической значимости (табл. 5). Тест $^{14}$С-УДТ также связан с ОР достаточно высокой корреляцией. Коэффициент детерминации $R^2$ указывает на то, что взаимосвязь этих показателей обусловлена примерно 56% их вариабельности; уровень значимости нулевой гипотезы (0,003) свидетельствует о статистической достоверности этой связи при 99%-ном доверительном уровне. Совершенно иная картина наблюдается в отношении теста $NH_3$-УДТ АМА: низкая, статистически не значимая корреляция при коэффициенте детерминации всего около 7%.

По результатам корреляционного анализа для диагностики следует рекомендовать всего один тест — $^{13}$С-УДТ. Однако нельзя забывать, что итоговый показатель ОР несёт в себе немалую долю коррелированности с результатами всех тестов, поскольку условно оценивается именно по ним. Делать окончательные выводы в этом случае было бы не вполне корректно, поэтому следующая задача состояла в том, чтобы исследовать результаты тестов отдельно от ОР и на основе анализа всех этапов исследования предложить наиболее оптимальный алгоритм выявления *H.pylori.* С этой целью использовали процедуру факторного анализа, который проводился по методу главных компонент [17]. Теоретической основой факторного анализа является предположение, что изменчивость исследуемых показателей определяется неким набором неисследуемых, скрытых (латентных) факторов. Задача состояла в том, чтобы выявить наиболее значимые из этих скрытых факторов, которые принято называть главными. Логично предположить, что в нашем случае для результатов тестирования ведущим скрытым фактором является инфицированность *H.pylori*.

Первичные результаты факторного анализа представлены в табл. 6. Из них следует, что общая изменчивость трех тестов определяется тремя главными скрытыми факторами. Критерием для выделения оптимального числа факторов служат так называемые собственные значения, являющиеся дисперсиями главных факторов. Принято рассматривать только те факторы, дисперсии которых больше единицы [18]. Таковым в нашем случае является лишь один первый фактор, который, очевидно, и можно интерпретировать как инфицированность *H.pylori.*

Далее процедура факторного анализа предусматривает вычисление так называемых факторных нагрузок исследуемых показателей на выделенный первый главный фактор. Факторная нагрузка для $^{13}$С-УДТ будет равна 0,915, для $^{14}$С-УДТ — 0,896, а для $NH_3$-УДТ — 0,488. Величины факторных нагрузок фактически представляют собой коэффициенты корреляции результатов тестирования с выделенным главным фактором. Абсолютное значение нагрузки выше 0,7 признается за существенную связь, ниже 0,7 — за её отсутствие [19]. Результаты анализа показали, что лишь для тестов $^{13}$С-УДТ и $^{14}$С-УДТ можно признать весьма существенной и очень сходной по величине связь со скрытым фактором, который интерпретирован как наличие в желудке *H.pylori*.

На заключительном этапе исследования был проведен множественный регрессионный анализ, при котором поочередно результаты каждого из тестов принимались в качестве зависимой переменной (функции), а результаты двух других тестов — в качестве независимых переменных (аргументов) [20]. В общем случае полученные в ходе анализа уравнения имели вид:

$$Y=a+b_1X_1+b_2X_2,$$

где $Y$ — результаты одного теста, $X_1$ и $X_2$ — результаты двух других тестов, $a$ — свободный член уравнения, $b_1$ и $b_2$ — коэффициенты регрессии при независимых переменных.

В результате получены три регрессионные зависимости, которые для удобства сопоставления представлены со всеми, в том числе и нулевыми значениями коэффициентов:

$$^{13}C=0+0{,}818*^{14}C+0{,}182*NH_3\text{-УДТ}, \quad (R2=57{,}9\%,\ p=0{,}0024) \qquad (1)$$

$$^{14}C=0+0{,}667*^{13}C+0*NH_3\text{-УДТ}, \quad (R2=56{,}4\%,\ p=0{,}003) \qquad (2)$$

$$NH_3\text{-УДТ}=0{,}82+0{,}182*C13+0*14C, \quad (R2=7{,}3\%,\ p=0{,}589) \qquad (3)$$

Анализируя уравнения, следует отметить, что тест $NH_3$-УДТ АМА не имеет статистически значимой связи с двумя другими тестами, о чем свидетельствует уравнение (3) с его коэффициентами регрессии, детерминации и уровнем значимости, а также уравнение (2), в котором коэффициент регрессии при $NH_3$-УДТ равен нулю. Тесты $^{14}$С-УДТ и $^{13}$С-УДТ статистически значимо связаны между собой, что видно из уравнения (2) с его коэффициентом детерминации и уровнем значимости, а также из уравнения (1). Исходя из уравнений (3) и (1), нельзя признать достоверной связь $^{13}$С-УДТ с $NH_3$-УДТ. Обобщая полученные результаты исследования тестов, можно сделать вывод, что для обнаружения инфекции *H.pylori* диагностические свойства тестов $^{13}$С-УДТ и $^{14}$С-УДТ достаточно высоки и весьма сходны между собой, а также об очень низкой диагностической состоятельности теста $NH_3$-УДТ.

**Заключение.** Результаты проведенных исследований показали, что уреазные дыхательные тесты, использующиеся для определения инфицированных пилорическим хеликобактером, методически просты в исполнении, не вызывают негативного отношения у пациентов, не требуют высококвалифицированных медицинских специалистов, позволяют получить ответ в течение одного часа.

*Таблица 4*

**Характеристика результатов тестирования трех дыхательных тестов: $^{13}$C-УДТ, $^{14}$C-УДТ, $NH_3$-УДТ**

| № п.п. | Тесты | | | Окончательный результат тестов (ОР) |
|---|---|---|---|---|
| | $^{13}$C | $^{14}$C | $NH_3$-УДТ | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 10 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Совпадение с ОР, % | 100 | 90 | 40 | 0 |

Примечание: 1 — тест положительный, 0 — тест отрицательный.

*Таблица 5*

**Показатели корреляционного анализа результатов трех методов тестирования *H.pylori***

| Тест | Коэффициент ранговой корреляции с ОР | Коэффициент детерминации $R^2$, % | Уровень значимости нулевой гипотезы *P* |
|---|---|---|---|
| $^{13}$C | 1,0 | 100 | < 0,001 |
| $^{14}$C | 0,751 | 56,4 | 0,003 |
| $NH_3$-УДТ | 0,270 | 7,4 | 0,281 |

*Таблица 6*

**Количественная оценка собственных значений и дисперсии, приходящейся на выделенные факторы**

| Порядковый номер фактора | Собственные значения | Дисперсия, % | Накопленный % дисперсии |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,878 | 62,6 | 62,6 |
| 2 | 0,876 | 29,2 | 91,8 |
| 3 | 0,245 | 8,2 | 100,0 |

Примечание: жирным шрифтом отмечен фактор, собственное значение которого более 1.

Среди уреазных дыхательных тестов наиболее информативным является $^{13}$C-уреазный дыхательный тест, который по своей высокой специфичности, чувствительности и точности не уступает гистологическому методу определения *H.pylori* в желудке, что позволяет рекомендовать его как для первичной диагностики, так и для контроля эффективности эрадикации микроорганизма. Простота выполнения методики $^{13}$C-уреазного дыхательного теста, наличие серийных анализаторов $^{13}$C-изотопного состава в пробах выдыхаемого воздуха позволют также рекомендовать использование этой методики для диспансеризации населения. Диагностические свойства $^{14}$C-УДТ достаточно высоки и близки к результатам $^{13}$C-УДТ и гистологического метода, однако, в отличие от методик $^{13}$C-УДТ и $NH_3$-УДТ, проведение этой методики в России требует соблюдений условий по транспортировке, хранению, работе и утилизации радиоактивных препаратов и отрицательно воспринимается пациентами. Результаты сравнительных исследований показали, что $NH_3$-уреазные тесты определения *H.pylori* в желудке в модификации Хелик-тест (индикаторные трубки), «Хелиак-аппарат» (НПА) «Helico-Sense» (НТП «ТКА») обладают меньшей чувствительностью, чем $^{13}$C-уреазный дыхательный тест, и могут использоваться для первичной диагностики, результаты которой требуют проведения дополнительных методов диагностики. Низкая специфичность этих методик и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают использование их для контроля эффективности эрадикации *H.pylori* или проведения диспансеризации населения.

**Конфликт интересов.** Данная работа не имеет коммерческой или иной заинтересованности физических или юридических лиц.

## Библиографический список

1. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved Bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. 1984. Vol. 1 (8390). P. 1311–1315.

2. Correa P. Helicobacter pylori: as a pathogen and carcinogen // Journal of Physiology and Pharmacology. 1997. Vol. 48, Suppl. 4. P. 19–24.

3. Feldman R. A., Eccersleg A. J. P., Hardie J. M. Epidemiology of Helicobacter pylori: acguisition fransmission, population

prevalence and disease — to-infecton ratio // Brit. Med. Bul. 1998. Vol. 54. P. 39–53.

4. Lai L., Sung J. Helicobacter pylori and benign upper digestive disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2007. Vol. 21 (2). P. 261–279.

5. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Аль Хатиб М. Helicobacter pylori и аллергия // Лечащий врач. 2004. № 4. С. 56–58.

6. Циммерман Я. С. Helicobacter pylori — инфекция: внежелудочное эффекты и заболевания (критический анализ) // Клин. мед. 2006. № 4. С. 63.

7. Исаков В. А. Маастрихт-3–2005: Флорентийская мозайка противоречий и компромиссов // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2006. № 1. С. 78–83.

8. Rantelin H., Lehours P., Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. 2003. Vol. 8, Suppl. 1. P. 13–20.

9. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. С. 13–268.

10. Capsule 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection / N. J. Peng, K. H. Lai, R. S. Liu [et al.] // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11. P. 1361–1364.

11. Influence of urease activity of the oral cavity and oropharynx on 13C-urea breath test / Sano N., Ohara S., Koike T. [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2004. Vol. 101. P. 1302–1308.

12. Неинвазивная диагностика инфекции Helicobacter pylori с помощью Хелик-аппарата / Е. А. Корниенко, М. А. Дмитриенко, Клочко О. Г. [и др.] // Вопросы детской диетологии. 2004. Т. 2. № 1. С. 50–51.

13. Газоанализатор выдыхаемого воздуха «Helico-Sense» как новое средство дыхательной диагностики хеликобактерной инфекции / А. В. Козлов, Ю. С. Евстратова, В. П. Новикова [и др.] // Медицинская техника. 2006. Т. 40, № 3. С. 44–46.

14. Николаев И. Н., Ноздря Д. А. О возможности использования сенсорных газоанализаторов для диагностики заболеваний методом дыхательных тестов // Физическая медицина. 2006. Т. 16, № 2. С. 15–20.

15. Сопоставление результатов диагностики хеликобактерной инфекции бактериоскопическим и некоторыми экспресс-методами / И. Т. Щербаков, Н. И. Леонтьева, Н. М. Грачева [и др.] // Гастроэнтерология. 2008. № 2–3.

16. Шитиков В. К., Розенберг Г. С., Зинченко Т. Д. Количественная гидроэкология: методы системной идентификации. Тольятти: Изд-во ИЭВБ РАН, 2003. 463 с.

17. Лиепа И. Я. Математические методы в биологических исследованиях: факторный и компонентный анализы. Рига: Изд-во ЛатГУ, 1980. 104 с.

18. Айвазян С. А., Бухштабер В. М., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности. М.: Финансы и статистика, 1989. 333 с.

19. Иберла К. Факторный анализ. М.: Статистика, 1980. 367 с.

20. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Кн. 2. М.: Финансы и статистика, 1987. 351 с.

### Translit

1. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved Bacilli in the stomach of patients with ga-stritis and peptic ulceration // Lancet. 1984. Vol. 1 (8390). P. 1311–1315.

2. Sorrea P. Helicobacter pylori: as a pathogen and carcinogen // Journal of Physiology and Pharmacology. 1997. Vol. 48, Suppl. 4. P. 19–24.

3. Feldman R. A., Eccersleg A. J. P., Hardie J. M. Epidemiology of Helicobacter pylori: acgui-sition fransmission, population prevalence and disease — to-infecton ratio // Brit. Med. Bul. 1998. Vol. 54. P. 39–53.

4. Lai L., Sung J. Helicobacter pylori and benign upper digestive disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2007. Vol. 21 (2). P. 261–279.

5. Bel»mer S. V., Gasilina T. V., Al» Hatib M. Helicobacter pylori i allergija // Lechashhij vrach. 2004. № 4. S. 56–58.

6. Cimmerman Ja. S. Helicobacter pylori — infekcija: vnezheludochnoe jeffekty i zabole-vanija (kriticheskij analiz) // Klin. med. 2006. № 4. C. 63.

7. Isakov V. A. Maastriht-3–2005: Florentijskaja mozajka protivorechij i kompro-missov // Jeksper. i klin. gastrojenterol. 2006. № 1. C. 78–83.

8. Rantelin H., Lehours P., Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection // Helico-bacter. 2003. Vol. 8, Suppl. 1. P. 13–20.

9. Aruin L. I., Kapuller L. L., Isakov V. A. Morfologicheskaja diagnostika boleznej zheludka i kishechnika. M.: Triada-H, 1998. C. 13–268.

10. Capsule 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection / N. J. Peng, K. H. Lai, R. S. Liu [et al.] // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11. P. 1361–1364.

11. Influence of urease activity of the oral cavity and oropharynx on 13C-urea breath test / Sano N., Ohara S., Koike T. [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2004. Vol. 101. P. 1302–1308.

12. Neinvazivnaja diagnostika infekcii Helicobacter pylori s pomoshh»ju Helik-apparata / E. A. Kornienko, M. A. Dmitrienko, Klochko O. G. [i dr.] // Voprosy detskoj die-tologii. 2004. T. 2. № 1. S. 50–51.

13. Gazoanalizator vydyhaemogo vozduha «Helico-Sense» kak novoe sredstvo dyhatel» — noj diagnostiki helikobakternoj infekcii / A. V. Kozlov, Ju. S. Evstratova, V. P. Novikova [i dr.] // Medicinskaja tehnika. 2006. T. 40, № 3. S. 44–46.

14. Nikolaev I. N., Nozdrja D. A. O vozmozhnosti ispol»zovanija sensornyh gazoanali-zatorov dlja diagnostiki zabolevanij metodom dyhatel»nyh testov // Fizicheskaja medicina. 2006. T. 16, № 2. S. 15–20.

15. Sopostavlenie rezul»tatov diagnostiki helikobakternoj infekcii bakteriosko-picheskim i nekotorymi jekspress-metodami / I. T. Shherbakov, N. I. Leont»eva, N. M. Gracheva [i dr.] // Gastrojenterologija. 2008. № 2–3.

16. Shitikov V. K., Rozenberg G. S., Zinchenko T. D. Koliches tvennaja gidrojekologija: me-tody sistemnoj identifikacii. Tol»jatti: Izd-vo IJeVB RAN, 2003. 463 s.

17. Liepa I. Ja. Matematicheskie metody v biologicheskih issledovanijah: faktornyj i komponentnyj analizy. Riga: Izd-vo LatGU, 1980. 104 s.

18. Ajvazjan S. A., Buhshtaber V. M., Enjukov I. S., Meshalkin L. D. Prikladnaja stati-stika: klassifikacija i snizhenie razmernosti. M.: Finansy i statistika, 1989. 333 s.

19. Iberla K. Faktornyj analiz. M.: Statistika, 1980. 367 s.

20. Drejper N., Smit G. Prikladnoj regressionnyj analiz. Kn. 2. M.: Finansy i statistika, 1987. 351 s.

УДК 616.1–079 Оригинальная статья

# ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ У СПОРТСМЕНОВ

***Д. А. Усанов*** *— ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, проректор по НИР, заведующий кафедрой физики твердого тела, профессор, доктор физико-математических наук;* ***А. А. Протопопов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, проректор по учебной работе, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. В. Скрипаль*** *— ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, заведующий кафедрой медицинской физики, профессор, доктор физико-математических наук;* ***А. П. Аверьянов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, доктор медицинских наук;* ***Е. О. Кащавцев*** *— ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, аспирант кафедры медицинской физики.*

# STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DURING EXERCISE IN SPORTSMEN

***D. A. Usanov*** *— Saratov State University n.a. N. G. Chernyshevsky, Head of Department of Solid-State Physics, Doctor of Physical and Mathematical Science;* ***A. A. Protopopov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Pro-rector of Educational Work, Department of Faculty of Pediatrics, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A. V. Skripal*** *— Saratov State University*

*n.a. N. G. Chernyshevsky, Head of Department of Medical Physics, Professor, Doctor of Physical and Mathematical Science;* ***A. P. Averyanov*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Children Diseases Propedeutics, Assistant Professor, Doctor of Medical Science;* ***E. O. Kashchavtsev*** *— Saratov State University n.a. N. G. Chernyshevsky, Department of Medical Physics, Post-graduate.*

Дата поступления — 1.09.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Усанов Д. А., Протопопов А. А., Скрипаль А. В., Аверьянов А. П., Кащавцев Е. О.*** **Показатели сердечно-сосудистой системы при физических нагрузках у спортсменов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 64–68.**

*Цель:* исследование сердечно-сосудистой системы спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, до и после тренировки. *Материал и методы.* Исследования проводятся с помощью разработанного мобильного устройства, позволяющего неинвазивно проводить скрининг-оценку потенциальной опасности коллапсоидных осложнений. *Результаты.* На основе определения аномалий в форме пульсовой волны и оценки вегетативной регуляции выявлен ряд вариантов сочетания регистрируемых параметров у группы спортсменов из 14 человек. Одновременное наличие ваготонического тонуса с недостаточным обеспечением деятельности и аномалий пульсовой волны с помощью разработанного устройства может представлять потенциальный риск сосудистой недостаточности при физической нагрузке. *Заключение.* Методика одновременной оценки реакции пульсовой волны с вегетативной регуляцией до и после тренировки дает возможность определить сочетания, потенциально неблагоприятные для развития сосудистой недостаточности при стрессовой физической нагрузке у тренированных людей.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, пульсовая волна, ваготония, стресс, коллапс, неинвазивная диагностика.

***Usanov D. A., Protopopov A. A., Skripal A. V., Averyanov A. P., Kashchavtsev E. O.*** **State of cardiovascular system during exercise in sportsmen // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 64–68.**

*The purpose of the article* is to study the state of cardiovascular system of sportsmen involved in rowing and canoeing, both before and after training. *Material et methods:* The research has been performed by means of the developed mobile devices that allow non-invasive screening assessment of the potential risk of collapse complications. *Results:* The article outlines the results of the survey carried out to determine the presence of vagotonic tone with deficient activity supply and abnormal pulse wave that may lead to circulatory collapse in exercise. *Conclusion:* The technique of pulse wave and vegetative regulation assessment before and after training enables to prevent the circulatory collapse development in stressful physical exertion in sportsmen.

**Key words:** cardiovascular system, pulse wave, vagotonia, stress, collapse, non-invasive diagnostics.

**Введение.** В настоящее время особую значимость приобретают исследования риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при стрессовой физической нагрузке [1, 2]. Один из методов скрининг-диагностики основан на регистрации аномалий в форме пульсовой волны [3]. Однако у спортсменов-профессионалов результаты проводимого обследования могут зависеть от времени обследования и существенно отличаться при измерениях до и после тренировки. В связи с этим *целью* работы явилось исследование показателей скрининг-диагностики для спортсменов, имеющих высокие спортивные разряды.

**Материал и методы.** Группа обследуемых включала 14 спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, из них: 2 мастера спорта, 5 кандидатов в мастера спорта, 2 спортсмена с первым разрядом и 5 спортсменов со вторым разрядом. Данный вид спорта выбран по причине сочетания двух типов (статической и динамической) физической нагрузки высокой интенсивности [4]. Перед началом диагностической процедуры каждому испытуемому измеряли артериальное давление на автоматическом тонометре и антропометрические показатели (рост, масса). Обследование проводилось перед началом тренировки и после нее.

Экспресс-оценка функционального состояния организма проводилась с помощью «Устройства оценки риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке», разработанного ООО «ВолгаМет-Экспо» совместно с Саратовским государственным университетом им. Н. Г. Чернышевского и Саратовским государственным медицинским университетом им. В. И. Разумовского, по результатам анализа формы пульсовой волны с помощью специально разработанной программы.

В качестве анализируемых параметров пульсовой волны были выбраны следующие показатели: крутизна систолического подъема на участке быстрой и медленной фаз, скорость изменения пульсовой волны на катакроте, вариабельность кардиоинтервалов, определяемая по временным интервалам между максимумами (систолическими значениями) пульсовых волн.

Форма пульсовой волны анализировалась по изменению ее первой и второй производных во времени. Систолический подъем пульсовой волны (рис. 1) можно разделить на две фазы, соответствующие времени быстрого и медленного увеличения. Время быстрого увеличения давления в систолу $ВН_{быстр}$ и время медленного увеличения давления $ВН_{медл}$ характеризуют величину ударного объема сердца и эластичность сосудистой стенки [5].

Нули первой производной пульсовой волны позволяют выделить время систолического подъема (анакроты) ВН (см. рис. 1). Минимум второй производной соответствует окончанию фазы быстрого и началу фазы медленного нарастания давления в систолу. Использование первой и второй производной пульсовой волны дает возможность раздельно анализировать форму пульсовой волны в фазе быстрого и в фазе медленного роста давления во время систолического подъема.

Для анализа крутизны восходящего участка пульсовой волны использованы временные параметры $ВН_{быстр}$, $ВН_{медл}$ и параметр $ВП_{макс}$ — время от начала систолического подъема до максимума первой производной пульсовой волны. Амплитуда первой производной в момент времени $ВП_{макс}$ характеризует угол максимального наклона пульсовой волны в фазе быстрого наполнения.

**Ответственный автор** — Скрипаль Анатолий Владимирович
Адрес: г. Саратов, ул. Астраханская, 83.
Тел.: +79272204541,
E-mail: skripalav@info.sgu.ru.

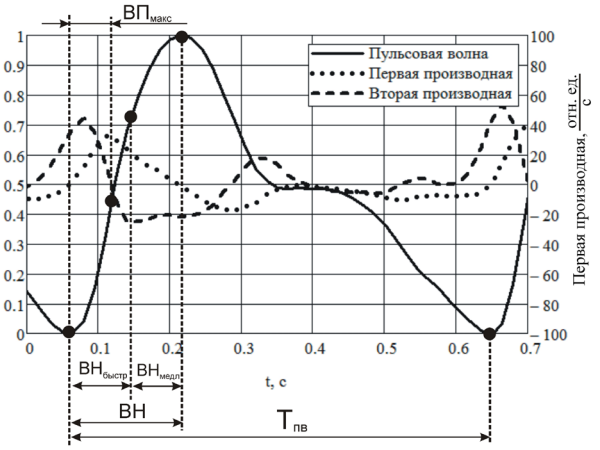



Рис. 1. Анализируемые параметры пульсовой волны (обследуемый № 1)

Крутизна систолического подъема определялась по временным параметрам: отношению времени быстрого наполнения $ВН_{быстр}$ к периоду пульсовой волны $Т_{пв}$ (параметр $П_1$), отношению времени анакроты к периоду пульсовой волны (параметр $П_2$):

$$П_1 = ВН_{быстр} / Т_{пв},\ П_2 = ВН / Т_{пв}.$$

Для анализа формы пульсовой волны использовался модуль второй производной от времени $d^2A/dt^2$ (параметр $П_3$), вычисляемый на нисходящем участке пульсовой волны (катакроте):

$$\ddot{I}_3 = (1/N)\sum_{i=1}^{N}\left|d^2 A_i / d t_i^2\right|,$$

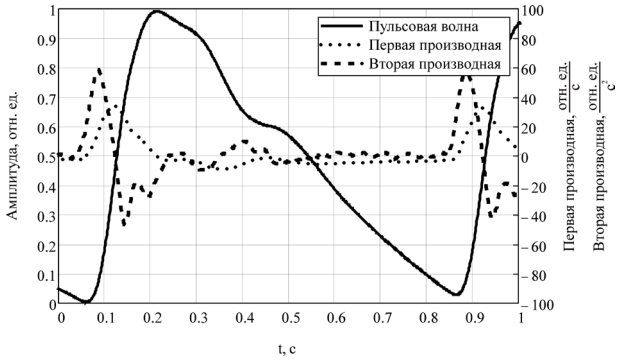
где $N$ — количество точек пульсовой волны, в которых вычислялась вторая производная по времени. Параметры $П_1$, $П_2$ и $П_3$ вычислялись как усредненные значения по всем периодам пульсовых волн.

**Результаты.** На рис. 2 приведены примеры формы пульсовой волны при наличии отклонений в ней до тренировки и без отклонений после тренировки.

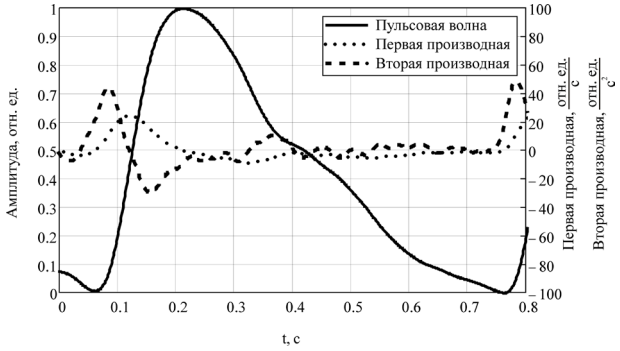
Как следует из рассчитанных показателей формы пульсовой волны этого спортсмена, до тренировки (см. рис. 2 *а*) наблюдаются заниженные значения отношения времени быстрого наполнения $ВН_{быстр}$ к периоду пульсовой волны $Т_{пв}$ (параметр $П_1$), отношения времени анакроты к периоду пульсовой волны (параметр $П_2$) и высокая линейность катакроты (низкое значение параметра $П_3$). После тренировки (см. рис. 2 *б*) значение отношения времени быстрого наполнения к периоду пульсовой волны (параметр $П_1$) значительно увеличилось. Уменьшилась также линейность анакроты и катакроты (увеличились значения параметров $П_2$ и $П_3$).

По длительности интервалов пульсовой волны рассчитывались основные параметры активности вегетативной регуляции, проявляющейся в изменении показателей хронотропной структуры сердечного ритма — индексов Баевского [6, 7].

Как следует из рассчитанных показателей хронотропной структуры сердечного ритма, у спортсмена № 6 до тренировки наблюдается парасимпатотонический тип вегетативной регуляции. Одновременное сочетание указанного фактора с наличием отклонений в форме пульсовой волны может представлять собой потенциальный риск возникновения сосудистой недостаточности при стрессовой физической нагрузке [8]. Тем не менее у спортсмена после тренировки наблюдается симпатотонический тип вегетативной регуляции (рис. 3).




*а)*




*б)*

Рис. 2. Форма пульсовой волны спортсмена № 6:
а) при наличии отклонений в ней до тренировки;
б) без отклонений в ней после тренировки

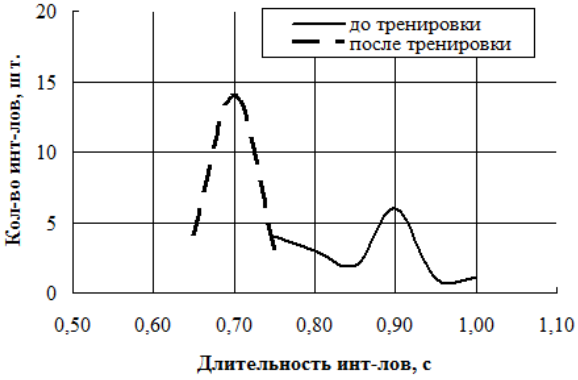



Рис. 3. Кардиоинтервалограммы спортсмена № 1 перед началом тренировки и после тренировки

Таким образом, у спортсмена № 6 после тренировки наблюдается как уменьшение в различных параметрах отклонения в форме пульсовой волны, так и уменьшение отклонения в вегетативной регуляции.

Форма пульсовой волны спортсмена № 7 имела отклонения как до тренировки, так и после тренировки (рис. 4). Как следует из показателей формы пульсовой волны спортсмена № 7, до тренировки наблюдаются заниженные значения отношения времени быстрого наполнения $ВН_{быстр}$ к периоду пульсовой волны $Т_{пв}$ (параметр $П_1$), отношения времени анакроты к периоду пульсовой волны (параметр $П_2$) и вы-

сокая линейность катакроты (низкое значение параметра $П_3$). После тренировки у спортсмена № 7 (см. рис. 4 *б*), параметры пульсовой волны $П_1$ и $П_2$ и $П_3$ значительно не изменились. Не уменьшилась также линейность анакроты и катакроты.

Как следует из рассчитанных показателей хронотропной структуры сердечного ритма — индексов Баевского, перед тренировкой у спортсмена № 7 наблюдается нормотонический тип вегетативной регуляции, после тренировки — парасимпатотонический тип вегетативной регуляции.

Таким образом, у спортсмена № 7 после тренировки имеются отклонения в форме пульсовой волны в сочетании с парасимпатотоническим типом вегетативной регуляции. Измеренные параметры после тренировки свидетельствуют об опасности возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при стрессовой физической нагрузке.

По данным анализа результатов измерений параметров формы пульсовой волны и показателей структуры сердечного ритма в группе из 14 спортсменов до и после тренировки были выявлены следующие индивидуальные особенности:

1) избыточная вегетативная реакция у спортсмена № 1 с исходным ваготоническим тонусом на физическую нагрузку (более чем десятикратное увеличение ИНБ) с крайне малой изменчивостью ритма (Dx=0,05 с близко к ригидному ритму), что указывает на выраженное напряжение системы адаптации и может привести при определенных условиях к декомпенсации сердечной деятельности;

2) выраженная синусовая аритмия в покое у спортсмена № 4 с ваготонией, сохраняющаяся и после тренировки, явно недостаточное вегетативное обеспечение деятельности сердечно-сосудистой системы, грозящее развитием сосудистой недостаточности;

3) недостаточная активация симпатического звена вегетативного гомеостаза в ответ на физическую нагрузку у спортсмена № 7;

4) выраженное учащение сердечного ритма после тренировки с гиперсимпатико-тонической реакцией на нагрузку (почти десятикратное увеличение ИНБ) с крайне малой изменчивостью ритма у спортсмена № 8;

5) у спортсмена № 11 — избыточная при исходном ваготоническом тонусе вегетативная реакция на физическую нагрузку с крайне малой изменчивостью ритма, что указывает на выраженное напряжение системы адаптации и может привести при определенных условиях к декомпенсации;

6) выраженная синусовая аритмия и брадикардия как перед тренировкой, так и после нее у спортсмена № 13 требует проведения мониторирования ЭКГ для исключения возможной миграции водителя ритма, слабости синусового узла.

**Обсуждение.** Проводившийся в отдельных работах [9, 10] анализ формы пульсовой волны позволил предложить ряд параметров для мобильного контроля состояния сердечно-сосудистой системы: соотношение амплитуд фиксированных «подъемов» и площадь под кривой пульсовой волны на ее определенном участке [9]; корреляция значений показателей энергетического спектра и коэффициентов вейвлет-анализа сердечного ритма с формой пульсовых волн и вариационной пульсограммы [10], разработанных на основе обследования здоровых лиц, пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца.

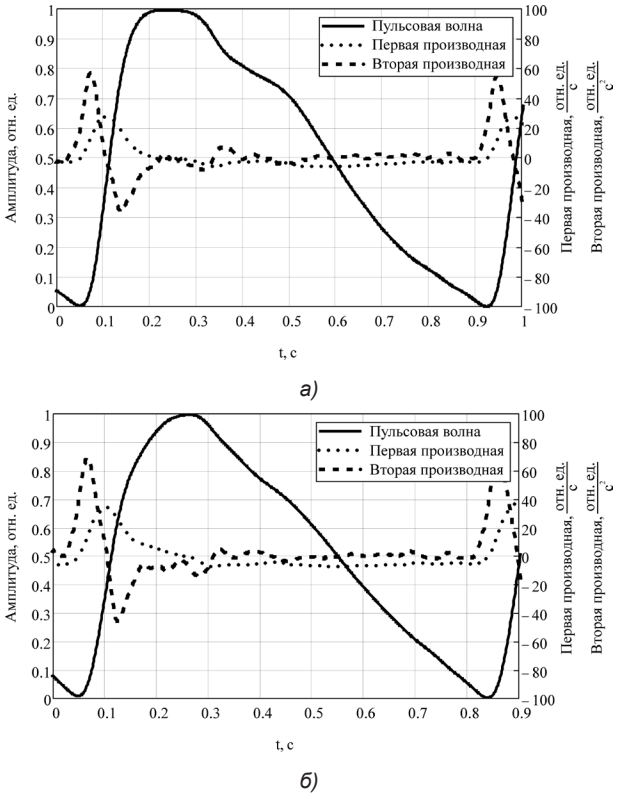



Рис. 4. Форма пульсовой волны спортсмена № 7: а) при наличии отклонений в ней до тренировки; б) при наличии отклонений в ней после тренировки

Рис. 5. Кардиоинтервалограммы спортсмена № 7 перед началом тренировки и после тренировки

Тем не менее авторы не рассматривали использование оценки характеристик пульсовой волны в сочетании с вариабельностью сердечного ритма в качестве возможного инструмента экспресс-диагностики риска развития сосудистых катастроф, сердечно-сосудистой недостаточности. Оценка риска развития сосудистой недостаточности у детей и подростков, показанная нами в работе [8], позволила установить основные критерии анализа параметров формы пульсовой волны и типа нервной регуляции.

Из сравнительного анализа данных 14 спортсменов следует, что по результатам исследования формы пульсовой волны выявлено 11 спортсменов с отклонениями различного вида. При этом парасимпатотонический тип вегетативной регуляции наблюдался у 7 спортсменов до тренировки и только

у 3 спортсменов после тренировки. Одновременное сочетание указанных двух факторов наблюдалось у 5 спортсменов до тренировки и только у 3 спортсменов после тренировки. После тренировки в большинстве случаев наблюдалось как количественное уменьшение параметров отклонения в форме пульсовой волны, так и уменьшение случаев парасимпатотонического типа вегетативной регуляции. Индексы Баевского после тренировки имели в среднем сдвиг в симпатотоническую сторону регуляции.

Поскольку форма пульсовой волны у тренированных спортсменов может существенно отличаться от нормы, то для оценки риска развития сердечно-сосудистой недостаточности при стрессовой физической нагрузке у тренированных людей необходимо проводить подтверждающее обследование после тренировки.

**Заключение.** Для скрининг-диагностики физического состояния в представленном исследовании использовался разработанный ООО «ВолгаМетЭкспо» совместно с Саратовским государственным университетом им. Н.Г. Чернышевского и Саратовским государственным медицинским университетом им. В.И. Разумовского прибор «Устройство оценки риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке». При наличии аномалий в форме пульсовой волны выявлен ряд особенностей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы спортсмена до и после тренировки. Сочетание ваготонического тонуса с недостаточным вегетативным обеспечением деятельности и аномальной реакцией по форме пульсовой волны, выявленное у 3 из 14 спортсменов (доля 0,21), может иметь потенциальный риск развития сосудистой недостаточности при стрессовой физической нагрузке.

Изменение типа вегетативной регуляции после тренировки у спортсменов, имеющих высокий разряд, свидетельствует о существенном отличии в методике оценки риска развития сосудистой недостаточности при стрессовой физической нагрузке у тренированных людей.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.: государственный контракт № 16.740.11.0500 на выполнение НИР «Биоинформационные технологии оценки состояния подсистем организма человека и биологических объектов».

### Библиографический список

1. Colivicchi F., Ammirati F., Santini M. Epidemiology and prognostic implications of syncope in young competing athletes // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25 (19). P. 1749–1753.

2. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology / D. Corrado, A. Pelliccia, H.H. Bjornstad [et al.] // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 516–524.

3. Диагностика риска развития коллапсоидных осложнений в группе студентов с аномальной сердечно-сосудистой реакцией / Д.А. Усанов, А.А. Протопопов, А.В. Скрипаль [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 615–619.

4. Mitchell J.H., Haskell W.L., Raven P. B. Classification of sports. 26th Bethesda Conference: cardiovascular abnormalities in the athlete: recommendations for determining eligibility for competition in ath-letes with cardiovascular abnormalities // J.Am. Coll. Cardiol. 1994. Vol. 24. P. 864–866.

5. Смирнов И.В., Старшов А.М. Функциональная диагностика: ЭКГ, реография, спирография. М.: Эксмо, 2008. 224 с.

6. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило [и др.]. Киев, 2002. 192 с.

7. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М: Наука, 1984. 221 с.

8. Устройство оценки риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке / Д.А. Усанов, А.А. Протопопов, И.О. Бугаева [и др.] // Медицинская техника. 2012. № 2. С. 34–37.

9. Явелов И.С., Рогоза А.Н. О новых возможностях сфигмографии высокого разрешения // Функциональная диагностика. 2009. № 2. С. 82–86.

10. Бороноев В.В., Гармаев Б.З., Омпоков В.Д. Корреляция спектральных и статистических характеристик пульсового сигнала при заболеваниях сердца // Вест. Бурят. гос. ун-та. 2012. №3. С. 221–223.

### Translit

1. Colivicchi F., Ammirati F., Santini M. Epidemiology and prognostic implications of syncope in young competing athletes // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25 (19). P. 1749–1753.

2. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology / D. Corrado, A. Pelliccia, H.H. Bjornstad [et al.] // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 516–524.

3. Diagnostika riska razvitija kollapsoidnyh oslozhnenij v gruppe studentov s anomal»noj serdechno-sosudistoj reakciej / D.A. Usanov, A.A. Protopopov, A.V. Skripal» [i dr.] // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2010. T. 6, № 3. S. 615–619.

4. Mitchell J.H., Haskell W.L., Raven P. B. Classification of sports. 26th Bethesda Conference: cardiovascular abnormalities in the athlete: recommendations for determining eligibility for competition in ath-letes with cardiovascular abnormalities // J.Am. Coll. Cardiol. 1994. Vol. 24. P. 864–866.

5. Smirnov I.V., Starshov A.M. Funkcional»naja diagnostika: JeKG, reografija, spirografija. M.: Jeksmo, 2008. 224 s.

6. Analiz variabel»nosti ritma serdca v klinicheskoj praktike / O.V. Korkushko, A.V. Pisaruk, V.B. Shatilo [i dr.]. Kiev, 2002. 192 s.

7. Baevskij R.M., Kirillov O.I., Kleckin S. Z. Matematicheskij analiz izmenenij serdechnogo ritma pri stresse. M: Nauka, 1984. 221 s.

8. Ustrojstvo ocenki riska vozniknovenija serdechno-sosudistoj nedostatochnosti pri fizicheskoj nagruzke / D.A. Usanov, A.A. Protopopov, I.O. Bugaeva [i dr.] // Medicinskaja tehnika. 2012. № 2. S. 34–37.

9. Javelov I.S., Rogoza A.N. O novyh vozmozhnostjah sfigmografii vysokogo razreshenija // Funkcional»naja diagnostika. 2009. № 2. S. 82–86.

10. Boronoev V.V., Garmaev B.Z., Ompokov V.D. Korreljacija spektral»nyh i statisticheskih harakteristik pul»sovogo signala pri zabolevanijah serdca // Vest. Burjat. gos. un-ta. 2012. №3. S. 221–223.

УДК 616.832–004.2–036.1–036.22 (470.53) Оригинальная статья

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ПЕРМСКОМ КРАЕ

***А. В. Желнин*** *— ГБУЗ ПК «Краевая клиническая больница» Пермского края, заведующий неврологическим отделением, кандидат медицинских наук.*

# EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH DISSEMINATED SCLEROSIS IN PERM REGION

**A. V. Zhelnin** *— Perm Clinical Hospital, Head of Neurological Ward, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 25.05.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Желнин А. В.*** **Эпидемиологические и клинические особенности рассеянного склероза в Пермском крае // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 69–71.**

*Цель:* выявить эпидемиологические и клинические особенности рассеянного склероза в Пермском крае. *Материал и методы.* Проанализированы данные 932 больных рассеянным склерозом: 607 женщин (65%) и 325 мужчин (35%) в возрасте от 17 до 68 лет (в среднем 44,5±4,5 года). Всем больным проводилось комплексное клинико-неврологическое исследование, МРТ-исследование головного и спинного мозга. Расчет показателей распространенности и заболеваемости проводился на 100 тыс. населения. *Результаты.* Распространенность рассеянного склероза в Пермском крае составила на 01.01.2011 г. 35,1 случая на 100 тыс. населения, что позволяет отнести регион к зоне среднего риска развития РС. Заболеваемость РС в Пермском крае имеет неуклонную тенденцию к росту. Так, в 1997 г. она составила 3,2, а на контрольную дату 01.01.2011 г. 4,1 случая на 100 тыс. населения. Выявлены факторы риска развития заболевания. *Заключение.* Данные о распространенности и заболеваемости рассеянным склерозом позволят повысить качество лечебно-профилактической помощи пациентам с рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, эпидемиологические особенности, Пермский край.

***Zhelnin A. V.*** **Epidemiological and clinical features of patients with disseminated sclerosis in Perm region // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 69–71.**

*The purpose* of the article is to identify the epidemiological and clinical features of disseminated sclerosis (DS) in Perm region. *Material and methods:* Data have been analyzed in 932 patients with DS. Among them there were 607 women (65%) and 325 men (35%). The age of patients with DS varied from 17 to 68 years, in average 44,5±4,5 years. All the patients have experienced comprehensive clinical and neurological study, MRI study of brain and spinal cord. Calculation of prevalence and incidence has been conducted among 100,000 people. *Results:* The prevalence of DS in Perm region on January 1, 2011 amounted to 35.1 cases per the population of 100,000 people, which can be attributed to our region to the zone of medium risk of DS developing. The growth of incidence of DS in Perm region has been revealed. It has been determined that in 1997 the incidence of DS averaged 3.2. Risk factors have been identified. *Conclusion:* The data on the prevalence and incidence of disseminated sclerosis help improve the quality of treatment and preventive care for patients with disseminated sclerosis.

**Key words:** disseminated sclerosis (DS), epidemiological features, Perm region.

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) относится к числу достаточно распространенных хронических заболеваний центральной нервной системы с дебютом в молодом, иногда детском возрасте [1–4]. Современное состояние учения о РС позволяет вывести его за рамки нозологической формы и рассматривать как модель взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем в условиях прогредиентного течения патологического процесса, что придает проблеме фундаментальное значение [5]. Медико-социальная значимость РС определяется тем, что это заболевание является одной из главных причин инвалидизации и снижения качества жизни неврологических больных молодого и среднего возраста, а также высоким уровнем связанных с ним медицинских и немедицинских расходов [6]. В связи с этим изучение региональных особенностей его распространенности, клинического течения, анализ факторов риска и возможностей терапии РС является актуальным и необходимым для оптимизации специализированной помощи таким больным.

*Цель:* выявить эпидемиологические и клинические особенности рассеянного склероза в Пермском крае.

**Материал и методы.** Проанализированы данные 932 больных РС: 607 женщин (65%) и 325 мужчин (35%) в возрасте от 17 до 68 лет (в среднем 44,5±4,5 года). Из общего количества больных 37% (349 больных) составили городские жители, 63% (583 пациента) — других территорий Пермского края.

Пермский край занимает часть Русской равнины и западных склонов Уральских гор в основном в зоне тайги и избыточного увлажнения в бассейне р. Камы на границе Европы и Азии. Территория Пермского края богата полезными ископаемыми (железняки, медистые песчаники, золото и карналлит, известняки, залежи каменного угля, нефть, газ). По водным и

**Ответственный автор —** Желнин Александр Васильевич
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 85.
Тел.: 89024722770
E-mail: zhelna54@mail.ru

гидроэнергетическим ресурсам Пермский край занимает первое место на Урале. Климат на всей территории края умеренно-континентальный. Характерно непостоянство погодных условий: частые возвраты холодов весной, заморозки в первой половине лета и др. В Пермском крае сформирован мощный индустриальный сектор. Совокупность перечисленных факторов предопределяет своеобразие воздействия комплекса природных, социально-экономических, экологических факторов, а также значимость изучения эпидемиологии РС с учетом фактора «градиент широты». В соответствии с административно-территориальным устройством в состав края входят Коми-Пермяцкий автономный округ, 33 района, в том числе 19 только с сельским населением, 25 городов, 38 поселков городского типа и 3713 сельских населенных пунктов. Неоднороден и национальный состав края: 79% составляют русские, 9% коми-пермяки, 4,9% татары, 1,7% башкиры, 1,5% украинцы, 1,0% удмурты, 0,6% белорусы, 0,5% немцы и др.

В наших наблюдениях преобладали больные с продолжительностью заболевания: от 1 года до 5 лет — 389 человек (42%): более 10 лет — 251 пациент (27%).

Диагноз РС устанавливался на основании международных критериев [7], оценки неврологического статуса, данных МРТ головного и спинного мозга. Магнитно-резонансная томография проводилась на низкопольном МР-томографе Magneton-Open (Siemens Medical) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т в соответствии с общепринятым протоколом. Тяжесть клинического состояния оценивалась по системе Kurtzke, включающей оценку по шкале функциональных систем и по расширенной шкале инвалидизации (EDSS).

Показатель заболеваемости определялся на контрольный момент: 1 января каждого года с 1997 до 2011 г. Расчет показателей распространенности и заболеваемости проводился на 100 тыс. населения. Для оценки влияния внешних факторов на риск развития РС использовался метод аналитической эпидемиологии «случай — контроль». Проводилось сравнение группы больных РС (224 человека) и группы контроля (224 человека — больных с вертеброгенными заболеваниями, сосудистыми заболеваниями нервной системы, заболеваниями вегетативной нервной системы и добровольцев из числа сотрудников и студентов кафедры неврологии). Подбирались пары больной — контроль, сопоставимые по полу, возрасту (±5 лет), месту рождения и, по возможности, месту жительства в возрасте до 15 лет (критический возраст при смене зоны риска РС). Анализ места рождения обследованных нами больных и лиц контрольной группы не выявил достоверных различий по данному признаку ($p>0,05$). Анализ места жительства больных РС и лиц группы контроля также не выявил достоверных различий в более частом развитии РС у обследованных лиц в зависимости от места проживания как в возрасте до 15 лет, так и после 15 лет ($p>0,05$). Математическая обработка статистических параметров осуществлялась с использованием программы Microsoft Exeel и пакета прикладных программ Statistica 6,0 (Statsoft, США).

**Результаты.** Распространенность РС в Пермском крае составила на 01.01.2011 г. 35,1 случая на 100 тыс. населения, что позволяет отнести регион к зоне среднего риска развития РС. Самые высокие показатели распространенности заболевания (43,9) зарегистрированы среди немногочисленной этнической группы немцев, а также в группе украинцев (38,7) и русского населения (38,6), самая низкая распространенность — в этнических группах удмуртов (18,1) и коми-пермяков (6,5) ($p < 0,05$). Распространенность РС среди женщин — 41,2 случая, среди мужчин — 26,2 случая на 100 тыс. населения.

Распространенность РС в г. Перми составила 36,2 случая на 100 тыс. населения. Распространенность заболевания у городских жителей Пермского края составляет в среднем 35,9, в то время как на селе — 28,2. Характерным является своеобразное «стирание границ» между распространенностью РС у жителей городских и сельских территорий.

Распространенность РС в пределах края неравномерна за весь период наблюдения и имеет тенденцию к росту: показатели в промышленных районах, богатых вредными факторами, выше — от 42,8 в (на 01.01. 1997 г.) до 59,1 (на 01.01.2011 г.) на 100 тыс, в сельских от 19,4 (на 01.01.1997 г.) до 28,2 (на 01.01.2011 г.) на 100 тыс. Это дает основание для утверждения о том, что в распространенности РС большую роль играет загрязнение среды обитания, прежде всего продуктами химической промышленности. Так называемые «кластеры» или «микроэпидемии», т.е. зоны высокого риска РС в Пермском крае локализовались в районах, богатых вредными внешними факторами, в сочетании с особыми климатогеографическими особенностями: Краснокамск (45,8), Чусовой (44,6), Лысьва (47,3), Горнозаводск (46,1), Березники (59,1).

Заболеваемость РС в Пермском крае имеет неуклонную тенденцию к росту. Так, в 1997 г. заболеваемость РС составила 3,2, а на контрольную дату 01.01.2011 г. — 4,1 на 100 тыс. населения.

Нами были выявлены следующие факторы риска развития заболевания: вирусные инфекции ($p<0,005$) как факторы, «запускающие» начало и обострение РС, наличие в анамнезе хронического тонзиллита ($p<0,008$), перенесенная коревая инфекция, возраст матери от 31 до 40 лет ($p<0,04$), контакт после достижения 15-летнего возраста с красками ($p<0,002$), металлами ($p<0,001$), а также проживание в непосредственной близости от химического производства ($p<0,01$).

Существенные различия установлены в половом составе анализируемых клинических групп. Так, среди больных ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) и вторично-прогредиентным рассеянным склерозом преобладают женщины (66 и 59% соответственно), в то время как в группе больных первично-прогредиентным рассеянным склерозом распределение по полу равномерное. Выявленные клинические особенности свидетельствуют о более доброкачественном течении РС у женщин по сравнению с мужчинами. Проводя анализ распределения больных РС в зависимости от выраженности неврологической симптоматики при различных вариантах течения заболевания, следует отметить наибольшую выраженность пирамидных, координаторных и тазовых нарушений при первично-прогрессирующем типе течения РС.

При РРС более чем у половины больных (56%) степень инвалидизации не превышает 3 баллов, у 37% больных степень инвалидизации составляет 3,5 балла, и только у 7% пациентов степень инвалидизации достигает 5,5 балла. В группе больных с вторично-прогредиентной формой степень инвалидизации по шкале Куртцке от 1 до 3 баллов установлена лишь в 29% наблюдений, 3,5 балла — у 38% больных, в то

же время достаточно многочисленной (14%) является группа больных со степенью инвалидизации 7 и более баллов.

**Обсуждение**. Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики в последние годы позволили достигнуть значительного прогресса в понимании механизмов развития демиелинизирующего процесса при РС и разработать терапевтические подходы, способные влиять на развитие заболевания. Изучение эпидемиологических особенностей РС показало, что Пермский край относится к зоне среднего риска развития заболевания. В течение проанализированных 14 лет в регионе отмечается увеличение распространенности РС, это относится прежде всего к территориям повышенного риска (59,1 случая на 100 тыс. населения). Особенностью вариантов клинического течения РС явилось преобладание вторично-прогредиентного типа. При этом среди больных ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС преобладают женщины, в то время как в группе с первично-прогредиентным течением заболевания распределение по полу равномерное, что свидетельствует о более доброкачественном течении РС у женщин по сравнению с мужчинами.

У больных РС в Пермском крае выявлены следующие факторы риска развития заболевания: вирусные инфекции, наличие в анамнезе хронического тонзиллита, перенесенная коревая инфекция, возраст матери от 31 до 40 лет, контакт после достижения 15-летнего возраста с красками, металлами, а также проживание в непосредственной близости от химического производства.

**Заключение.** При планировании медико-социальной помощи больным рассеянным склерозом органам здравоохранения необходимо учитывать распространенность заболевания как в целом по региону, так и на различных его территориях и в различных этнических группах. Использование данных о распространенности и заболеваемости рассеянным склерозом на различных территориях позволит улучшить кадровый неврологический потенциал в соответствующих регионах, повысит качество лечебно-профилактической помощи пациентам с рассеянным склерозом и создаст предпосылки для дальнейшего его изучения.

**Конфликт интересов**. Источником финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования послужили собственные средства. Коммерческой заинтересованности юридических и / или физических лиц не имеется. Патентов автора по данной теме не имеется.

### Библиографический список

1. Сравнительный анализ клинико-демографических параметров рассеянного склероза с ранним дебютом в двух популяциях (Москва, Россия и Ванкувер, Канада) / А. Н. Бойко, О. В. Быкова, С. Н. Федосова [и др.] // Нейроиммунология. 2003. № 1. С. 38–44.

2. Анализ распространенности рассеянного склероза в некоторых регионах Российской Федерации / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко, Т. Д. Жученко // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001. С. 66.

3. Kira J. Multiple sclerosis in to Japanese population // Lancet Neurol. 2003. Vol. 2. P. 117–127.

4. Riise T., Wolfson C. The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis // Neurology. 1997. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 1–84.

5. Завалишин И. А., Захарова М. Н. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза // Журн. неврологии и психиатрии. [Спец. вып.: Рассеянный склероз]. 2003. № 2. С. 10–17.

6. Шварц Г. Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом // Неврологический журн. 2001. № 1. С. 43–47.

7. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: quidelines for research protocols / C. M. Poser, D. W. Paty, L. Scheinberg [et al.] // Ann. Neurol. 1983. Vol. 13. P. 227–231.

### Translit

1. Sravnitel»nyj analiz kliniko-demograficheskih parametrov rassejannogo skleroza s rannim debjutom v dvuh populjacijah (Moskva, Rossija i Vankuver, Kanada) / A. N. Bojko, O. V. Bykova, S. N. Fedosova [i dr.] // Nejroimmunologija. 2003. № 1. S. 38–44.

2. Analiz rasprostranennosti rassejannogo skleroza v nekotoryh regionah Rossijskoj Federacii / E. I. Gusev, I. A. Zavalishin, A. N. Bojko, T. D. Zhuchenko // Materialy VIII Vserossijskogo s#ezda nevrologov. Kazan», 2001. S. 66.

3. Kira J. Multiple sclerosis in to Japanese population // Lancet Neurol. 2003. Vol. 2. P. 117–127.

4. Riise T., Wolfson C. The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis // Neurology. 1997. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 1–84.

5. Zavalishin I. A., Zaharova M. N. Rassejannyj skleroz: sovremennye aspekty jetiologii i patogeneza // Zhurn. nevrologii i psihiatrii. [Spec. vyp.: Rassejannyj skleroz]. 2003. № 2. S. 10–17.

6. Shvarc G. Ja. Farmakojekonomicheskoe obosnovanie primenenija lekarstvennyh preparatov preventivnogo rjada v lechenii bol»nyh rassejannym sklerozom // Nevrologicheskij zhurn. 2001. № 1. S. 43–47.

7. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: quidelines for research protocols / C. M. Poser, D. W. Paty, L. Scheinberg [et al.] // Ann. Neurol. 1983. Vol. 13. P. 227–231.

УДК 616.831–001.31 Оригинальная статья

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ В ЛИКВОРЕ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

***Н. Е. Иванова*** *— ФГУ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова Росмедтехнологии, заместитель директора по общим вопросам, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е. Б. Шадрин*** *— ФГБУ Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН, заведующий лабораторией фазовых переходов в твердых телах, профессор, доктор физико-математических наук;* ***Н. Л. Васькова*** *— ФГУ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова Росмедтехнологии, научный сотрудник биохимической лаборатории, врач-невролог.*

## THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF PHASE TRANSITIONS IN LIQUOR AT A CRANIOCEREBERAL TRAUMA

***N. E. Ivanova*** *— Russian A. L. Polenov Neurosurgical Institute, deputy director on the general questions, professor, doctor of medical sciences;* ***E. B. Shadrin*** *— Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, head of laboratory of phase transition in solids, professor, doctor of sciences;* ***N. L. Vaskova*** *— Russian A. L. Polenov Neurosurgical Institute, doctor-neurologist, research associate of biochemical laboratory, scientific degree isn»t present.*

Дата поступления — 19.11.2012 Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Иванова Н.Е., Шадрин Е.Б., Васькова Н.Л.* Диагностическая значимость фазовых переходов в ликворе при черепно-мозговой травме // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 71–77.**

*Цель:* исследование биофизических свойств ликвора у пациентов с черепно-мозговой травмой, направленное на определение степени тяжести поражения головного мозга, прогноза дальнейшего течения заболевания и выработки методики лечения. *Материал и методы.* Осуществлялся забор ликвора у 62 пациентов с диагнозом «черепно-мозговая травма». Исследование термоимпедансметрии ликвора производилось с помощью установки для измерения температурной зависимости электрического импеданса кюветы с исследуемой жидкостью. На регистрирующем устройстве фиксировался ход температурной зависимости разности фаз в виде графической кривой, на которых наблюдался «клювообразный» участок, характерный для фазового перехода. *Результаты.* Параметры фазового перехода в ликворе коррелируют с содержанием белка в ликворе. С увеличением количества белка в ликворе увеличиваются коэффициенты корреляции. *Заключение.* Показатели термоимпедансметрии отражают степень поражения головного мозга и могут служить диагностическими и прогностическими критериями.

**Ключевые слова**: спинномозговая жидкость, белок, фазовый переход, термоимпедансметрия, черепно-мозговая травма.

***Ivanova N.E., Shadrin E.B., Vaskova N.L.* The diagnostic importance of phase transitions in liquor at a craniocereberal trauma // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 71–77.**

*Purpose.* The purpose of the work is an investigation of biophysical properties of liquors of patients with a craniocereberal trauma. This investigation has been directed on definition of a degree of a brain defeat, the forecast of the further current of disease and development of methods treatment. *Materials and methods.* Liquor was undertaken from 62 patients with the diagnosis of an craniocereberal trauma. Research of thermo-impedancemetry of liquors was made with the help of equipment for measurement of temperature dependence of an electric impedance of ditches with a researched liquid. On the -shaped site?function of dependence of a full impedance from temperature the was observed. This site is due to globule-ball phase transition in liquor albumens. *Result.* It is shown, that numerical values of parameters of phase transition correlate with albumen concentration in liquor. Values of correlation factors are directly proportional to concentration of albumen. *Conclusion.* It is established, that numerical values of thermo-impedancemetry parameters of curves are directly connected to a degree of a brain defeat and can be used as diagnostic and prognostic criteria.

**Key words**: spinal liquid, protein, phase transition, thermo-impedancemetry, craniocereberal trauma.

**Введение.** Ликвор — биологическая жидкость, являющаяся внутренней средой мозга, необходимой для нормального функционирования ЦНС, и выполняющая защитную, трофическую и транспортную функции [1, 2]. Медленно циркулируя в желудочках мозга и над поверхностью головного и спинного мозга, ликвор длительно контактирует с клетками нервной ткани и является, таким образом, средой, осуществляющей важнейшую функцию обмена веществ между мозгом и кровью, а также структурой, ответственной за выделение и удаление некоторых конечных продуктов метаболизма мозговой ткани.

Несмотря на развитие новых методов нейровизуализации, исследование параметров спинномозговой жидкости (СМЖ) остается одним из основных и важнейших методов диагностики патологических состояний, возникающих при нейрохирургических заболеваниях головного мозга. Как показывает опыт, спинномозговая жидкость является средой, которая наиболее полно и информативно показывает тяжесть поражения головного мозга. Наибольшую значимость при диагностике имеет выраженность и направленность процессов цитолиза, а также выявление степени нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, состояние и характер протекания иммунных процессов.

Как показывает анализ литературы, исследование спинномозговой жидкости чаще всего направлено на определение ее биохимических и иммунологических характеристик и, в значительно меньшей степени, на определение биофизических параметров. В то же время биофизический подход к изучению биологических жидкостей, частным случаем которого является термоимпедансметрия [3], позволяет получить новую информацию о свойствах ликвора, изменении белковых молекул в норме и патологии, помочь в диагностике и дальнейшем прогнозе развития заболевания [4, 5].

Основную роль в изменении биофизических параметров ликвора при многих заболеваниях играет трансформация конформационного состояния белков, входящих в состав СМЖ, а именно: при повышении температуры происходит последовательное разрушение надмолекулярных структур белковых молекул, завершающееся их денатурацией и переходом из глобулярной конформации в клубковую [6]. Термоимпедансметрический метод открывает возможность прецизионного контроля параметров указанных процессов благодаря высокой чувствительности электрической поляризуемости белковых молекул к их конформационному состоянию.

В то же время в мировой литературе не имеется сведений о применении использованного в данной работе метода термоимпедансметрии для диагностики поражений головного мозга.

*Цель:* исследование биофизических свойств ликвора у пациентов с черепно-мозговой травмой, направленное на определение степени тяжести поражения головного мозга, прогноза дальнейшего течения заболевания и выработки методики лечения.

**Материал и методы.** Осуществлялся забор ликвора для целей термоимпедансметрии у 62 пациентов с диагнозом «черепно-мозговая травма» (53 мужчины, или 84% общего числа; 9 женщин, или 16% общего числа). Степень тяжести травмы оценивалась на основании определения клинико-неврологического статуса и ряда дополнительных методов исследования (ЭХО-ЭГ, ЭЭГ, АВСП, КТ головного мозга, краниография, каротидная ангиография, интраоперационные находки). Степень тяжести состояния определялась по шкале ком Глазго (ШКГ).

Открытая черепно-мозговая травма была зафиксирована в 19 (30,65%) наблюдениях, в 43 (69,35%) — закрытая ЧМТ. Изолированная ЧМТ была выявлена в 57 (91,94%) наблюдениях, в 5 (8,06%) — сочетанная травма.

**Ответственный автор** — Васькова Наталья Львовна
Адрес: 195252, г. Санкт-Петербург,
ул. Софьи Ковалевской, 1, к.1, кв. 176.
Тел.: + (812) 272-26-03; 879112934840
E-mail: natyut@yandex.ru

Выделено 4 группы согласно классификации ЧМТ, предложенной А. Н. Коноваловым и соавт. (1998). В основу классификации положена степень повреждения головного мозга: с сотрясением головного мозга зарегистрировано 12 наблюдений (19%), ушибом головного мозга легкой степени 8 (13%), ушибом головного мозга средней степени 8 (13%), тяжелой степени 34 (55%) наблюдения.

У 22 пациентов (35%) в зависимости от характера и локализации повреждений головного мозга и с учетом выраженности дислокационного синдрома выполнено хирургическое вмешательство: костно-пластическая декомпрессивная трепанация черепа с удалением внутричерепных гематом и очагов размозжения, а также дренирование желудочков мозга.

Общая летальность в анализируемой группе составила 8% у пациентов с оценкой 3–6 баллов по шкале ком Глазго.

Исследование термоимпедансметрии ликвора производилось с помощью установки для измерения температурной зависимости электрического импеданса кюветы с исследуемой жидкостью (схема установки представлена на рис. 1).

Термоимпедансметрическая установка создана в 2000 г. в лаборатории физики фазовых переходов Физико-технического института им. А. Ф. Иоффе доктором физико-математических наук, профессором Е. Б. Шадриным.

Измерение полного электрического импеданса осуществляется в данной установке фазометрическим методом. При изменении температуры наибольшим изменениям подвержена, как показали эксперименты, электрическая емкость кюветы с ликвором и соответственно разность фаз между высокочастотными колебаниями опорного напряжения и колебаниями напряжения на рабочей кювете. Данное явление связано с сильным изменением поляризуемости белковых молекул, входящих в состав ликвора, при совершении термического фазового перехода «глобула — клубок».

Краткие характеристики установки:

– рабочая частота колебаний напряжения, подаваемого на кювету (частота регистрации): 3 МГц;
– амплитуда напряжения, подаваемого на измерительную кювету: 800 мВ;
– диапазон изменения температуры кюветы: 20-100°С;
– тип измерительной кюветы: цилиндрический конденсатор;
– параметры кюветы: рабочий зазор между обкладками конденсатора 1 мм, высота конденсатора 20 мм, диаметр конденсатора 15 мм;
– требуемый объем исследуемой жидкости: 1,2 мл;
– скорость нагрева: 0,026 °С/с;
– временная функция изменения температуры: линейная.

При анализе экспериментальных результатов мы исходили из того, что электрический импеданс представляет собой усредненную характеристику отклика образца на воздействие переменного электрического напряжения. Он складывается из трех составляющих: активного сопротивления, которое характеризует процессы выделения тепла в образце, порождаемого протекающим током; емкостного сопротивления, характеризующего способность образца к накоплению электрического заряда под действием приложенного внешнего электрического поля; индуктивного сопротивления образца, характеризующего способность образца к генерации внутри себя индукционных токов, возникающих при наличии в образце электрической индуктивности.

Исследования электрического импеданса кюветы, заполненной спинномозговой жидкостью, проводились на установке, схема которой представлена на рис. 1.

Составные элементы: генератор Г3-102; фазометр Ф2-13; самописец двухкоординатный Н307; блок питания нагревателя Б5-21; термопара медь-константан; компьютер.

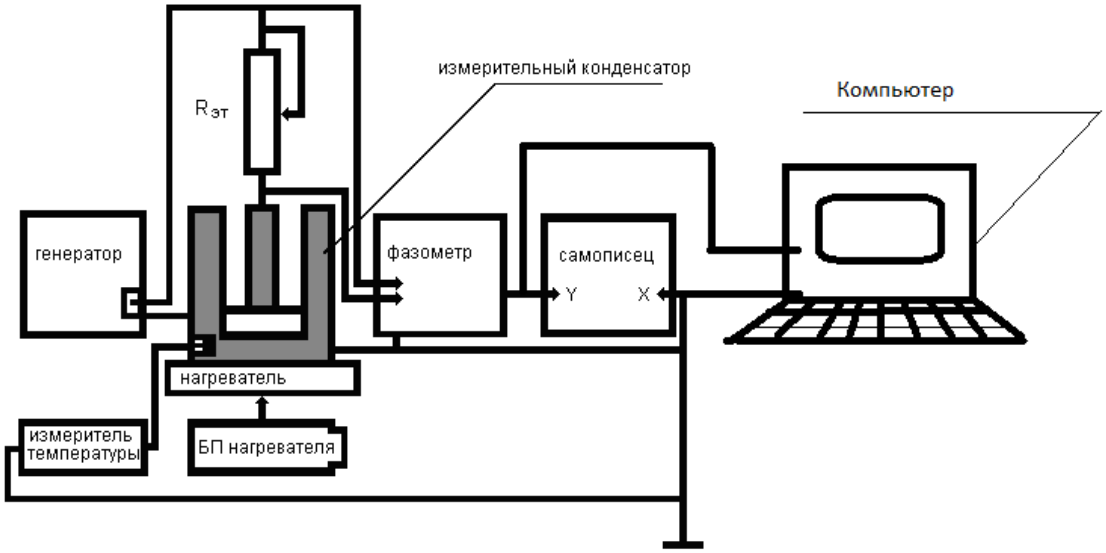



Рис. 1. Блок-схема установки для измерения электрического импеданса кюветы с жидкостью

Формулы для вычисления электрической емкости:

$$K = U_{0B} / U_{0A},$$
$$R_x = K / (\cos\varphi - K),$$
$$C_x = \sin\varphi / \omega K R_{эт},$$
$$Z = R_x / (1 + \omega^2 R_x^2 C_x^2)^{1/2},$$
$$\omega = 2? \cdot 3 \cdot 10^6 \text{ Гц},$$

где: $U_{0A}$ — амплитуда напряжения, подаваемого на измерительную ячейку; $U_{0B}$ — амплитуда напряжения на кювете; $R_x$ — активное сопротивление кюветы; $C_x$ — электрическая емкость кюветы; $R_{эт}$ — активное эталонное сопротивление; $Z$ — полный электрический импеданс кюветы; $\omega$ — циклическая рабочая частота; $\varphi$ — исследуемая разность фаз.

У каждого пациента осуществлялся однократный забор ликвора путем люмбальной пункции. Затем в рабочую кювету измерительной ячейки установки с помощью шприца вводился 1,2 мл жидкости. На регистрирующем устройстве фиксировался ход температурной зависимости разности фаз в виде графической кривой.

Статистическая обработка выполнялась в предположении, что параметры термоимпедансметрических кривых ликвора и биохимические параметры ликвора представляют собой зависимые случайные величины, причем связь между ними определяется линейным уравнением регрессии. Угловой коэффициент уравнения регрессии представляет собой коэффициент корреляции.

Коэффициент корреляции представляет собой отношение корреляционного момента к произведению средних квадратичных отклонений обеих случайных величин.

Корреляционный момент представляет собой математическое ожидание произведения отклонений обеих случайных величин от их индивидуальных математических ожиданий.

Проверка адекватности линейной модели выполнялась с помощью критерия Фишера. Вычислялся квантиль распределения Фишера с типичным числом степеней свободы 8 или 10. Вычисленная величина квантиля показала, что линейная модель в нашем случае была адекватна опытным данным с доверительной вероятностью 0,95.

**Результаты.** На кривых отчетливо заметна немонотонность изменения импеданса с температурой, которая и связана с фазовым переходом в ликворе. Присутствие на графике температурной зависимости «клювообразного» участка свидетельствует о совершении фазового перехода в системе (рис. 2).

Кроме того, совершение фазового перехода сопровождается тем, что при достижении температуры, соответствующей положению на графике «клюва», происходит скачкообразное увеличение объема исследуемого ликвора приблизительно в 2 раза, что также свидетельствует о фазовом переходе. Следует отметить, что выраженность «неоднородного» участка также, скорее всего, может являться диагностическим параметром. Под выраженностью участка графика здесь понимается отношение интервала разности фаз, соответствующее этому участку, к полному интервалу изменения разности фаз для кривой на всем температурном интервале.

Температурные положения максимумов на кривой характеризуют изменение зарядового состояния жидкости в измерительной кювете и предположительно связаны с температурными фазовыми или релаксационными переходами внутри составных элементов ликвора, так как изменение поляризуемости

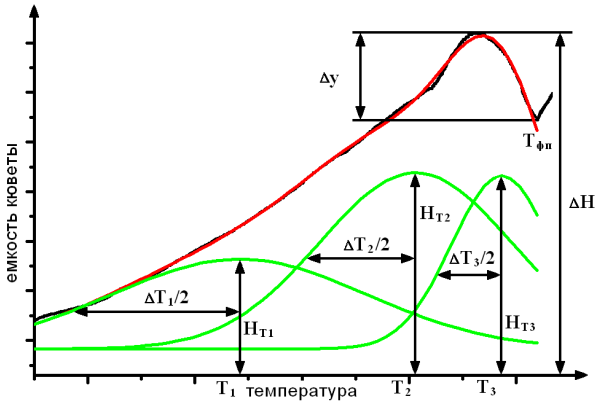



Рис. 2. Графическое представление основных параметров экспериментальных кривых (представлена реальная кривая термоимпеданса СМЖ пациента с ЧМТ)

ликвора и, соответственно, способности к накоплению заряда кюветы с ликвором, обычно сопряжены с изменением внутренней структуры и подвижности молекулярных цепей, которые обозначают термином «фазовый переход».

Подобные переходы являются термоактивационными, поэтому при интерпретации результатов естественно, по нашему мнению, аппроксимировать эти процессы гауссовыми функциями, то есть использовать разложение экспериментальных кривых на гауссианы.

Выходными данными эксперимента являются заносимые в память компьютера кривые зависимости электрической емкости кюветы с ликвором от температуры, а также нанесенные самописцем для контроля на бумагу графики. Они представляют немасштабированную зависимость импеданса кюветы от температуры, где по оси абсцисс отложена температура. Финальным этапом исследования зависимости термоимпеданса СМЖ является поиск коэффициентов корреляции между полученными математическими параметрами гауссиан, на которые раскладывались экспериментальные кривые, и медицинскими и биохимическими показателями. Результаты представлялись в виде электронных таблиц в соответствующих файлах. Непосредственный поиск коэффициентов корреляции осуществляется согласно алгоритму программы Microsoft Excel.

Все экспериментальные результаты наблюдения особенностей кривых при ЧМТ головного мозга были разделены на 3 группы с учетом балльной оценки тяжести состояния по шкале ком Глазго:

1-я группа:28 наблюдений (45%) от 15–14 баллов — компенсированное состояние;

2-я группа (субкомпенсированное): 21 наблюдение (34%) от 13 до 9 баллов;

3-я группа (декомпенсированное): 13 наблюдений (21%) от 8 до 3 баллов.

При обработке статистических данных получены следующие коэффициенты корреляции между показателями параметров кривой термоимпедансметрии и оценкой по шкале ком Глазго, белком, цитозом и эритроцитами в ликворе в данных группах.

**Обсуждение**. Коэффициенты корреляции в группе наблюдений у пациентов в компенсированном состоянии (14–15 баллов по шкале ком Глазго).

В данной группе наблюдались низкие коэффициенты корреляции. Наибольшие коэффициенты корреляции (0,2) были между температурой фазового перехода и степенью тяжести по шкале ком Глазго,

*Таблица 1*

**Коэффициенты корреляции в группе наблюдений у пациентов с черепно-мозговой травмой**

| Параметры кривой | $t^2$ | $\Delta t^2$ | $t^3$ | $\Delta t^3$ | $ht^2/ht^3$ | $t^3$-$t^2$ | S | $t^2/\Delta t^2$ | Раз-мах ΔH | t фп | Выр. Δy/ΔH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Компенсированное состояние (14–15 баллов по шкале ком Глазго) | | | | | | | | | | | |
| Белок | –0,17 | 0,16 | –0,13 | –0,01 | 0,06 | 0,14 | –0,10 | –0,08 | 0,07 | –0,21 | –0,11 |
| Цитоз | –0,06 | –0,02 | 0,02 | 00,02 | –0,04 | 0,005 | –0,10 | –0,05 | 0,07 | 0,006 | –0,05 |
| Оценка по шкале ШКМ | –0,20 | 0,08 | –0,05 | –0,06 | –0,20 | 0,22 | –0,16 | –0,04 | 0,06 | 0,21 | 0,16 |
| Субкомпенсированное состояние (от 13 до 9 баллов по шкале ком Глазго) | | | | | | | | | | | |
| Белок | –0,11 | 0,12 | –0,04 | 0,17 | –0,13 | –0,02 | –0,10 | –0,26 | 0,04 | 0,36 | –0,25 |
| Цитоз | –0,12 | –0,01 | –0,01 | 0,09 | 0,30 | 0,2 | –0,1 | 0,05 | –0,17 | 0,05 | –0,17 |
| Эритроциты | –0,19 | –0,02 | –0,21 | –0,09 | –0,17 | –0,09 | –0,08 | 0,04 | 0,16 | –0,25 | 0,17 |
| Оценка по ШКГ | 0,10 | 0,11 | 0,15 | 0,17 | –0,10 | –0,11 | 0,19 | –0,14 | 0,34 | 0,26 | 0,09 |
| Декомпенсированное состояние (от 8 до 3 баллов по шкале ком Глазго) | | | | | | | | | | | |
| Белок | 0,08 | 0,17 | 0,30 | 0,07 | –0,09 | 0,25 | –0,11 | –0,23 | –0,47 | 0,34 | –0,30 |
| Цитоз | 0,17 | 0,12 | –0,01 | –0,22 | 0,09 | –0,17 | 0,16 | –0,18 | –0,21 | 0,08 | 0,21 |
| Эритроциты | 0,19 | 0,55 | 0,33 | 0,01 | 0,18 | 0,19 | 0,43 | –0,31 | 0,49 | –0,64 | –0,36 |
| Оценка по ШКГ | 0,16 | 0,13 | 0,05 | 0,21 | 0,38 | –0,09 | –0,09 | 0,44 | 0,26 | 0,31 | –0,17 |

температурой фазового перехода и показателями белка в ликворе. Кривая температурной зависимости электрического импеданса носила двугорбый характер с четкими максимумами и ярко выраженным «клювообразным» участком. Средняя температура фазового перехода находилась в интервале 85,14±11,05°.

Концентрация белка в ликворе была низкой: от 0,5 до 1,5 г/л. Средние показатели белка в ликворе 0,51±0,74 г/л, отсутствовали эритроциты, показатели цитоза также были низкими, от 0,1 до 50•$10^6$/л.

*Клинический пример.* Пациент С. 22 лет. Поступил с диагнозом: «ЗЧМТ, сотрясение головного мозга». Анамнез: был избит неизвестными. Удары наносились по голове. Наблюдалась кратковременная потеря сознания, выраженная головная боль, многократная рвота. При поступлении предъявлял жалобы на головную боль диффузную, сопровождающуюся тошнотой, общую слабость. Объективно: оценка по шкале ком Глазго 15 баллов. Сознание ясное. В неврологическом статусе выявлен мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях. КТ — вариант нормы. Осмотр терапевтом и офтальмологом: патологии не выявлено. Анализ ликвора: белок 0,25 г/л, цитоз 1•$10^6$/л.

Пациент выписан по месту жительства на шестые сутки в компенсированном состоянии.

Графические показатели термоимпедансметрии: T2–80.9°; T3–90.7°; $dt^2$–11.5; $dt^3$–10.9; $t^2$\$dt^2$–7.03; $t^3$\$dt^3$–8.3; $h^2$\$h^3$–0.54; $s^2$\$s^3$–0.56; $t^3$-$t^2$–9.8°; dH — 180; dy\dH — 0.46, Тфп — 95.5°.

В группе наблюдений у пациентов в субкомпенсированном состоянии от 13 до 9 баллов по шкале ком Глазго коэффициенты корреляции выше, чем в группе пациентов с компенсированными состояниями. Достоверны показатели коэффициента корреляции между температурой фазового перехода и количеством белка в ликворе (0,36).

Средняя температура фазового перехода для данной группы 81±10,89° С, ниже, чем в компенсированном состоянии.

В данной группе преобладали наблюдения с количеством белка в ликворе от 0,51 до 2,0 г/л. Средние показатели белка составили 1,21±1,34 г/л.

Количество клеток в ликворе было низким, от 0,1 до 50•$10^6$/л. Количество эритроцитов в большинстве наблюдений было умеренно выраженным, от 1 до 10000•$10^6$/л.

Кривая термоимпедансметрии в данной группе носила более сглаженный характер, но также имелся в наличии «клювообразный» участок на графиках.

*Клинический пример.* Пациент Ш., и\б № 601, 39 лет. Поступил с диагнозом: «ОЧМТ УГМ тяжелой степени со сдавлением левого полушария острой субдуральной гематомой САК, оскольчатый перелом левой теменной и височной кости с переходом на основание СЧЯ слева». Из анамнеза: был избит неизвестными. При поступлении неврологический статус представлен глубоким нарушением сознания (сопор). Оценка по шкале ком Глазго 9 баллов. Зрачки Д=С, реакция зрачков на свет снижена, корнеальные

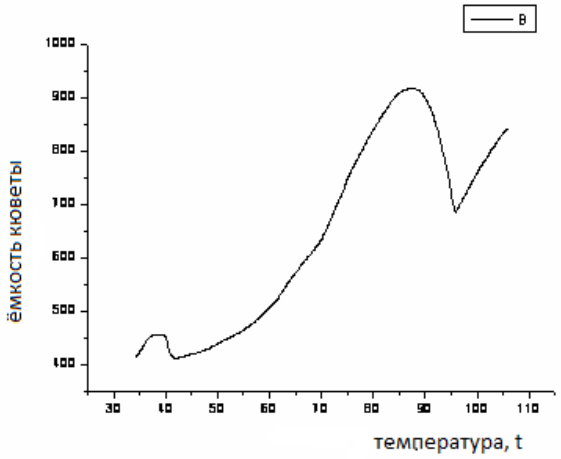



Рис. 3. Графическая кривая термоимпедансметрии у пациента в компенсированном состоянии

рефлексы живые, ОЦР+, расходящееся косоглазие, глотание самостоятельное, монопарез правой руки, повышение мышечного тонуса по пирамидному типу в правых конечностях, периостальные и сухожильные рефлексы выше справа, патологические стопные знаки больше справа, менингиальные симптомы. На КТ головного мозга выявлена острая эпидуральная гематома в левой теменно-височной области. Проведено оперативное вмешательство: декомпрессивная трепанация черепа в левой теменно-височной области, удаление гематомы. На контрольной КТ головного мозга: состояние после удаления эпидуральной гематомы в левой теменно-височной области, постишемические изменения в медиальных отделах правой затылочной доли.

Анализ ликвора: общий белок 3,9г/л, цитоз 40•$10^6$/л, эритроциты 512•$10^6$/л.

Графические показатели были следующими: Т2–65.12°; Т3–80.66°; $dt^2$–25.9; $dt^3$–34.13; $t^2\backslash dt^2$–2.51; $t^3\backslash dt^3$–2.36; $h^2\backslash h^3$–0.97; $s^2\backslash s^3$–0.74; $t^3$-$t^2$–15.54°; dH — 129; dy\dH — 0.24; Тфп — 81°.

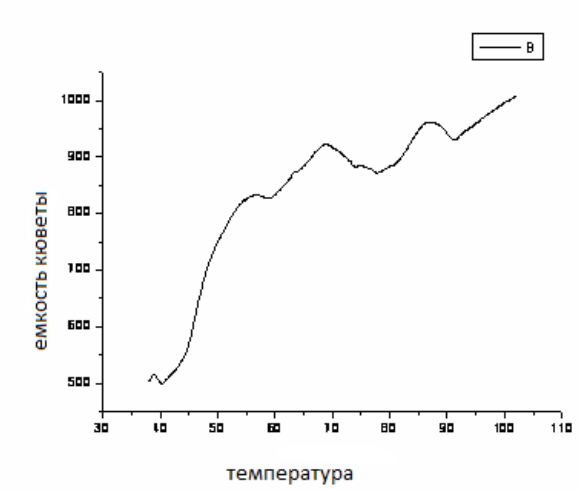



Рис. 4 График кривой термоимпедансметрии у пациента в субкомпенсированном состоянии

После проведенного лечения у данного пациента отмечалась положительная динамика по общемозговой симптоматике, но сохранялась очаговая в виде речевых нарушений, правостороннего гемипареза, статической атаксии.

У пациентов в декомпенсированном состоянии от 8 до 3 баллов по шкале ком Глазго коэффициенты корреляции увеличиваются по сравнению с субкомпенсированными и компенсированными группами по шкале ком Глазго. Статистически достоверны они между температурой фазового перехода и оценкой по шкале ком Глазго (0,34; 0,31), общим белком; размахом кривой с количеством общего белка (— 0,47). Высокие показатели коэффициентов корреляции были получены с количеством эритроцитов в ликворе до 0,64. Крайне низкими коэффициенты корреляции были с цитозом в ликворе.

Кривая температурной зависимости электрического импеданса имела либо монотонный характер с нерезко выраженным фазовым переходом, либо пикообразный, зазубренный вид.

Средняя температура фазового перехода находилась в интервале 75,61±0,47°, меньше, чем у пациентов в компенсированной и субкомпенсированной группе наблюдений.

Концентрация белка в ликворе в декомпенсированном состоянии в основном была свыше 2 г/л. Средние показатели белка в ликворе 3,66±5,56 г/л. Показатели цитоза были увеличены от 51 до 200•$10^6$/л. Количество эритроцитов было в большинстве наблюдений умеренно выраженным: от 1 до 10000•$10^6$/л.

*Клинический пример.* Пациент У., 50 лет, и\б №193.

Доставлен в институт с диагнозом: «ОЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением острой субдуральной гематомой правой лобной и височной доли. Массивное САК. Перелом правой теменной и левой височной кости, решетчатого лабиринта. Перелом задних отделов 5, 6-го ребер слева». Алкогольное опьянение. При поступлении неврологический статус представлен глубоким нарушением сознания (кома 2). Оценка по шкале ком Глазго 6 баллов. Зрачки Д=С, расходящееся косоглазие, корнеальные рефлексы и реакции зрачков на свет отсутствовали, ОЦР отрицательная, на болевые раздражители наблюдались экстензии в конечностях, двусторонние патологические стопные рефлексы, более выраженные слева. На КТ головного мозга: желудочковая система смещена справа налево на 20 мм, плащевидная субдуральная гематома 122-18-80 см. (объем 175 см.) в правой лобно-теменно-височной области, мелкие контузионные очаги в базальных отделах правой лобной доли. В экстренном порядке проведено оперативное вмешательство: ДКПТ черепа в правой теменно-височной области, удаление острой субдуральной гематомы. На контрольной КТ головного мозга: смещение срединных структур справа налево 12 мм за счет отека правой гемисферы, ишемические изменения правой лобной и височной долей. Неврологический статус сохранялся без существенной динамики.

Анализ ликвора: общий белок 4,8г/л, цитоз 159•$10^6$/л, эритроциты 7539•$10^6$/л,

Графические показатели были следующими: Т2–49.89°; Т3–73.04°; $dt^2$–36.82; $dt^3$–12.07; $t^2\backslash dt^2$–1.35; $t^3\backslash dt^3$–6.05; $h^2\backslash h^3$–4.41; $s^2\backslash s^3$–13.43; $t^3$-$t^2$–23.15; dH — 360; dy\dH — 0.04, Тфп — 66.5°.

На 31-е сутки был зафиксирован летальный исход. Основная причина смерти: ОЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением острой субдуральной гематомой правой лобной и височной доли. Гипертензионно-дислокационной синдром III степени со вторичным поражением ствола на мезенцефало-бульбарном уровне. Непосредственной причиной смерти явились дисгемические явления в области ствола головного мозга.

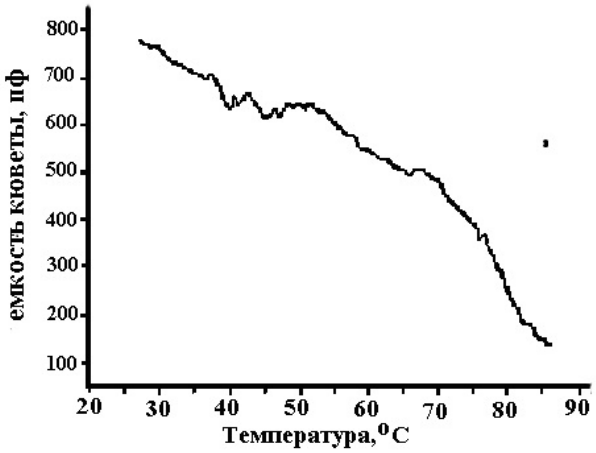



Рис. 5. Графическая кривая термоимпедансметрии у пациента в декомпенсированном состоянии

*Таблица 2*

**Коэффициенты корреляции в зависимости от количества белка в ликворе**

| Белок г/л | $t^2$ | $\Delta t^2$ | $t^3$ | $\Delta t^3$ | $ht^2/ht^3$ | $t^3$-$t^2$ | S | $t^2/\Delta t^2$ | Размах ΔH | t фп | Выр. Δy/ΔH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| От 0,1 до 0,5 г/л | –0,09 | –0,12 | –0,16 | –0,03 | 0,19 | 0,09 | –0,22 | –0,02 | –0,02 | 0,33 | –0,03 |
| От 0,51 до 1,0 г/л | 0,25 | 0,33 | –0,32 | –0,17 | 0,17 | 0,11 | 0,31 | –0,44 | 0,38 | 0,25 | 0,25 |
| От 1,1 до 2,0 г/л | 0,71 | 0,05 | 0,34 | 0,29 | 0,18 | –0,01 | 0,47 | –0,32 | 0,01 | –0,34 | –0,45 |
| > 2,0 г/л | 0,01 | 0,08 | 0,22 | 0,36 | 0,22 | 0,30 | –0,33 | 00,21 | 0,34 | 0,28 | –0,16 |

В группе наблюдений у пациентов с ЧМТ проводились исследования коэффициентов корреляции в зависимости от увеличения количества белка в ликворе. Все наблюдения были разделены на 4 подгруппы: в первой подгруппе количество белка в ликворе составляло от 0,1 до 0,5г/л; во второй подгруппе от 0.51 до 1,0 г/л; в третьей от 1 до 2 г/л; в четвертой свыше 2 г/л.

С учетом полученных данных во всех группах наблюдались достоверные показатели коэффициентов корреляции. Наибольшие показатели зафиксированы в подгруппе, где количество белка в ликворе было от 1,1 до 2,0 г/л (0,71). Корреляции между температурой фазового перехода во всех подгруппах имели достоверные значения (от 0,25 до 0,34). С увеличением количества белка в ликворе нарастали коэффициенты корреляции, за исключением подгруппы, где белок в ликворе был свыше 2 г/л. Вероятно, это связано с тем, что помимо белка в ликворе в данной подгруппе содержится большое количества клеток, форменных элементов, микроэлементов и на процесс денатурации уходит большее количество энергии.

**Заключение.** На термоимпедансметрических кривых проб ликвора наблюдается «клювообразный» участок, характерный для фазового перехода. При повышении температуры кюветы с ликвором наступает момент скачкообразного увеличения объема СМЖ, после чего в кювете оказывается вязкий остаток. Предпереходные участки кривых описываются степенной зависимостью в терминах теории фазового перехода.

Известно, что в температурном интервале, в котором образуется фазовый переход в СМЖ (40-55$^{O}$C), наблюдается денатурация белков (утрата ими биологической функции, связанная с разрушением четвертичной и третичной структуры белка). Денатурация является фазовым переходом [7]. По мнению некоторых авторов [8], фазовым является переход «глобула — клубок», который непосредственно не связан с денатурацией, но следует за ней при повышении температуры. Параметры фазового перехода в СМЖ коррелируют с содержанием белка в ликворе. С увеличением количества белка в ликворе увеличиваются коэффициенты корреляции.

Температура фазового перехода имеет диагностическое и прогностическое значение. Чем ниже показатели температуры фазового перехода, тем тяжелее состояние пациента.

Таким образом, ликвор демонстрирует четкий отклик на воздействие переменного электрического поля мегагерцового диапазона, причем поляризуемость ликвора сильно зависит от состояния организма, из которого ликвор был извлечен. По виду термоимпедансметрической кривой, наличию на ней области фазового перехода и параметрам этого перехода можно судить о концентрации белка, а по ней о размерах белковых глобул. Кроме того, по форме и параметрам кривой можно делать выводы о структуре и устойчивости белковых глобул, то есть об изменении ее конформации при повышении температуры.

Показатели термоимпедансметрии отражают степень поражения головного мозга и могут служить диагностическими и прогностическими критериями.

**Конфликт интересов**. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы *ФГУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» Росмедтехнологии*. Имеются патенты на изобретение: № 200313036/15 (032625 «Способ прогнозирования исхода ишемического повреждения головного мозга»; № 2002103476/28 (003348) «Устройство для определения электрических параметров жидкой среды».

## Библиографический список

1. Макаров А. Ю. Клиническая ликворология. Л.: Медицина, 1984. 216 с.
2. Цветанова Е. М. Ликворология. Киев: Здоровье, 1986. 372 с.
3. Шадрин Е. Б. Основы физики фазовых переходов: учеб. пособие. СПб.: СПбГПУ, 2001. 102 с.
4. Способ прогнозирования исхода ишемического повреждения головного мозга: пат. РФ / Н. Е. Иванова, В. С. Панунцев, Р. Д. Касумов, Е. Б. Шадрин, Н. Л. Юткина, А. Е. Шадрин. № 200313036/15 (032625).
5. Устройство для определения электрических параметров жидкой среды: пат. РФ / А. В. Ильинский, Н. Е. Иванова, Е. Б. Шадрин, Н. Л. Юткина. № 2002103476/28 (003348).
6. Иванова Н. Е., Капралова В. М., Шадрин Е. Б., Юткина Н. Л. Термоимпедансметрия спинномозговой жидкости человека как метод медицинской диагностики: науч. исслед. на радиофизич. ф-те // Труды СПбГПУ. 2006. № 500. С. 217–222.
7. Финкельштейн А. В. Конспект лекций по физике белка. М.: Изд-во МГУ, 2002. 376 с.
8. Хохлов А. Р., Гросберг А. Ю. Статистическая физика макромолекул. М.: Наука, 1989. 344 с.

## Translit

1. Makarov A. Ju. Klinicheskaja likvorologija. L.: Medicina, 1984. 216 s.
2. Cvetanova E. M. Likvorologija. Kiev: Zdorov»e, 1986. 372 s.
3. Shadrin E. B. Osnovy fiziki fazovyh perehodov: ucheb. posobie. SPb.: SPbGPU, 2001. 102 s.
4. Sposob prognozirovanija ishoda ishemicheskogo povrezhdenija golovnogo mozga: pat. RF / N. E. Ivanova, V. S. Panuncev, R. D. Kasumov, E. B. Shadrin, N. L. Jutkina, A. E. Shadrin. № 200313036/15 (032625).
5. Ustrojstvo dlja opredelenija jelektricheskih parametrov zhidkoj sredy: pat. RF / A. V. Il'inskij, N. E. Ivanova, E. B. Shadrin, N. L. Jutkina. № 2002103476/28 (003348).
6. Ivanova N. E., Kapralova V. M., Shadrin E. B., Jutkina N. L. Termoimpedansmetrija spinnomozgovoj zhidkosti cheloveka kak metod medicinskoj diagnostiki: nauch. issled. na radiofizich. f-te // Trudy SPbGPU. 2006. № 500. S. 217–222.
7. Finkel»shtejn A. V. Konspekt lekcij po fizike belka. M.: Izd-vo MGU, 2002. 376 s.
8. Hohlov A. R., Grosberg A. Ju. Statisticheskaja fizika makromolekul. M.: Nauka, 1989. 344 s.

УДК 616.12–008.46–036.12–06:616–005.4:611/018/834:616.89–008.45] –072 (045) Оригинальная статья

# АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

***Ю. Г. Шварц*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н. С. Акимова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***Т. В. Мартынович*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета.*

# ANALYSIS OF CHANGES IN WHITE MATTER OF BRAIN AND COGNITIVE DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ISCHEMIC HEART DISEASE

***Y. G. Shvarts*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N. S. Akimova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***T. V. Martynovich*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Assistant.*

Дата поступления — 15.10.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Шварц Ю. Г., Акимова Н. С., Мартынович Т. В.*** **Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 78–82.**

*Цель*: изучение связи хронической сердечной недостаточности с когнитивными нарушениями и изменениями белого вещества головного мозга. *Материал и методы.* 57 больным с хронической сердечной недостаточностью I–IV ФК на фоне ишемической болезни сердца проводились когнитивные тесты, эхокардиография, ЯМРТ головного мозга, определялась концентрация NT-proBNP. *Результаты.* С возрастанием тяжести ХСН выявлено ухудшение показателей памяти и внимания, увеличение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга, в основном в лобных долях. *Заключение.* Существует взаимосвязь между выраженностью ХСН, микроморфологическими повреждениями белого вещества головного мозга и уменьшением толщины передних ножек мозжечка, а также степенью когнитивных нарушений.

**Ключевые слова**: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, белое вещество головного мозга, коэффициент диффузии молекул воды белого вещества головного мозга, средние ножки мозжечка.

***Shvarts Y. G., Akimova N. S., Martynovich T. V.*** **Analysis of changes in white matter of brain and cognitive disturbances in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 78–82.**

*The aim of the article* is to study the relation of chronic heart failure, cognitive disturbances and changes in white matter of brain. *Material et methods:* Cognitive tests, echocardiography, MRI of brain and measurement of NT-proBNP in venous blood have been performed in 57 patients with I–IV functional class of chronic heart failure. Program STATISTICA 7 (methods of nonparametric correlation analysis) has been used to assess the results. *Results:* It has been established that during the increase of severity of CHF decrease in the thickness of medium-sized peduncles of cerebellum and the changes of coefficients of diffusion of water molecules in white matter have been marked. *Conclusions:* On the basis of these findings it has been determined that CHF is an independent cause of micromorphological brain damage and later the progressive atrophy of white matter. It clearly shows that the cerebral changes cause cognitive dysfunction.

**Key words:** chronic heart failure (CHF), ischemic heart disease, cognitive disturbances, white matter, diffusion coefficient of water molecules of white matter, middle peduncles of cerebellum.

**Введение.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — сложный синдром, сопровождающийся многочисленными системными расстройствами, среди которых изменения в центральной нервной системе имеют важное значение. Наряду с артериальной гипертонией (АГ) и атеросклеротическим поражением сосудов, хроническая сердечная недостаточность является одной из экстрацеребральных причин, приводящих к патологии мозгового кровообращения [1, 2].

Снижение сердечного выброса, нарушение сократительной функции сердца вызывают ухудшение церебрального кровотока, способствуя формированию и / или прогрессированию когнитивных расстройств (снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов), которые в последующем могут достигать степени деменции (слабоумия) [1, 2].

С развитием когнитивного дефицита связывают огромные социально-экономические потери, которые несет общество. Распространенность когнитивных расстройств крайне высока, а в последние годы отмечается тенденция к ее неуклонному росту. Однако, несмотря на это, в ряде случаев имеет место недооценка роли некоторых факторов риска в развитии когнитивных нарушений. Несвоевременная диагностика начальных стадий когнитивного расстройства и, соответственно, отсутствие адекватной терапии приводят к его дальнейшему прогрессированию [1, 2, 3]. Особое внимание, очевидно, должно быть уделено больным с кардиальной патологией.

Наиболее изученными являются когнитивные расстройства при АГ и сахарном диабете. Многочисленные исследования выявили наличие различных патоморфологических изменений головного мозга, в частности очагов глиоза и лейкоареоза, и установили связь между формированием очагов лейкоареоза и развитием когнитивных нарушений у таких больных [3]. Значительно менее исследованными являются взаимосвязи между когнитивными расстройствами, изменениями головного мозга и наличием у пациента ХСН. Имеются единичные научные исследования, в которых упоминается о наличии когнитивного дефицита, связанного с определенными повреждениями головного мозга, у больных ХСН.

**Ответственный автор** — Акимова Наталья Сергеевна
Адрес: 410017, г. Саратов, ул. Чернышевского, 92А, кв. 92.
Тел.: +79047005307.
E-mail: astraveritas@yandex.ru

В частности, к подобным работам относится исследование Mary A. Woo, где было показано, что с прогрессированием ХСН связано уменьшение объема серого вещества височных долей и базальных ядер [2]. Однако следует отметить, что исследуемые группы в этих работах включали пациентов с различной сопутствующей патологией, в частности с сахарным диабетом или даже с перенесенным инсультом, что затрудняет и зачастую делает невозможной этиологическую дифференцировку патологических изменений головного мозга. В этом случае нельзя ответить на вопрос, вызвано ли данное повреждение головного мозга непосредственно ХСН или же какими-то другими церебральными и экстрацеребральными причинами. Кроме того, исследуемые группы были, как правило, малочисленны, не более 10–15 пациентов, и разнородны по этиологии ХСН.

Ранее нами также проводилось исследование связей когнитивных нарушений, тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием серого вещества головного мозга, определяемым посредством ядерно-магнитной резонансной томографии (ЯМРТ), у пациентов с ХСН ишемического генеза и без какой-либо патологии. Было установлено, что с увеличением клинической тяжести и ухудшением инструментально-лабораторных характеристик ХСН отмечается ухудшение показателей когнитивных функций головного мозга, а именно: чем выше были функциональный класс ХСН и значение NT-proBNP, чем меньше фракция выброса левого желудочка и чем больше размеры левого предсердия, тем хуже оказались результаты когнитивных тестов. Увеличение размеров левого предсердия, нарастание класса ХСН и уменьшение фракции выброса также были достоверно связаны с уменьшением толщины серого вещества теменной и затылочной долей и нарастанием коэффициентов диффузии молекул воды в сером веществе. Вероятно, имеющаяся у пациентов ХСН вызывает микроморфологические повреждения головного мозга и вследствие этого постепенное уменьшение толщины серого вещества головного мозга, что, в свою очередь, приводит к когнитивным нарушениям [4].

После установления достоверных связей изменений серого вещества головного мозга с показателями когнитивных функций у больных ХСН представляются немаловажными и в достаточной степени интересными поиск и изучение связей между состоянием белого вещества головного мозга у подобных больных и наличием у них когнитивной дисфункции. Белое вещество глубинных отделов полушарий является одной из наиболее чувствительных к гипоперфузии зон мозга. Это связано с несколькими обстоятельствами. Во-первых, белое вещество кровоснабжается длинными тонкими пенетрирующими артериями, которые непосредственно отходят под прямым углом от поверхностных крупных сосудов и почти не имеют коллатералей. Кроме того, регионарный кровоток в белом веществе составляет примерно 1/4 от величины кровотока в сером веществе, и при умеренной, но пролонгированной гипотензии, когда кровоток в обеих зонах снижается на одну и ту же абсолютную величину, в белом веществе он оказывается ниже критического уровня, а в сером выше, что обеспечивает в дальнейшем возможность его более полного восстановления [5].

Остается не до конца ясным, участвуют ли в опосредовании этого влияния, наряду с изменениями серого вещества [4], какие-либо изменения и состояния белого вещества головного мозга. Довольно логично предположить подобную связь, ведь процессы, в которых задействовано белое вещество, а именно механизм и скорость передачи нервных импульсов, являются немаловажными в исполнении когнитивных функций [6].

Таким образом, изучение связи ХСН с когнитивными нарушениями и изменениями белого вещества головного мозга представляется и актуальным, и методически возможным.

*Цель:* изучение связи хронической сердечной недостаточности с когнитивными нарушениями и изменениями белого вещества головного мозга.

**Материал и методы.** Критерием включения в исследование являлась хроническая сердечная недостаточность I–IV ФК на фоне ишемической болезни сердца.

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного ультразвукового исследования, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE), а также пациенты в возрасте старше 65 лет. Кроме того, в исследование не включались больные с противопоказаниями к ЯМРТ.

Выбор критериев включения и исключения обусловлен следующими соображениями. Наиболее частой причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца [7]. Больные же с миокардитами, врожденными и приобретенными пороками сердца и другими ассоциированными с ХСН заболеваниями во многих отношениях не сопоставимы с пациентами, страдающими ИБС, встречаются относительно редко и, очевидно, нуждаются в отдельном исследовании. Выбор критериев исключения объясняется также необходимостью максимально исключить все возможные заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга. Исключать по этой причине АГ посчитали нецелесообразным, так как АГ, как и ИБС, одна из наиболее частых причин ХСН. По данным литературы, распространенность АГ среди населения, по возрасту соответствующему нашей исследуемой группе, достигает 62%, а среди больных ИБС — 70% [3].

В результате в группу исследуемых включены 57 больных с ХСН в возрасте от 49 до 65 лет (средний возраст составил 54,5 года), из них мужчин — 31, женщин — 26, в том числе больных с АГ — 53.

Группу сравнения составили 20 пациентов, 8 женщин и 12 мужчин не старше 65 лет (средний возраст 52,5 года), без ИБС и ХСН, по всем остальным характеристикам соответствующие критериям включения и исключения пациентов основной группы. Все пациенты контрольной группы имели артериальную гипертензию, по поводу которой получали базисную гипотензивную терапию и АПФ, бетаблокаторами, часть пациентов получали малые дозы диуретиков. Таким образом, контрольная группа по основным характеристикам была максимально приближена к группе исследуемых и фактически отличалась от нее только отсутствием ишемической болезни сердца и ХСН, что позволяет уточнить независимость связи ХСН ишемического генеза с микро- и макроморфологическими изменениями головного мозга и нарушением когнитивных функций пациентов основной группы.

Данные анамнеза и клинического осмотра заносились в формализованную историю болезни. Кроме общеклинического обследования проводились электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, выполнявшиеся в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологии и эхокардиографии [7], ЯМРТ головного мозга и определение концентрации NT-pro-BNP в венозной крови пациентов. В группу показателей, условно характеризующих степень выраженности ХСН, были выделены фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, уровень NT-proBNP, конечно-диастолический размер левого желудочка и конечно-систолический размер левого предсердия. Выбор этих характеристик был обусловлен как их клинической значимостью и независимой прогностической ценностью при ХСН [7], так и необходимостью комплексной оценки синдрома сердечной недостаточности, при котором отдельные показатели могут оставаться в границах нормы [7]. Все ультразвуковые исследования проводились на аппарате VIVID 3 PRO. Фракция выброса левого желудочка определялась по Симпсону.

ЯМРТ проводилась на аппарате Philips Achieve 1,5 Tl. Соответственно стандартной методике проведения ЯМРТ определялась толщина белого вещества средних ножек мозжечка [9]. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ проводилось вычисление коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе затылочного, лобного, теменного и височного отделов головного мозга.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального субтестов Векслера (5 и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. С помощью данных методик проводится оценка оперативной памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Заметим также, что если для проведения корректурной пробы Бурдона практически нет ограничений, то тест Векслера был разработан для возрастной группы именно не старше 65 лет. Кроме того, выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью и хорошей валидностью [3].

Сопоставление по количественным характеристикам проводилось с использованием одномерного дисперсионного анализа. При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Kendall) изучались взаимосвязи коэффициентов диффузии между собой, а также с такими характеристиками, как возраст, пол, наличие артериальной гипертонии, число перенесенных инфарктов миокарда, стандартные параметры эхокардиограммы, функциональный класс ХСН, уровень NT-pro-BNP. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Использовалась программа Statistica-7.

**Результаты.** Существенной взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, длительностью АГ, наличием перенесенного инфаркта миокарда у пациентов, включенных в исследование, установлено не было, что, очевидно, было обусловлено особенностями отбора больных: возраст не старше 65 лет, а также исключение пациентов с заболеваниями и состояниями, способными быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга.

При анализе взаимосвязей показателей, характеризующих ХСН, с параметрами белого вещества головного мозга был выявлен ряд статистически достоверных связей средней силы. Были установлены: отрицательная связь толщины средних ножек мозжечка с функциональным классом ХСН (R=–0,48) (рис. 1.) и положительная — между толщиной средних ножек мозжечка и фракцией выброса (R=0,46). Значимыми представляются и достоверные положительные связи между функциональным классом ХСН и коэффициентами диффузии молекул воды в белом веществе височных долей (R=0,44), лобных (R=0,5), теменных (R=0,47) и затылочных (R=0,44), и отрицательная связь между коэффициентом диффузии молекул воды в лобной доле и фракцией изгнания левого желудочка (R= –0,44).

Выявленные взаимосвязи коэффициентов диффузии с показателями тяжести ХСН носят нелинейный характер. При прогрессировании тяжести ХСН, в частности при нарастании ФК, первоначально отмечается увеличение диффузии молекул воды в белом веществе, но при дальнейшем утяжелении ФК коэффициенты диффузии вновь снижаются, не достигая, однако, показателей контрольной группы (рис. 2).

Скорость диффузии в белом веществе обратно коррелирует с толщиной серого вещества головного мозга и толщиной ножек мозжечка (таблица).

Параметры белого вещества головного мозга были достоверно связаны и с результатами когнитивных тестов. Отмечены снижение скорости выполнения корректурной пробы Бурдона при увеличении коэффициента диффузии белого вещества теменной доли (R=–0,4) и ухудшение результатов субтестов Векслера 5 и 7 при уменьшении толщины средних ножек мозжечка (R=0,42 и R=0,41 соответственно).

**Обсуждение.** Выявленные средние величины показателей, характеризующих ХСН, у наших пациентов соответствуют литературным данным [7]. Так, среднее значение фракции выброса левого желудочка составило 46%, средний конечнодиастолический размер левого желудочка 5,5 см, конечносистолический размер левого предсердия 4,1 см, средний уровень NT-proBNP 531,5 pg/ml. Полученные характеристики корректурной пробы Бурдона (в частности,

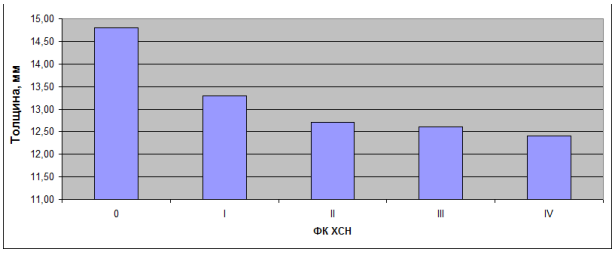



Рис. 1. Толщина средних ножек мозжечка у пациентов с I–IV ФК ХСН и у пациентов группы сравнения

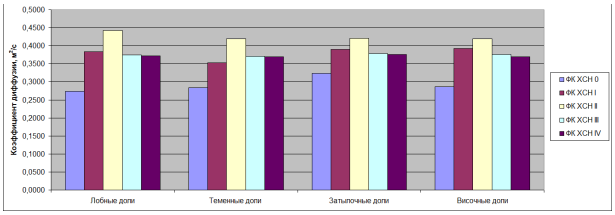



Рис. 2. Коэффициент диффузии белого вещества головного мозга у пациентов с I–IV ФК ХСН и у пациентов группы сравнения

**Взаимосвязь коэффициентов диффузии молекул воды белого вещества головного мозга с коэффициентами диффузии молекул воды и толщиной коры**

| Показатель | КД БВ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | лобной доли | теменной доли | затылочной доли | височной доли |
| Толщина средних ножек мозжечка | –0,43 | –0,38 | –0,36 | –0,32 |
| Толщина СВ лобной доли | –0,28 | –0,29 | –0,29 | –0,25 |
| Толщина СВ теменной доли | –0,16 | –0,21 | –0,30 | –0,15 |
| Толщина СВ затылочной доли | –0,40 | –0,33 | –0,46 | –0,35 |
| Толщина СВ височной доли | –0,27 | –0,26 | –0,28 | –0,21 |
| КД СВ лобной доли | 0,64 | 0,68 | 0,71 | 0,72 |
| КД СВ теменной доли | 0,74 | 0,79 | 0,83 | 0,82 |
| КД СВ затылочной доли | 0,82 | 0,77 | 0,87 | 0,84 |
| КД СВ височной доли | 0,75 | 0,80 | 0,84 | 0,77 |
| КД СВ базальных ядер | 0,72 | 0,81 | 0,84 | 0,78 |

медиана показателя концентрации внимания составила 0,88) соответствовали оценке выполнения пробы «хорошо». Что касается результатов субтестов Векслера, их медианы результатов были чуть ниже общего среднего уровня (например, средний результат субтеста Векслера 5 составил 11, при считающемся нормальным среднем уровне от 12 до 14) [3].

Отсутствие существенной взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, длительностью АГ, наличием перенесенного инфаркта миокарда у пациентов, включенных в исследование, очевидно, было обусловлено особенностями отбора больных: возраст не старше 65 лет, а также исключение пациентов с заболеваниями и состояниями, способными быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга.

Прогрессирование тяжести ХСН, в частности снижение фракции выброса левого желудочка и нарастание функционального класса, коррелирует с уменьшением толщины средних ножек мозжечка (см. рис. 1) и изменением величин коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга (см. рис. 2).

Последнее, очевидно, следует расценить как негативные макро- и микроморфологические изменения белого вещества головного мозга, в формировании которых непосредственно участвует ХСН, поскольку у данного контингента скорость диффузии в белом веществе обратно коррелирует с толщиной серого вещества головного мозга и толщиной ножек мозжечка, т.е. прямо связана с признаками атрофии мозга.

Учитывая снижение толщины средних ножек мозжечка, ассоциированное с нарастанием тяжести ХСН, можно предположить наличие некоторой атрофии белого вещества под действием ХСН, и, возможно, эта атрофия, связанная с уменьшением числа нервных волокон и увеличением межволоконных пространств, приводит к облегчению диффузии молекул воды в этих пространствах и увеличению скорости молекул. Кроме того, как упоминается в литературе, одним из универсальных факторов, способствующих развитию патологии белого вещества при различных формах церебральной микроангиопатии, развивающейся в том числе под действием гипоперфузии, является нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Повышение проницаемости ГЭБ сопровождается экстравазацией компонентов плазмы как непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), так и в прилегающие области мозга с развитием периваскулярного отека (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также активацией микроглии [5]. В литературе имеются данные о том, что, в отличие от внутриклеточного отека (например, в остром периоде ишемического мозгового инсульта или при механической травме головного мозга), при котором отмечается снижение коэффициентов диффузии молекул воды в зоне поражения, при вазогенном, внеклеточном, отеке — напротив, выявляется, их повышение [10], и, таким образом, одной из причин увеличения коэффициентов диффузии белого вещества у больных с ХСН может быть развитие периваскулярного вазогенного отека, возможно связанного с нарушением внутрикраниального венозного оттока, наблюдающимся при правожелудочковой недостаточности, и прогрессирующей при развитии ХСН гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящими в том числе к увеличению проницаемости сосудистой стенки [3, 5].

Последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга при дальнейшем прогрессировании ХСН и увеличении ФК, возможно, объяснятся и тем, что скорость диффузии молекул воды непосредственно зависит от степени миелинизации нервных волокон, составляющих белое вещество [10], и, таким образом, установленное нами снижение коэффициентов диффузии может быть связано именно с нарушением процессов или скорости миелинизации и ремиелинизации нервных волокон. Нельзя исключить, что процесс демиелинизации начинается только при далеко зашедшей стадии ХСН, для которой свойственны дистофические процессы в тканях. Очевидно, для уточнения результатов данной работы необходимо проведение более масштабных, в том числе морфологических исследований.

В предыдущем исследовании нами были установлены статистически достоверные корреляции между ухудшением показателей когнитивных тестов и тяжестью ХСН [4]. В определенной мере эти результаты подтверждали предположение о самостоятельном влиянии ХСН на когнитивные функции. Немаловажным представляются и связи толщины средних ножек мозжечка с результатами когнитивных функций.

Ведь именно эта структура головного мозга преимущественно образована нервными путями, несущими информацию от коры больших полушарий к мозжечку, информацию, контролирующую его деятельность вне нашего сознания [6]. Не вызывает сомнений, что выполнение используемых в нашем исследовании когнитивных тестов было бы сильно затруднено при грубых нарушениях координации движений или пространственной ориентации пациентов, но, возможно, и их незначительное ухудшение, обусловленное некоторым изменением передачи информации к мозжечку при уменьшении толщины его средних ножек, также участвуют в ухудшении когнитивного дефицита.

**Заключение.** При проведении данного исследования были установлены корреляционные взаимосвязи показателей, характеризующих ХСН, с коэффициентами диффузии белого вещества головного мозга и толщиной средних ножек мозжечка.

С увеличением клинической тяжести и ухудшением инструментальных характеристик ХСН отмечается ухудшение показателей когнитивных функций головного мозга в виде снижения скорости психомоторных процессов, снижения исполнительных функций, слухоречевой памяти, концентрации внимания.

По-видимому, данное патологическое влияние хронической сердечной недостаточности на функции головного мозга опосредуется в том числе гипоперфузией белого вещества головного мозга. При нарастании ХСН отмечается уменьшение толщины средних ножек мозжечка и изменение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга. Первоначально выявляется увеличение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга (что может косвенно отражать уменьшение количества нервных волокон, увеличение межволоконных пространств белого вещества, а также развитие вазогенного отека белого вещества в результате гипоперфузии, затруднении интракраниального венозного оттока, гиперактивацией системы РААС), при дальнейшем же прогрессировании ХСН отмечается последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе, возможно связанное с нарушением процессов миелинизации, и, вероятно, имеющаяся у пациентов ХСН вызывает микроморфологические повреждения головного мозга и вследствие этого постепенную атрофию белого вещества головного мозга, что вносит свой вклад в формирование когнитивных нарушений.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

### Библиографический список

1. Almeida O.P., Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning // *Intern. Med. J.* 2001. № 31 (5). P. 290–295.

2. Brain Injury in Autonomic, Emotional, and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure / Woo M.A., Kumar R., Macey P. M. [et al.] // Journal of cardiac failure. 2009. № 15 (3). P. 214–223.

3. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертонии: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2006.

4. Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца // Фундаментальные исследования. 2011. № 11 (3). С. 467–471.

5. Левин О.С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты // Трудный пациент. 2011. № 12. С. 134–136.

6. Дуглас Филдз. Вещественность белого вещества // В мире науки. 2008. № 6. С. 38–45.

7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / A. Cohen-Solal, G. Filippatos, K. Dickstein [et al.] //. European heart journal. 2008. № 29. P. 2388–2442.

8. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: эхокардиография. М.: Изд. дом «Видар», 2008. 512 с.

9. Ринкк П.А. Магнитный резонанс в медицине. М.: Гэотар-мед, 2003. 248 с.

10. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2011.

### Translit

1. Almeida O.P., Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning // Intern. Med. J. 2001. № 31 (5). P. 290–295.

2. Brain Injury in Autonomic, Emotional, and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure / Woo M.A., Kumar R., Macey P. M. [et al.] // Journal of cardiac failure. 2009. № 15 (3). P. 214–223.

3. Starchina Ju.A. Rannjaja diagnostika i lechenie kognitivnyh rasstrojstv pri arterial»noj gipertonii: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2006.

4. Akimova N.S., Persashvili D.G., Martynovich T.V., Shvarc Ju.G. Vzaimosvjaz» tjazhesti hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti s sostojaniem central»noj nervnoj sistemy pri ishemicheskoj bolezni serdca // Fundamental»nye issledovanija. 2011. № 11 (3). S. 467–471.

5. Levin O.S. Patologija belogo veshhestva pri discirkuljatornoj jencefalopatii: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty // Trudnyj pacient. 2011. № 12. S. 134–136.

6. Duglas Fildz. Veshhestvennost» belogo veshhestva // V mire nauki. 2008. № 6. S. 38–45.

7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / A. Cohen-Solal, G. Filippatos, K. Dickstein [et al.] //. European heart journal. 2008. № 29. P. 2388–2442.

8. Rybakova M.K., Alehin M.N., Mit»kov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul»trazvukovoj diagnostike: jehokardiografija. M.: Izd. dom «Vidar», 2008. 512 s.

9. Rinkk P. A. Magnitnyj rezonans v medicine. M.: Gjeotar-med, 2003. 248 s.

10. Krotenkova M.V. Diagnostika ostrogo insul»ta: nejrovizualizacionnye algoritmy: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M., 2011.

УДК 616–089.5:616–005.1–08:615.835.3 Оригинальная статья

# ОСОБЕННОСТИ ПОЧАСОВОЙ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

***В.В. Щуковский*** *— ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, главный научный сотрудник, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.Ю. Ульянов*** *— ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***С. П. Бажанов*** *— ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук.*

# FEATURES OF THE REACTION OF HOURLY HAEMOSTASIS AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERBARIC OXYGENATION PATIENTS WITH COMPLICATED SPINAL CORD INJURIES

***V. V. Shchukovsky —*** *Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Chief Research Assistant, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V. Yu. Ulianov*** *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***S. P. Bazhanov*** *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 24.07.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Щуковский В.В., Ульянов В.Ю., Бажанов С. П.*** **Особенности почасовой реакции системы гемостаза на фоне применения гипербарической оксигенации у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 82–87.**

*Цель:* улучшение результатов лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника на основании изучения почасовой реакции системы гемостаза после применения гипербарической оксигенации. *Материал и методы.* Предметом исследования явились 12 больных с закрытой осложненной травмой шейного отдела позвоночника. В исследуемой группе изучались особенности почасовой реакции системы гемостаза на фоне применения гипербарической оксигенации. *Результаты.* Установлено, что у больных с травматической болезнью спинного мозга происходят изменения в системе гемостаза в виде последовательной смены фаз структурной и хронометрической гипокоагуляции на структурную и хронометрическую гиперкоагуляцию, активации и угнетения фибринолиза, а также снижение степени, времени и общей скорости агрегации тромбоцитов. *Заключение.* Под влиянием ГБО у больных с травматической болезнью спинного мозга возникают адаптивные изменения в системе регуляции агрегатного состояния крови.

**Ключевые слова**: шейный отдел позвоночника, травма, гемостаз, гипербарическая оксигенация.

***Shchukovsky V. V., Ulianov V. Yu., Bazhanov S. P.*** **Features of the reaction of hourly haemostasis against the background of hyperbaric oxygenation patients with complicated spinal cord injuries // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 82–87.**

*Purpose*: to improve the treatment results of patients with complicated injuries of the cervical spine on the basis of an hourly study of the reaction of the hemostatic system after the application of hyperbaric oxygenation. *Materials and Methods*. The subject of the study were 12 patients with complicated closed cervical spine trauma. In the study group characteristics were studied hourly reaction of the hemostatic system during treatment with hyperbaric oxygenation. *Results.* Found that patients with traumatic spinal cord disease, changes in the hemostatic system in the form of a coherent structural and phase changes in the structural chronometric anticoagulation and chronometric hypercoagulability, activation and inhibition of fibrinolysis, and reduced the extent of time and the overall rate of platelet aggregation. *Conclusion.* Under the influence of hyperbaric oxygenation in patients with traumatic spinal cord disease arise adaptive changes in the regulation of blood aggregation.

**Key words**: cervical spine, trauma, haemostasis, hyperbaric oxygenation.

**Введение.** Среди факторов, определяющих патогенез критического состояния у больных в остром периоде осложненной травмы шейного отдела позвоночника, значимая роль принадлежит острой дыхательной недостаточности нейрогенного происхождения, гипоксии и вызванных ими расстройствам метаболизма — нарушениям микроциркуляции, централизации кровообращения со снижением объема циркулирующей крови, нарушению реологических свойств крови и выраженным расстройствам в системе гемостаза вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [1–3]. В патогенезе этих нарушений, а также в реализации адаптационных механизмов в посттравматическом периоде важное значение имеет свободно-радикальное перекисное окисление липидов и функциональная активность антиоксидантной системы, между которыми существует определенная взаимосвязь. Так, при снижении уровня антиоксидантов в ответ на активацию процессов липопероксидации увеличивается коагуляционный потенциал крови [4–8].

Среди методов борьбы с гипоксией важное место принадлежит раннему применению гипербарической оксигенации (ГБО), как способу патогенетической терапии. Согласно данным ряда авторов, гипербарический кислород нормализует развившиеся в остром посттравматическом периоде гемокоагуляционные, микроциркуляторные и гипоксические расстройства, снижая интенсивность свободно-радикального перекисного окисления липидов в эндотелии сосудов и форменных элементах крови [9, 10].

Однако другие авторы приводят сведения о том, что гипербарическая оксигенация угнетает активность антикоагулянтов крови и усиливает ферментативные реакции в гепатоцитах, способствующие образованию тромбина, фибрин-мономеров и поступлению тромбопластина из легочной ткани в кровоток, приводя к повышению свертывающего потенциала крови [7].

Неоднозначный подход к проблеме влияния гипербарической оксигенации на систему гемостаза в остром периоде травматической болезни спинного мозга демонстрирует актуальность изучаемой проблемы.

*Целью* настоящего исследования является улучшение результатов лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника на основании изучения почасовой реакции системы гемостаза после применения гипербарической оксигенации.

**Материал и методы.** Объектом исследования стали 12 больных в остром периоде осложненной травмы шейного отдела позвоночника в возрасте от 17 до 35 лет, находившихся на лечении в реанимационном отделении клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России. ГБО проводили в отечественной камере «Ока МТ» в щадящем режиме.

В качестве инструментального метода изучения гемостаза, позволяющего графически регистриро-

**Ответственный автор —** Ульянов Владимир Юрьевич.
Адрес: 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148.
Тел.: 8 (8452) — 39-31-91.
E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com.

вать динамику процесса гемокоагуляции использовали электрокоагулографию (ЭКоГ) цитратной крови и плазмы, которую производили на электрокоагулографе Н-334. По ЭКоГ определяли следующие показатели: $T_1$ — начало свертывания; $T_2$ — конец свертывания; T — продолжительность процесса свертывания; $T_3$ — начало ретракции и фибринолиза кровяного или плазменного сгустка; $A_f$ — время стабильного сгустка; $A_{max}$ — максимальная амплитуда; $A_{min}$ — минимальная амплитуда. В работе были использованы также биохимические методы исследования, позволяющие судить о коагуляционном потенциале крови.

О состоянии тромбоцитарного звена системы гемостаза судили по количеству тромбоцитов. Уровень тромбоцитов в крови и их качественный состав определяли по данным гистограммы на аппарате System 9020+ фирмы Serono-Baker Diagnostics (Швейцария). Агрегация тромбоцитов изучалась в плазме крови по стандартной методике на агрегометре фирмы CHRONO-LOG (США). Для индукции агрегации использовались АДФ фирмы «Реанал» в концентрации 2,5 мкмоль/л и 1,25 мкмоль/л. Адреналин фирмы «Merk»в концентрации 5,0 мкмоль/л. Учитывались начальная скорость ($V_1$), время (tA), степень агрегации тромбоцитов в процентах (A%), общая скорость агрегации (A%/tA).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m), среднеквадратического отклонения (σ); для определения достоверности различий вычисляли доверительный коэффициент t-критерий Стьюдента и определяли по табличным данным величину вероятности (p).

**Результаты.** До ГБО у больных наблюдалась хронометрическая гипокоагуляция с угнетением фибринолиза, которая выражалась достоверным удлинением по сравнению с контрольными показателями: значение $T_1$ (6,37±0,7 мин при 3,6±0,02 мин в контроле — p<0,001), показатель $T_2$ (10,6±0,47 мин при 6,98±0,25 мин в контроле — p<0,001), показатель T (7,80±0,4 мин при 3,3±0,6 мин в контроле — p<0,001) и показатель $T_3$ (16,92±0,68 мин при 9,80±0,8 мин в контроле — p<0,001). Однако уже через 30 минут после ГБО показатели $T_1$, $T_2$, T и $T_3$ достигли контрольных значений, достоверно сократившись по отношению к исходным данным: $T_1$ до 3,67±0,42 мин (p<0,001), $T_2$ до 6,89±0,25 мин (p<0,001), T до 3,33±0,67 мин (p<0,001) и $T_3$ до 9,83±0,83 мин (p<0,001) соответственно (табл. 1).

В течение 1-го часа после ГБО показатели $T_1$, $T_2$ и $T_3$ оставались равными контрольным, однако наблюдалось достоверное удлинение T до 16,3±6,27 мин при p<0,05. В течение 2-го, 3-го и 4-го часов после ГБО достоверно удлинялись $T_1$, $T_2$ и $T_3$ при не изменяющихся показателях T. Через 5 часов после ГБО показатель $T_1$ вновь сократился до контрольного значения, однако $T_2$ оставался достоверно удлиненным по отношению к контрольным и исходным значениям и результатам, полученным при исследовании с 1-го по 4-й час. Аналогичные проявления отмечены и по T и $T_3$, которые достоверно удлинялись по отношению к контрольным и исходным показателям. К 6-му часу после ГБО наблюдали достоверное укорочение $T_1$ (3,3±0,01 мин — p6<0,001), $T_2$ (6,62±0,99 мин — $p^2$<0,01; p4<0,02; p6<0,001) и T (3,43±0,39 мин) при удлиненном $T_3$ (28,3±3,28 мин). Через 7 часов после ГБО вновь наблюдали достоверное удлинение $T_1$ (до 5,41±0,35 мин — p<0,01; $p_7$<0,001), неизмененный по отношению к контролю $T_2$ (6,89±0,63 мин — $p_2$<0,01; $p_4$<0,02; $p_6$<0,001) и удлиненный T (7,21±0,24 мин — p<0,02) и $T_3$ (17,5±0,97 мин — p<0,05; $p_5$<0,001). К исходу 8-го часа после ГБО $T_1$ оставался равным контрольным показателям (2,46±0,87 мин — $p_2$<0,001; $p_8$<0,005), так же как и $T_2$ (7,52±1,60 мин — $p_2$<0,01, $p_4$<0,02; $p_6$<0,001) и T (7,03±1,95 мин) (см. табл. 1).

Структурные показатели ЭКоГ до ГБО свидетельствовали о гиперкоагуляции $A_{min}$ — 0,35±0,03 у.е. (в контроле 0,66±0,08 у.е. — p<0,02), которая сохранялась в течение 1-го часа. Однако через 2 часа после ГБО наблюдали увеличение $A_{min}$ (до 0,93±0,15 у.е. — $p_2$<0,05) с последующим резким уменьшением ее к 3-му часу после ГБО (0,09±0,01 у.е. — p-$p_4$<0,001). Затем в течение 4–5-го часов наблюдалось увеличение $A_{min}$ до контрольных показателей ($p_1$<0,02; $p_5$<0,001). Однако к 6-му часу после ГБО вновь наблюдали снижение $A_{min}$ (до 0,02±0,01 у.е. — p-$p_7$<0,01) и повышение через 8 часов после окончания ГБО (до 0,35±0,03 у.е. — p, $p_2$<0,01; $p_3$, $p_4$<0,05; $p_6$, $p_7$<0,01) (табл. 1, 2).

$A_{max}$ не отличалась от контрольных показателей до и в течение 6 часов после ГБО. Однако на 7-м часу выявили достоверное увеличение $A_{max}$ до 4,17±0,07 у.е. по отношению к контрольным и исходным данным (3,06±0,64 у.е. и 4,12±0,25 у.е. соответственно — $p_2$<0,05; $p_6$<0,02), которое сохранялось и после 8-го часа (4,33±0,17 у.е. — $p_2$<0,05; $p_6$<0,02) (см. табл. 1).

$A_f$ в процессе лечения с использованием ГБО достоверно возросла ко 2-му часу и составляла 2,30±0,51 у.е. (1,00±0,04 у.е. в контроле и 0,30±0,20 у.е. — исходные показатели — p<0,005). В последующем наблюдали достоверное снижение $A_f$ в начале до контрольных, а затем и до исходных значений (см. табл. 1, 2).

Наряду с изменениями коагуляционного звена системы гемостаза, уже до ГБО, у больных с травматической болезнью спинного мозга наблюдали некоторое снижение степени агрегации тромбоцитов до 71,7±1,58% с АДФ (1), до 58,7±2,87% с АДФ (2) и, в меньшей мере, с адреналином — до 81,5±2%. Через 1 час после ГБО степень агрегации тромбоцитов достоверно возросла до 92,0±0,41% по сравнению с исходными показателями (p<0,001) и до 84,7±1,8% с АДФ (2) (p<0,001). Степень агрегации тромбоцитов с адреналином достоверно не менялась. Через 3 часа после ГБО наблюдали достоверное резкое снижение степени агрегации тромбоцитов с АДФ (1) до 22,7±7,59% как по сравнению с исходными данными (p<0,001), так и с результатами, полученными через 1 час после ГБО (p<0,001). Аналогичные изменения наблюдались и с АДФ (2) (25,0±2,9 — p, $p_1$<0,001) и адреналином (24,2±1,7% через 3 часа при исходном показателе 81,5±2% и 74,7±5,98% через 1 час после ГБО — p, $p_1$<0,001) (табл. 3).

До ГБО время агрегации с АДФ (1) составило 3,1±0,52 мин, с АДФ (2) — 2,77±0,44 мин, с адреналином — 3,73±0,28 мин. Через 1 час после ГБО достоверного изменения времени агрегации с изучаемыми индукторами не получили. Однако через 3 часа после ГБО выявили достоверное укорочение времени агрегации тромбоцитов с АДФ (1) 1,7±0,11 мин по сравнению с исходными показателями (p<0,05). С адреналином время агрегации через 3 часа после ГБО составило 2,7±0,21 мин и было меньше времени агрегации через 1 час (4,6±0,42 мин при $p_1$<0,01) (табл. 4).

*Таблица 1*

**Электрокоагулографические показатели у больных с травматической болезнью спинного мозга до и в различные сроки после применения ГБО**

| Показатель ЭКоГ | Контроль | Сроки исследования | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | до ГБО | после ГБО | 1 ч | 2 ч | 3 ч |
| $T_1$ (мин) | 3,6±0,02 | 6,37±0,70<br>p<0,001 | 3,67±0,42<br>p<0,001 | 3,51±0,53<br>$P_1$<0,02 | 5,53±0,57<br>p<0,01 | 5,53±0,43<br>p<0,01<br>$p_4$<0,01 |
| $T_2$ (мин) | 6,98±0,25 | 10,60±0,47<br>p<0,001 | 6,89±0,25<br>p<0,001 | 7,14±1,81 | 8,25±0,5<br>p<0,05<br>$p_1$<0,01 | 10,0±0,58<br>p<0,001<br>$p_2$<0,01<br>$p_4$<0,05 |
| T (мин) | 3,30±0,60 | 7,60±0,40<br>p<0,001 | 3,33±0,67<br>p<0,001 | 16,3±6,27<br>p<0,05<br>$p_2$<0,05 | 2,7±0,43<br>$p_1$<0,01<br>$p_3$<0,05 | 4,23±1,1<br>$p_1$<0,02 |
| $T_3$ (мин) | 9,80±0,80 | 16,92±0,68<br>p<0,001 | 9,83±0,83<br>p<0,001 | 11,83±3,4 | 12.9±0,18<br>p<0,01<br>$p_2$<0,005 | 25,0±5,0<br>p<0,05 |
| $A_{max}$ (у.е.) | 3,06±0,64 | 4,12±0,25 | 3,06±0,64 | 3,34±0,32 | 3,9±0,80 | 3,7±0,35 |
| $A_{min}$ (у.е.) | 0,66±0,08 | 0,35±0,03<br>p<0,02 | 0,66±0,08<br>p<0,02 | 0,6±0,05<br>$P_1$<0,05 | 0,93±0,15<br>$P_2$<0,05 | 0,09±0,01<br>p-$p_4$<0,001 |
| $A_f$ (у.е.) | 1,00±0,04 | 0,30±0,20 | 1,00±0,40 | 0,78±0,4 | 2,30±0,51<br>$p_1$<0,005 | 0,09±0,01<br>p-$p_4$<0,001 |

Примечание: p — уровень достоверности различий по сравнению с данными контрольной группы; $p_1$ — уровень достоверности различий по сравнению с исходными данными; $p_1$-$p_8$ — уровень достоверности различий по сравнению с 1–8-ми часами после ГБО.

*Таблица 2*

**Электрокоагулографические показатели у больных с травматической болезнью спинного мозга до и в различные сроки после применения ГБО**

| Показатель ЭКоГ | Сроки исследования | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 4 ч | 5 ч | 6 ч | 7 ч | 8 ч |
| $T_1$ (мин) | 7,18±0,28<br>p<0,01<br>$p_3$<0,001<br>$p_4$<0,001<br>$p_5$<0,005 | 4,99±1,34<br>p<0,001 | 3,3±0,01<br>$p_6$<0,001 | 5,41±0,35<br>p<0,01<br>$p_7$<0,001 | 2,46±0,87<br>$p_2$<0,001<br>$p_8$<0,005 |
| $T_2$ (мин) | 14,9±6,3 | 13,6±0,37<br>p<0,001<br>$p_1$<0,001<br>$p_2$<0,001<br>$p_4$<0,001<br>$p_5$<0,001 | 6,62±0,99<br>$p_2$<0,01<br>$p_4$<0,02<br>$p_6$<0,001 | 6,89±0,63<br>$p_2$<0,01<br>$p_4$<0,02<br>$p_6$<0,001 | 7,52±1,60<br>$p_2$<0,01<br>$p_4$<0,02<br>$p_6$<0,001 |
| T (мин) | 7,18±1,94 | 9,85±0,87<br>p<0,005 | 3,43±0,39<br>p<0,02 | 7,21±0,84 | 7,03±1,95 |
| $T_3$ (мин) | 10,2±2,54 | 11,17±0,3<br>$p_1$<0,001<br>$P_4$<0,02 | 28,3±3,28 | 17,5±0,97<br>p<0,05<br>$p_5$<0,001 | 26,0±4,93 |
| $A_{max}$ (у.е.) | 4,3±0,39 | 3,60±0,14 | 3,65±0,25 | 4,17±0,07<br>$p_2$<0,05<br>$p_6$<0,02 | 4,33±0,17<br>$p_2$<0,05<br>$p_6$<0,02 |
| $A_{min}$ (у.е.) | 0,46±0,3 | 0,70±0,4<br>$p_1$<0,02<br>$p_5$<0,001 | 0,02±0,01<br>p-$p_7$<0,01 | 0,72±0,12 | 0,35±0,03<br>p, $p_2$<0,01<br>p $_{3,4}$<0,05<br>p $_{6,7}$<0,01 |
| $A_f$ (у.е.) | 1,2±0,2<br>$p_1$<0,001 | 0,70±0,04<br>$p_5$<0,001 | 0,02±0,01<br>$p_1$, $p_6$<0,01 | 1,06±0,15 | 0,30±0,09 |

Примечание: p — уровень достоверности различий по сравнению с данными контрольной группы; $p_1$ — уровень достоверности различий по сравнению с исходными данными; $p_1$-$p_8$ — уровень достоверности различий по сравнению с 1–8-ми часами после ГБО.

Изучение общей скорости агрегации тромбоцитов до и в первые часы после ГБО выявило исходное снижение последней как с АДФ (1) до 23,13±0,75% мин, АДФ (2) — 21,4±1,31% мин, так и с адреналином — 21,85±1,22% мин. Через 1 час после ГБО наблюдали достоверное повышение степени агрегации с АДФ (1) (до 32,28±0,32% мин) по сравнению с исходными показателями (p<0,001) и с АДФ (2) (до 39,77±1,21% мин — p<0,001). Степень агрегации тромбоцитов с адреналином не изменялась (p<0,05) (табл. 3–5).

Через 3 часа после ГБО выявили достоверное снижение степени агрегации тромбоцитов с АДФ

*Таблица 3*

**Динамика изменений времени агрегации тромбоцитов у больных с травматической болезнью спинного мозга до и в первые часы после применения ГБО**

| Показатели | Сроки исследования | | |
|---|---|---|---|
| | до ГБО | 1 ч после ГБО | 3 ч после ГБО |
| А (%) АДФ (1) | 71,7±1,58 | 92,0±0,41 p<0,001 | 22,7±7,59 p<0,001 $p_1$<0,001 |
| А (%) АДФ (2) | 58,7±2,87 | 84,7±1,8 p<0,001 | 25,0±2,9 p<0,001 $p_1$<0,001 |
| А (%) Адреналин | 81,5±2,0 | 74,7±5,98 | 24,2±1,7 p<0,001 $p_1$<0,001 |

Примечание: p — уровень достоверности различий по сравнению с исходными данными; $p_1$ — достоверность по отношению к данным через 1 час после ГБО.

*Таблица 4*

**Динамика изменений времени агрегации у больных с травматической болезнью спинного мозга до и в первые часы после ГБО**

| Показатели | Сроки исследования | | |
|---|---|---|---|
| | до ГБО | 1 ч после ГБО | 3 ч после ГБО |
| tA (%мин) АДФ (1) | 3,1±0,52 | 2,85±0,41 | 1,77±0,11 p<0,05 |
| tA (%мин) АДФ (2) | 2,77±0,44 | 2,13±0,11 | 2,63±0,23 |
| tA (%мин) Адреналин | 3,73±0,28 | 4,6±0,42 | 2,77±0,21 $p_1$<0,01 |

Примечание: p — достоверность по сравнению с исходными данными; $p_1$ — достоверность по отношению к данным через 1 час после ГБО.

*Таблица 5*

**Динамика изменений общей скорости агрегации у больных с травматической болезнью спинного мозга до и в первые часы после ГБО**

| Показатели | Сроки исследования | | |
|---|---|---|---|
| | до ГБО | 1 ч после ГБО | 3 ч после ГБО |
| A%tA (%мин) АДФ (1) | 23,13±0,75 | 32,28±0,32 p<0,001 | 12,82±3,51 p<0,02 $p_1$<0,001 |
| A%tA (%мин) АДФ (2) | 21,74±1,31 | 39,77±1,21 p<0,001 | 9,51±0,82 p<0,001 $p_1$<0,001 |
| A%tA (%) мин Адреналин | 21,85±1,22 | 16,24±3,31 | 8,74±0,82 p<0,01 |

Примечание: p — достоверность по сравнению с исходными данными; $p_1$ — достоверность по отношению к данным через 1 час после ГБО.

(1) (до 12,28±3,51% мин — p<0,02; $p_1$<0,001) и АДФ (2) (до 9,51±0,82% мин — p<0,001; $p_1$<0,001), как по сравнению с исходными, так и с результатами, полученными через 1 час после ГБО. Степень агрегации тромбоцитов с адреналином достоверно понизилась (до 8,74±0,82% мин — p<0,01) по сравнению с исходными данными

**Обсуждение.** У больных с травматической болезнью спинного мозга при комплексной терапии с применением ГБО прослеживается «волнообразная» реакция системы гемостаза на гипербарическое действие кислорода. Возникающие изменения в системе гемостаза носят компенсаторно-приспособительный характер, что соответствует существующим литературным данным [1, 2]. Так, достоверно выявляется изменение плазменных компонентов системы гемостаза в виде последовательной смены структурной и хронометрической гипокоагуляции, регистрируемой до лечения и наблюдаемой на 1, 2, 4, 5 и 7-м часу после ГБО, на структурную и хронометрическую гиперкоагуляцию к 3-му, 6-му и 8-му часам. Наряду с этим происходит активация фибринолиза на 2 и 4-м часу после ГБО и угнетение его на 3, 6 и 8-м часу после лечения. Изменения тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных с травматической болезнью спинного мозга в остром периоде под действием ГБО характеризуются достоверным снижением степени, времени и общей скорости агрегации тромбоцитов уже через 1 час после применения гипербарического кислорода, достигая максимальных значений к 3-му часу, независимо от индуктора.

**Заключение.** Анализ результатов исследования влияния ГБО на систему гемостаза у больных с травматической болезнью спинного мозга выявил адап-

тивные изменения в системе регуляции агрегатного состояния крови, связанные как с изменением плазменных компонентов системы гемостаза, так и с изменениями в тромбоцитарной активности.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках НИР ФГБУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России «Вертебрология. Разработка методов профилактики, диагностики, лечения травм и заболеваний позвоночника, спинного мозга, периферической нервной системы». Номер государственной регистрации 01201168616.

## Библиографический список

1. Котельников Г.П., Труханова И.Г. Травматическая болезнь. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 272 с.

2. Селезнев С. А., Багненко С. Ф., Шапота Ю.Б. Травматическая болезнь и ее осложнения / под ред. С. А. Селезнева. СПб.: Политехника, 2004. 414 с.

3. Пантелеев М.А., Васильев С. А., Синауридзе Е.И. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина, 2011. 192 с.

4. Пасечник И.Н. Механизм повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. 2001. № 4. С. 3–9.

5. Рыбинцев В.Ю. Мониторинг и пути коррекции нарушений системы гемостаза у хирургических больных в критических состояниях с полиорганной недостаточностью: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2007. 25 с.

6. Щуковский В.В., Ульянов В.Ю., Бажанов С. П. Изменение системы гемостаза, свободно-радикального перекисного окисления липидов при травматической болезни спинного мозга в условиях действия гипербарической оксигенации // Международный журнал экспериментального образования. 2012. № 7. С. 84–85.

7. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В., Граменицкий А.Б. О механизмах действия гипербарической оксигенации // Бюлл. гипербарической биологии и медицины. 2002. № 1–4. С. 128–129.

8. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. 2003. № 6. С. 18–21.

9. Воробьев К.П. Концепция гипербарической оксигенации в интенсивной терапии: от физиологических моделей до клинических рекомендаций // Бюлл. гипербарической биологии и медицины. 2002. № 1–4. С. 125–128.

10. Граменецкий А.Б. Общебиологическая направленность и каскадность действия ГБО в клинической практике // Бюлл. гипербарической биологии и медицины. 2003. № 1–4. С. 129–130.

## Translit

1. Kotel»nikov G. P., Truhanova I.G. Travmaticheskaja bolezn». M.: Gjeotar-Media, 2009. 272 s.

2. Seleznev S. A., Bagnenko S. F., Shapota Ju.B. Travmaticheskaja bolezn» i ee oslozhnenija / pod red. S. A. Selezneva. SPb.: Politehnika, 2004. 414 s.

3. Panteleev M.A., Vasil»ev S. A., Sinauridze E.I. Prakticheskaja koagulologija. M.: Prakticheskaja medicina, 2011. 192 s.

4. Pasechnik I.N. Mehanizm povrezhdajuwego dejstvija aktivirovannyh form kisloroda na biologicheskie struktury u bol»nyh v kriticheskih sostojanijah // Vestnik intensivnoj terapii. 2001. № 4. S. 3–9.

5. Rybincev V.Ju. Monitoring i puti korrekcii narushenij sistemy gemostaza u hirurgicheskih bol»nyh v kriticheskih sostojanijah s poliorgannoj nedostatochnost»ju: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2007. 25 s.

6. Wukovskij V.V., Ul»janov V. Ju., Bazhanov S. P. Izmenenie sistemy gemostaza, svobodno-radikal»nogo perekisnogo okislenija lipidov pri travmaticheskoj bolezni spinnogo mozga v uslovijah dejstvija giperbaricheskoj oksigenacii // Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental»nogo obrazovanija. 2012. № 7. S. 84–85.

7. Belokurov Ju.N., Rybachkov V.V., Gramenickij A.B. O mehanizmah dejstvija giperbaricheskoj oksigenacii // Bjull. giperbaricheskoj biologii i mediciny. 2002. № 1–4. S. 128–129.

8. Velichkovskij B.T. Svobodnoradikal»noe okislenie kak zveno srochnoj i dolgovremennoj adaptacii organizma k faktoram okruzhajuwej sredy // Vestnik RAMN. 2003. № 6. S. 18–21.

9. Vorob»ev K.P. Koncepcija giperbaricheskoj oksigenacii v intensivnoj terapii: ot fiziologicheskih modelej do klinicheskih rekomendacij // Bjull. giperbaricheskoj biologii i mediciny. 2002. № 1–4. S. 125–128.

10. Grameneckij A.B. Obwebiologicheskaja napravlennost» i kaskadnost» dejstvija GBO v klinicheskoj praktike // Bjull. giperbaricheskoj biologii i mediciny. 2003. № 1–4. S. 129–130.

УДК 616.5–006.81:470.42 Оригинальная статья

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ПРЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

***С. В. Козлов*** *— ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е. Ю. Неретин*** *— ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, заочный аспирант кафедры онкологии, ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, врач-онколог консультативно-поликлинического отдела.*

# COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS OF PREINVASIVE MELANOMA DIAGNOSTICS

***S. V. Kozlov*** *— Samara State Medical University, Head of Department of Oncology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***E. Yu. Neretin*** *— Samara State Medical University, Department of Oncology, Post-graduate.*

Дата поступления — 30.11.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Козлов С. В., Неретин Е. Ю.*** **Сравнительный анализ методов преинвазивной диагностики меланомы кожи // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 88–91.**

*Цель:* определить и сравнить методы преинвазивной диагностики меланомы кожи, включая флуоресцентную диагностику, дерматоскопию, радиотермометрию. *Материал и методы.* Использовались дерматоскоп фирмы Heine Delta 20, аппарат радиотермометрии РТМ-01-РЭС, прибор флуоресцентной диагностики «Спектр-Кластер». *Результаты.* Полученные данные свидетельствуют о возможности раннего выявления меланомы кожи с помощью метода дерматоскопии, метод радиотермометрии может применяться для скринингового исследования, флуоресцентная диагностика эффективна для дифференциальной диагностики меланомы кожи и меланоцитарных невусов. *Заключение.* Сделаны выводы о необходимости комплексного подхода в диагностике меланомы кожи в зависимости от различной клинической ситуации.

**Ключевые слова:** меланома кожи, радиотермометрия, дерматоскопия, флуоресцентная диагностика.

***Kozlov S. V., Neretin E. Y.*** **Comparative analysis of methods of preinvasive melanoma diagnostics // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 88–91.**

The article discusses one of the problems of oncology — skin melanoma. *The research objective* is to study and to compare diagnostic methods of preinvasive melanoma including fluorescence diagnosis, dermatoscopy and microwave radiometry. *Materials and Methods:* The survey has used dermatoscope of Heine Delta 20 Company, the unit RTM-01-RES and the instrument of fluorescent diagnostics «Spectrum-Cluster.» The *results* suggest the possibility of early detection of melanoma with the use of dermatoscopy. The method may be applied to radiometry screening study. Fluorescence diagnostics is effective for the differential diagnosis of melanoma and melanocytic nevi. *In conclusion* it has been proved the need for an integrated approach to the diagnostics of melanoma of skin, depending on the different clinical situations.

**Key words:** skin melanoma, radiometry, dermatoscopy, fluorescence diagnostics.

**Введение.** Меланома в ряду опухолей кожи занимает особое положение. Ее частота не превышает 10% от злокачественных новообразований кожи, и при этом она вызывает не менее 80% летальных исходов, приходящихся на все опухоли данной локализации [1]. По данным различных авторов, число больных меланомой кожи в мире в течение последних 30–40 лет неуклонно увеличивается [2–6]. Показатель среднегодового темпа прироста заболеваемости этой опухолью составляет 3–5% и считается одним из самых высоких среди всех злокачественных новообразований, уступая лишь раку легкого. В США прирост МК составляет 4%, а в Российской Федерации 3,9% в год [7, 8], Заболеваемость меланомой кожи в период с 2000 по 2010 г. увеличилась с 3,18 до 3,95 случая на 100 тыс. населения [8]. Среднегодовой темп прироста составил 1,99%, а общий прирост заболеваемости 21,81% [7, 8].

Рост смертности от МК может быть связан со сравнительно низкой выявляемостью меланомы на профилактических осмотрах, а также с тем, что часто процесс диагностируется на поздних стадиях. Так, в период с 1997 по 2010 г. доля случаев МК, выявленных на профилактических осмотрах, варьировала от 8 до 12%, а количество случаев, выявленных на ранних стадиях процесса (1–2-я стадии), варьировало от 60 до 68% [7, 8]. До настоящего момента у врачей возникают трудности в проведении дифференциальной диагностики меланомы, предмеланомных новообразований и доброкачественных невусов, так как отсутствуют четкие алгоритмы клинической диагностики данных групп новообразований и оценка «вклада» отдельных признаков в формирование диагноза [1–4, 9].

*Цель:* определить диагностические возможности методов преинвазивной диагностики, включая дерматоскопию, флуоресцентную диагностику, радиотермометрию.

Задачи исследования:

1) оценить эффективность диагностики с использованием радиотермометрии, флуоресцентной диагностики, дерматоскопии;

**Ответственный автор** — Неретин Евгений Юрьевич
Адрес: г. Самара, ул. Демократическая, 30, кв. 290.
Тел.: 8-905-301-18-39, 8 (846) 994-76-57 добавочный 1349.
E-mail: evg.neretin2002@mail.ru

2) сравнить эффективность диагностики с помощью радиотермометрии, флуоресцентной диагностики, дерматоскопии.

**Материал и методы.** На этапе исследования с января 2009-го по декабрь 2011 г. было проведено обследование и лечение 542 больных с различной патологией кожи. Выбор пациентов произведен с использованием метода случайной выборки. В зависимости от визуальной макроскопической картины выявленной патологии и характера опухолевого процесса все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — пациенты с подозрением на меланому кожи (70 пациентов); 2-я — различные доброкачественные новообразования кожи (236 пациентов); 3-я — злокачественные новообразования кожи (236 человек) (табл. 1).

*Таблица 1*

**Распределение всех больных исследуемых групп в зависимости от локализации опухоли**

| Анатомическая локализация | Группы исследования | | |
|---|---|---|---|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| Волосистая часть головы и шеи | 16<br>22,86% | 55<br>23,31% | 53<br>22,46% |
| Туловище | 32<br>45,71% | 120<br>50,85% | 123<br>52,12% |
| Верхняя конечность | 10<br>14,29% | 33<br>13,98% | 28<br>11,86% |
| Нижняя конечность | 12<br>17,14% | 28<br>11,86% | 32<br>13,56% |
| Итого | 70<br>100% | 236<br>100% | 236<br>100% |

Выделенные группы не имели различий по полу и возрасту (табл. 2).

Всем пациентам была проведена комплексная преинвазивная диагностика, включающая радиотермометрию, флуоресцентную диагностику, дерматоскопию, и затем они были прооперированы в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с обязательным гистологическим исследованием удаленного макропрепарата. Данные предоперационной диагностики сопоставлялись с результатами гистологического исследования, который и был использован в качестве референтного.

Для дерматоскопии использовали дерматоскоп Heine Delta 20 («Heine Optotechnik», Германия) и специальное масло для иммерсии («Heine Optotechnik», Германия). Для оценки дерматоскопической картины меланоцитарного образования нами использовались дерматоскопические алгоритмы ABCDE, предложенные Kittler и коллегами в 1999 г. Радиотермометрия выполнялась на аппарате РТМ-01-РЭС. Флуоресцентная диагностика выполнялась на аппарате фирмы Биоспек с использованием препарата Аласенс в виде мазевой аппликации. Для измерения спектра флюоресценции была использована установка «Спектр-Кластер».

*Статистическая обработка материала.* Для уточнения диагностической значимости клинического теста и комплексной преинвазивной диагностики меланомы кожи и меланоцитарных невусов проводился расчет ряда показателей:

чувствительность — отношение числа больных с правильно установленным диагнозом к общему числу больных с данной нозологической формой;

специфичность — отношение числа больных, у которых при использовании методов преинвазивной диагностики диагноз был опровергнут, что в последующем подтверждено гистологическим методом, к общему числу здоровых пациентов;

диагностическая точность — доля правильных результатов клинического (дерматоскопического) теста в общем их количестве;

индекс подозревания диагноза — отношение числа больных, у которых клиническим (дерматоскопическим) методом диагностирована болезнь, к числу больных, у которых нозологическая форма установлена по результатам гистологического исследования;

прогностическая ценность положительного теста — удельный вес пациентов, диагноз которым установлен при использовании клинического (дерматоскопического) метода диагностики, среди всех пациентов с данной нозологической формой;

прогностическая ценность отрицательного теста — удельный вес пациентов, у которых не выявлено данной нозологической формы ни клиническим (дерматоскопическим) методом, ни впоследствии гистологическим методом, среди всех пациентов, у которых данное заболевание не обнаружено при гистологическом исследовании;

отношение правдоподобия положительного теста — отношение показателя чувствительности к разности единицы и показателя специфичности;

отношение правдоподобия отрицательного теста — отношение разности единицы и показателя чувствительности к показателю специфичности.

Для оценки значимости факторов риска рассчитывался показатель относительного риска (RR) как отношение заболеваемости среди лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, к заболеваемости среди лиц, не подвергшихся воздействию фактора риска. Значение показателя RR>0,6 свидетельствовало о повышенном риске развития меланомы кожи, при RR>2,0 риск развития заболевания считали значительным.

Клинические результаты и данные лабораторных исследований были статистически обработаны с использованием t-критерия Стъюдента, углового преобразования Фишера, метода секвенциального

*Таблица 2*

**Распределение пациентов по полу и возрасту**

| Группа | Мужчины | | Женщины | | Всего | | Средний возраст, лет |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| 1-я | 34 | 12,59% | 36 | 13,24% | 70 | 12,92% | 63,7±10 |
| 2-я | 117 | 43,33% | 119 | 43,75% | 236 | 43,54% | 56,2±11 |
| 3-я | 119 | 44,07% | 117 | 43,01% | 236 | 43,54% | 58,3±8 |
| Всего | 270 | 100,00% | 272 | 100,00% | 542 | 100% | 58,9±4 |

анализа Вальда, а также вычисления коэффициента корреляции. Различия считались достоверными при P<0,05. Обработка данных и вычисления проводились на персональном компьютере с помощью программного обеспечения MS Excel пакета MS Office 2000 и Statgraph 4.1.

**Результаты.** Дерматоскопическое исследование позволяет достаточно эффективно диагностировать меланому кожи на ранней стадии. Применение этого метода позволило диагностировать меланому кожи с чувствительностью 97,14%. В табл. 3 приведены результаты дерматоскопического исследования в зависимости от категории pT.

В табл. 4 приведены данные, отражающие возможности дерматоскопической диагностики меланомы кожи в зависимости от формы новообразования кожи.

Как видно из представленных данных, специфичность диагностики составила 83,74%.

С целью определения валидности радиотермометрии в плане диагностики и дифференциальной диагностики меланомы кожи нами проведено радиотермометрическое исследование всем пациентам в исследуемой группе с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи (табл. 5).

Согласно полученным данным, радиотермометрия обладает довольно высокой диагностической чувствительностью. Так, из 70 пациентов с меланомой кожи температурная асимметрия выявлена у 68 (чувствительность 97,1%). В то же время данный метод диагностики не позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими злокачественными новообразованиями кожи. Согласно полученным данным, столь же выраженная температурная асимметрия выявляется у 98,7% пациентов с базалиомой и плоскоклеточным раком кожи. Так, согласно полученным данным, у 96,7% пациентов с доброкачественными опухолями кожи достоверная температурная асимметрия не выявляется.

Для оценки возможностей применения флуоресцентной диагностики проведено исследование, в которое взяты 32 пациента с предварительным диагнозом «меланома кожи». Показанием к проведению исследования служило наличие у больного экзофитного по форме новообразования, что делало невозможным проведение дерматоскопии.

В качестве контроля флуоресцентное исследование проведено 34 пациентам с другими злокачественными новообразованиями кожи (базалиома и плоскоклеточный рак кожи) и 16 пациентам с меланоцитарным невусом.

О степени накопления фотосенсибилизатора в новообразовании судили по результатам локальной спектрометрии (табл. 6).

*Таблица 3*

**Возможности дерматоскопии в ранней диагностике меланомы кожи**

| Критерий PT | Общее количество пациентов | Из них заподозрена меланома по результатам дерматоскопии | % совпадения |
|---|---|---|---|
| pT1 | 30 | 28 | 93,33% |
| pT2 | 90 | 89 | 98,89% |
| pT3 | 12 | 11 | 91,67% |
| pT4 | 8 | 8 | 100,00% |
| Итого | 140 | 136 | 97,14% |

*Таблица 4*

**Качество диагностики дерматоскопии у пациентов с различными новообразованиями кожи**

| Форма новообразования кожи | Частота совпадений клинического диагноза с патоморфологическим диагнозом (%) | Количество пациентов | Всего в исследуемой группе |
|---|---|---|---|
| Меланома кожи | 97,14% | 136 | 140 |
| Доброкачественные новообразования кожи | 93,33% | 420 | 450 |
| Базалиома, плоскоклеточный рак и другие злокачественные новообразования кожи | 29,11% | 23 | 79 |

*Таблица 5*

**Результаты радиотермометрического исследования пациентов с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи**

| Нозологическая форма опухоли | Число обследованных пациентов | Величина температурной асимметрии | P |
|---|---|---|---|
| Меланома кожи | 70 | 2,24±0,07ºC | <0,05 |
| Рак кожи | 236 | 2,1º±0,08ºC* | <0,05 |
| Доброкачественные новообразования кожи | 236 | 0,21º±0,06ºC** | >0,05 |
| Контроль (симметричные участки неизмененной кожи) | 236 | 0,18º±0,05ºC | >0,05 |

Примечание: * – значение температурной асимметрии не отличается достоверно от таковой у пациентов с меланомой кожи; ** – значение температурной асимметрии не отличается достоверно от таковой в контроле.

*Таблица 6*

**Индекс накопления фотосенсибилизирующего препарата в новообразовании**

| Вид новообразования | Индекс накопления, относительные единицы |
|---|---|
| Меланома кожи | 2,4±0,1 |
| Другие злокачественные новообразования кожи | 1,9±0,05 |
| Меланоцитарный невус | 0,8±0,06 |
| Интактная кожа | 0,6±0,07 |

Согласно полученным данным, накопление фотосенсибилизатора в области меланомы кожи и других злокачественных новообразований кожи достоверно отличается от такового в меланоцитарном невусе и в интактной коже ($p<0,05$), но достоверно не зависит от вида злокачественого новообразования. Нет достоверных отличий в накоплении фотосенсибилизирующего препарата в меланоцитарном невусе и в интактной коже ($p>0,05$).

**Обсуждение.** Высокие цифры чувствительности и специфичности дерматоскопического исследования получены у больных преимущественно с ранними стадиями опухолевого процесса (pT1, pT2), тогда как применение клинических методов диагностики, в том числе и алгоритма ABCD по Freedman, у пациентов позволило поставить диагноз меланомы кожи только лишь в 77% случаев [1, 2].

Как видим из представленных данных, у пациентов с меланомой выраженность температурной асимметрии в среднем достоверно выше, чем в контроле и чем у пациентов с доброкачественными опухолями, но достоверно не отличается от таковой у пациентов со злокачественными опухолями.

Чувствительность флуоресцентной диагностики у пациентов с меланомой кожи составила 100%. Следовательно, у всех пациентов с этой формой опухоли накопление фотосенсибилизатора в области новообразования достоверно и значимо отличалось от накопления в интактной коже.

**Заключение.** Дерматоскопия существенно повышает качество диагностики пигментных новообразований кожи, особенно на ранних стадиях. Чувствительность дерматоскопии в результате проведенного исследования составила 97,14%, специфичность 83,74%, что значительно выше клинического метода диагностики.

Метод флуоресцентной диагностики обладает высокой чувствительностью в плане злокачественных новообразований кожи и может применяться для дифференциальной диагностики меланомы и меланоцитарного невуса. Индекс накопления фотосенсибилизирующего препарата в меланоме составил 2,4 ±0,1. В то же время данный вид диагностики не обладает должной специфичностью именно в отношении меланомы кожи. Он не позволяет дифференцировать меланому кожи и рак кожи, плоскоклеточный или базальноклеточный. Индекс накопления препарата в других злокачественных новообразованиях кожи (базалиома, плоскоклеточный рак) составил 1,9±0,05.

Определенным преимуществом радиотермометрии по сравнению с дерматоскопией является то, что ее можно применять при наличии экзофитного компонента и при изъязвлении поверхности опухоли. Метод радиотермометрии может применяться в скрининговых исследованиях с целью предварительного разделения группы пациентов на пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи, включая меланому. Метод радиотермометрии при диагностике меланомы кожи выявляет разницу температур 2,24±0,07ºС, а при диагностике других злокачественных новообразований кожи 2,1º±0,08ºС.

**Конфликт интересов.** Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

## Библиографический список

1. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение // РМЖ. 2003. Т. 11, № 11. С. 22.
2. Фрадкин С. З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: практ. пособие для врачей. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.
3. Анисимов В.В., Барчук А.С., Петров Н.Н. Актуальные вопросы диагностики первичной меланомы кожи // Амбулаторная хирургия. 2001. № 1 (1). С. 21–22.
4. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб., 2000. 47 с.
5. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. 2001. № 4 (8). С. 30–31.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. 281 с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). М., 2006. С. 25–26.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М., 2008. С. 26–27.
9. Tron Y.A., Bamyill R.L., Mihm Ir.M. C. Malignant melanoma in situ // Human Pathol. 2000. Vol. 21, № 12. P. 1202–1205.

## Translit

1. Demidov L.V., Harkevich G.Ju. Melanoma kozhi: stadirovanie, diagnostika i lechenie // RMZh. 2003. T. 11, № 11. S. 22.
2. Fradkin S. Z., Zaluckij I.V. Melanoma kozhi: prakt. posobie dlja vrachej. Minsk: Belarus», 2000. 221 s.
3. Anisimov V.V., Barchuk A.S., Petrov N.N. Aktual»nye voprosy diagnostiki pervichnoj melanomy kozhi // Ambulatornaja hirurgija. 2001. № 1 (1). S. 21–22.
4. Anisimov V.V. Melanoma kozhi (perspektivy uluchshenija diagnostiki i lechenija): avtoref. dis. d-ra med. nauk. SPb., 2000. 47 s.
5. Lemehov V.G. Jepidemiologija, faktory riska, skrining melanomy kozhi // Prakticheskaja onkologija. 2001. № 4 (8). S. 30–31.
6. Davydov M.I., Aksel» E.M. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii i stranah SNG v 2000 godu. M.: RONC im. N.N. Blohina RAMN, 2002. 281 s.
7. Chissov V.I., Starinskij V.V., Remennik L.V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2010 g. (zabolevaemost» i smertnost»). M., 2006. S. 25–26.
8. Chissov V.I., Starinskij V.V., Remennik L.V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2012 g. (zabolevaemost» i smertnost»). M., 2008. S. 26–27.
9. Tron Y.A., Bamyill R.L., Mihm Ir.M. C. Malignant melanoma in situ // Human Pathol. 2000. Vol. 21, № 12. R. 1202–1205.

УДК 616–71 Оригинальная статья

# ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ РАВНОВЕСИЯ МЕТОДОМ ВИДЕОСТАБИЛОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТАКСИЕЙ

***О. В. Мареев*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой оториноларингологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***И. И. Шоломов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. В. Горожанкин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры оториноларингологии;* ***О. А. Монахова*** *— Энгельсский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВПО Саратовский ГТУ им. Ю. А. Гагарина, доцент кафедры технической физики и информационных технологий, кандидат физико-математических наук.*

# THE STUDY OF A BALANCE FUNCTION USING VIDEO STABILOMETRY IN PATIENTS WITH ATAXIA

***O. V. Mareev*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Otorhinolaryngology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***I. I. Sholomov*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Nervous Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A. V. Gorozhankin —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Otorhinolaryngology, Post-graduate;* ***O. A. Monakhova*** *— Engels Technological Institute of Saratov State Technical University n.a. Yu. A. Gagarin, Department of Technical Physics and Information Technologies, Candidate of Physical and Mathematical Science.*

Дата поступления — 30.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Мареев О. В., Шоломов И. И., Горожанкин А. В., Монахова О. А.*** **Исследование функции равновесия методом видеостабилометрии у пациентов с атаксией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 92–97.**

*Цель:* оценка состояния функции равновесия при различных заболеваниях. *Материал и методы*. Методом видеостабилометрии обследованы 82 пациента, разделенных на следующие группы: больные болезнью Меньера, рассеянным склерозом, хронической ишемией головного мозга; лица без патологии функции равновесия, составившие группу сравнения. *Результаты.* Проведена статистическая обработка данных видеостабилометрии, выявлены достоверные различия между стабилометрическими показателями пациентов с расстройством равновесия и группы сравнения. *Заключение.* Видеостабилометрия может применяться в качестве объективного метода исследования функции равновесия для выявления патологии различного генеза.

**Ключевые слова:** атаксия, стабилометрия, видеостабилометрия, статокинезиограмма.

***Mareev O. V., Sholomov I. I., Gorozhankin A. V., Monakhova O. A.*** **The study of a balance function using video stabilometry in patients with ataxia // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 92–97.**

*The aim of the study* is to assess the condition of balance function in patients with different diseases. *Materials and methods*: The study has been performed on 82 patients divided into the following groups: patients with Menier»s disease, with multiple sclerosis, chronic cerebral ischemia, and persons without pathology of balance function, which have composed the comparison group. Statistical evaluation of video stabilometric data of patients in these groups has been performed. *Results:* Reliable differences between stabilometric parameters in patients with disorder of balance function and patients of comparison group have been revealed. *Conclusion*: Video stabilometry may be applied as an objective method for evaluation of balance function in order to detect different pathological states.

**Key words:** ataxia, stabilometry, video stabilometry, statokinesiogramma.

**Введение.** Головокружение является вторым по частоте симптомом после головной боли [1], который встречается не только в практике неврологов и оториноларингологов, но и врачей других специальностей. Распространенность головокружения достигает 30% в популяции [2]. Проблема нарушения равновесия имеет социальную значимость, поскольку вестибулярная дисфункция может приводить к ухудшению качества жизни пациентов, ограничению их профессиональной деятельности, а также быть причиной временной или стойкой нетрудоспособности и инвалидности [3].

В течение последних 30 лет активно развивается постурология — медицинское направление, занимающееся изучением расстройств равновесия человека в вертикальном положении. Постурология как наука появилась благодаря изобретению различных конструкций стабилометрических платформ — устройств, позволяющих регистрировать проекцию общего центра массы тела человека на платформе и его перемещения во времени [4]. В современных условиях обработка сигнала производится на компьютере, поэтому метод носит название «компьютерной стабилометрии» [5]. Стабилометрическое исследование является наиболее точным методом оценки баланса тела [6] и находит широкое применение при оценке функции равновесия в оториноларингологии, неврологии, спортивной медицине. Актуальной является необходимость дальнейшего совершенствования методов регистрации и анализа равновесия человека в вертикальной позе как одного из наиболее ценных диагностических параметров определения нарушений функции равновесия.

**Ответственный автор —** Горожанкин Артем Владимирович
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Пугачева Е. И., 54/62, кв. 94.
Тел.: 89083750052.
E-mail: gorojankin@mail.ru

*Цель*: изучение возможности использования метода видеостабилометрии для диагностики состояния системы поддержания равновесия у пациентов с атаксией.

**Материал и методы.** Проводилась оценка расстройств равновесия у пациентов с болезнью Меньера, хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), рассеянным склерозом (РС). Нами обследованы 82 человека в возрасте от 22 до 70 лет. В группу из 61 человека вошли больные с атаксией, которые предъявляли жалобы на головокружение, ощущение неустойчивости и шаткость при ходьбе. Из них 22 человека — пациенты с болезнью Меньера (36,1%); 22 человека с ХИГМ (36,1%); 17 больных с РС (27,8%).

В группу с болезнью Меньера вошли 22 человека в возрасте от 30 до 52 лет (средний возраст 41,7±2,7 года), среди них 9 мужчин (41%) и 13 женщин (59%). Группу пациентов с ХИГМ составили 22 человека в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст 60,2±2,1 года), среди них 7 мужчин (32%) и 15 женщин (68%). Группу пациентов с РС составили 17 человек в возрасте от 28 до 47 лет (средний возраст 36,9±2,5 года), среди них 5 мужчин (29%) и 12 женщин (71%). Все пациенты с РС имели цереброспинальную форму заболевания. Критерии исключения: эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, тяжелая соматическая патология, выраженные когнитивные нарушения или депрессия, наличие и степень головокружения, которые могут помешать объективной оценке.

Контрольную группу составили 21 человек (10 мужчин, 11 женщин), которые не имели расстройств равновесия, патологии ЛОР-органов, опорно-двигательного аппарата, центральной и периферической нервной систем. Нами были обследованы практически здоровые лица в возрасте от 22 до 30 лет.

Проводилась оценка жалоб, данных анамнеза, осмотр ЛОР-органов и оценка неврологического статуса с использованием традиционных методов. Для оценки состояния равновесия применялся новый метод, разработанный на кафедре оториноларингологии СГМУ, — видеостабилометрия. Нами был спроектирован и изготовлен программно-аппаратный комплекс, состоящий из видеостабилографа и программного обеспечения для обработки полученных видеосигналов. Видеостабилограф включает в себя источник лазерного излучения, закрепленный на голове пациента, темный градуированный планшет и видеокамеру. Для проведения динамических стабилометрических тестов используется платформа, меняющая угол наклона (рис. 1).

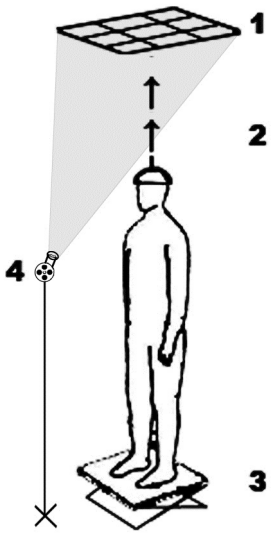



Рис. 1. Видеостабилограф: 1 — градуированный планшет; 2 — «шлем» с источником лазерного излучения на обследуемом; 3 — платформа, изменяющая угол наклона; 4 — видеокамера

Посланный источником лазерного излучения луч проецируется на градуированный планшет, закрепленный над областью постановки пациента. Движение лазерной метки (ЛМ) на планшете фиксируется видеокамерой как последовательность кадров (изображений). Последовательность кадров преобразуется в цифровую форму с целью извлечения из нее информации о траектории движения ЛМ на планшете — *статокинезиограммы*, для чего разработано специализированное программное обеспечение, алгоритм работы которого подробно изложен нами ранее [7]. Статокинезиограмма раскладывалась на две составляющие: 1) колебания во фронтальной плоскости — стабилограмма X и 2) колебания в сагиттальной плоскости — стабилограмма Y (рис. 2).

При выполнении видеостабилометрического исследования пациент принимал вертикальное положение, ноги устанавливались согласно европейской традиции (пятки вместе, носки разведены на угол 30°). Исключались любые произвольные движения пациента, а также разговор, изменение направления взгляда. Проводилось исследование основной стойки

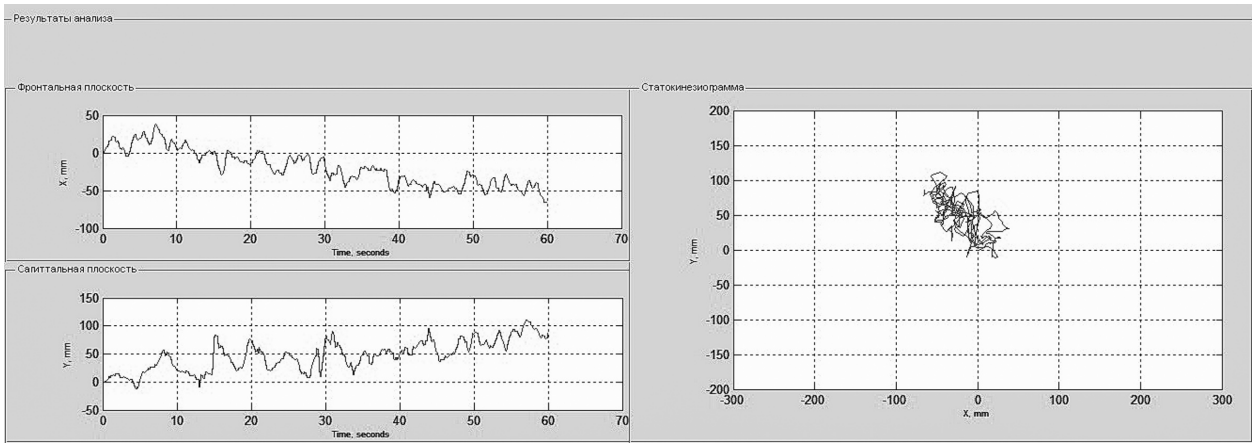



Рис. 2. Стабилограммы (слева) и статокинезиограмма (справа) пациента с рассеянным склерозом

с открытыми и закрытыми глазами. При каждой пробе регистрация видеостабилограммы длилась 60 с.

В программном комплексе были реализованы функциональные возможности анализа цифровых статокинезиограмм и стабилограмм. В анализ данных видеостабилографа нами включены следующие методы [6]:

1) расчет средних значений абсцисс и ординат ЛМ на оси координат статокинезиограммы $\bar{x}, \bar{y}$;

2) расчет площади статокинезиограммы осуществляется как вычисление площади доверительного эллипса, содержащего 90% дискретных положений ЛМ $P_{90\%}$;

3) расчет отношения длины статокинезиограммы к площади *LFS;*

4) расчет коэффициента Ромберга *Romb*;

5) Фурье-анализ стабилограмм;

6) расчет нормализованной амплитуды на частоте 0.2 Гц *ANØ2*.

Расчет средних значений абсцисс и ординат дискретных положений ЛМ на оси координат статокинезиограммы (абсолютного положения ЛМ) осуществляется по формуле среднего арифметического.

Площадь доверительного эллипса, который содержит 90% дискретных положений ЛМ, является более строгой статистической мерой разброса этих положений [4]. Методика расчета будет основываться на сортировке массивов значений положений ЛМ по возрастанию и исключения 10% измерений от максимального значения (в проекциях на оси). Среди оставшихся значений максимальные обозначаются как $R_x$ и $R_y$. Соответственно значения 2 $R_x$ и 2 $R_y$ — это величины большой и малой осей доверительного эллипса. По этим значениям легко построить доверительный эллипс и вычислить его площадь по формуле:

$$S = \pi \cdot R_x \cdot R_y .$$

Путь, пройденный ЛМ за время регистрации, называется *длиной статокинезиограммы*. Внутри одной и той же площади путь, пройденный ЛМ, может быть более или менее длинным. Таким образом, имеет смысл изучать не длину статокинезиограммы, а длину на единицу площади. Задача расчета отношения длины статокинезиограммы к площади доверительного эллипса требует знания длины статокинезиограммы, которая вычисляется с использованием формулы длины отрезка по координатам точек, ограничивающих отрезок. Вычисляется сумма длин отрезков, соединяющих дискретные положения ЛМ.

Коэффициент Ромберга отражает роль зрения в процессе поддержания равновесия. Расчет коэффициента Ромберга осуществляется по следующему алгоритму: вычисляются площади доверительных эллипсов по дискретным положениям ЛМ одного пациента при двух вариантах обследования (с открытыми $S^{ГО}$ и закрытыми глазами $S^{ГЗ}$). Коэффициент Ромберга — это отношение $S^{ГЗ}$ к $S^{ГО}$, выраженное в процентах.

*Стабилограмма* — колебания различной частоты и амплитуды, которые происходят в определенном промежутке времени. Используя преобразование Фурье, можно выделить частоты различных колебаний и найти амплитуды этих колебаний, построив амплитудно-частотную характеристику стабилограммы. Таким образом, анализ Фурье позволяет выделить амплитуду постуральных колебаний согласно их частотам. Колебания ЛМ довольно хорошо представлены колебаниями в полосе частот 0–0,5 Гц, и опыт показывает, что только они хорошо поддаются контролю со стороны пациента. При этом в полосе частот 0,5–1,5 Гц колебания ЛМ, которые отражают сокращение мышц, позволяющих восстановить равновесие, имеют случайный характер [6]. Поскольку колебания здорового человека можно разделить на три основные компоненты [5], Фурье-анализ фронтальных стабилограмм заключается в поиске максимальной частотной составляющей в трех частотных интервалах: (0,30–0,45) Гц — $F^{\max}_{0,3-0,45}$, (0,45–0,60) Гц — $F^{\max}_{0,45-0,6}$, (0,75–0,90) Гц — $F^{\max}_{0,75-0,9}$. Фурье-анализ сагиттальных стабилограмм заключается в поиске максимальной частотной составляющей в трех частотных интервалах: (0,30–0,45) Гц — $F^{\max}_{0,3-0,45}$, (0,60–0,75) Гц — $F^{\max}_{0,6-0,75}$, (1,05–1,20) Гц — $F^{\max}_{1,05-1,2}$.

По ходу стабилометрической записи пациент может намеренно изменить некоторые ее параметры; например, повлиять на координаты дискретных положений ЛМ. Но намеренно изменить амплитуду своих постуральных колебаний в зависимости от их частоты (например, сделать так, чтобы постуральные колебания на частоте 0.3 Гц стали в некоторое количество раз больше постуральных колебаний на частоте 0.1 Гц) он не может. Это придает особое значение данным спектрального анализа, которые позволяют сравнить величину постуральных колебаний на разных частотах. Таким образом, необходимо соотношение, которое с помощью преобразования Фурье устанавливает соотношение между амплитудами колебаний различных частот или диапазонов частот. Так как это соотношение не зависит от номинальных величин амплитуд, то оно составляет нормализованную величину. По данным П.М. Гаже [6], имеет значение вычисление процентного соотношение амплитуд колебаний тела человека, разделенных выше или ниже по частоте, ритмом дыхания. Этот параметр носит название нормализованной амплитуды на частоте 0,2 Гц — *ANØ2*. Расчет нормализованной амплитуды на частоте 0,2 Гц выполняется по следующему сценарию: вычисляются средние амплитуды $A_{0,16–0,24}$, $A_{0,04–0,14}$, $A_{0,26–0,6}$ по трем интервалам частот (0,16–0,24) Гц, (0,04–0,14) Гц, (0,26–0,6) Гц. Нормализованная амплитуда вычисляется по формуле

$$ANØ2 = \frac{A_{0,16-0,24} \cdot 100\%}{A_{0,04-0,14} + A_{0,26-0,6}}.$$

Данный параметр рассчитывается для обоих направлений движения ЛМ.

Полученные результаты подвергались статистической обработке в программной среде Matlab R2010a с использованием пакета расширений Statistic Toolbox на персональном компьютере Intel Core 2 Duo 2.33GHz. Производилось вычисление средних значений показателей видеостабилометрии для каждой группы больных и контрольной группы, и оценивалась предельная ошибка выборки для среднего с учетом коэффициента Стьюдента при доверительной вероятности 95% (p=0,05), которая позволяет определить доверительные интервалы оценки истинного значения среднего. При сравнении средних показателей различных групп разница считалась достоверной при p<0,05.

**Результаты.** В табл. 1 представлены результаты статистической обработки данных видеостабилометрии для пациентов различных групп.

Средние значения абсцисс $\bar{x}$, и ординат $\bar{y}$ ЛМ на оси координат статокинезиограммы в пробах с от-

*Таблица 1*

**Статистические характеристики данных видеостабилометрии для пациентов различных групп**

| Проба | Группа | $\bar{x}$, мм | $\bar{y}$, мм | $P_{90\%}$, мм² | *LES*, 1/мм | *Romb*, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| С открытыми глазами | Болезнь Меньера | — 9±2,9 | — 8±1,7 | 6145±809 | 0,178±0,015 | 175±28 |
| | Рассеянный склероз | — 12,8±3,2 | — 19,1±2,9 | 11986±1045 | 0,236±0,024 | 356±23 |
| | ХИГМ | — 10,2 ±2,9 | 6,8±2,7 | 7782±1006 | 0,186±0,014 | 321±14 |
| | Контрольная группа | — 4,1±4,5 | 0,2±4,7 | 3356±322 | 0,27±0,03 | 276±25 |
| С закрытыми глазами | Болезнь Меньера | 21,6±5,3 | 8,8±8,9 | 10973±1843 | 0,29±0,035 | - |
| | Рассеянный склероз | — 2,9±4,3 | — 18,9±7,1 | 15491±1612 | 0,26±0,043 | - |
| | ХИГМ | 10,8±6,4 | 5,9±7,6 | 14610±1051 | 0,12±0,016 | - |
| | Контрольная группа | 0,9±4,9 | — 15,2 ±10,3 | 8148±1486 | 0,22±0,028 | - |

крытыми глазами имеют меньший разброс, чем в пробах с закрытыми глазами. На рис. 3 представлены графические результаты статистической обработки, полученные по данным столбцов $\bar{x}$, мм и $\bar{y}$, мм (см. табл. 1) с вероятностью p=0,05.

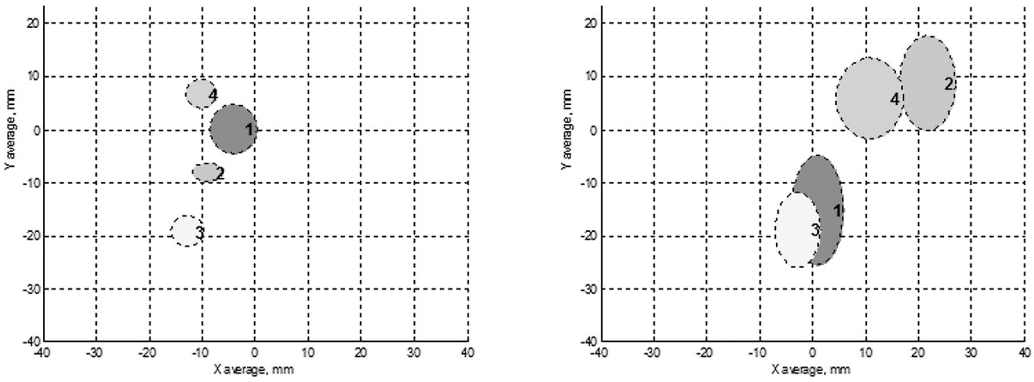
Средние значения абсцисс $\bar{x}$ и ординат $\bar{y}$ ЛМ не анализировались авторами в отрыве друг от друга, поскольку полученные с помощью видеостабилографа данные являются двумерными.

Области оценок средних положений ЛМ в пробах с открытыми глазами являются непересекающимися множествами, причем область, соответствующая контрольной группе, расположена практически в начале координат осей статокинезиограммы. Это означает, что в контрольной группе имело место наименьшее отклонение от абсолютной оси равновесия, в то время как в других группах это отклонение более значительное (самое наибольшее в группе с РС) и, что примечательно, имеет строгую направленность и группировку для каждой из групп. В пробах с закрытыми глазами наблюдается иная картина: области оценок средних положений ЛМ пересекаются, смещены преимущественно в двух направлениях (соответствующие норме и РС в одном направлении, болезни Меньера и ХИГМ — в другом).

Из табл. 1 видно, что величина разброса площади статокинезиограммы наибольшее значение имеет в группе с РС (в пробе с открытыми глазами 11986±1045 мм², с закрытыми глазами 15491±1612 мм²). Меньшее значение данного показателя отмечается в группе с болезнью Меньера (6145±809 мм² в пробе с открытыми глазами, 10973±1843 мм² в пробе с закрытыми глазами). Величина разброса площади статокинезиограммы в пробах как с открытыми, так и закрытыми глазами во всех группах превышает эти показатели в контрольной группе (3356±322 мм²). В пробах с открытыми глазами различия между группами характеризуются следующей статистической достоверностью: результаты, полученные в группах с болезнью Меньера и ХИГМ, достоверно различаются с p<0,01, в остальных группах p<0,001. В пробах с закрытыми глазами показатели различий между группами следующие: результаты, полученные в группах с болезнью Меньера и контрольной, достоверно различаются с p<0,05, в группах с ХИГМ и рассеянным склерозом различия не достоверны (p>0,2), в остальных группах p<0,001.

Коэффициент Ромберга (*Romb*), характеризующий роль зрения в процессе удержания равновесия, в группе с РС имеет наибольшее значение (356±23%), что статистически достоверно отличается от показателя в контрольной группе (276±25%, p<0,001). Различия между группами характеризуются достоверностью p<0,001, кроме различий между группами с ХИГМ и контрольной, а также с ХИГМ и РС (p<0,01).

Отношение длины статокинезиограммы к площади (*LFS*) в пробе с открытыми глазами в контрольной группе достоверно большее (0,27±0,03, p<0,001), чем в группах с ХИГМ (0,186±0,014) и болезнью Меньера (0,178±0,015). Значение этого показателя в контрольной группе также превышает значение в группе с РС,




*а)* *б)*

Рис. 3. Оценки средних положений ЛМ для различных групп пациентов: *1* соответствует контрольной группе, *2* — болезни Меньера, *3* — рассеянному склерозу, *4* — ХИГМ; а) в пробах с открытыми глазами, б) с закрытыми

*Таблица 2*

**Частотные характеристики данных видеостабилометрии для пациентов различных групп**

| Проба | Группа | $AN\varnothing 2_x$, % | $AN\varnothing 2_y$, % | Фронтальные колебания (*x*) | | | Сагиттальные колебания (*y*) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $F^{max}_{0,3-0,45}$, Гц | $F^{max}_{0,45-0,6}$, Гц | $F^{max}_{0,75-0,9}$, Гц | $F^{max}_{0,3-0,45}$, Гц | $F^{max}_{0,45-0,6}$, Гц | $F^{max}_{1,05-1,2}$, Гц |
| С открытыми глазами | Болезнь Меньера | 52±4 | 39±1 | 0,37±0,003 | 0,49±0,004 | 0,82±0,004 | 0,36±0,003 | 0,68±0,004 | 1,13±0,007 |
| | Рассеянный склероз | 39±2 | 35±2 | 0,37±0,002 | 0,53±0,006 | 0,83±0,006 | 0,35±0,006 | 0,66±0,005 | 1,12±0,008 |
| | ХИГМ | 35±1 | 31±1 | 0,36±0,005 | 0,49±0,004 | 0,82±0,004 | 0,36±0,005 | 0,64±0,003 | 1,12±0,003 |
| | Контрольная группа | 29±1 | 29±1 | 0,36±0,008 | 0,51±0,005 | 0,84±0,005 | 0,37±0,002 | 0,63±0,008 | 1,1±0,006 |
| С закрытыми глазами | Болезнь Меньера | 56±2 | 42±3 | 0,34±0,006 | 0,49±0,009 | 0,84±0,001 | 0,34±0,007 | 0,69±0,005 | 1,13±0,005 |
| | Рассеянный склероз | 43±2 | 39±2 | 0,34±0,004 | 0,5±0,008 | 0,84±0,002 | 0,35±0,007 | 0,67±0,003 | 1,11±0,004 |
| | ХИГМ | 51±3 | 48±2 | 0,36±0,005 | 0,5±0,004 | 0,81±0,001 | 0,34±0,003 | 0,65±0,004 | 1,11±0,005 |
| | Контрольная группа | 31±1 | 50±5 | 0,33±0,006 | 0,51±0,007 | 0,82±0,001 | 0,32±0,009 | 0,64±0,008 | 1,1±0,003 |

но с меньшей достоверностью (0,236±0,024, p<0,1). Это означает, что дискретные положения ЛМ характеризуются скученностью относительно среднего значения. В группе с болезнью Меньера дискретные положения ЛМ наиболее рассеяны (0,178±0,015), в то время как в пробе с закрытыми глазами они характеризуются наибольшей скученностью (0,29±0,035). В пробе с закрытыми глазами дискретные положения ЛМ наиболее рассеяны в группе пациентов с ХИГМ (0,12±0,016). Данный показатель в контрольной группе достоверно отличается (0,22±0,028, p<0,001) от значений в группах с ХИГМ и РС, а также в группе с болезнью Меньера (p<0,05).

В табл. 2 представлены частотные характеристики полученных данных видеостабилометрии для пациентов различных групп.

Оценены табличные значения Фурье-анализа стабилограмм на трех частотных интервалах и нормализованная амплитуда на частоте 0,2 Гц в пробах с открытыми и закрытыми глазами. Для всех групп пациентов, независимо от пробы, результаты Фурье-анализа стабилометрических сигналов близки по значениям, но достоверно различаются с p<0,01, кроме случаев равенства средних оценок. Нормализованная амплитуда фронтальных колебаний на частоте 0,2 Гц в трех группах достоверно превышает значение этого показателя с p<0,01 в контрольной группе в обеих пробах (29±1 в пробе с открытым глазами и 31±1 в пробе с закрытыми глазами). В случае сагиттальных колебаний в контрольной группе наименьшее значение данного показателя имеет место только в пробах с открытыми глазами (29±1, p<0,01).

**Обсуждение**. Нами разработан новый метод оценки состояния функции равновесия — видеостабилометрия. Основными показателями видеостабилометрии, отражающими состояние системы равновесия и имеющими достоверные отличия при сравнении с контрольной группой, по нашим данным, являются величина разброса площади статокинезиограммы, коэффициент Ромберга и отношение длины статокинезиограммы к площади, что совпадает с данными, полученными другими авторами [5, 6, 8]. Впервые применена видеостабилометрия как метод диагностики постуральных нарушений при ХИГМ, РС, болезни Меньера. В результате анализа стабилограмм выявлены изменения показателей, отражающие повреждение элементов статокинетической системы при этих заболеваниях: увеличение разброса площади статокинезиограммы и значений коэффициента Ромберга, что согласуется с результатами других исследований [9, 10].

**Заключение.** При анализе данных видеостабилограмм во всех группах пациентов по сравнению с контрольной выявлены достоверные различия следующих стабилометрических показателей: величина разброса площади статокинезиограммы, коэффициент Ромберга, *LFS* (p<0,05). Таким образом, в ходе проведенного исследования расстройства равновесия установлены у всех пациентов с ХИГМ, болезнью Меньера и РС.

Наибольшее расстройство равновесия по данным видеостабилометрии выявлено в группе больных РС. Следует отметить, что клинически в данной группе пациентов также отмечались наибольшие проявления атаксии.

Анализ коэффициента Ромберга во всех группах показал, что в группе пациентов с РС он наибольший, что свидетельствует о большой роли зрения в поддержании равновесия при этом заболевании.

В результате проведенного нами исследования сделан вывод, что видеостабилометрия является объективным и безопасным в осуществлении методом оценки состояния статокинетической системы при различных заболеваниях, приводящих к атаксии, в оториноларингологии и неврологии.

Видеостабилометрия оказалась экономически выгодным, простым в использовании методом оценки состояния функции равновесия, что позволяет рекомендовать данный метод для использования при скрининговых исследованиях состояния здоровья человека.

**Конфликт интересов.** Для исследования функции равновесия использовался видеостабилограф, разработанный на кафедре оториноларингологии

Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского [11].

### Библиографический список

1. Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М. Головокружение. М.: Практика, 2009. 200 с.

2. Печорин П.Е., Усачев В.И. Симптом головокружения в остеопатической практике: клинические проявления, варианты коррекции, стабилометрическая оценка эффективности лечения // Известия ЮФУ. Технические науки. 2008. Т. 83, № 6. С. 128–132.

3. Говорун М.И., Козина И.Г. Оптимизация плана обследования больных с периферическими лабиринтными синдромами // Известия ЮФУ. Технические науки. 2008. Т. 83, № 6. С. 159–162.

4. Постурографическая экспресс-диагностика функционального состояния системы равновесия в вестибулологии / Л.А. Лучихин, Д.В. Скворцов, Н.А. Кононова, А.В. Востоков // Вестник оториноларингологии. 2006. № 1. С. 13–17.

5. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений: Стабилометрия. М.: Антидор, 2000. 190 с.

6. Гаже П.-М., Вебер Б. Постурология: Регуляция и нарушения равновесия тела человека. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2008. 314 с.

7. Мареев О.В., Горожанкин А.В., Монахова О.А. Программно-аппаратный стабилографический комплекс исследования функции равновесия человека // В мире научных открытий. 2010. № 4 (10)., ч. 14. С. 66–68.

8. Усачев В.И., Мохов Д.Е. Стабилометрия в постурологии: учеб. пособие. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004. 20 с.

9. Постуральные нарушения при рассеянном склерозе (клинико-стабилометрический анализ) / А.В. Переседова [и др.] // Неврологический журнал. 2006. № 3. С. 29–35.

10. Постуральные нарушения у пациентов с сосудистой патологией головного мозга / Е.А. Кононова, О.А. Балунов, Н.И. Ананьева, Л.И. Ситник // Журнал неврологии и психиатрии. 2004. № 11. С. 14–18.

11. Стабилограф: пат. 2308888 (Рос. Федерация), № 2006107295/14; заявл. 09.03.2006; опубл. 27.10.2007. Бюл. № 30.

### Translit

1. Brandt T., Diterih M., Shtrupp M. Golovokruzhenie. M.: Praktika, 2009. 200 s.

2. Pechorin P. E., Usachev V.I. Simptom golovokruzhenija v osteopaticheskoj prak-tike: klinicheskie projavlenija, varianty korrekcii, stabilometricheskaja ocen-ka jeffektivnosti lechenija // Izvestija JuFU. Tehnicheskie nauki. 2008. T. 83, № 6. S. 128–132.

3. Govorun M.I., Kozina I.G. Optimizacija plana obsledovanija bol»nyh s peri-fericheskimi labirintnymi sindromami // Izvestija JuFU. Tehnicheskie nauki. 2008. T. 83, № 6. S. 159–162.

4. Posturograficheskaja jekspress-diagnostika funkcional»nogo sostojanija sistemy ravnovesija v vestibulologii / L.A. Luchihin, D.V. Skvorcov, H.A. Kononova, A.B. Vostokov // Vestnik otorinolaringologii. 2006. № 1. S. 13–17.

5. Skvorcov D.V. Klinicheskij analiz dvizhenij: Stabilometrija. M.: Antidor, 2000. 190 s.

6. Gazhe P.-M., Veber B. Posturologija: Reguljacija i narushenija ravnovesija tela che-loveka. SPb.: Izd. dom SPbMAPO, 2008. 314 s.

7. Mareev O.V., Gorozhankin A.V., Monahova O.A. Programmno-apparatnyj stabi-lograficheskij kompleks issledovanija funkcii ravnovesija cheloveka // V mire nauchnyh otkrytij. 2010. № 4 (10)., ch. 14. S. 66–68.

8. Usachev V.I., Mohov D.E. Stabilometrija v posturologii: ucheb. posobie. SPb.: Izd. dom SPbMAPO, 2004. 20 s.

9. Postural»nye narushenija pri rassejannom skleroze (kliniko-stabilometricheskij analiz) / A.V. Peresedova [i dr.] // Nevrologicheskij zhur-nal. 2006. № 3. S. 29–35.

10. Postural»nye narushenija u pacientov s sosudistoj patologiej golovnogo mozga / E.A. Kononova, O.A. Balunov, N.I. Anan»eva, L.I. Sitnik // Zhurnal nevrolo-gii i psihiatrii. 2004. № 11. S. 14–18.

11. Stabilograf: pat. 2308888 (Ros. Federacija), № 2006107295/14; zajavl. 09.03.2006; opubl. 27.10.2007. Bjul. № 30.

УДК 617.735:617.747–09 Оригинальная статья

# МИКРОИНВАЗИВНАЯ ХРОМОВИТРЭКТОМИЯ 25+ GAUGE В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ МАКУЛЯРНЫМИ ОТВЕРСТИЯМИ

***В.С. Стебнев —*** *ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, кафедра офтальмологии, ассистент, кандидат медицинских наук,* ***В.М. Малов —*** *Самарский ГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой офтальмологии, профессор, доктор медицинских наук.*

# MICROINVASIVE CHROMOVITRECTOMY 25+ GAUGE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MACULAR HOLES

***V.S. Stebnev*** *— Samara State Medical University, Department of Ophthalmology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***V.M. Malov*** *— Samara State Medical University, Head of Department of Ophthalmology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 1.02. 2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Стебнев В.С., Малов В.М.*** **Микроинвазивная хромовитрэктомия 25+ Gauge в лечении пациентов с идиопатическими макулярными отверстиями // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 98–100.**

*Цель*: изучить особенности и эффективность современной хромовитрэктомии 25+ Gauge идиопатических макулярных отверстий с использованием эндовитреального красителя BrilliantBlueG. *Материал и методы* Проанализированы результаты хирургического лечения 45 пациентов (34 женщины, 11 мужчин) в возрасте 58,4 +/- 10,3 года с ИМО, которым была выполнена хромовитрэктомия 25+ Gauge с использованием красителя BBG при пилинге ВПМ. *Результаты.* Применение микроинвазивной 25+ Gauge хромовитрэктомии с использованием эндовитреального красителя BrilliantBlueG позволяет получать высокие анатомические и функциональные результаты в лечении макулярных отверстий в раннем и отдаленном периоде наблюдения. Проанализированы интраоперационные и послеоперационные осложнения, анатомические и функциональные результаты. *Заключение.* Современная микроинвазивная хромовитрэктомия 25+ Gauge значительно облегчает и делает безопасной и эффективной хирургию идиопатических макулярных отверстий. Микроинвазивная хромовитрэктомия 25+ Gauge с использованием эндовитреального красителя BrilliantblueG с его выраженными контрастирующими свойствами значительно облегчает хирургию идиопатических макулярных отверстий и способствует ее эффективности.

**Ключевые слова: хромовитрэктомия 25+ Gauge, идиопатические макулярные отверстия, BrilliantBlueG.**

***Stebnev V.S., Malov V.M.*** **Microinvasive chromovitrectomy 25+ gauge in treatment of patients with macular holes // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 98–100.**

*Purpose*: The features and results of the surgical treatment of idiopathic macular holes with application of modern microinvasive 25+ Gauge chromovitrectomy and endovitriol dye BrilliantBlue G have been studied in the article. *Materials and methods*: The surgical treatment of 45 patients with macular holes aged 58,4 +/- 10,3 years has been performed. *Results*: Microinvasive 25+Gauge chromovitrectomy with application of endovitriol dye BrilliantBlueG allows to achieve high anatomic and functional results in treatment of idiopathic macular holes in the early and remote periods of supervision. Intraoperative and postoperative complications have been analyzed with anatomic and functional results. *Conclusion:* It has been revealed that modern microinvasive 25+ Gauge chromovitrectomy with application of endovitriol dye BrilliantBlueG makes the surgery easier and more effective.

**Key words:** chromovitrectomy 25+ Gauge, idiopathic macular hole, BrilliantBlueG.

**Введение.** Развитие хирургии заднего отдела глаза происходит очень динамично и быстро. Так, за последние 10 лет в арсенале витреоретинальных хирургов появились новые щадящие технологии, дающие возможность проводить вмешательства на принципиально новом уровне. Применение микроинвазивных технологий позволило резко уменьшить реабилитационный период пациентов после проведения витреоретинальных операций. Новый раздел витреоретинальной хирургии, хромовитрэктомия, существенно облегчил хирургию структур заднего отрезка глаза, так как использование во время операции эндовитреальных красителей способствует лучшей визуализации структур заднего отрезка глаза [1–5]. Применение современных контрастирующих веществ бесспорно облегчает визуализацию структур заднего отрезка глаза: задней гиалоидной мембраны (ЗГМ), эпимакулярных мембран (ЭММ) и внутренней пограничной мембраны (ВПМ).

В 1991 г. N. Kelly и R. Wendel [6] предложили хирургический способ лечения идиопатических макулярных разрывов (ИМР). Принципиальным и наиболее сложным этапом современной хирургии ИМР является выполнение кругового пилинга ВПМ — макулорексис [7–9]. Для оптимизации этой процедуры хирурги используют различные контрастирующие вещества: Indocyaninegreen, Trypanblue, Triamcinoloneacetonide, Infracyaninegreen, BrilliantBlueG.

BrilliantBlueG (BBG) относится к новому поколению интравитреальных красителей [10] и при минимальной концентрации, объеме и экспозиции обеспечивает высокую степень визуальной идентификации ВПМ в ходе ее пилинга.

**Ответственный автор** — Стебнев Вадим Сергеевич
Адрес: 443105, г. Самара, ул. Ставропольская, 155, кВ. 61.
Тел.: 89023787284
E-mail: vision63@yandex.ru

*Цель*: изучить особенности и эффективность современной хромовитрэктомии 25+ Gauge идиопатических макулярных отверстий с использованием эндовитреального красителя BrilliantBlueG.

**Материал и методы.** Изучены результаты хирургического лечения 45 пациентов (34 женщины, 11 мужчин) в возрасте 58,4 +/- 10,3 года с ИМО, которым была выполнена хромовитрэктомия 25+ Gauge с использованием красителя BBG при пилинге ВПМ. Все пациенты поступили на лечение в III (29 пациентов) и IV (16 пациентов) стадиях ИМР по классификации J. Gass (1988) [11]. Диаметр ИМР на уровне пигментного эпителия (минимальный диаметр ИМР) в среднем составлял 440±25 мкм, диаметр ИМР на уровне нейросенсорного эпителия (максимальный диаметр ИМР) в среднем составлял 1301±75 мкм. Средняя корригированная острота зрения до операции была 0,05±0,01. Внутриглазное давление (ВГД) до операции 14,6±2,9 мм рт. ст. У 17 больных была артифакия, у 9 пациентов начальная катаракта. У всех диагноз был подтвержден ОКТ-исследованием (OCT-RTV-100 фирмы Optovue).

Всем пациентам проведено традиционное офтальмологическое обследование в динамике: до операции, при выписке, через 1, 3, 6 мес. В работе использованы микроскоп «MÖLLERWEDELHi-R 900» с «EIBOS-200», высокоразрешающая контактная линза DORC (1284DD), цанговые пинцеты DORC (1286-WD-05 Eckardt, 2286-KD-05 Tano) и Alcon, Grieshaber (705.44, 705.45), ретинальный SweeperDORC (1290-DSS-0,5), растворы Triamcinoloneacetonide и Trypanblue (0,06% VisonBlue, 0,15% MembraneBlue®, DORC), OCT томограф RTV-100 фирмы Optovue и B-scan 3Mentor (TecnarOphthasonic).

Во время хирургического лечения пациентам выполнена трансконъюнктивальная бесшовная 3D-витрэктомия 25+ Gauge на аппарате «Constellation» и «Accurus-800 CS, Alcon» (США). Для хромовитрэктомии использовали стандартный раствор 0,5 мл BBG (BrilliantPeel, Fluoron, Германия), который удобно расфасован и готов к применению, не требует дополнительного обмена «жидкость / воздух».

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом: определяли среднее значение, ошибку средней, стандартное отклонение, применяли корреляционный анализ. Достоверность различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты.** При госпитализации в стационар пациенты с ИМО отмечали затуманивание и снижение центрального зрения (40), метаморфопсии (35), нарушение бинокулярного зрения (29) и диплопию (23). Офтальмоскопически ИМО были представлены у всех пациентов как дефекты в нейросенсорной части сетчатки в виде окружности различного диаметра.

Всем 45 пациентам витреоретинальное вмешательство начиналось формированием трех портов в плоской части цилиарного тела по «одношаговой» технологии с использованием стандартных стилетов 25+ Gauge фирмы «Alcon». У всех пациентов с ИМО выполнена стандартная трехпортовая витрэктомия 25+ Gauge. Стекловидное тело удалялось максимально полно с ревизией на 360 градусов периферических отделов сетчатки с применением склеродепрессора Schmidt. Задняя гиалоидная мембрана прокрашивалась раствором Triamcinoloneacetonide и удалялась наконечником витреотома в режиме аспирации по традиционной технологии. Этап хромовитрэктомии начинался с введения в витреальную полость (без замены жидкость/воздух) готового раствора BrilliantBlueG (0.25 мг/мл), что вызывало окрашивание внутренней пограничной мембраны в центральных отделах сетчатки в голубой цвет. Остатки красителя через 30–40 секунд удаляли из витреальной полости витреотомом в режиме аспирации. Круговой макулорексис проводили с помощью Sweeper и ILM-пинцета по традиционной технологии на расстоянии не менее 1000 мкм от края ИМР. После циркулярного удаления внутренней пограничной мембраны освобожденная от нее область хорошо контрастировала с окружающей окрашенной сетчаткой, указывая на эффективность проведенной процедуры. Заканчивали операцию введением стерильного воздуха в витреальную полость у 36 пациентов, 9 пациентам была проведена тампонада витреальной полости силиконовым маслом. Пациентам с начальной катарактой (9) предварительно была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ. Пяти пациентам экстракция катаракты с ИОЛ проведена в раннем послеоперационном периоде в связи с быстрым развитием катаракты.

После операции пациентам рекомендовалось в течение трех дней лежать лицом вниз по 3–5 часов в день. Послеоперационный период у всех пациентов протекал гладко, при клиническом наблюдении побочных токсических явлений с использованием BrilliantBlueG со стороны сетчатки не отмечено.

Положительный анатомический результат — полное закрытие ИМО — достигнут у 38 пациентов однократным вмешательством и подтвержден ОКТ. У 7 пациентов, у которых до операции максимальный диаметр ИМО составлял 1250 мкм, полного анатомического закрытия ИМО не произошло, и им на 4–5-е сутки проведено повторное витреоретинальное вмешательство с окрашиванием макулярной области BrilliantBlueG, ревизией сетчатки и введением газа C3F8. Это позволило у троих из семи пациентов достигнуть закрытия ИМО и довести положительный анатомический эффект хирургии до 91% (41/45).

При выписке средняя корригированная острота зрения повысилась до 0,27±0,02. ВГД составило 15,4±5,1 мм рт. ст.

В сроки от 1 до 3 месяцев после проведенного хирургического лечения пациентам с силиконовой тампонадой был проведен второй этап операции с удалением силиконового масла из витреальной полости и заменой его на стерильный воздух. У всех пациентов второй этап операции прошел без осложнений. Наблюдение за пациентами в течение последующих шести месяцев выявило стабильность полученных результатов, клиническое отсутствие каких-либо токсических проявлений от использования BBG. По результатам статистической обработки повышение максимально корригированной остроты зрения носило статистически значимый характер ($p<0,05$) и увеличилось с 0,27±0,02 до 0,36±0,02. У 17 больных острота зрения осталась неизменной, но субъективно пациенты отмечали повышение комфортности зрения. Наблюдение за пациентами в течение последующих шести месяцев выявило стабильность полученных результатов, клиническое отсутствие каких-либо токсических проявлений от использования BrilliantBlueG.

**Обсуждение.** Пионером в разработке микроинвазивной витрэктомия 25+ Gauge является D. Guan, создавший данную технологию в 2001 г. В современной офтальмохирургии в настоящее время отечественными и зарубежными хирургами активно разрабаты-

ваются и внедряются в клиническую практику новые современные щадящие методики микроинвазивной витрэктомии калибра 25+ Gauge, обеспечивающие качественно новый уровень хирургического лечения пациентов с ИМО. В 2006 г. компания «Alcon» модернизировала эту технологию совмещением стилета и микроканюли, что позволило устанавливать микроканюлю в один этап. Небольшие размеры склерального разреза (0,5 мм) и его скошенная направленность обеспечивают бесшовную самогерметизацию раны после удаления канюли. Постоянное развитие технологий операций с использованием инструментов калибра 25+ Gauge за счет минимизации хирургической инвазии и возможности манипуляций на самых деликатных морфологических структурах значительно расширило условия для достижения хороших анатомических и клинико-функциональных результатов при идиопатических макулярных разрывов. Термин «хромовитрэктомия» стал использоваться в работах P. Kroll, C. Meyer, E. Rodrigues, J. Schmidt. Данная технология предусматривает окрашивание структур заднего отрезка глаза для получения максимальной визуальной идентификации удаляемых структур при использовании минимальных концентраций, объемов и экспозиции используемого красителя [12]. Традиционно для визуализации ВПМ используются Indocyaninegreen, Trypanblue, Triamcinoloneacetonide, Infracyaninegreen [13].

В клинической практике BrilliantBlueG используется для пилинга ВПМ у пациентов с диабетическим макулярным отеком, цистоидным макулярным отеком, идиопатическими макулярными разрывами, регматогенной отслойкой сетчатки, сопровождающейся макулярными разрывами, и другой макулярной патологией. Наблюдения H. Enaida с соавт. (2006) за 300 пациентами, у которых был использован краситель BrilliantBlueG, показали его высокую эффективность [10]. Клинические исследования P. Henrich с соавт. (2009) подтвердили достаточную визуализацию ВПМ при ее пилинге с использованием BrilliantBlueG, а применение ими метода ОКТ показало восстановление ретинального профиля у всех оперированных пациентов.

**Заключение.**

1. Современная микроинвазивная хромовитрэктомия 25+ Gauge значительно облегчает и делает безопасной и эффективной хирургию идиопатических макулярных отверстий.

2. Мкроинвазивная хромовитрэктомия 25+ Gauge с использованием эндовитреального красителя BrilliantblueG с его выраженными контрастирующими свойствами значительно облегчает хирургию идиопатических макулярных отверстий и способствует ее эффективности.

3. Клинический анализ эффективности хромовитрэктомии с использованием BrilliantblueG показал закрытие идиопатических макулярных отверстий у 91% оперированных пациентов.

4. В отдаленные сроки все больные имели стабильные анатомические и функциональные результаты.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### Библиографический список

1. Стебнев С. Д., Стебнев В.С. Хромовитрэктомия // IX съезд офтальмологов России: тез. докл. М., 2010. С. 243.

2. Meyer C. Vital dyes in vitreoretinal surgery — chromovitrectomy // Developments in Ophthalmology. Karger. 2008. Vol. 42. P. 164.

3. Mieler W. The use corticosteroids and vital dyes in vitreoretinal surgery // The 9th EURETINA Congress. France, Nice, 2009. P. 2–6.

4. Haritoglou C., Schuttauf F., Gandorfer A., Thaler S. An experimental approach towards novel dyes for intraocular surgery // Dev. Ophthalmol. 2008. Vol. 42. P. 141–152.

5. Haritoglou C. Chromosurgery // The 9th EURETINA Congress. France, Nice, 2009. P. 5–7.

6. Kelly N., Wendel R. Vitreous surgery for idiopathic macular holes: results of a pilot study // Arch. Ophthalmol. 1991. Vol. 109. P. 654–659.

7. Brooks L. ILM peeling in full thickness macular hole surgery // Vitreoretinal Surgery and Technology. 1995. Vol. 7. P. 211–212.

8. Brooks L. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling // Ophthalmology. 2000. Vol. 107. P. 1939–1948.

9. Eckardt C., Eckardt U., Groos S. Removal of the internal limiting membrane in macular holes: clinical and morphological findings // Ophthalmologe. 1997. Vol. 94. P. 545–551.

10. Enaida H., Hisatomi T., Goto Y., Hata Y. Preclinical investigation of internal limiting membrane peeling and staining using intravitreal brilliant blue G // Retina. 2006. Vol. 26. P. 623–630.

11. Gass J. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th ed. V. 2. St Louis: Mosby., 1997. P. 938–948.

12. Farah M., Maim M., Rodrigues E. Dyes in Ocular Surgery: Principles for Use in Chromovitrectomy // Am. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 23. P. 179–187.

13. Ann Van De Moere. Anatomical and visual outcome of macular hole surgery with infracyanine green-assisted ILM peeling, endodrainage and silicone oil tamponade // Am. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 136. P. 879–887.

### Translit

1. Stebnev S. D., Stebnev V. S. Hromovitrjektomija // IX s#ezd oftal»mologov Rossii: tez. dokl. M., 2010. S. 243.

2. Meyer C. Vital dyes in vitreoretinal surgery — chromovitrectomy // Developments in Ophthalmology. Karger. 2008. Vol. 42. P. 164.

3. Mieler W. The use corticosteroids and vital dyes in vitreoretinal surgery // The 9th EURETINA Congress. France, Nice, 2009. P. 2–6.

4. Haritoglou C., Schuttauf F., Gandorfer A., Thaler S. An experimental approach towards novel dyes for intraocular surgery // Dev. Ophthalmol. 2008. Vol. 42. P. 141–152.

5. Haritoglou C. Chromosurgery // The 9th EURETINA Congress. France, Nice, 2009. P. 5–7.

6. Kelly N., Wendel R. Vitreous surgery for idiopathic macular holes: results of a pilot study // Arch. Ophthalmol. 1991. Vol. 109. P. 654–659.

7. Brooks L. ILM peeling in full thickness macular hole surgery // Vitreoretinal Surgery and Technology. 1995. Vol. 7. P. 211–212.

8. Brooks L. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling // Ophthalmology. 2000. Vol. 107. P. 1939–1948.

9. Eckardt C., Eckardt U., Groos S. Removal of the internal limiting membrane in macular holes: clinical and morphological findings // Ophthalmologe. 1997. Vol. 94. P. 545–551.

10. Enaida H., Hisatomi T., Goto Y., Hata Y. Preclinical investigation of internal limiting membrane peeling and staining using intravitreal brilliant blue G // Retina. 2006. Vol. 26. P. 623–630.

11. Gass J. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th ed. V. 2. St Louis: Mosby., 1997. P. 938–948.

12. Farah M., Maim M., Rodrigues E. Dyes in Ocular Surgery: Principles for Use in Chromovitrectomy // Am. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 23. P. 179–187.

13. Ann Van De Moere. Anatomical and visual outcome of macular hole surgery with infracyanine green-assisted ILM peeling, endodrainage and silicone oil tamponade // Am. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 136. P. 879–887.

УДК 616–053.5 «451.10» Оригинальная статья

# ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ «ШКОЛЬНОЙ» ПАТОЛОГИИ В ТЕЧЕНИЕ ДЕСЯТИ ЛЕТ ОБУЧЕНИЯ

***Е.А. Теппер*** *— ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ, кандидат медицинских наук;* ***Т.Е. Таранушенко*** *— ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, заведующий кафедрой педиатрии Института последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.Ю. Гришкевич*** *— ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, доцент кафедры сестринского дела и клинического ухода, кандидат медицинских наук.*

# PECULIARITIES OF SCHOOL PATHOLOGY FORMING DURING TEN YEARS OF EDUCATION

***E.A. Tepper*** *— Krasnoyarsk State Medical University. Professor V.F. Vojno-Yasenetsky Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Associate Professor of outpatient therapy, family medicine, and healthy lifestyles, Candidate of Medical Science;* ***T.E. Taranushenko*** *— Krasnoyarsk State Medical University. Professor V.F. Vojno-Yasenetsky Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Head. Department of Pediatrics Institute of Postgraduate Education, Doctor of Medical Sciences, Professor;* ***N.Y. Grishkevich*** *— Krasnoyarsk State Medical University. Professor V.F. Vojno-Yasenetsky Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, an assistant professor of nursing and clinical care, Krasnoyarsk State Medical University. Professor V.F. Vojno-Yasenetsky, Candidate of Medical Science*

Дата поступления — 01.07.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Теппер Е.А., Таранушенко Т.Е., Гришкевич Н.Ю.*** **Особенности формирования «школьной» патологии в течение десяти лет обучения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 101–106.**

*Цель:* на основе сопоставления показателей выявляемости различных нозологий «школьной» патологии у детей, начавших образование в разном возрасте, оценить состояние здоровья в течение всего 10-летнего периода обучения. *Материал и методы.* В исследование включены 437 детей, разделенных на группы: первую группу составили школьники, начавшие обучение в возрасте 6 лет (n=135), вторую группу — в возрасте 7 лет (n=274), третью — 8 лет (n=28). *Результаты.* Формирование «школьной» патологии с наибольшей частотой встречается в группе детей, которые начали обучение с 6- и 8-летнего возраста, доказан рост числа заболеваний костно-мышечной системы и органа зрения к окончанию 10-летнего образования. *Заключение.* Процент здоровых детей, не имеющих проявлений рассматриваемой «школьной» патологии в процессе школьного обучения, сокращается. Требуется поиск новых путей сохранности здоровья молодого поколения и создания благоприятных условий для комфортного самочувствия ребенка в школе.

**Ключевые слова:** школьники, школьная патология.

***Tepper E.A., Taranushenko T.E., Grishkevich N.Y.*** **Peculiarities of school pathology forming during ten years of education// Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 101–106.**

*The purpose* of this study — based on the detection of various benchmarking nosology «school» disease in children who start education at different ages, to assess the state of health during the 10-year study period. *Materials et Metods:* The study included 437 children, all the children were divided into groups: the first group consisted of students who began training at the age of 6 years (n = 135), the second group — 7 years of age (n = 274), the third — 8 years (n = 28). *Results:* Formation of school pathology occurs with greatest frequency in the group of children who started training with 6 and 8 years of age, proved growth disorders of the musculoskeletal system and the vision to the end of the 10-year education. *Conclusion:* The percentage of healthy children with no symptoms considered «school» pathology in school is reduced, thus requires finding new ways to preserve the health of the young generation and to create favorable conditions for a comfortable feeling of the child in school.

**Key words**: school, school of pathology.

**Введение.** Время обучения в школе совпадает с периодом интенсивного роста и развития ребенка, когда организм наиболее чувствителен к воздействию благоприятных и неблагоприятных условий окружающей среды. В течение всего периода обучения на здоровье учащихся влияет модернизация системы образования, связанная с усилением учебных нагрузок, использованием новых педагогических технологий без учета физических и психологических возможностей детского организма [1–4]. Многие авторы отмечают рост числа детей с проявлениями «школьной» патологии [5–9].

**Ответственный автор** — Теппер Елена Александровна
Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Конституции, 9, кв. 44.
Тел.: 89029916394
E-mail: eltepper@mail.ru

В литературных источниках используются такие понятия, как «школьная близорукость» и «школьные сколиозы». За последние десятилетия мы имеем дело буквально с «эпидемией» школьных форм патологии. Например, в процессе дошкольно-школьного воспитания и обучения из каждой тысячи детей нарушения осанки приобретают 500–600, близорукость 400–500.

Вместе с тем в литературе недостаточно представлены данные динамического наблюдения по выявляемости наиболее значимой «школьной» патологии на различных этапах обучения.

*Цель* настоящего исследования: на основе сопоставления показателей выявляемости различных нозологий «школьной» патологии у детей, начавших образование в разном возрасте, оценить состояние

здоровья в течение всего 10-летнего периода обучения для привлечения внимания специалистов и планирования превентивных мероприятий в отношении наиболее значимых проблем школьников.

**Материал и методы.** В работе представлены результаты проспективного (когортного), динамического исследования (в течение десяти лет) с многократным наблюдением участников групп, сформированных с учетом возраста поступления в школу. В ходе наблюдения все дети имели схожий (одинаковый) объем обследований, результаты которых вносились в унифицированный протокол.

Обследование учащихся проводилось в конце учебного года (апрель — май) и в соответствии с приказами о профилактических осмотрах в декретированных группах детского населения, но дети первого года обучения осматривались 2 раза (осень и весна).

Наблюдение за школьниками проводилось в типовых школах разных районов Красноярска. Школьный процесс (обучение в первую смену, суточная и суммарная недельная нагрузка, продолжительность урока, продолжительность перемен, число учебных дней в неделю) во всех школах был организован одинаково и не имел существенных различий и по условиям обучения (световой, тепловой и воздушный режимы, подбор мебели соответственно росту).

В исследование включены 437 детей. Все они были разделены на группы: первую группу составили школьники, начавшие обучение в возрасте 6 лет (n=135), вторую группу — в возрасте 7 лет (n=274), третью — 8 лет (n=28). Возрастные группы формировались следующим образом: детей в возрасте от 5 лет 6 месяцев до 6 лет 5 месяцев 29 дней отнесли к 6-летним; от 6 лет 6 месяцев до 7 лет 5 месяцев 29 дней отнесли к 7-летним и от 7 лет 6 месяцев до 8 лет 5 месяцев 29 дней отнесли к 8-летним. Анализ выполнялся с учетом как возрастных, так и гендерных различий.

В работе выделены основные этапы наблюдения: I — до поступления в школу; II — после окончания первого года обучения; III — после окончания начальной школы; IV — завершение школьного обучения.

Основой комплексной оценки состояния здоровья детей служили результаты клинического осмотра, заключения врачей узких специальностей, данные анамнеза из анкет, которые заполняли родители, и сведения из медицинской документации (история развития ребенка ф. 112 и медицинская карта ребенка ф. 026). Группы здоровья оценивались в соответствии с приказом МЗ РФ № 621 от 2003 г.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistika 6.0 и Biostatistica. Для всех данных рассчитывали абсолютные показатели и процент, характеризующий долю детей с определенным признаком. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью вычисления $\chi^2$.

**Результаты.** Для уточнения особенностей состояния здоровья изучена выявляемость «школьной» патологии в разные периоды обучения и с учетом возраста поступления в школу для уточнения групп риска по развитию отклонений в состоянии здоровья.

***Проблема нарушений осанки*** — одна из самых распространенных среди школьников (табл. 1, 2).

*Таблица 1*

**Распределение обследованных школьниц с учетом выявляемости патологии костно-мышечной системы за период 10-летнего обучения в зависимости от возраста поступления в школу, % (n)**

| Период обучения | Показатели | Группы | | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Первая | Вторая | Третья | |
| Перед школой | Всего | 100 (79) | 100 (157) | 100 (19) | |
| | Без патологии | 87,3 (69) | 81,5 (128) | 73,7 (14) | |
| | Нарушение осанки | 12,7 (10) | 18,5 (29) | 21,0 (4) | |
| | Сколиоз неуточненный | - | - | 5,3 (1) | |
| После окончания 1 класса | Всего | 100 (68) | 100 (148) | 100 (21) | |
| | Без патологии | 66,2 (45) $P_{(I, II)}=0,000$ | 84,5 (125) | 66,7 (14) | |
| | Нарушение осанки | 33,8 (23) | 15,5 (23) | 23,8 (5) | |
| | Сколиоз неуточненный | - | - | 9,5 (2) | |
| После окончания начальной школы | Всего | 100 (50) | 100 (98) | 3 (21) | |
| | Без патологии | 44,0 (22) $P_{(II, III)}=0,002$ | 77,5 (76) | 52,4 (10) | $P_{(1,2)}=0,002$ |
| | Нарушение осанки | 44,0 (22) | 18,4 (18) | 42,9 (9) | $P_{(1,2)}=0,002$ |
| | Сколиоз неуточненный | 12,0 (6) | 4,1 (4) | 9,5 (2) | |
| Завершение школьного обучения | Всего | 100 (38) | 100 (94) | 100 (21) | |
| | Без патологии | 39,5 (15) $P_{(I, IV)}=0,000$ | 68,1 (64) | 38,1 (8) | $P_{(1,2)}=0,005$ $P_{(2,3)}=0,002$ |
| | Нарушение осанки | 47,4 (18) | 26,6 (25) | 57,1 (12) | $P_{(1,2)}=0,036$ $P_{(2,3)}=0,014$ |
| | Сколиоз неуточненный | 13,1 (5) | 5,3 (5) | 4,8 (1) | |

*Таблица 2*

**Распределение обследованных школьников (мальчиков) с учетом выявляемости патологии костно-мышечной системы за период 10-летнего обучения в зависимости от возраста поступления в школу, % (n)**

| Период обучения | Показатели | Группы | | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Четвертая | Пятая | Шестая | |
| Перед школой | Всего | 100 (56) | 100 (117) | 100 (9) | |
| | Без патологии | 82,1 (46) | 82,9 (97) | 66,7 (6) | |
| | Нарушение осанки | 17,9 (10) | 17,1 (20) | 22,2 (2) | |
| | Сколиоз неуточненный | - | - | 11,1 (1) | |
| После окончания 1 класса | Всего | 100 (56) | 100 (105) | 100 (10) | |
| | Без патологии | 64,3 (36) $P_{(I,II)}=0,05$ | 86,7 (91) | 60,0 (6) | $P_{(5,6)}=0,000$ |
| | Нарушение осанки | 32,1 (18) | 13,3 (14) | 30.0 (3) | $P_{(5,6)}=0,000$ |
| | Сколиоз неуточненный | 3,6 (2) | - | 10 (1) | |
| После окончания начальной школы | Всего | 100 (51) | 100 (104) | 100 (11) | |
| | Без патологии | 43,1 (22) | 78,8 (82) | 45,4 (5) | |
| | Нарушение осанки | 47,1 (24) | 19,2 (20) | 36,4 (4) | |
| | Сколиоз неуточненный | 8,8 (5) | 1,9 (2) | 18,2 (2) | |
| Завершение школьного обучения | Всего | 100 (37) | 100 (104) | 100 (9) | |
| | Без патологии | 37,9 (14) $P_{(I,IV)}=0,000$ | 76,9 (80) | 66,7 (6) | |
| | Нарушение осанки | 48,6 (18) | 20,2 (21) | 11,1 (1) | |
| | Сколиоз неуточненный | 13,51 (5) | 12,9 (3) | 22,2 (2) | |

На I этапе обследования (при поступлении в школу) выявлены равнозначные доли девочек и мальчиков без нарушения осанки среди 6- и 7-летних учащихся обоего пола (87,3 и 81,5% соответственно). Наиболее неблагоприятная ситуация отмечена среди 8-летних школьников: нарушенная осанка отмечена у 26,3% девочек и 33,3% мальчиков. Сколиоз диагностирован только у 8-летних школьников обоего пола, что составило 5,3% от обследованных девочек и 11,1% мальчиков.

На II этапе наблюдения (по окончании первого класса) большинство как девочек, так и мальчиков, начавших образование с 7-летнего возраста, не имели патологии костно-мышечной системы (84,5 и 86,7% соответственно). Процент детей без нарушений опорно-двигательного аппарата в других возрастных группах был примерно одинаковым (60,0–66,7). Важно отметить, что за первый год обучения доля учащихся без патологии опорно-двигательного аппарата достоверно снизилась среди 6-летних девочек (p=0,000) и мальчиков (p=0,05), в том числе впервые диагностированный случай сколиоза. У 8-летних школьников обоего пола проявления сколиоза сохранялись.

III этап наблюдения (окончание начальной школы) подтвердил достоверно большую долю девочек и мальчиков без патологии костно-мышечной системы среди учащихся, начавших образование с 7 лет (p=0,02 и p=0,000 в сравнении с 1 и 4-группами). Вместе с тем на данном этапе сохранялась обозначенная выше направленность с увеличением числа случаев нарушений осанки среди школьниц, которые пошли в школу с 6 лет (p=0,02). Наряду с этим выявлено уменьшение числа детей без патологии костно-мышечной системы достоверно в группах учеников, которые начали систематическое обучение с 6 лет (p=0,002 среди девочек, p=0,000 среди мальчиков). Признаки сколиоза диагностированы во всех возрастных группах, но наибольшая доля детей с этим заболеванием выявлена у 6-летних девочек и 8-летних мальчиков (12,0 и 18,2% соответственно).

IV этап наблюдения (к окончанию школы) вновь подтвердил достоверно большую долю детей без патологии костно-мышечной системы среди учащихся, начавших образование с 7 лет (p=0,005 и p=0,002). Регистрировалась наибольшая доля детей с нарушением осанки и среди учеников обоего пола, которые пошли в школу с 6 лет, а также среди 8-летних девочек. Рост выявляемости рассматриваемой патологии сохранялся, так у 22,2% юношей, которые начали образование в школе с 8 лет, имелись симптомы сколиоза, а среди девочек и мальчиков, которые пошли в школу с 6 лет, данная патология составила 13,5 и 13,1%. За весь период школьного обучения доля детей без нарушений костно-мышечной системы достоверно уменьшилась в группе школьников, которые начали обучение с 6 лет (p=0,000).

Существенное место среди отклонений в состоянии здоровья детей занимают ***заболевания органа зрения*** (табл. 3, 4). По данным многочисленных авторов, снижение остроты зрения наблюдается за период школьного обучения со скачком при переходе на предметное обучение и пиком к окончанию школы [10].

На I этапе наиболее низкая выявляемость нарушения зрения отмечена среди мальчиков, начавших

*Таблица 3*

**Распределение обследованных школьниц с учетом выявляемости патологии органа зрения за период 10-летнего обучения в зависимости от возраста поступления в школу, % (n)**

| Период обучения | Показатели | Группы | | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Первая | Вторая | Третья | |
| Перед школой | Всего | 100 (79) | 100 (157) | 100 (19) | |
| | Без патологии | 92,5 (73) | 97,4 (153) | 94,7 (18) | |
| | Астигматизм | 2,5 (2) | 1,3 (2) | - | |
| | Миопия | 5,5 (2) | - | 5,3 (1) | |
| | Нарушение аккомодации | 2,5 (2) | 1,3 (2) | - | |
| После окончания 1 класса | Всего | 100 (68) | 100 (148) | 100 (21) | |
| | Без патологии | 70,6 (48) *P (I,II) =0,001* | 96,6 (143) | 90,5 (19) | $P_{(1,2)}$=0,000 |
| | Астигматизм | 7,4 (5) | 1,3 (20) | 9,5 (2) | |
| | Миопия | 8,9 (6) | 0,7 (1) | - | |
| | Нарушение аккомодации | 13,2 (9) | 1,4 (2) | - | $P_{(1,2)}$=0,000 |
| После окончания начальной школы | Всего | 100 (50) | 100 (98) | 3 (21) | |
| | Без патологии | 68,0 (34) | 91,8 (90) | 71,4 (15) | $P_{(1,2)}$=0,000 $P_{(2,3)}$=0,024 |
| | Астигматизм | 4,0 (2) | 2,0 (2) | 9,5 (2) | |
| | Миопия | 18,0 (9) | 2,0 (2) | - | $P_{(1,2)}$=0,002 |
| | Нарушение аккомодации | 10,0 (5) | 4,1 (4) | 9,5 (2) | |
| Завершение школьного обучения | Всего | 100 (38) | 100 (94) | 100 (21) | |
| | Без патологии | 68,4 (26) $P_{(I,IV)}$ *=0,000* | 92,5 (87) | 61,9 (13) | $P_{(1,2)}$=0,000 $P_{(2,3)}$=0,002 |
| | Астигматизм | 2,6 (1) | 2,1 (2) | 9,5 (2) | |
| | Миопия | 23,7 (9) | 3,2 (3) | 9,5 (2) | $P_{(1,2)}$=0,000 |
| | Нарушение аккомодации | 5,3 (2) | 2,1 (2) | 19,1 (4) | |

обучение с 6 лет. Среди учащихся, которые пошли в школу с 7 лет, процент детей, не имеющих патологию зрительного анализатора, был также достаточно высоким (95,4 и 97,7). Наиболее подверженными данной патологии оказались школьники, начавшие обучение с 8 лет. В структуре заболеваний (астигматиз, миопия, нарушение аккомодации) не выявлено преобладание какой-либо из рассмотренных патологий.

На II этапе исследования выявлено достоверное снижение доли детей без патологии в группе 6-летних учеников (p=0,000), при этом увеличение доли детей с заболеваниями органа зрения происходило преимущественно за счет нарастания случаев нарушения аккомодации и миопии. Наименее подверженными данной патологии были учащиеся обоего пола, которые начали систематическое обучение с 7 лет (p=0,000).

На III и IV этапах обследования сохранялись выше представленные изменения с преимущественным увеличением числа случаев миопии во всех возрастных группах, но с достоверным увеличением доли заболевших среди девочек и мальчиков, которые начали обучение с 6 лет (p=0,02 и p=0,000 на IV этапе по сравнению с I этапом). К завершению школьного обучения доля детей, страдающих миопией, была достоверно выше среди обучающихся с 6 лет (p=0,000 по сравнению с другими возрастными группами).

**Обсуждение.** Полученные данные во многом совпадают с результатами обследования школьников другими исследователями. Предполагается, что начало близорукости в период школьного обучения связано с рядом причин, в числе которых проблемы освещенности в школьных аудиториях, общая гиподинамия и зрительные нагрузки, сопровождающиеся перенапряжением цилиарной мышцы. В отсутствие необходимого расслабления цилиарной мышцы, которое наступает при взгляде вдаль, наступает спазм аккомодации, который является начальным, пусковым моментом «рабочей» близорукости. Известно, что прогресс компьютерной техники и злоупотребление детей компьютерными играми существенно отразились на структуре заболеваемости детей подростков, уровень которой за десять последних лет существенно вырос. Продолжительная работа «вблизи» ведет к перегрузкам цилиарной мышцы, ее гипотрофии (чрезмерному уменьшению) и к изменениям как в самой мышце, так и в нервах, склере и хрусталике. Общая гиподинамия, с которой связан малоподвижный образ жизни детей (отсутствие подвижных игр), может не только усиливать спазм аккомодации, но и приводить к прогрессированию зрительных нарушений. В период с 1999 по 2010 г. частота выявления болезней глаза и его придаточного аппарата у детей увеличилась на 34,8%, у подростков на 72,9%. О существенной роли освещенности, недостаточном физическом воспитании, малоподвижном образе жизни, однообразной пище с большим количеством раздражающих экстрактивных веществ наглядно свидетельствует факт увеличения

*Таблица 4*

**Распределение обследованных школьников (мальчиков) с учетом выявляемости патологии органа зрения за период 10-летнего обучения в зависимости от возраста поступления в школу, % (n)**

| Период обучения | Показатели | Группы | | | Достоверность различий |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Четвертая | Пятая | Шестая | |
| Перед школой | Всего | 100 (56) | 100 (117) | 100 (9) | |
| | Без патологии | 100 (56) | 95,7 (112) | 66,7 (6) | $P_{(5,6)}$=0,006 |
| | Астигматизм | - | 2,6 (3) | 22,2 (2) | |
| | Миопия | - | - | 11,1 (1) | |
| | Нарушение аккомодации | - | 1,7 (2) | - | |
| После окончания 1 класса | Всего | 100 (56) | 100 (105) | 100 (10) | |
| | Без патологии | 67,9 (38) $P_{(I,II)}$=0,000 | 92,4 (97) | 60,0 (6) | |
| | Астигматизм | 5,4 (3) | 1,9 (2) | 20,0 (2) | $P_{(5,6)}$=0,01 |
| | Миопия | 10,7 (6) | 1,9 (2) | 20,0 (2) | |
| | Нарушение аккомодации | 16,0 (9) | 3,8 (4) | - | |
| После окончания начальной школы | Всего | 100 (51) | 100 (104) | 100 (11) | |
| | Без патологии | 66,7 (34) | 88,3 (92) | 72,7 (8) | |
| | Астигматизм | 3,9 (2) | 3,9 (4) | 18,2 (2) | $P_{(5,6)}$=0,000 |
| | Миопия | 13,7 (7) | 3,9 (4) | 11,1 (1) | |
| | Нарушение аккомодации | 15,7 (8) | 3,9 (4) | - | |
| Завершение школьного обучения | Всего | 100 (37) | 100 (104) | 100 (9) | |
| | Без патологии | 67,6 (25) $P_{(I,IV)}$=0,000 | 91,3 (95) | 66,7 (6) | |
| | Астигматизм | 2,7 (1) | 1,9 (2) | 22,2 (2) | |
| | Миопия | 24,3 (9) | 3,9 (4) | 11,1 (1) | |
| | Нарушение аккомодации | 5,4 (2) | 2,9 (3) | - | |

частоты близорукости и быстрого ее прогрессирования в высокоразвитых странах.

Риск развития патологии существенно возрастает с возрастом. Ряд исследователей высказывают мнение о том, что состояние здоровья учащихся зависит от возраста начала систематического обучения в школе. У детей, возраст которых при поступлении в школу составляет 6 лет и младше, начало школьного образования ведет к снижению адаптационных возможностей. У этих детей при исходно высоком уровне функционального состояния отмечается значительное снижение функциональных резервов уже на втором году обучения. Одна и та же образовательная нагрузка обладает разной «физиологической стоимостью» для организма, при этом у менее зрелого ребенка вероятность манифестации наследственной предрасположенности и реализации факторов риска существенно возрастает. Именно эти обстоятельства могут определять значительную выявляемость отдельных нозологий и особенности структуры «школьной» патологии у детей, начавших обучение с 6 лет.

Особенности формирования патологии у детей, начавших обучение с 8 лет, в наибольшей степени связаны с исходными (дошкольными) функциональными и органическими нарушения в состоянии здоровья, которые получили дальнейшее развитие на фоне школьных нагрузок.

**Заключение.** Процент здоровых детей, не имеющих проявлений рассматриваемой «школьной» патологии, в процессе школьного обучения сокращается, при этом в наибольшей степени патологические отклонения выявляются у детей, начавших обучение с 6 и 8 лет; доказан рост костно-мышечной патологии, в том числе сколиоза, а также нарушения зрения.

Основные выводы:

1. Формирование начальных костно-мышечных изменений (нарушения осанки) с последующим развитием сколиоза установлено с первых лет обучения; наиболее подверженными реализации данной патологии являются дети, начавшие обучение с 6 лет, среди которых доля учеников с нарушенной осанкой к окончанию школьного обучения была наибольшей и составила 47,4% среди девочек и 48,7% среди мальчиков.

2. Тяжелые формы костно-мышечной патологии диагностированы у 8-летних детей до начала школьного обучения, в дальнейшем сколиоз выявляется во всех возрастно-половых группах с верификацией данной патологии у 4,8–22,2% учащихся к моменту завершения образования.

3. К началу школьного обучения самая низкая выявляемость нарушений зрения отмечена у детей, начавших обучение с 6 лет, среди которых в последующем установлено существенное возрастание доли школьников с патологией органа зрения; на этапе начальной школы в структуре заболеваний (астигматиз, миопия, нарушение аккомодации) не отмечено преобладание какой-либо из рассмотренных нозо-

логий, но к окончанию наблюдения наиболее часто выявляемой патологией была миопия.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках комплексной темы кафедры педиатрии ИПО «Научные модели и современные технологии в педиатрии» (№ 01200906999) и не имеет коммерческой заинтересованности физических и юридических лиц.

### Библиографический список

1. Баранов А.А., Кучма Р.В., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 432 с.
2. Баранов А.А., Кучма Р.В., Сухарева Л.М. Здоровье, обучение и воспитание детей: история и современность (1904-1959-2004). М., 2006.
3. Аухадеев Э.И., Сергеева О.Б., Плеханова Г.М. Нарушения осанки у школьников разных возрастных групп // Вертеброневрология. 2004. № 3/4. С. 32–34.
4. Волкова Л.П. О профилактике близорукости у детей // Вестник офтальмологии. 2006. № 2. С. 24–27.
5. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медицинские и социальные аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 216 с.
6. Жукова Е.А., Циркин В.И. Две тенденции в возрастной динамике остроты зрения мальчиков и девочек на протяжении обучения в средней школе // Сенсорные системы. 2008. Т. 22, № 3. С. 241–247.
7. Микляева А.В., Румянцева П.В. Школьная тревожность: диагностика, коррекция, развитие. СПб.: Речь,2004. 248 с.
8. Нефедовская Л.В. Миопия у детей как медико-социальная проблема // Рос. педиатр. журн. 2008. № 2. С. 50–53.
9. Чечельницкая С.М. Нарушения осанки у детей. Ростов н/Д.: Феникс, 2009. 286 с.
10. Сидоренко Е.И. Проблемы и перспективы детской офтальмологии: доклад по охране зрения детей // Вестн. офтальмологии. 2006. № 1. С. 41–42.

### Translit

1. Baranov A.A., Kuchma R.V., Suhareva L.M. Ocenka sostojanija zdorov»ja detej: rukovodstvo dlja vrachej. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 432 s.
2. Baranov A.A., Kuchma R.V., Suhareva L.M. Zdorov»e, obuchenie i vospitanie detej: istorija i sovremennost» (1904-1959-2004). M., 2006.
3. Auhadeev Je.I., Sergeeva O.B., Plehanova G.M. Narushenija osanki u shkol»nikov raznyh vozrastnyh grupp // Vertebronevrologija. 2004. № 3/4. S. 32–34.
4. Volkova L.P. O profilaktike blizorukosti u detej // Vestnik oftal»mologii. 2006. № 2. S. 24–27.
5. Kuchma V.R., Suhareva L.M. Medicinskie i social»nye aspekty adaptacii sovremennyh podrostkov k uslovijam vospitanija, obuchenija i trudovoj dejatel»nosti: rukovodstvo dlja vrachej. M.: GJeOTAR-Media, 2007. 216 s.
6. Zhukova E.A., Cirkin V.I. Dve tendencii v vozrastnoj dinamike ostroty zrenija mal»chikov i devochek na protjazhenii obuchenija v srednej shkole // Sensornye sistemy. 2008. T. 22, № 3. S. 241–247.
7. Mikljaeva A.V., Rumjanceva P. V. Shkol»naja trevozhnost»: diagnostika, korrekcija, razvitie. SPb.: Rech»,2004. 248 s.
8. Nefedovskaja L.V. Miopija u detej kak mediko-social»naja problema // Ros. pediatr. zhurn. 2008. № 2. S. 50–53.
9. Chechel»nickaja S. M. Narushenija osanki u detej. Rostov n/D.: Feniks, 2009. 286 s.
10. Sidorenko E.I. Problemy i perspektivy detskoj oftal»mologii: doklad po ohrane zrenija detej // Vestn. oftal»mologii. 2006. № 1. S. 41–42.

УДК 616.94–053.3–036.1–07 (045) Клинический случай

# НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

***М.А. Любимова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, врач-ординатор кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии;* ***Ю.В. Черненков*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, проректор по научной части, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.С. Панина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Д.Б. Лаврова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент, кандидат медицинских наук.*

# NEONATAL SEPSIS: THE CLINICAL CASE

***M.A. Lyubimova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital, Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Attending Physician;* ***Yu.V. Chernenkov —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Pro-rector of Scientific Work, Professor, Doctor of Medical Science;****O.S. Panina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***D.B. Lavrova —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 1.02.2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Любимова М.А., Черненков Ю.В., Панина О.С., Лаврова Д.Б.*** **Неонатальный сепсис: клинический случай // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 106–109.**

В России единые утвержденные критерии для установления диагноза «сепсис» отсутствуют, что существенно затрудняет регистрацию и статистический учет его распространенности. Еще сложнее обстоят дела с регистрацией сепсиса в неонатологической практике. Доля инфекции в структуре причин смертности доношенных новорожденных за последние 10 лет нарастает даже при существующей системе регистрации и составляет 0,51–0,60 на 1000 родившихся. Для раннего неонатального сепсиса типично внутриутробное, преимущественно антенатальное инфицирование восходящим, контактным или гематогенным путем. Нами проанализировано течение антенатального, интранатального и неонатального периода у ребенка с врожденным сепсисом. Для постановки диагноза «неонатальный сепсис» в клинической картине заболевания устанавливалось наличие одновременно трех групп критериев, для которых доказана прямая корреляционная связь с сепсисом.

**Ключевые слова:** неонатальный сепсис, новорожденный.

***Lyubimova M.A., Chernenkov Yu.V., Panina O.S., Lavrova D.B.*** **Neonatal sepsis: the clinical case // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 106–109.**

In Russia there are no unified approved criteria for diagnosing sepsis, and this fact complicating registration and statistical recording of its development and spread. Sepsis registration in neonatology is more difficult. The infection as a death-causing factor in full-terms newborns has been increasing for the last 10 years, even though there is the registration system, and its size is 0,51–0,60 per 1000 newborns. Early neonatal sepsis is characterized by intrauterine particularly intranatal ascending, contact or hematogenous infecting. We have analyzed the course of antenatal, intranatal and neonatal periods in babies with congenital sepsis. To diagnose neonatal sepsis in clinical presentation of the disease three groups of criteria directly correlating with sepsis have been revealed.

**Key words:** neonatal sepsis, newborn.

В России единые утвержденные критерии для установления диагноза «сепсис» отсутствуют, что существенно затрудняет регистрацию и статистический учет его распространенности.

Доля инфекции в структуре причин смертности доношенных новорожденных за последние 10 лет нарастает даже при существующей системе регистрации и составляет 0,51–0,60 на 1000 родившихся [1]. Среди недоношенных детей, родившихся с массой 1000 г и более, доля инфекции в структуре причин смерти в 15–20 раз выше, чем среди доношенных, и достигает 9,2–12 на 1000 родившихся. Самые высокие показатели отмечаются среди глубоконедоношенных детей с массой при рождении менее 1000 г. У этих детей инфекция была причиной смерти в 91,8 случая на 1000 живорожденных, по данным 1997 г., и в 30,6 случая, по данным 2009 г. По сведениям зарубежных авторов, частота развития сепсиса также значительно выше среди недоношенных детей и составляет 10% среди родившихся с весом 1200–1500 г. Среди глубоконедоношенных младенцев с весом при рождении 500–750 г. она достигает 33% [2]. Немногочисленность официальных данных о распространенности сепсиса у детей и о доле его в структуре летальности во многом связана с отсутствием единой классификации и критериев диагностики. По данным Н.П. Шабалова, в Санкт-Петербурге причиной смерти каждого третьего умершего новорожденного явилась инфекция, причем именно сепсис был ведущей причиной в этой группе. В США ежегодно регистрируются более 400 тыс. случаев сепсиса, из них 100 тыс. со смертельным исходом [3].

На протяжении нескольких десятилетий не утихают терминологические споры по поводу правомерности выделения септицемии и т.д. Традиционные отечественные классификации сепсиса являются рабочими. В их основу положены различные клинические признаки и попытки охватить и описать процесс всесторонне, учитывая локализацию основного гнойно-септического очага, темпы развития, этиологию, фазу течения, клинико-анатомическую форму [4]. Еще сложнее обстоят дела с регистрацией сепсиса в неонатологической практике. Сепсис у новорожденных в отечественной медицине принято классифицировать по срокам развития процесса. Выделяют ранний неонатальный сепсис, диагностируемый в первые трое суток жизни ребенка, и поздний сепсис новорожденных, выявляемый позднее 3-го дня жизни. Для раннего неонатального сепсиса типично внутриутробное, преимущественно антенатальное инфицирование восходящим, контактным или гематогенным путем. Реже инфицирование происходит интранатально при прохождении по родовым путям матери. Очевидный первичный очаг инфекции у ребенка, как правило, отсутствует. Источником инфекции является чаще всего микрофлора родовых путей матери [5]. В последние годы отмечается ухудшение состояния здоровья женщин детородного возраста, что чаще всего определяется генитальной и экстрагенитальной патологией. В свою очередь, ведущее место среди заболеваний женщин фертильного возраста занимают хронические воспалительные заболевания половых органов. Эта патология в структуре гинекологической заболеваемости составляет от 60 до 80% [6]. Значительный рост количества таких заболеваний обусловлен прежде всего изменением условий существования женщины.

**Ответственный автор** — Любимова Марина Александровна
Адрес: 410017, г. Саратов, ул. Б. Садовая, 56/64, кв. 41.
Тел.: 89270555955
E-mail: lubimaya200989@mail.ru

К факторам риска развития раннего неонатального сепсиса относятся преждевременный разрыв околоплодных оболочек, длительность безводного промежутка более 12 часов, повышение температуры тела и наличие очагов инфекции у матери в родах и раннем послеродовом периоде, хориоамнионит [7]. Под хориоамнионитом понимают клинически выраженное инфицирование плодных оболочек и амниотической жидкости с гистологическими изменениями в плаценте. Данная патология встречается у 4% беременных и сопровождается большим числом осложнений. Заражение плодных оболочек чаще всего происходит восходящим путем при преждевременном излитии околоплодных вод. Трансплацентарное заражение обычно приводит к преждевременным родам. Хориоамнионит является полимикробным воспалительным процессом. Чаще всего из амниотической жидкости выделяют более двух микроорганизмов, причем у половины женщин одновременно изолируют аэробы и анаэробы. Более часто встречается уреаплазма, микоплазма, стрептококки группы В, энтерококки, гарднерелла [8]. Оптимальным считается назначение антибактериальной терапии широкого спектра действия, с высоким индексом безопасности для беременной и плода [9]. Адекватное и своевременное назначение в значительной мере определяет эффективность терапии и, соответственно, прогноз для новорожденного ребенка [10].

Общий рост частоты заболеваемости сепсисом закономерен и объясняется двумя основными причинами: увеличением доли пациентов с высокой степенью риска развития инфекции и увеличением продолжительности их жизни, в том числе увеличением групп риска в возрастном аспекте (глубоконедоношенные дети). Актуальность этой проблемы нарастает параллельно с развитием неонатологии и медицины вообще.

**Клиническое наблюдение.** Ребенок К., дата рождения 10.11.2012 г. Из анамнеза матери известно, что данная беременность II, протекавшая на фоне: анемии (104 г/л), умеренного многоводия, хронической внутриутробной гипоксии плода, при этом диагностированы крупные размеры плода. Роженица поступила в родовспомогательное учреждение в начале I периода II срочных родов. Предполагаемая масса плода 3800–4500 г, средняя 4100 г. Роды II, срочные, в лицевом предлежании, путем операции кесарева сечения.

Родился живой, доношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 3-3-3-3 балла. Антропометрические данные при рождении: масса тела 4690 г, длина 51 см, окружность головы 37 см, окружность груди 39 см. Ребенок из зала был переведен в отделение реанимации новорожденных в крайне тяжелом состоянии ввиду дыхательной недостаточности и неврологической симптоматики. Оценка по шкале Сильвермана 7–8 баллов. Респираторная недостаточность у новорожденного проявлялась шумным дыханием, втяжением уступчивых мест грудной клетки, ЧД более 60/мин, имели место апноэ более 15 сек. С рождения ребенок находился на ИВЛ с параметрами pip-20, peep-5,4, ЧД-60 в мин. Циркуляторная недостаточность характеризовалась следующими параметрами: ЧСС<100 уд/мин, олигурией, низкой перфузией органов и тканей, гипотензией (систолическое АД<35 мм рт. ст., среднее АД<30 мм рт. ст.). При оценке неврологического статуса выявлено отсутствие реакции на осмотр и диффузное снижение мышечного тонуса, угнетение рефлексов новорожденного, вялая фотореакция зрачков на свет. У ребенка также отмечалось двустороннее кровоизлияние в склеры глаз. В первые сутки жизни имелись цианоз кожного покрова, рассеянные петехиальные высыпания по всему

телу и лицу. Из физикальных симптомов инфекции обращали на себя внимание: нестабильная температура тела, вздутие живота, гепатомегалия (+4 см), спленомегалия (+2 см) и выраженная желтуха.

Выставлен предварительный диагноз: «Врожденный сепсис (врожденная пневмония, врожденный гепатит, асцит, гидроторакс). Церебральная ишемия третьей степени. Состояние после тяжелой интранатальной асфиксии».

Составлен план обследования и лечения.

Клинические данные сочетались со следующими лабораторными критериями:

— количество лейкоцитов в периферической крови менее $5\times10^9$/л;

— количество тромбоцитов менее $100\times10^9$/л;

— С-реактивный белок выше нормы;

— гипопротеинемия 36,3 г/л;

— увеличение АСТ в 2 раза: 161,6 (норма 84 ЕД);

— нормобластоз 600:100;

— кислотно-основное состояние (КОС) через 30 мин после родов: декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз.

После коррекции параметров вентиляции достигнута компенсация параметров КОС, состояние ребенка оставалось очень тяжелым, но стабильным.

В ходе бактериологического исследования было выявлено:

— кровь на стерильность: умеренный рост St. Epidermidis;

— исследование кала: посев роста не дал;

— исследование ИФА мочи: Ur. Urealiticum (+), CMV (+), Candida (+);

— исследование ИФА крови: CMV (+);

— исследование ИФА соскоба из зева: Candida (+), по Грамму — грибы сплошь;

— в мазке кала по Грамму: скопления мицелия, Грамм (+) кокки и Грамм (-) палочки.

*При гистологическом исследовании плаценты* сделано следующее заключение: «Гнойный хориоамнионит. Хроническая плацентарная недостаточность, компенсированная фето-плацентарная форма. Острое нарушение маточно-плацентарного кровообращения».

В первые сутки жизни ребенку проведено *рентгенологическое обследование органов грудной и брюшной полости*, на котором легочная ткань прозрачна, пневматизация симметрична, легочные поля уменьшены за счет высокого стояния диафрагмы, легочный рисунок отчетливо не различим, корни расширены, в плевральных полостях с обеих сторон умеренное количество выпота с вертикальной внутренней границей выпота до 0,3 см. Тень сердца расширена в поперечнике, границы нечеткие, диафрагма приподнята. Брюшная полость интенсивно гомогенно затемнена. Газовый пузырь желудка в обычном месте. Сделано заключение: «Асцит. Двухсторонний гидроторакс. Гидроперикард» (фотография).

По данным *нейросонографии* (1-е сутки): эхоплотность мозговой ткани повышена перивентрикулярно, рисунок четкий, повышен тонус ПМА 0,8, передние рога БЖ 2 мм, сосудистые сплетения неоднородные, хориоидальные псевдокисты с обеих сторон 2,8 мм и 4,6 мм. Мозжечок в норме.

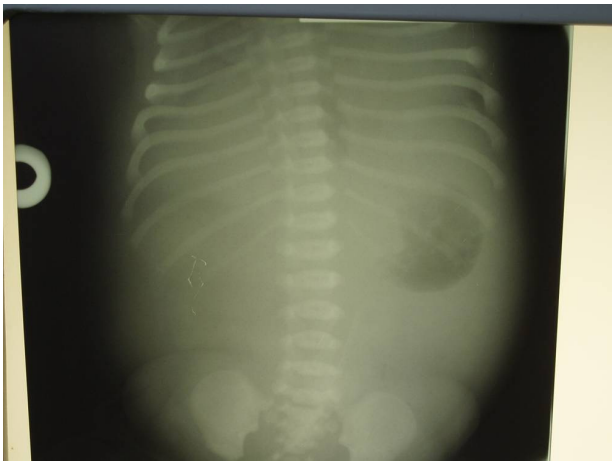
При *ультразвуковом исследовании внутренних органов* выявлены диффузные изменения в печени и почках. Свободная жидкость в области правой доли печени.

По данным *ДЭХО-КГ (*на третьи сутки): умеренная дилатация левых отделов сердца и правого предсердия. Структурные изменения створок митрального и трикуспидального клапанов — краевое утолщение стенок. Недостаточность митрального клапана II степени. Трикуспидальная регургитация II степени. Легочная гипертензия. ОАП 0.5 см, сброс лево-правый. Вторичный центральный дефект межпредсердной перегородки 0,6 см, возможно, большое ООО. Жидкости в полости перикарда нет. Ребенок был консультирован детским кардиологом. Диагноз: «ВПС. Инфекционный эндокардит».

С учетом имеющейся церебральной патологии ребенок осмотрен окулистом. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный с серым оттенком, границы четкие, вены широкие, полнокровные, извитые. На сетчатке умеренный перипапиллярный отек.

В настоящее время нет какого-либо одного универсального препарата или комбинации препаратов, которые можно было бы одинаково эффективно использовать у любого новорожденного с сепсисом. Существуют лишь рекомендуемые схемы выбора антибактериальных препаратов. Эффективной считается антибактериальная терапия, при проведении которой в течение 48 ч достигается стабилизация состояния больного или даже некоторое улучшение. Была выбрана программа эмпирической антибактериальной терапии, препаратами выбора явились ампициллин + гентамицин (ампициллин: курс введения 14 дней; гентамицин, учитывая ототоксичность препарата, 7 дней), в среднетерапевтических дозах. В последующем произведена смена антибактериальной терапии на цефатаксим + амикацин (курс 10 и 7 дней соответственно) [10]. Наиболее оправданно использование с иммунозаместительной целью при сепсисе внутривенных препаратов иммуноглобулинов, что и было сделано в данном случае. Ребенок получал иммуноглобулин габриглобулин внутривенно, в дозе 4мл/кг/с, в течение трех дней. Важнейшим компонентом терапии неонатального сепсиса является коррекция дисбиоза (противогрибковые препараты, эубиотики и пребиотики); гемодинамических и метаболических расстройств, коррекция гипо- или гиперкоагуляции, лечение сопутствующих заболеваний (перинатального поражения ЦНС и т.п.). Немаловажную роль играют обеспечение лечебно-охранительного режима с обезболиванием инвазивных манипуляций и организация рационального вскармливания ребенка, при необходимости — частичное или полное парентеральное питание.

Состояние в динамике оставалось очень тяжелым до четырех суток, при аускультации имели место проводные хрипы, санировалось большое количество мокроты. Параметры вентиляции снижались под контролем КОС, ребенок экстубирован на 4-е



Рентгенография органов грудной и брюшной области (ребенок К., 1-е сут. жизни). Асцит. Двухсторонний гидроторакс. Гидроперикард.

*Таблица 1*

**Динамическое изменение общего анализа крови**

| Дата | Эр. (10*12) | НВ (Г/Л) | Нт, % | Лейк (10*9) | Э | П | с/я | Мон. | Лимф. | Тр. (10*9) | Нормобласты |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10.11.2012 | 5,02 | 152 | 46 | 2,6 | 2 | 6 | 39 | 9 | 44 | 95 | 600:100 |
| 12.11.2012 | 5,11 | 155 | 46 | 4,5 | 1 | 11 | 33 | 17 | 38 | 102 | 530:100 |
| 15.11.2012 | 4,7 | 168 | 49 | 8,9 | 3 | 5 | 40 | 11 | 41 | 118 | 50:100 |
| 25.11.2012 | 4,5 | 171 | 47 | 6,2 | 1 | 2 | 36 | 7 | 45 | 315 | 0 |
| 30.11.2012 | 4,7 | 181 | 54 | 7,8 | 3 | 2 | 19 | 10 | 69 | 205 | 0 |

*Таблица 2*

**Динамическое изменение биохимического анализа крови**

| Дата | Белок (г/л) | Общий БН (мкмоль/л) | Креатинин (мкмоль/л) | АСТ | ЩФ (ед/л) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10.11.2012 | 36,3 | 25,1 | 86,0 | 161,6 | 98,6 |
| 14.11.2012 | 48,4 | 257,3 | 28,0 | 69 | 265 |
| 27.11.2012 | 65,8 | 114 | 41,0 | 67 | 367 |

сутки. Гемодинамика была стабилизирована. Живот оставался увеличенным в объеме.

На 8-е сутки жизни отмечалась стойкая клиническая и лабораторная положительная динамика (табл. 1, 2).

Максимальных значений непрямая гипербилирубинемия достигла у новорожденного на 4-е сутки жизни, в лечение была подключена фототерапия.

С 8-х суток жизни состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое, и он был переведен на второй этап выхаживания с диагнозом:

*Основной*: Врожденный сепсис. Врожденная пневмония. Врожденный гепатит. Эндокардит

*Осложнение:* Асцит. Гидроторакс. Гидроперикард.

*Конкурирующий*: Врожденный порок сердца: ОАП, вторичный центральный дефект межпредсердной перегородки, недостаточность митрального клапана II степени.

*Сопутствующий*: Церебральная ишемия II степени. Хориоидальные псевдокисты с обеих сторон. Неонатальная желтуха.

На втором этапе выхаживания ребенок в динамике неоднократно осматривался неврологом, констатировалась положительная динамика в неврологическом статусе. Физиологические рефлексы вызывались в полном объеме, но быстро истощались. Ребенок стал усваивать энтеральное питание, была отмечена положительная динамика массы тела. Ребенок выписан домой в 1 месяц жизни в удовлетворительном состоянии, с массой тела 4400 г. Общая потеря массы составила 290 г, длина тела 52,5 см. Питание из рожка усваивал. Размеры печени +1,5 см.

Диагноз при выписке из стационара:

*Основной:* Врожденный сепсис, врожденная пневмония, врожденный гепатит, остаточные явления.

*Осложнение:* Асцит, гидроторакс, гидроперикард в анамнезе.

*Сопутствующий*: Церебральная ишемия II степени. ВЖК I–II степени с двух сторон, псевдокисты сосудистых сплетений. Синдром тонусных расстройств. Открытое овальное окно. Неонатальная желтуха в анамнезе.

Таким образом, успех лечения ребенка с сепсисом определялся ранней постановкой диагноза при соответствующей настороженности, ранним началом эмпирической антибиотикотерапии, интенсивной посиндромной терапией в условиях адекватного выхаживания.

## Библиографический список


1. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Издатель Мокеев, 2001. 369 с.
2. Баранов А.А. Здоровье детей России (состояние и проблемы). М., 1999. 273 с.
3. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненькая Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии: рук-во для врачей. М.: Антея 2000, 2000. 191 с.
4. Самсыгина Г.А., Яцык Г.В. Сепсис новорожденных // Руководство по педиатрии: Неонатология. М.: Династия. С. 337–352.
5. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4, № 5/6. С. 113–115.
6. Шабалов И.П. Неонатология. М., 2007. Т. 2. 600 с.
7. Шабалов И.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. 2003. № 5. С. 45–56.
8. Володин И.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика: новый подход и повышение качества помощи // Педиатрия. 2003. № 5. С. 56–59.
9. Руководство по педиатрии (Неонатология) / под ред. АА. Баранова. М., 2007. 600 с.
10. Неонатология: нац. рук-во. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 729 с.


## Translit


1. Isakov Ju.F., Beloborodova N.V. Sepsis u detej. M.: Izdatel» Mokeev, 2001. 369 s.
2. Baranov A.A. Zdorov»e detej Rossii (sostojanie i problemy). M., 1999. 273 s.
3. Beloborodova N.V., Bogdanov M.B., Chernen»kaja T.V. Algoritmy antibiotikoterapii: ruk-vo dlja vrachej. M.: Anteja 2000, 2000. 191 s.
4. Samsygina G.A., Jacyk G.V. Sepsis novorozhdennyh // Rukovodstvo po pediatrii: Neonatologija. M.: Dinastija. S. 337–352.
5. Antonov A.G., Bajbarina E.N., Sokolovskaja Ju.V. Ob#e dinennye diagnosticheskie kriterii sepsisa u novorozhdennyh // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2005. T. 4, № 5/6. S. 113–115.
6. Shabalov I.P. Neonatologija. M., 2007. T. 2. 600 s.
7. Shabalov I.P., Ivanov D.O. Sepsis novorozhdennyh // Pediatrija. 2003. № 5. S. 45–56.
8. Volodin I.I., Antonov A.G., Bajbarina E.N. Sepsis novorozhdennyh i dokazatel»naja medicinskaja praktika: novyj podhod i povyshenie kachestva pomoshhi // Pediatrija. 2003. № 5. S. 56–59.
9. Rukovodstvo po pediatrii (Neonatologija) / pod red. AA. Baranova. M., 2007. 600 s.
10. Neonatologija: nac. ruk-vo. M.: GJeOTAR-Media, 2007. 729 s.

УДК 616.61–002.3–036.11:612.461.17-07-08 (045) Оригинальная статья

# МОЧЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

***В.М. Попков*** *— ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***А.Б. Долгов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ординатор кафедры урологии;* ***Н.Б. Захарова****-ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук;* ***А.Н. Понукалин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук;* ***Н.А. Вараксин*** *— ЗАО Вектор-Бест, г. Новосибирск; научный сотрудник.*

# URINARY BIOMARKERS IN ACUTE PYELONEPHRITIS

***V.M. Popkov*** *— Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;****A.B. Dolgov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Attending Physician;* ***N.B. Zakharova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.N. Ponukalin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***N.A. Varaksin*** *— Novosibirsk, «Vector-Best», Research Assistant.*

Дата поступления — 10.01.2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Вараксин Н.А.*** **Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 110–115.**

*Цель:* сравнительная оценка диагностического значения определения концентрации цитокинов в сыворотке крови и моче больных острым пиелонефритом. *Материал и методы.* Исследование цитокинового профиля сыворотки крови и мочи проведено у 21 больного острым пиелонефритом в возрасте от 23 до 63 лет. Концентрацию интерлейкинов (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10), рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), фактора некроза опухолей — альфа (TNF-α), С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови и моче обследуемых пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Исследование всех биомаркеров у больных острым пиелонефритом проводили трехкратно: при поступлении в стационар до начала антибактериальной терапии (1-я точка); через 5–7 дней от начала курса лечения (2-я точка); через 1,5 месяца после завершения лечения (3-я точка). *Результаты.* До начала лечения отмечалось повышение уровней IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF-α, CRP в сыворотке крови. Одновременно концентрация этих же веществ в моче была на порядок выше. Во 2-й и 3-й точках изменения уровня цитокинов имели разнонаправленный характер, однако содержание большинства из них в моче оставалось более высоким, нежели в сыворотке крови. *Заключение.* Анализ изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови и моче показал, что данные биомаркеры при остром пиелонефрите могут быть использованы в качестве показателей активности воспалительного процесса. Полученные данные позволяют предполагать, что исследование уровня цитокинов в моче может быть использовано для оценки тяжести воспалительных изменений паренхимы почки и при мониторинге эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова**: острый пиелонефрит, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, сыворотка крови, моча.

***Popkov V.M., Dolgov A.B., Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Varaksin N.A.*** **Urinary biomarkers in acute pyelonephritis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 110–115.**

*The aim of the study* is a comparative evaluation of the diagnostic value of determining of concentration of cytokines in the serum and urine of patients with acute pyelonephritis. *Materials and Methods*: The study of cytokine profile in blood serum and urine has been performed in 21 patients with acute pyelonephritis aged from 23 to 63 years. The concentration of interleukin (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10) receptor antagonist, IL-1 (IL-1RA), tumor necrosis factor — alpha (TNF-α), C-reactive protein (CRP), in serum and urine of patients under the survey have been determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the appropriate reagent sets «Vector-Best» (Novosibirsk). The study of all these biomarkers in patients with acute pyelonephritis has been performed three times: at admission before antibiotic therapy (1 point); in a 5–7 days-period from the beginning of treatment (2 points); 1.5 months after completion of treatment (3 points*). Results*: Before the treatment there has been an increase in levels of IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF-α, CRP in serum. Simultaneously, the concentration of these substances in the urine has been higher. In 2 and 3-point changes the level of cytokines has been different; however, the content of them in the urine has been determined to be higher than in the serum. *Conclusion*: Analysis of changes in levels of cytokines and C-reactive protein in serum and urine showed that these biomarkers in acute pyelonephritis may be used as indicators of inflammatory activity. The data received suggest that the study of cytokine levels in the urine may be used to assess the severity of inflammatory changes in the renal parenchyma and in monitoring of therapy effectiveness.

**Key words:** acute pyelonephritis, proinflammatory cytokines, C-reactive protein, serum, urine.

**Введение.** Инфекции почек и мочевыводящих путей (ИМВП) относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям, которые требуют существенных финансовых затрат. Например, в США ежегодно госпитализируется по поводу ИМВП более 100 тыс. человек, при этом наиболее распространенной нозологией является пиелонефрит, а прямые и непрямые затраты по поводу внебольничных ИВМП

**Ответственный автор —** Долгов Алексей Борисович
Адрес: 410054, г. Саратов, ул. Новоузенская, 166/168, кв.26.
Тел.: +79179859253.
E-mail: urologsar@yandex.ru.

составляют более 1,6 млрд долларов в год [1]. Частота урогенитальной инфекции в амбулаторной практике (второе место по обращаемости после ОРВИ) и нозокомиальная инфекция мочевых путей (первое место среди всех видов нозокомиальных инфекций) также свидетельствуют о высокой актуальности данной проблемы [2]. И хотя большая часть пациентов с ИМВП имеют благоприятный прогноз, от 10 до 40% случаев пиелонефрита приводят к склерозированию ткани почки (особенно в детской популяции), что, в свою очередь, может привести к развитию хронической почечной недостаточности и к инвалидности [3]. Учитывая все изложенное, актуальность вопросов диагностики и лечения, а также профилактики рецидивов ИВМП представляется весьма высокой.

В исследованиях, проведенных к настоящему времени, убедительно доказано, что острый пиелонефрит запускает каскад реакций в паренхиме почки, которые впоследствии приводят к возникновению хронического воспалительного процесса и развитию фиброзных изменений в тубулоинтерстиции почки и эндотелиальной дисфункции. Увеличение числа обострений в процессе развития пиелонефрита формирует на уровне почечной паренхимы замкнутую патологическую систему, в которой участвуют тубулярный эпителий, нейтрофилы и макрофаги, а главной мишенью становится эндотелий [4–6].

К настоящему времени выявлен ряд медиаторов, участвующих в воспалительных процессах и развитии эндотелиальной дисфункции при пиелонефрите. К ним можно отнести в том числе IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, рецепторный антагонист IL-1 (IL-1RA), фактор некроза опухолей — альфа (TNF-α), С-реактивный белок (CRP). Показано, что для диагностики наличия острого воспалительного процесса может быть использовано исследование провоспалительных цитокинов [7, 8]. Опубликованы данные о том, что концентрацию некоторых из медиаторов воспалительного процесса можно определять в моче [7, 9, 10]. Преимущественно данные исследования проводятся в детской популяции [11], среди взрослых же исследования подобного рода весьма фрагментарны [9].

Вместе с тем именно такой неинвазивный метод количественного анализа биомаркеров воспаления перспективен для разработки новых технологий ранней диагностики острого пиелонефрита, оценки степени тяжести повреждения паренхимы почек [9]. Результаты данных исследований необходимы для уточнения тактики дальнейшего ведения больных (с помощью хирургического вмешательства и/или терапии). Оценка уровня биомаркеров может осуществляться как в сыворотке крови, так и в моче.

*Цель исследования*: оценка диагностического значения определения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных острым пиелонефритом, которая может быть использована для ранней диагностики и прогноза течения воспалительного процесса.

**Материал и методы.** Обследованы пациенты в возрасте от 23 до 63 лет (медиана 44,7 года) с наличием острого неосложненного пиелонефрита (n=21, из них женщин 17, мужчин 4), проходившие лечение в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Оценку активности и тяжести воспалительного процесса у больных проводили по результатам комплексного обследования, включавшего: изучение жалоб и сбор анамнеза; физикальное обследование пациента; ультразвуковое исследование; общий и биохимический анализ крови; обзорную рентгенографию почек и мочевых путей; в ряде случаев экскреторную урографию, компьютерную томографию с реконструкцией изображения, магнитно-резонансную томографию. Кроме того, в моче пациентов определяли общий белок, лейкоциты и эритроциты.

Диагностическими критериями острого пиелонефрита у данных пациентов являлись: наличие системных симптомов воспаления (фебрильная температура); местные проявления (боль в поясничной области); лейкоцитоз по данным ОАК; лейкоцитурия по данным ОАМ; присутствие более чем 10*5 КОЕ/мл при посеве мочи. Пациенты с обструктивными уропатиями; доказанным иммунодефицитом; наличием онкоурологических заболеваний; любыми воспалительными заболеваниями иной локализации в стадии обострения в исследование не включались.

В качестве бактериальных агентов, вызывавших развитие пиелонефрита, были выявлены: Escherichia coli (n=16), Proteus mirabilis (n=3), Enterococcus faecalis (n=1), Staphylococcus Aureus (n=1). Лечение пациентов проводилось по стандартным схемам с применением препаратов первой линии выбора (цефалоспорины в\м и в\в; в ряде случаев фторхинолоны и аминопенициллины). Пациенты, самостоятельно начавшие антибактериальную и противовоспалительную терапию на преклиническом этапе, также исключались из исследования. По результатам лечения в течение 7–10 дней практически у всех пациентов был достигнут положительный клинический эффект. В дальнейшем пациенты получали необходимую антибактериальную, противовоспалительную терапию в соответствии со стандартом лечения заболевания.

Контрольная группа была сформирована из 20 практически здоровых лиц в возрасте от 35 до 65 лет.

Для количественного анализа биомаркёров взятие крови у пациентов исследуемой и контрольной групп проводили натощак, в утренние часы из кубитальной вены с использованием систем для забора крови «Vacuette» с активатором свертывания крови и разделительным гелем. Первую порцию утренней мочи в объеме не менее 100 мл собирали в специальные стаканы с крышками. Предварительно в емкость для забора мочи вносили 20 мкл раствора «ProClin 300» («SUPELCO», США). Аликвоты сыворотки крови и мочи разливали в пробирки с крышками типа «Eppendorf» и хранили до проведения исследования при температуре минус 25 ºС.

Концентрацию интерлейкинов (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10), рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), фактора некроза опухолей — альфа (TNF-α), С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови и моче обследуемых пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Исследование всех биомаркеров у больных острым пиелонефритом проводили трехкратно: при поступлении в стационар до начала антибактериальной терапии (1-я точка); через 5–7 дней от начала курса лечения (2-я точка); через 1,5 месяца после завершения лечения (3-я точка).

Для оценки диагностической чувствительности и специфичности анализа перечисленных биомаркеров использовали ROC-анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.1. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми

группами использовали непараметрический критерий (U) Манна — Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости p<0,05.

**Результаты.** Подготовка проб сыворотки крови обследуемых пациентов для определения концентрации цитокинов достаточно хорошо отработана и не вызывает проблем в лабораториях, однако результаты количественного анализа этих маркеров в моче нередко имеют значимое расхождение. С целью стандартизации методики пробоподготовки этой биологической жидкости нами проведено исследование изменения уровня цитокинов в моче *5* больных пиелонефритом, а также в образцах их мочи, к которым добавлен консервант «ProClin 300», обладающий антимикробной активностью. В результате данного эксперимента показано, что в моче больных острым пиелонефритом, не содержащей консерванта, уже в течение двух часов при комнатной температуре происходит резкое снижение концентрации цитокинов, причем содержание TNF-α, IL-8 и IL-10 падает более чем в 10 раз (табл. 1). Следует отметить, что через 6 часов хранения при комнатной температуре без консерванта уровни цитокинов в моче условно здоровых доноров крови снижаются максимально на 15%.

Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче у больных с острым пиелонефритом до начала антибактериальной терапии (1-я точка исследований) представлена в табл. 2.

Отмечено нарастание уровней IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF-α, CRP по сравнению с контрольной группой в сыворотке крови в 1,5–9,2 раза. Концентрация IL-10 и IL-1β по сравнению с группой контроля изменилась незначительно. Однако параллельно с этим отмечено резкое повышение концентрации большинства провоспалительных цитокинов в моче по сравнению с контрольной группой (в 10–1000 раз).

Из табл. 2 следует, что наиболее выраженный подъем концентрации в образцах мочи в точке 1 получен для цитокина IL-8. У всех пациентов уровни IL-8 в образцах сыворотки были очевидно ниже, чем в образцах мочи (рис. 1), что дает основание утверждать о локальной гиперпродукции данного вещества в мочевыделительной системе.

Обращает на себя внимание и выраженное повышение уровня CRP в моче в точке 1, хотя его уровень

*Таблица 1*

**Концентрация цитокинов в моче пациентов с острым пиелонефритом при сборе мочи с консервантом и без консерванта**

| № пробы | IL-1RA, пг/мл | | TNF-α, пг/мл | | IL-8, пг/мл | | IL-10, пг/мл | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | с ProClin | без ProClin | с ProClin | без ProClin | с ProClin | без ProClin | с ProClin | без ProClin |
| 1 | 1209 | 652 | 532 | 0,4 | 173 | 17 | 1 | 0 |
| 2 | 7061 | 1406 | 2 | 0,7 | 415 | 41 | 9,9 | 0 |
| 3 | 8879 | 5857 | 177 | 0,4 | 309 | 24 | 1 | 0 |
| 4 | 3540 | 1728 | 429 | 0,4 | 162 | 16 | 1 | 0 |
| 5 | 1980 | 980 | 345 | 0,4 | 240 | 46 | 1 | 0 |

Примечание: IL-1RA — антагонист рецепторов интерлейкина -1; TNF-α — фактор некроза опухоли — α; IL- 8-интерлейкин -8; IL-10 — интерлейкин –10.

*Таблица 2*

**Концентрация цитокинов в сыворотке крови и моче пациентов с острым пиелонефритом**

| Определяемый биомаркер | Медиана концентрации биомаркера, диапазон квартильных отклонений | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Условно здоровые (контроль), n=20 | | Больные с острым пиелонефритом, n=21 | | | | | |
| | | | 1-я точка | | 2-я точка | | 3-я точка | |
| | в сыворотке | в моче | в сыворотке | в моче | в сыворотке | в моче | в сыворотке | в моче |
| IL-1β, пг/мл | 3,7<br>1,7–7,3 | 2,2<br>1,8–3,2 | 1,0<br>0,9–1,1 | 5,1*<br>3,2–8,9 | 1,0<br>0,9–1,1 | 1<br>0,9–3,0 | 1<br>1,0–1,0 | 1<br>1,0–1,8 |
| IL-6, пг/мл | 2,4<br>1,6–3,1 | 2,9<br>2,1–3,9 | 22,0*<br>14,5–59,9 | 131,0*<br>61,3–591,5 | 0,5<br>0,5–2,2 | 6,4*<br>5,5–9,7 | 0,5<br>0,5–1,4 | 4,8*<br>3,9–6,8 |
| IL-8, пг/мл | 6,1<br>5,0–8,9 | 0,4<br>0,0–12,1 | 8,9*<br>7,9–10,8 | 414,5*<br>94,3–1065,6 | 2,0<br>1,8–2,1 | 24,8*<br>14,5–52,3 | 10,9*<br>8,6–12,6 | 32,5*<br>20,6–45,5 |
| TNF-α, пг/мл | 2,3<br>1,4–3,2 | 2,4<br>1.9–2,9 | 3,8*<br>3,1–4,6 | 214,7*<br>2,0–352,3 | 2,0<br>2,0–2,8 | 2,6<br>2,0–3,8 | 2,6<br>2,2–3,5 | 3,2<br>2,8–3,5 |
| IL-10, пг/мл | 2,2<br>1,6–3,4 | 3,5<br>3,1–4,9 | 1,0<br>1,0–2,1 | 1,5<br>1,0–6,0 | 1,0<br>1,0–1,2 | 1<br>1,0–1,2 | 20,9*<br>16,8–24,5 | 3,4<br>3,1–3,5 |
| IL-1RA,пг/мл | 230<br>170–300 | 1150<br>990–1260 | 480*<br>390–650 | 6510*<br>4680–8580 | 640*<br>470–720 | 2340*<br>2250–3080 | 2580*<br>1030–4020 | 6110*<br>5860–6780 |
| CRP, мкг/мл | 1,2<br>0,90–1,50 | 0,63<br>0,29–1,08 | 1,6<br>0,6–3,3 | 6,50*<br>2,3–18,4 | 4,3*<br>2,6–11,4 | 5,15*<br>1,9–12,2 | 2,7*<br>2,0–3,5 | 0,12<br>0,09–0,15 |

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

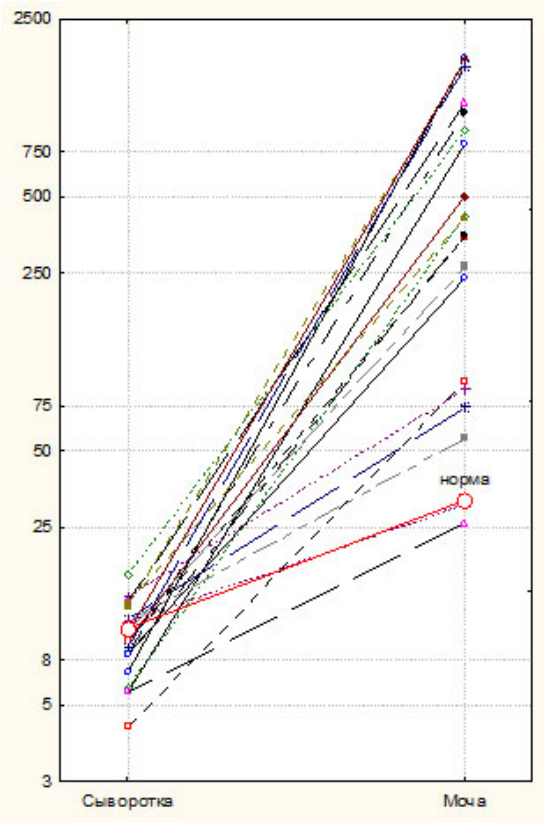



Рис. 1. Концентрации IL-8 в парах сыворотка — моча больных с острым пиелонефритом (1-я точка исследований)

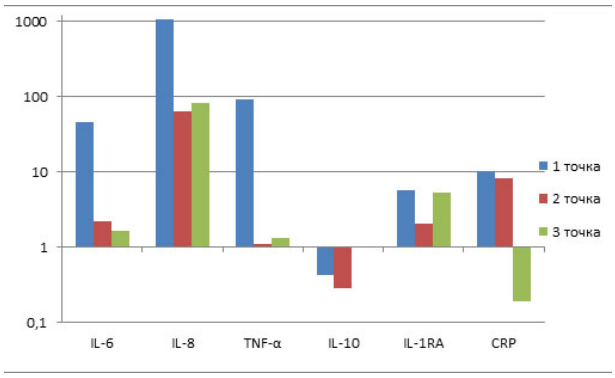



Рис. 2. Кратность превышения концентрации цитокинов в моче у больных с острым пиелонефритом относительно контрольной группы в динамике

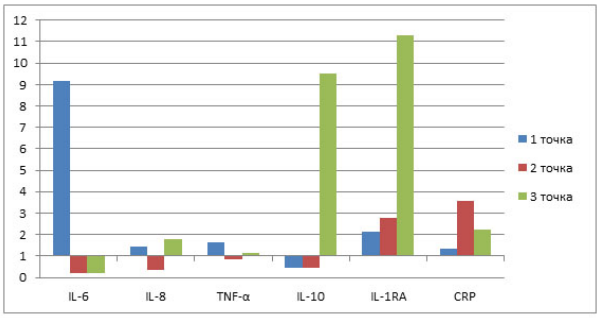



Рис. 3. Кратность превышения концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных с острым пиелонефритом относительно контрольной группы в динамике

в сыворотке крови пациентов остается в пределах нормы или незначительно повышен.

Через 5–7 суток после начала антибактериальной терапии (точка 2) содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных существенно снижается (см. табл.2). Концентрации IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α в сыворотке сопоставимы с группой контроля, а в моче — превышает их в меньшей степени, нежели в точке 1. Сывороточная концентрация IL-1RA и CRP в исследуемой группе, несмотря на проводимое лечение, продолжает нарастать. Однако их содержание в моче снижается, хотя все еще превышает нормальные значения.

Через 1,5 месяца после проведенного лечения (точка 3) наблюдаются разнонаправленные изменения концентраций исследованных биомаркеров как в сыворотке крови, так и в моче (см. табл. 2).Уровни IL-1β, TNF-α больше не изменяются, оставаясь в пределах нормы как в сыворотке крови, так и в моче. Содержание CRP в сыворотке крови снижается, однако остается более высоким, чем в контрольной группе; концентрация же CRP в моче резко падает, достигая значений здоровых людей. Содержание IL-8 в сыворотке крови и моче снова возрастает. Однако данный подъем является не столь существенным, как на пике заболевания. Концентрация IL-1RA повышается в обеих пробах, практически достигая уровня точки 1 в моче. На протяжении всего исследования IL-10 у пациентов с пиелонефритом остается в пределах нормы в моче, однако в точке 3 его содержание в сыворотке увеличивается на порядок (рис. 2, 3).

Диагностическое значение исследования содержания провоспалительных цитокинов в моче при остром пиелонефрите по анализу чувствительности и специфичности оценивалось с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ). Результаты ROC-анализа и ROC-кривые зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов приведены в рис. 4 и в табл. 3, 4.

Информативность каждого из цитокинов в моче оценивалась по величине площади под кривой. Диагональ (50% площади квадрата) свидетельствовала

*Таблица 3*

**Результаты ROC-анализа для диагностически значимых цитокинов в сыворотке крови**

| Показатель | IL-6 | IL-8 | TNF-α | IL-1RA | CRP |
|---|---|---|---|---|---|
| Площадь под кривой | 0,852 | 0,719 | 0,809 | 0,901 | 0,578 |
| Отсечка* | 8 | 8 | 4,2 | 388 | 1,8 |
| Специфичность | 0,99 | 0,65 | 0,85 | 0,88 | 0,93 |
| Чувствительность | 0,8 | 0,68 | 0,43 | 0,73 | 0,45 |

Примечание: * — для цитокинов в пг/мл и для CRP в мкг/мл.

*Таблица 4*

**Результаты ROC-анализа для диагностически значимых цитокинов в моче**

| Показатель | IL-6 | IL-8 | TNF-α | IL-1RA | CRP |
|---|---|---|---|---|---|
| Площадь под кривой | 0,97 | 0,988 | 0,822 | 0,998 | 0,91 |
| Отсечка* | 7 | 32 | 6 | 2970 | 1,3 |
| Специфичность | 0,92 | 0,95 | 0,92 | 0,97 | 0,91 |
| Чувствительность | 0,94 | 0,94 | 0,66 | 0,98 | 0,82 |

Примечание: * — для цитокинов в пг/мл и для CRP в мкг/мл.

об отсутствии значимых различий изменения показателя в двух сравниваемых группах. На характеристических кривых выбраны диагностические пороги (точки разделения), которым соответствуют максимально возможные чувствительности и специфичности выявления активности воспалительного процесса в ткани почки для исследуемого показателя.

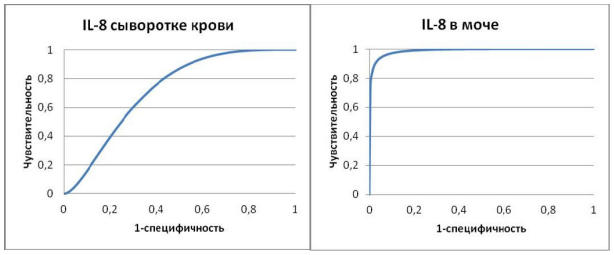



Рис. 4. ROC-кривые диагностической эффективности определения уровня IL-8 в моче и сыворотке крови для выявления острого пиелонефрита

**Обсуждение.** Основной причиной значительного падения концентрации цитокинов в моче больных острым пиелонефритом, очевидно, может быть контаминация ее микроорганизмами, которые в процессе жизнедеятельности секретируют большое количество различных, в том числе протеолитических ферментов, способных к инактивации или деструкции этих биомаркеров. Это, с одной стороны, объясняет низкую сходимость результатов анализа цитокинов в моче, получаемых разными авторами, а с другой — подчеркивает особую важность стандартизации преаналитического этапа в данных лабораторных исследованиях. Полученные результаты дают основание утверждать, что для определения биомаркёров в моче необходимо использовать консервант с противомикробной активностью, например «ProClin 300». Применение вещества такого типа позволяет предотвратить раннюю деструкцию провоспалительных цитокинов в моче и может быть рекомендовано в качестве одного из методов стандартизации на доаналитическом этапе в исследованиях.

Изменения в уровне исследуемых веществ имели различный характер. С одной стороны, до начала антибактериальной терапии отмечалось повышение уровней IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF-α, CRP в сыворотке крови. Повышение концентрации этих же веществ в моче было на порядок выше. Таким образом, цитокины IL-6, IL-8, TNF-α, IL-1RA, определяемые в сыворотке крови, и IL-6, IL-8, TNF-α, IL-1RA, и С-реактивный белок, определяемые в моче, могут рассматриваться как критерии воспалительного процесса, развивающегося на уровне паренхимы почек. Нарастание уровня этих маркёров выше указанных значений свидетельствует о наличии острого воспалительного процесса. Наибольшую диагностическую значимость для раннего выявления воспаления и прогнозирования его развития у больных острым пиелонефритом имеют определения IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF-α и CRP именно в моче.

Необходимо отметить, что у всех обследованных пациентов подъем уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и в моче был связан с клиническими проявлениями обострения воспалительного процесса. При этом пациенты, у которых антибактериальная терапия была клинически эффективна с первых часов заболевания, имели более низкий уровень исследуемых биомаркеров во 2-й и 3-й точках исследования. В некоторых случаях, на ранних стадиях воспалительного процесса, повышение концентрации биомаркеров может являться решающим диагностическим критерием, свидетельствующим о наличии воспалительного процесса у пациента именно в почечной паренхиме. Подтверждением этого может служить следующий клинический пример**:**

Больная Н., 23 лет. Госпитализирована с Ds: «Абсцесс правой почки. Правосторонний паранефрит». Жалобы при поступлении на тянущие боли в поясничной области справа, периодический подъем температуры тела до 38,0º С в течение 15 суток до госпитализации. По данным анамнеза, пациентка в течение 15 суток до госпитализации отмечала периодические тянущие боли в поясничной области справа, сопровождавшиеся лихорадкой до 38,0º С. Данные ОАМ, выполненного амбулаторно: лейкоциты 1–2 в п/зр., уд. вес 1020, белок отр., сахар отр., эпителий ед. кол-во. Принимала НПВС, осуществлялось местное симптоматическое лечение с нестабильным положительным эффектом, сохранялась субфебрильная температура тела. Антибактериальная терапия не назначалась. За двое суток до поступления пациентка отметила резкое повышение температуры до 39,5º С, с ознобом; усиление болей в поясничной области справа. *Данные физикального обследования:* рефлекторное напряжение мышц брюшной стенки справа, пальпация правой почки резко болезненна, симптом поколачивания по поясничной области резко положительный справа. Псоас-симптом положительный справа. *Данные лабораторных методов обследования: ОАК:* эритр. 2,93*10 (12), гемоглобин 83 г/л, лейк. 21,8*10 (9), палочкоядерные 32%, сегментоядерные 57%, лимфоциты 4%, моноциты 5%, СОЭ 66 мм/ч. *Биохимический анализ крови:*_креатинин 87 мколь/л, мочевина 3,7 ммоль/л, белок 79 г/л. *ОАМ:* белок 0,033 г/л, лейкоциты 3–5 в п/зр., эритроциты 1–2 в п/зр. *Ультразвуковое исследование почек:* размеры правой почки: 11,1*5,4 см; дыхательная экскурсия правой почки отсутствует, в среднем сегменте имеется очаговое образование пониженной эхогенности, неоднородное, с

нечеткими и неровными контурами, размерами около 4,5*4,7 см. Данных за наличие обструкции мочевыводящих путей нет. В экстренном порядке выполнено оперативное лечение в объеме: «Вскрытие, дренирование абсцесса правой почки, тотального гнойного паранефрита справа». Данные посева отделяемого из раны: обнаружен Staphylococcus aureus 10*4. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антибактериальная терапия: Ceftriaxoni 2.02 р/с в/в кап.; Sol. Ciprofloxacini 200 mg 2 р/с в/в кап. — 10 дней; затем Tab. Amoxicillini 500 mg 2 р/с per os. Результаты исследования провоспалительных цитокинов мочи больной Н. представлены в табл. 5.

*Таблица 5*

**Результаты исследования провоспалительных цитокинов в моче**

| Точка исследования | Ил-1β пг/мл | Ил-6 пг/мл | Ил-8 пг/мл |
|---|---|---|---|
| До начала лечения | 18,4 | 112,1 | 412,8 |
| Через 5–7 дней от начала лечения | 15,358 | 9,7 | 180,8 |
| Через 1,5 месяца от начала лечения | 2,27 | 2,21 | 49,14 |

Как видно, у пациентки имел место выраженный подъем провоспалительных цитокинов на высоте клинических проявлений острого гнойного пиелонефрита. Стоит отметить, что в данном случае при проведении дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе по поводу лихорадки неясной этиологии отсутствовали характерные изменения в общем анализе мочи. И исследование уровня цитокинов в моче могло бы сыграть решающую роль в определении локализации воспалительного процесса и выборе тактики лечения.

**Заключение.** Таким образом, анализ изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови и моче при остром пиелонефрите показал, что данные показатели могут рассматриваться в качестве критериев активности воспалительного процесса. При этом наибольшую диагностическую значимость имеет нарастание концентрации этих веществ именно в моче. Мониторинг концентрации цитокинов в этой биологической жидкости является неинвазивным и доступным для применения методом исследования, позволяющим клиницисту дать оценку выраженности воспалительного процесса в мочевыводящих путях.

Обнаруженная динамика содержания CRP в моче и сыворотке крови позволяет сделать предположение о том, что данное вещество играет существенную роль в формировании локального иммунного ответа непосредственно в момент обострения воспалительного процесса и может являться одним из критериев для определения степени выраженности данного процесса.

Полученные данные позволяют предположить, что исследование уровня цитокинов в моче может быть использовано для оценки тяжести воспалительных изменений паренхимы почки и при мониторинге эффективности противовоспалительной терапии.

**Конфликт интересов.** Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

## Библиографический список

1. Urological infections: Guidelines EAU / M. Grabe [et al.], под ред. Л.А. Синяковой. М., 2011. 115 с.
2. Антимикробная профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мочеполовых органов: Российские национальные рекомендации / Т.С. Перепанова, Л.А. Синякова [и др.] М., 2012. 64 с.
3. Chromek M. Urinary tract infection and renal scarring. Stockholm, 2006. 49 p.
4. Н.А. Мухин, Ю.Г. Аляев, Л.В. Козловская, Д.В. Кочетков Нефрологические маски урологических заболеваний // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию поликлиники РАН. М.: Наука, 2001. С. 91–92.
5. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. М.: Геотар-Мед, 2002. 384 с.
6. Синюхин В.Н., Ковальчук Л.В., Чирун Н.В. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита // Урология. 2002. № 1. С. 24–26.
7. Otto G., Burdick M., Strieter R., Godaly G. Chemokine response to febrile urinary tract infection // Kidney International. 2005. Vol. 68 (1). P. 6270.
8. Taha A.S. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases // Postgrad. Med. J. 2003. Vol. 79. P. 159–161.
9. Nanda N., Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection-a systematic review // Biomark. Insights. 2009 Aug. Vol. 4. P. 111–121.
10. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated with antibiotics for acute pyelonephritis caused by Escherichia coli / J.P. Horcajada [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2004 Jan. Vol. 11 (1). P. 142–146.
11. Tramma D., Hatzistylianou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring // Pediatr. Nephrol. 2012 Sep. Vol. 27 (9). P. 1525–1530.

## Translit

1. Urological infections: Guidelines EAU / M. Grabe [et al.], pod red. L.A. Sinjakovoj. M., 2011. 115 s.
2. Antimikrobnaja profilaktika infekcij pochek, mochevyvodjashhih putej i mochepolovyh organov: Rossijskie nacional»nye rekomendacii / T.S. Perepanova, L.A. Sinjakova [i dr.] M., 2012. 64 s.
3. Chromek M. Urinary tract infection and renal scarring. Stockholm, 2006. 49 p.
4. N.A. Muhin, Ju.G. Aljaev, L.V. Kozlovskaja, D.V. Kochetkov Nefrologicheskie maski urologicheskih zabolevanij // Materialy nauch.-prakt. konf., posvjashh. 55-letiju polikliniki RAN. M.: Nauka, 2001. S. 91–92.
5. Muhin N.A., Tareeva I.E., Shilov E.M. Diagnostika i lechenie boleznej pochek. M.: Geotar-Med, 2002. 384 s.
6. Sinjuhin V.N., Koval»chuk L. V., Chirun N.V. Immunologicheskie aspekty ostrogo pielonefrita // Urologija. 2002. № 1. S. 24–26.
7. Otto G., Burdick M., Strieter R., Godaly G. Chemokine response to febrile urinary tract infection // Kidney International. 2005. Vol. 68 (1). P. 6270.
8. Taha A.S. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases // Postgrad. Med. J. 2003. Vol. 79. P. 159–161.
9. Nanda N., Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection-a systematic review // Biomark. Insights. 2009 Aug. Vol. 4. P. 111–121.
10. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated with antibiotics for acute pyelonephritis caused by Escherichia coli / J.P. Horcajada [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2004 Jan. Vol. 11 (1). P. 142–146.
11. Tramma D., Hatzistylianou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring // Pediatr. Nephrol. 2012 Sep. Vol. 27 (9). P. 1525–1530.

УДК 616.65–006.6–08:534.292 Оригинальная статья

# ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ С ПОМОЩЬЮ HIFU-АБЛАЦИИ

***В.М. Попков —*** *ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***Р.Н. Фомкин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук;* ***Б.И. Блюмберг —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Саратовской области, кандидат медицинских наук.*

# PROGNOSTIC FACTORS IN THE ESTIMATION OF HIFU TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

***V.M. Popkov —*** *Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;* ***R.N. Fomkin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***B.I. Blyumberg —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 30.12.2012. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.*** **Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU-аблации // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 116–121.**

*Цель исследования:* изучить роль прогностических факторов в оценке риска развития рецидива рака простаты после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. *Материал и методы исследования.* Объектом исследования явились 102 пациента с морфологически доказанным при биопсии локализованным РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ, которым проведено 102 сеанса первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU-аблации. Методом случайного распределения общая группа больных (n=102) была подразделена на две выборки: группа больных с отсутствием рецидива опухоли и группа больных с доказанным рецидивом опухоли — путем морфологического исследования биоптатов резидуальной ткани простаты после HIFU-аблации. С помощью компьютерной программы проводили процесс моделирования, связывающий значения изучаемых признаков с одним из исходов лечения больных раком простаты: рецидивом или отсутствием рецидива заболевания. *Результаты.* С увеличением уровня PSA и его плотности повышается риск развития рецидива после HIFU-аблации простаты. При показателе доли позитивных биопсийных столбиков менее 0,2 случаи рецидива составляли 17%, а при показателе более 0,5 достигали 59%. Тенденция к явному росту числа рецидивов прослеживается при повышении суммы Глисона. 40% случаев рецидивов имеют место в присутствии периневральной инвазии. Значительно преобладают случаи рецидива у больных с наличием лимфоваскулярной инвазии над случаями рецидива у больных с отсутствием данного признака: 75% против 17% соответственно. Наибольшую «по силе» корреляционную связь с рецидивом имеют следующие признаки: PSA, плотность PSA, сумма Глисона, лимфоваскулярная инвазия, инвазия.

**Ключевые слова:** высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак предстательной железы (РПЖ), ультразвуковая хирургия, простатоспецифический антиген (PSA), прогностические факторы

***Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I.*** **Prognostic factors in the estimation of HIFU treatment efficiency in patients with localized prostate cancer // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 116–121.**

*Research objective:* To study the role of prognostic factors in the estimation of risk development of recurrent prostate cancer after treatment by high-intensive focused ultrasound (HIUF). *Objects and Research Methods:* The research has included 102 patients with morphologically revealed localized prostate cancer by biopsy. They have been on treatment in Clinic of Urology of the Saratov Clinical Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev. 102 sessions of initial operative treatment of prostate cancer by the method of HIFU have been performed. The general group of patients (n=102) has been subdivided by the method of casual distribution into two samples: group of patients with absent recurrent tumor and group of patients with the revealed recurrent tumor, by morphological research of biopsy material of residual prostate tissue after HIFU. The computer program has been used to study the signs of outcome of patients with prostate cancer. *Results:* Risk of development of recurrent prostate cancer has grown with the PSA level raise and its density. The index of positive biopsy columns <0,2 has shown the recurrence of prostate cancer in 17% cases while occurrence of prostate cancer in 59% cases has been determined by the index of 0,5 and higher. The tendency to obvious growth of number of relapses has been revealed by the sum of Glison raise with present perineural invasion. Cases of recurrent prostate cancer have been predominant in patients with lymphovascular invasions. In conclusion it has been worked out that the main signs of recurrent prostate cancer development may include: PSA, PSA density, the sum of Glison, lymphovascular invasion, invasion.

**Key words:** high-intensive focused ultrasound (HIFU), prostate specific antigen, prostate cancer, ultrasound surgery, prognostic factors.

**Введение.** Благодаря прогрессивному развитию медицинских технологий значительно возрос интерес к малоинвазивным методам лечения рака простаты (РПЖ), таким, как высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая (HIFU) аблация простаты [1–4]. Примерно у 15–25% пациентов после этого вида лечения развивается рецидив заболевания [5]. Однако в литературе приводится лишь изолированная оценка факторов риска возникновения рецидива опухоли простаты после HIFU-аблации [6]. При этом не учитывается индивидуальная клиническая значимость каждого отдельного фактора риска, не производится оценка вероятности появления местного рецидива опухоли [7]. В связи с этим весьма актуальным представляется оценка и детальное изучение различных

**Ответственный автор** — Попков Владимир Михайлович
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 511532.
E-mail: rnfomkin@mail.ru

факторов риска рецидива новообразования с помощью современных методов статистического анализа.

*Цель исследования*: изучить роль прогностических факторов в оценке риска развития рецидива рака простаты после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились 102 пациента с морфологически доказанным при биопсии локализованным РПЖ, находившиеся на лечении в клинике урологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ в период с 2009 г. по 2011 г., которым проведено 102 сеанса первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU-абляции. Средний возраст больных составил 63,5±1,0 года и варьировал от 55 до 84 лет (табл. 1).

*Таблица 1*

**Распределение больных в зависимости от возраста**

| Возраст, лет | Пациенты | |
|---|---|---|
| | абс. | % |
| 55–59 | 9 | 8,8 |
| 60–64 | 33 | 32,5 |
| 65–69 | 42 | 41,1 |
| >70 | 18 | 17,6 |
| Всего | 102 | 100 |

Перед выполнением HIFU-абляции простаты всем больным диагноз был морфологически верифицирован с помощью трансректальной мультифокальной биопсии под ультразвуковым наведением либо при патогистологическом исследовании ткани простаты, полученной при трансуретральной резекции. По результатам трансректальной мультифокальной биопсии опухолевый процесс выявлен в обеих долях ПЖ у 61 пациента (60,0%), в правой доле у 11 пациентов (10,8%) и в левой доле у 23 пациентов (22,5%). У 7 пациентов (6,8%) наличие злокачественной опухоли выявлено при трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ по поводу ее гиперплазии (объем опухоли составил более 5% резецированной ткани). По данным морфологического исследования, сумма баллов по шкале Глисона колебалась от 2 до 7 (рис. 1).

Для установления стадии заболевания на дооперационном этапе использовалась классификация TNM, редакция 2009 г. (табл. 2).

*Таблица 2*

**Распределение больных в зависимости от клинической стадии**

| Стадия (TNM) | | Кол-во больных | |
|---|---|---|---|
| | | абс. | % |
| $T_1N_0M_0$ | $T1aN_0M_0$ | 1 | 1,0 |
| | $T1вN_0M_0$ | 4 | 4,0 |
| | $T1cN_0M_0$ | 9 | 8,8 |
| $T_2N_0M_0$ | $T2aN_0M_0$ | 14 | 13,7 |
| | $T2вN_0M_0$ | 23 | 22,5 |
| | $T2cN_0M_0$ | 51 | 50 |
| Всего | | 102 | 100 |

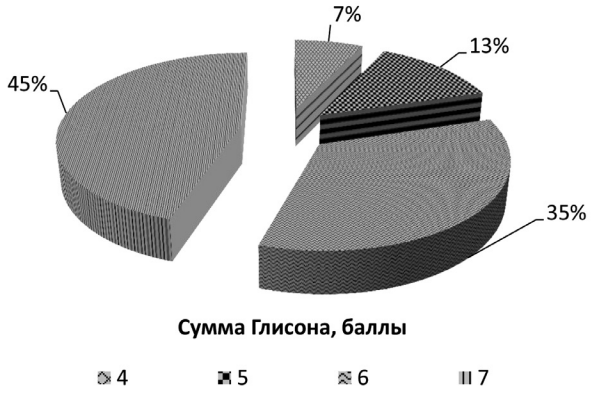



Рис. 1. Распределение больных в зависимости от показателей суммы Глисона, %

Продолжительность наблюдения результатов после HIFU-абляции простаты в среднем была равна 24,6±1,7 месяца и колебалась от 12 до 36 месяцев. Методом случайного распределения общая группа больных (n=102) была подразделена на две выборки: группа больных с отсутствием рецидива опухоли и группа больных с доказанным рецидивом опухоли — путем морфологического исследования биоптатов резидуальной ткани простаты после HIFU-абляции. При этом соблюдалось достижение сопоставимости групп по характеристикам, способным влиять на изучаемый результат исследования. С помощью компьютерной программы проводили процесс моделирования путем построения и выбора оптимальной математической формулы, связывающей значения существенных признаков с одним из исходов лечения больных РПЖ: рецидивом или отсутствием рецидива заболевания.

Концентрацию PSA в крови изменяли всем пациентам через каждые 1,5 месяца в течение 6 месяцев после операции, независимо от вида последней (в том числе после повторной HIFU), затем через каждые 3 месяца до года, далее через 6 месяцев. В целях диагностики рецидива рака простаты и оценки состояния ткани простаты после лечения выполняли пальцевое ректальное исследование, МРТ, ТРУЗИ, ЦДК и другие методы. Биохимический рецидив определяли как повышение уровня PSA на 2 нг/мл и более по сравнению с минимальным уровнем после лечения или на 0,75 нг/мл в год и более *[8–10].* Ориентировались и на рекомендации Международного консенсуса: неудовлетворительным результатом считали уровень PSA в крови более 0,5 нг/мл спустя 3 месяца после лечения *[11–13].* К локальному рецидиву заболевания относили случаи, когда пальпировалось уплотнение в проекции простаты и/или отмечались характерные изменения (гипоэхогенный очаг) в области ложа простаты при МРТ или ТРУЗИ в сочетании с повышением PSA с или без позитивной биопсии. Для оценки состояния ткани простаты спустя 12±2 месяца после лечения и своевременной диагностики местного рецидива рака простаты пациентам выполнили контрольную биопсию простаты.

С целью анализа взаимосвязи прогностических факторов, послеоперационного морфологического исследования контрольных биоптатов простаты после HIFU-абляции с частотой развития рецидива заболевания проведено сравнительное статистическое исследование полученных данных. Анализу подвергались 6 прогностических факторов из рекомендованных Раковым комитетом Коллегии американских

патологов и 2-й Международной консультацией по раку предстательной железы ВОЗ признаков: 2 признака I категории (предоперационный уровень сывороточного PSA, показатель суммы Глисона), 1 признак II категории (относительная доля позитивных биопсийных столбиков) и 3 признака III категории (периневральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, плотность PSA) *[12].*

При проведении статистического анализа наблюдаемые переменные были классифицированы как количественные и качественные. При этом использовались как параметрические, так и непараметрические статистики. Уместными в обоих случаях были частотные характеристики переменных. Для количественных признаков рассчитывались среднеарифметические значения переменных ($x_{ср}$). Оценка ошибок выборочных дополнялась расчетами среднеквадратических ошибок средних арифметических значений переменных ($mx_{ср}$), а также вычислением 95% доверительного интервала истинного значения среднеарифметических значений ($x_{ср} \pm t \times mx_{ср}$).

С целью выявления значимых различий наблюдаемых количественных показателей в группах пациентов с наличием и отсутствием рецидива нами использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Данный метод заключался в проверке нулевой гипотезы о том, что средние значения признака в сравниваемых группах не различаются. Если нулевая гипотеза по результатам теста отклонялась, то принималась альтернативная гипотеза о том, что средние значения в группах различны. Для качественных (категориальных) данных рассчитывались их частотные характеристики. С целью проверки статистической гипотезы о значимости различий среди качественных (категориальных) переменных в группах нами использовался аппарат непараметрической статистики, а именно точный критерий Фишера. Различия как для количественных, так и для качественных величин считались достоверными, если рассчитанные критерии были меньше табличных значений или равны им для уровня значимости $\alpha<0,05$.

Анализ безрецидивной выживаемости больных после HIFU-аблации простаты выполнялся по методу Каплана — Мейера. С учетом того, что основная доля рецидивов приходилась на первые 2 года и этот же период был минимальным для послеоперационного наблюдения больных, функцию вероятности безрецидивной выживаемости оценивали по данному сроку.

Взаимосвязь исследуемых данных клинического обследования и послеоперационного морфологического исследования с частотой развития рецидива РПЖ после HIFU-аблации простаты определялась на основании оценки результатов корреляционного анализа. При расчетах с целью перекрестной верификации корреляционной связи нами использовался как параметрический коэффициент корреляции Пирсона, так и непараметрический — Спирмена. При выборе метода медико-статистического моделирования учитывалось наличие сочетания в совокупности клинических проявлений и объективных признаков качественных и количественных переменных. Учитывая числовую характеристику исследуемых показателей, целесообразными методами математического моделирования были признаны дискриминантный анализ и логистическая регрессия.

Расчеты производились с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows производства компании «StatSoft», а также приложения Excel Microsoft 0ffice»2010. Для селекции признаков в математическую модель прогноза использовалась методика прямого пошагового отбора признаков forward stepwise.

**Результаты.** *1. Взаимосвязь предоперационного уровня сывороточного PSA и его плотности с частотой развития рецидива РПЖ.* В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем предоперационный уровень сывороточного PSA был равен 10,69+1,56 нг/мл. В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке 6,2–15,1 нг/мл. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем предоперационный уровень сывороточного PSA был равен 21,9±7,22 нг/мл. Нами отмечено, что доля рецидивов у больных с предоперационным уровнем сывороточного PSA в диапазоне менее 10 нг/мл равна лишь 0,08±0,07, а при уровне PSA более 20 нг/мл прогрессия заболевания наблюдается у большинства больных: 0,56+0,17. Полученные данные демонстрируют выраженную взаимосвязь высоких цифр предоперационного уровня PSA и повышенной частоты возникновения рецидива РПЖ после лечения. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем плотность PSA была равна 0,35±0,06 нг/мл/см$^3$. В группе больных с рецидивом — 1,17±0,52 нг/мл/см$^3$. Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновении рецидивов при увеличении плотности PSA. Следует отметить, что показатели частоты возникновения рецидива в приведенных интервалах плотности PSA существенно отличаются, при этом различие статистически значимое ($p<0,05$). Следовательно, можно заключить, что распределение больных на указанные группы носит прогностически целесообразный характер, так как позволяет с достаточной долей вероятности предсказывать вероятность наступления рецидива внутри каждой группы даже на основании одного признака.

*2. Зависимость частоты развития рецидива РПЖ от доли позитивных биопсийных столбиков.*

К параметрам, коррелирующим с объемом рака при игольных биопсиях, относятся число позитивных (с наличием опухоли) биопсийных столбиков и протяженность каждого позитивного биопсийного столбика. В нашей работе мы исследовали показатель относительной доли позитивных биопсийных столбиков вместо их абсолютного числа, так как больным при выполнении биопсии осуществлялся забор разного количества столбиков. В среднем показатель относительной доли позитивных биопсийных столбиков в общей группе был равен 0,35±0,05, при минимальном значении, равном 0 (отсутствие опухоли при трансректальной мультифокальной биопсии), максимальном — 1 (обнаружение опухоли во всех столбиках). Наиболее часто наблюдаемое значение признака было равно 0,5. В 50% случаев показатель доли позитивных биопсийных столбиков находился в пределах 0,18–0,5. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем показатель доли позитивных биопсийных столбиков был равен 0,25±0,05, при минимальном значении признака, равном 0, максимальном — 1. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,17–0,4. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем значение доли позитивных биопсийных столбиков было равно 0,55±0,07, при минимальном значении признака, равном 0,07, максимальном — 1. В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке 0,2–0,68. Нами установлено, что доля рецидивов у больных с показателем доли позитив-

ных биопсийных столбиков в диапазоне менее 0,2 равна 0,17±0,09, с долей позитивных биопсийных столбиков в интервале 0,21–0,5 равна 0,24±0,10, с долей позитивных биопсийных столбиков более 0,5 равна 0,59±0,20. Данные свидетельствуют, что риск возникновения рецидива РПЖ после HIFU-аблации существенно возрастает, когда позитивные столбики составляют более половины от общего числа.

*3. Значение шкалы Глисона в оценке вероятности возникновения рецидива после HIFU-аблации простаты.* В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем сумма Глисона была равна 5,1±0,25 балла. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 4–6 баллов. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем сумма Глисона была равна 6,20±0,5 балла. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 5–7 баллов. В нашем исследовании доля рецидивов у больных с суммой Глисона 4 балла равна 0,05±0,07, с суммой Глисона 5 баллов равна 0,14±0,08, с суммой Глисона 6 баллов равна 0,40±0,17, с суммой Глисона 7 баллов равна 0,78±0,16. Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновении рецидивов при увеличении показателя суммы Глисона.

*4. Наличие периневральной инвазии и развитие рецидива опухоли после HIFU-аблации простаты.* Нами исследованы случаи с периневральной инвазией (ПНИ) в предоперационных патоморфологических образцах простаты, полученных при биопсии. Периневральная инвазия определялась как присутствие аденокарциномы в периневральных пространствах в пределах ткани ПЖ. К данному критерию относили все случаи наличия периневральной инвазии: как единичной, так и выраженной. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в 13,9% случаев выявлена периневральная инвазия, в то время как в группе больных с рецидивом опухоли наличие периневральной инвазии отмечалось чаще (46,1%). У 40% больных ПНИ не обнаружена. Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновении рецидивов при наличии периневральной инвазии. При этом различия являются статистически достоверными ($p<0,05$). Эти наблюдения еще раз подтверждают влияние периневральной инвазии на изменение безрецидивной выживаемости больных после HIFU-аблации простаты.

*5. Роль лимфоваскулярной инвазии в прогнозировании исходов HIFU-аблации простаты.* Лимфоваскулярная инвазия определялась как обнаружение опухолевых клеток в пределах эндотелия лимфатических и/или кровеносных сосудов ПЖ. Именно наличие инвазированного эндотелия было необходимым условием для разграничения лимфоваскулярной инвазии от псевдоэмболов, когда опухолевые массы заполняют просвет ацинусов железы, которые не имеют эндотелия. Этот же критерий применялся и для того, чтобы отличить фокусы периневральной инвазии от лимфоваскулярной инвазии. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли после оперативного лечения в подавляющем большинстве случаев (95%) отмечалось отсутствие лимфоваскулярной инвазии. В группе больных с рецидивом опухоли также у большей части было выявлено отсутствие лимфоваскулярной инвазии (58,4%). Однако в группе больных, у которых выявлена лимфоваскулярная инвазия, случаи развития рецидива значительно преобладают над вариантом заболевания с отсутствием рецидива.

*6. Сравнение групп больных по количественному признаку.* Количественные признаки подразделяются на непрерывные и дискретные. Непрерывными называют данные, которые получают при измерении на непрерывной шкале, т.е. теоретически они могут иметь дробную часть. Они в свою очередь подразделяются на интервальные и относительные данные. Интервальные данные — вид непрерывных данных, которые измеряются в абсолютных величинах, имеющих физический смысл. В нашем исследовании к интервальным данным относятся предоперационный уровень PSA и его плотность. Относительные данные — вид непрерывных данных, отражающих долю изменения значения признака по отношению к исходному (или какому-либо другому) значению этого признака. В нашем случае это доля позитивных биопсийных столбиков. Дискретными данными считают такие количественные признаки, которые не могут иметь дробную часть. К данной категории относится сумма Глисона. С целью выявления значимых различий наблюдаемых количественных показателей в группах пациентов с наличием и отсутствием рецидива нами были использованы методы проверки статистических гипотез о наличии значимых различий. Для проверки статистической гипотезы о наличии значимых различий выборочных средних нами использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Результаты вычислений представлены в табл. 3.

*Таблица 3*

**Уровни значимости и критерии Стьюдента выборочных средних признаков**

| Признаки | t-критерий Стьюдента | Число степеней свободы | p-уровень значимости |
|---|---|---|---|
| PSA | –6,04 | 159 | <0,05 |
| Плотность PSA | –5,28 | 159 | <0,05 |
| Доля позитивных биопсийных столбиков | –3,85 | 159 | <0,05 |
| Сумма Глисона | –5,34 | 159 | <0,05 |

Полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии статистически значимых различий наблюдаемых признаков в сравниваемых группах.

*7. Сравнение групп больных по качественному признаку.* Качественные данные подразделяются на номинальные и порядковые. К порядковым относятся такие данные, которые отражают условную степень выраженности какого-либо признака. В нашей работе таковыми являются следующие признаки: лимфоваскулярная и периневральная инвазии. Номинальными называются признаки, значения которых представляют собой условные коды неизмеряемых категорий. К ним мы отнесли условные интервалы показателей рассмотренных количественных признаков. Для выявления значимости различий среди качественных (категориальных) переменных в группах по частоте наблюдаемого признака использовался критерий Фишера, который является одним из наиболее точных методов непараметрической статистики. Результаты вычислений приведены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что в подавляющем большинстве случаев выявляется статистически значимое ($p<0,05$) различие в группах больных без рецидива и с рецидивом по наблюдаемым признакам. Это до-

*Таблица 4*

**Показатели значимости различий качественных переменных между больными с рецидивом заболевания и без рецидива**

| Градации признаков и сравнение групп по частоте изучаемого признака | | t-критерий Стьюдента (расчетный) | Число степеней свободы | t-критерий Стьюдента (табличный) | p-уровень значимости |
|---|---|---|---|---|---|
| **PSA:**<br>1. ≤ 10 нг/мл;<br>2. 10,1–20 нг/мл;<br>3. > 20 нг/мл. | 1–2 | –3,277 | 121 | 1,94 | <0,05 |
| | 1–3 | –5,505 | 105 | 1,97 | |
| | 2–3 | –2,528 | 91 | 1,98 | |
| **Плотность PSA:**<br>1. ≤ 0,3нг/мл/см$^3$;<br>2. 0,31–0,63нг/мл/см$^3$;<br>3. > 0,63нг/мл/см$^3$. | 1–2 | –3742 | 123 | 1,95 | <0,05 |
| | 1–3 | –5848 | 118 | 1,97 | |
| | 2–3 | –2,058 | 80 | 1,98 | |
| **Доля позитивных биопсийных столбиков:**<br>1. ≤ 0,2;<br>2. 0,21–0,5;<br>3. > 0,5. | 1–2 | –1,082 | 137 | 1,96 | >0,05* |
| | 1–3 | –3,705 | 89 | 1,99 | <0,05 |
| | 2–3 | –3,007 | 96 | 1,99 | |
| **Сумма Глисона:**<br>1. 4 балла;<br>2. 5 баллов;<br>3. 6 баллов;<br>4. 7 баллов | 1–2 | –1,422 | 106 | 1,98 | >0,05* |
| | 1–3 | –3665 | 67 | 1,99 | <0,05 |
| | 1–4 | –6,410 | 59 | 2,00 | |
| | 2–3 | –2,817 | 100 | 1,98 | |
| | 2–4 | –5,909 | 93 | 1,99 | |
| | 3–4 | –2,892 | 56 | 2,01 | |
| **Периневральная инвазия:**<br>1. Отсутствие;<br>2. Наличие. | 1–2 | –3,616 | 159 | 1,97 | <0,05 |
| **Лимфоваскулярная инвазия:**<br>1. Отсутствие;<br>2. Наличие. | 1–2 | –5,588 | 162 | 1,96 | <0,05 |

Примечание: * статистически незначимые различия признаков.

стоверно (с вероятностью ошибки не более 5%) свидетельствует о том, что, как правило, при изменении наблюдаемых признаков в сторону их усугубления, утяжеления риск возникновения рецидива опухоли существенно возрастает. Таким образом, разделение признаков на указанные градации носит прогностически целесообразный характер.

*Общая характеристика случаев рецидива после HIFU-аблации простаты* В результате проведенного исследования установлено, что общее количество случаев рецидива среди всех больных составило 15,8%. Подавляющее большинство случаев рецидива (95,2%) диагностировано в первые 24 месяца после операции. С учетом того, что этот же период был минимальным для послеоперационного наблюдения больных, функцию вероятности безрецидивной выживаемости по Каплану — Мейеру мы оценивали по данному сроку. Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных составила около 85%. Кривая двухлетней безрецидивной выживаемости больных после HIFU-аблации простаты по Каплану — Мейеру представлена на рис. 2.

**Обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали, что с увеличением уровня PSA повышается риск развития рецидива после HIFU-аблации простаты. Рост числа случаев рецидива наблюдается также и при увеличении показателя плотности PSA. О взаимосвязи показателя относительной доли позитивных биопсийных столбиков и частоты развития рецидива заболевания свидетельствуют полученные данные, из которых видно, что при показателе доли позитивных биопсийных столбиков менее 0,2 случаи рецидива составляли 17%, а при показателе более 0,5 достигали 59%. Тенденция к явному росту числа рецидивов прослеживается при повышении суммы Глисона: частота рецидивов у больных с суммой Глисона 4 балла равна 5%, с суммой Глисона 5 баллов — 14%, с суммой Глисона 6 баллов — 40%, с суммой Глисона > 7 баллов — 78%. Вклад наличия периневральной инвазии в частоту возникновения рецидива подтверждает то обстоятельство, что 40% случаев рецидива имеют место в присутствии этого признака против 15% при отсутствии периневраль-

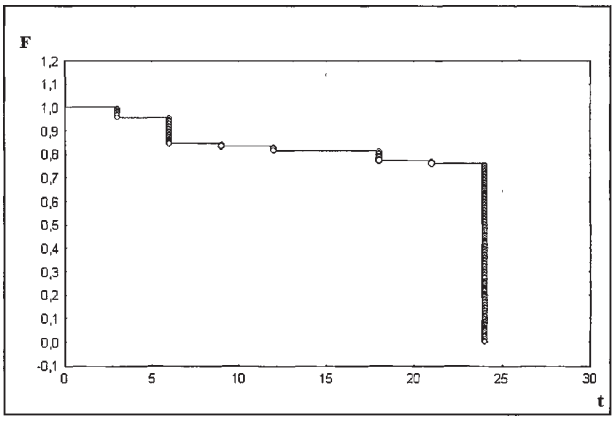



Рис. 2. Функция вероятности двухлетней безрецидивной выживаемости больных после HIFU-аблации простаты по методу Каплана–Мейера:
t — время после операции в месяцах, F — функция вероятности безрецидивной выживаемости

ной инвазии. Кроме того, значительно преобладают случаи рецидива у больных с наличием лимфоваскулярной инвазии над случаями рецидива у больных с отсутствием данного признака: 75% против 17% соответственно. Результаты расчетов коэффициентов корреляции показали, что между всеми независимыми признаками и зависимым параметром-откликом «рецидив» существует прямая статистически значимая ($p<0,05$) корреляционная связь. Наибольшую «по силе» корреляционную связь с рецидивом имеют следующие признаки: уровень PSA, плотность PSA, сумма Глисона, лимфоваскулярная инвазия, периневральная инвазия. Эта связь является умеренной. Между долей положительных биопсийных столбиков и рецидивом корреляционная связь слабая.

**Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки факторов риска развития рецидива опухоли на дооперационном этапе. Использованная нами математическая модель позволяет выявлять пациентов с высоким риском рецидива заболевания после HIFU-аблации простаты. Таким больным требуется более тщательное наблюдение в послеоперационном периоде для осуществления адекватных лечебных мероприятий.

**Выводы:**

1. Наиболее высокой прогностической ценностью и информативностью в предсказании рецидива РПЖ после HIFU-аблации простаты обладают следующие факторы: уровень сывороточного PSA и его плотность, сумма Глисона, лимфоваскулярная и периневральная инвазии.

2. Частота возникновения рецидива РПЖ находится в прямой зависимости от значений количественных прогностических признаков.

3. При планировании лечения пациентов до и после HIFU-аблации простаты необходима комплексная оценка факторов риска рецидива новообразования.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры урологии ГБОУ ВПО «СарГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России «Разработка новых технологий и алгоритмов диагностики и лечения больных с различной патологией органов мочеполовой системы на основе фундаментальных исследований». Номер государственной регистрации 01200959766 от 06.10.2009 г.

## Библиографический список

1. Лепор Г. Есть ли место для минимально инвазивных технологий лечения рака предстательной железы? // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3, № 2. С. 12–14.

2. Братиславский Г. Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы: современные тенденции // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3, № 2. С. 27–28.

3. Шосси К. Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3, № 2. С. 44–47.

4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Шадеркин И.А. HIFU-терапия рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. Т. 3. № 2. С. 48–53.

5. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review // Eur. Urol. 2006. Vol. 50, № 5. P. 927–934.

6. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer [et al.] // Urology. 2004. Vol. 63, № 2. P. 297–300.

7. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection // Curr. Urol. Rep. 2003. Vol. 4, № 3. P. 248–252.

8. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference / M. Roach III, G. Hanks, H. Thames Jr. [et al.] // Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65, № 4. P. 965–974.

9. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer / R. Ganzer, S. Rogenhofer, B. Walter [et al.] // Eur. Urol. 2007. Jul. 17; [Epub ahead of print].

10. Lee H.M., Hong J.H., Choi H.Y. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2006. Vol. 9, № 4. P. 439–443.

11. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients / L. Poissonnier, J.Y. Chapelon, O. Rouviere [et al.] // Eur. Urol. 2007. Vol. 51, № 2. P. 381–387.

12. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Thuroff, C. Chaussy, G. Vallancien [et al.] // J. Endourol. 2003. Vol. 17, № 8. P. 673–677.

13. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound / T. Uchida, H. Ohkusa, Y. Nagata [et al.] // BJU Int. 2006. Vol. 97, № 1. P. 56–61.

## Translit

1. Lepor G. Est» li mesto dlja minimal»no invazivnyh tehnologij lechenija raka predstatel»noj zhelezy? // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3, № 2. S. 12–14.

2. Bratislavskij G. Vybor metoda lechenija lokalizovannogo raka predstatel»noj zhelezy: sovremennye tendencii // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3, № 2. S. 27–28.

3. Shossi K. Mirovoj opyt HIFU-terapii RPZh // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3, № 2. S. 44–47.

4. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Shaderkin I.A. HIFU-terapija raka predstatel»noj zhelezy // Jeksperimental»naja i klinicheskaja urologija. 2011. T. 3. № 2. S. 48–53.

5. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review // Eur. Urol. 2006. Vol. 50, № 5. P. 927–934.

6. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer [et al.] // Urology. 2004. Vol. 63, № 2. P. 297–300.

7. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection // Curr. Urol. Rep. 2003. Vol. 4, № 3. P. 248–252.

8. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference / M. Roach III, G. Hanks, H. Thames Jr. [et al.] // Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65, № 4. P. 965–974.

9. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer / R. Ganzer, S. Rogenhofer, B. Walter [et al.] // Eur. Urol. 2007. Jul. 17; [Epub ahead of print].

10. Lee H.M., Hong J.H., Choi H.Y. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2006. Vol. 9, № 4. P. 439–443.

11. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients / L. Poissonnier, J.Y. Chapelon, O. Rouviere [et al.] // Eur. Urol. 2007. Vol. 51, № 2. P. 381–387.

12. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Thuroff, C. Chaussy, G. Vallancien [et al.] // J. Endourol. 2003. Vol. 17, № 8. P. 673–677.

13. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound / T. Uchida, H. Ohkusa, Y. Nagata [et al.] // BJU Int. 2006. Vol. 97, № 1. P. 56–61.

УДК: 616.613–003.7: [615.355:577.152.34] 089 (045) Оригинальная статья

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА–АЛИСКИРЕНА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕФРОЛИТИАЗА

***А.Н. Россоловский —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук;* ***В.М. Попков*** *— ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***А.Н. Понукалин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук;* ***М.Л. Чехонацкая*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.Б. Захарова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая ЦНИЛ, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики;* ***О.Л. Березинец*** *— НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ им. В.И. Разумовского, научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***Н.Д. Иноземцева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры урологии.*

# DIRECT RENIN INHIBITOR ALISKIREN IN SURGICAL TREATMENT OF NEPHROLITHIASIS

***A.N. Rossolovsky*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***V.M. Popkov —*** *Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;* ***A.N. Ponukalin —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***M.L. Chekhonatskaya —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.B. Zakharova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Scientific Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.L. Berezinets*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Candidate of Medical Science;* ***N.D. Inozemtseva****- Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Post-graduate.*

Дата поступления — 4.02.2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Россоловский А.Н., Попков В.М., Понукалин А.Н., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б., Березинец О.Л., Иноземцева Н.Д.*** **Использование прямого ингибитора ренина — алискирена при оперативном лечении нефролитиаза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 122–127.**

*Цель:* изучение влияния антифибротического нефропротективного эффекта алискирена на состояние гемодинамики и динамику уровней профибротических цитокинов и медиаторов почечного повреждения у больных нефролитиазом, подвергшихся различным видам оперативного лечения. *Материал и методы.* Обследовались 2 группы пациентов: с применением и без применения нефропротекции. Все исследования выполнялись на дооперационном этапе и через 1 месяц после хирургического лечения. Определяли концентрацию TGF-β, маркеров острого почечного повреждения (NGAL и $\beta^2$-микроглобулин) в моче, а также индикатора эндотелиальной дисфункции ЭТ-1 в сыворотке крови. С помощью дуплексного сканирования оценивали также состояние почечного кровотока. *Результаты.* В результате применения алискирена отмечалось снижение уровней профибротических медиаторов тубулоинтерстициального повреждения и нефрофиброза, достоверно улучшались параметры почечного кровотока через 1 месяц после лечения по сравнению с группой, не получавшей нефропротективной терапии. *Заключение.* Прямой ингибитор ренина алискирен может быть использован в качестве средства нефропротективной терапии в комплексном лечении больных нефролитиазом.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, профибротические цитокины, внутрипочечная гемодинамика, прямой ингибитор ренина алискирен.

***Rossolovsky A.N., Popkov V.M., Ponukalin A.N., Chekhonatskaya M.L., Zakharova N.B., Berezinets O.L., Inozemtseva N.D.*** **Direct renin inhibitor aliskiren in surgical treatment of nephrolithiasis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 122–127.**

*Research objective:* The study investigates the antifibrotic nephroprotective effects of aliskiren on the condition of renal hemodynamics, changes of profibrotic cytokines level and markers of renal damage in patients with nephrolithiasis undergone various types of surgery. *Materials and methods:* Patients have been divided into 2 groups. The investigations have been performed before the surgery and in a month period. Concentrations of TGF-β, markers of acute renal tubulointerstitial damage — NGAL and $\beta^2$-microglobulin in urine, levels of ET-1 in serum and indicator of endothelial dysfunction have been determined. Assessment of renal blood flow state by Doppler ultrasonography has been carried out in the same terms. *Results*: As a result of aliskiren treatment the decrease of mediators of tubulointerstitial damage and nephrofibrosis, significant improvement in renal blood flow in a month period after the surgery have been marked in comparison with the group which had not received nephroprotective therapy. *Conclusion:* Direct renin inhibitor aliskiren may be used as a means of renal protection therapy in treatment of patients with nephrolithiasis.

**Key words:** nephrolithiasis, profibrotic cytokines, renal hemodynamics, direct renin inhibitor aliskiren.

**Введение.** Современные исследования продемонстрировали, что пациенты с мочекаменной болезнью (МКБ) имеют повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП) [1–3]. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, МКБ и сопутствующий калькулезный пиелонефрит составляют от 4 до 11% в структуре больных ХПН, получающих диализную терапию [4]. При этом даже небольшой камень может оказывать влияние на функцию почек и клиническое течение заболевания [5, 6].

**Ответственный автор** — Россоловский Антон Николаевич
Адрес: 410017, г. Саратов, 1-й Телевизионный проезд, 3, кв. 42.
Тел.: (8452) 44-72-19
E-mail: rossol@list.ru

Несмотря на динамичное развитие малоинвазивной хирургии в лечении нефролитиаза, применение данных технологий не исключает травматического воздействия на почечную паренхиму, проявляющегося преходящими расстройствами микроциркуляции с развитием тубулоинтерстициального повреждения и прогрессирующего нефрофиброза [7–10]. Современная волна интереса к тубулоинтерстициальным поражениям связана как с ролью ятрогении в целом, так и с предположением ведущей роли интерстиция и канальцев в прогрессировании заболевания почек и открывающимися в связи с этим возможностями лечения и профилактики. Понимание большинства механизмов патогенеза прогрессирования хронических заболеваний почек послужило отправной точкой

для разработки принципов современной нефропротективной стратегии.

Для достижения регресса фиброзных изменений и обратимости почечной дисфункции необходимо четко определять мишени для терапии [11]. Многолетние исследования патогенеза повреждения почек привели к выводу о многофакторности этого процесса [12]. В то же время эффекты нефропротективных методов лечения реализуются через воздействие на общие для всех нефропатий компоненты патогенеза.

Основу современной нефропротективной стратегии составляют ингибиторы АПФ (и-АПФ) и блокаторы АТ-I-рецепторов, защитный эффект которых обусловлен снижением внутриклубочкового давления, протеинурии и внутрипочечной продукции ангиотензина-II, оказывающих фиброгенный эффект [13]. Большое число экспериментальных и клинических исследований показало, что АТ-II играет ключевую роль в прогрессирующем снижении функции почек посредством гемодинамических и негемодинамических механизмов. Несомненно, препараты, фармакологически блокирующие РАС (ингибиторы АПФ и блокаторы АТ-I-рецепторов), причисляются к важнейшим инновациям в лечении хронических заболеваний почек и особенно в предотвращении их прогрессирования.

Известно, что прерывание РАС также может быть достигнуто путем блокирования активности ренина, лимитирующего биосинтез АТ-II. Начиная с 1982 г. предпринимались многочисленные попытки производства соединения для ингибирования ренина, самым успешным из которых стал алискирен, одобренный в 2007 г. для лечения артериальной гипертензии [14]. D. Feldman и соавт. (2010) показали, что алискирен снижал содержание маркера канальцевого повреждения NGAL и предотвращал развитие нефрофиброза [15]. В сравнительном исследовании алискирена и и-АПФ периндоприла на модели крыс продемонстрировано, что алискирен не уступал последнему в уменьшении альбуминурии и превосходил его в отношении замедления развития тубулоинтерстициального фиброза [16]. Кроме того, имеется сообщение о значительном уменьшении степени выраженности тубулярной атрофии при использовании алискирена [17]. В экспериментальном исследовании на крысах прямое ингибирование ренина значительно снижало почечный фиброз и апоптоз после хронической почечной ишемии. Иммунофлуоресцентное окрашивание также показало, что использование алискирена уменьшило отложение интерстициального коллагена I [18]. В работе B. Pilzetal (2005) применение алискирена ассоциировалось с улучшением эндотелиальной функции [19]. Исследование D.L. Feldmanetal (2008) установило подавление алискиреном экспрессии TGF-β1 в ткани почек, играющего центральную роль в развитии нефрофиброза [15].

Таким образом, фармакологическое подавление воспаления и фиброза возможно на ранних стадиях развития почечного повреждения. Травматизация почечной паренхимы при хирургических вмешательствах, инициирующая каскад молекулярных взаимодействий с последующими морфологическими изменениями, побуждает многих исследователей продолжать поиски защитных агентов, предотвращающих или хотя бы ограничивающих масштабы структурно-функциональных повреждений в почке. Неоспорима важность максимально раннего начала лечения до необратимого ухудшения почечных функций. При этом велика потребность изучения легко выделяемых маркеров (в моче или плазме), прогнозирующих развитие почечной дисфункции на ранних стадиях.

*Цель исследования*: **и**зучение нефропротективных эффектов применения прямого ингибитора ренина — алискирена при оперативном лечении больных нефролитиазом на основе разработанных неинвазивных диагностических критериев.

*Материал и методы.* Обследовано 80 пациентов с МКБ, оперированных в клинике уронефрологииклинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ в период 2009–2011 гг. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 40 больных МКБ, получавших, помимо хирургического и стандартного консервативного лечения, нефропротективную терапию алискиреномв дозе 150 мг в сутки в течение 1 месяца, вторую (контрольную) — 40 пациентов с МКБ, которым выполнялось оперативное пособие со стандартной медикаментозной терапией. Больные группы контроля были сопоставимы по полу, возрасту и видам оперативного лечения и не получали другие ингибиторы РАС.

Пациентам обеих групп выполнялись как малоинвазивные вмешательства (2 и более сеансов ДЛТ за один период пребывания в стационаре, ПНЛТ, комбинированное лечение ПНЛТ+ДЛТ («сандвич»-терапия), а также открытые операции. Распределение пациентов в группе в зависимости от вида оперативного лечения представлено на диаграмме (рис. 1).

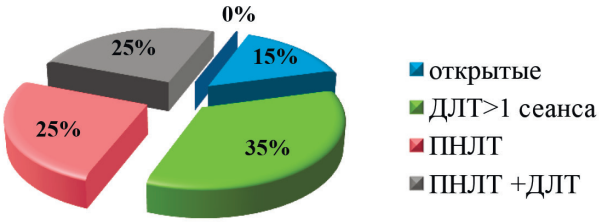



**Рис. 1.** Виды оперативных вмешательств у больных МКБ, получавших алискирен в периоперационном периоде

Из представленного графика следует, что большинству пациентов выполнялись малоинвазивные вмешательства: несколько сеансов ДЛТ (28 больных), ПНЛТ (20 больных) и сандвич-терапия (20 больных). Открытые операции выполнялись у 12 пациентов.

Для оценки степени почечного повреждения у больных МКБ в обеих группах выполнялось дуплексное сканирование почечного кровотока с определением индекса резистентности (Ri) на уровне дуговых внутрипочечных артерий. Методом ИФА на анализаторе «StatFax-2100» (США) в динамике исследовалась концентрация экскретирующихся с мочой профиброгенного цитокина TGF-β; маркеров острого повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек NGAL и $\beta^2$-микроглобулина, а также уровень сывороточного ЭТ-1, являющегося показателем эндотелиальной дисфункции (таблица).

Лабораторная оценка влияния различных методов оперативного лечения и эффектов прямого ингибитора ренина на функцию почек проводилась на основании мониторинга креатинина сыворотки крови (сКр) и определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием уравнения, полученного в исследовании MDRD, а также расчетной формулы

**Референсные значения используемых медиаторов почечного повреждения и нефрофиброза**

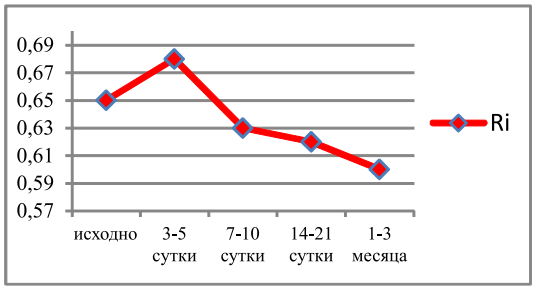
| Группы медиаторов | Норма | Исследуемая среда | Биологическое значение |
|---|---|---|---|
| $\beta_2$-МГ, мкг/мл | 0–0,03 | Моча | Индикатор тубулярной дисфункции |
| ЭТ-1, фмоль/мл | 0,2–0,34 | Сыв. | Физиологический антагонист NO, мощнейший эндогенный вазоконстриктор, обладающий провоспалительным, митогенным и профиброгическим эффектами |
| NGAL, нг/мл | 0,2–5 (Huyn-hetal.,2009) | Моча | Ренальный «тропонин», один из наиболее быстро реагирующих маркеров ранней фазы ишемическогого повреждения почек (в течение 2 ч); играет определяющую роль в обеспечении выживания поврежденных ренальных клеток и их дальнейшей пролиферации |
| TGF-β, нг/мл | 4,85 | Моча | Регулятор клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса; играет важную роль в процессе заживления ран и физиологическом восстановлении структуры тканей при повреждении; вызывает изменения почечной паренхимы на поздней стадии развития нефрофиброза |

Cockroft-Gault (CG). Регистрацию изучаемых параметров производили как на дооперационном этапе, так и в динамике через 1–3 месяца после оперативного вмешательства.

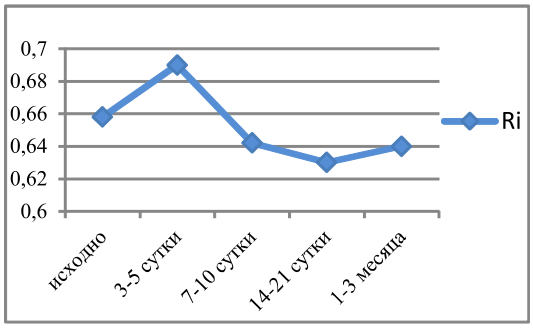
**Результаты.** При оценке изменений внутрипочечного кровотока отмечалось постепенное снижение индекса резистентности у пациентов 2-й группы, в то время как у больных 1-й группы на 14–20-е сутки после операции вновь происходил незначительный подъем данного показателя (рис. 2).

Для оценки влияния ингибиции ренина на прогрессирование канальцевого повреждения был использован общепризнанный маркер тубулярного повреждения $b^2$-микроглобулин (рис. 3).

Из графика (см. рис. 3а)) следует, что использование алискирена уменьшает выраженность атрофии канальцев на всех этапах хирургического лечения ($p \leq 0,05$). Активация маркеров острого повреждения паренхимы почек, одним из которых является липокалин-2 (NGAL), также менее выражена у больных 1-й группы (см. рис. 3б)).




а)




б)

Рис. 2. Оценка изменений внутрипочечного кровотока (Ri) в периоперационном периоде на уровне дуговых артерий: а) – у больных 1-й группы; б) – у больных 2-й группы

Как уже указывалось, одним из эффектов алискирена является его влияние на функцию эндотелия и подавление вазоконстрикции за счет прямого ингибирования ренина и ангиотензина-II, в связи с чем проводилась сравнительная оценка содержания ЭТ-1 в группах на фоне нефропротективного лечения.

Так, на 5–7-е сутки после лечения отмечалась активация вазоконстрикции, сопровождающаяся повышением уровня ЭТ-1 в обеих группах. В то же время в последующий период у пациентов 1-й группы отмечается достоверное снижение данного показателя по сравнению с пациентами 2-й группы (см. рис. 3в)).

Ключевым маркером нефрофиброза является TGF-b. Более низкий уровень его экскреции с мочой у больных 1-й группы через 1–3 месяца после вмешательства свидетельствует о достаточно высокой эффективности алискирена в предотвращении развития нефрофиброза (см. рис. 3г)).

Любое хирургическое вмешательство так или иначе влияет на функциональное состояние почек. Сохранение или улучшение функциональной способности почек у большинства пациентов обеих групп после выполнения оперативных пособий свидетельствует об эффективности проводимого лечения (рис. 4).

Снижение функции почек через 1–3 месяца после лечения отмечается лишь у 4% пациентов 1-й группы. В то же время у больных 2-й группы подобная тенденция наблюдается у 12% больных.

Таким образом, восстановление функции почки у больных МКБ на фоне лечения алискиреном происходит быстрее, о чем свидетельствует достоверное снижение маркеров повреждения почечной паренхимы и нефрофиброза через 1–3 месяца после оперативного лечения. Кроме того, все пациенты, принимавшие алискирен, отмечали нормализацию показателей АД и хороший контроль в течение суток, отсутствие побочных эффектов.

**Обсуждение.** Несмотря на многофакторность возникающего при МКБ почечного повреждения, большинство существующих ренопротективных препаратов оказывают свое воздействие на общие для всех нефропатий компоненты патогенеза. При этом в основе современной нефропротективной стратегии лежит блокирующее воздействие на ренин-ангиотензинную систему [20], использование которого в виде прямой ингибиции ренина было предпринято в настоящем исследовании.

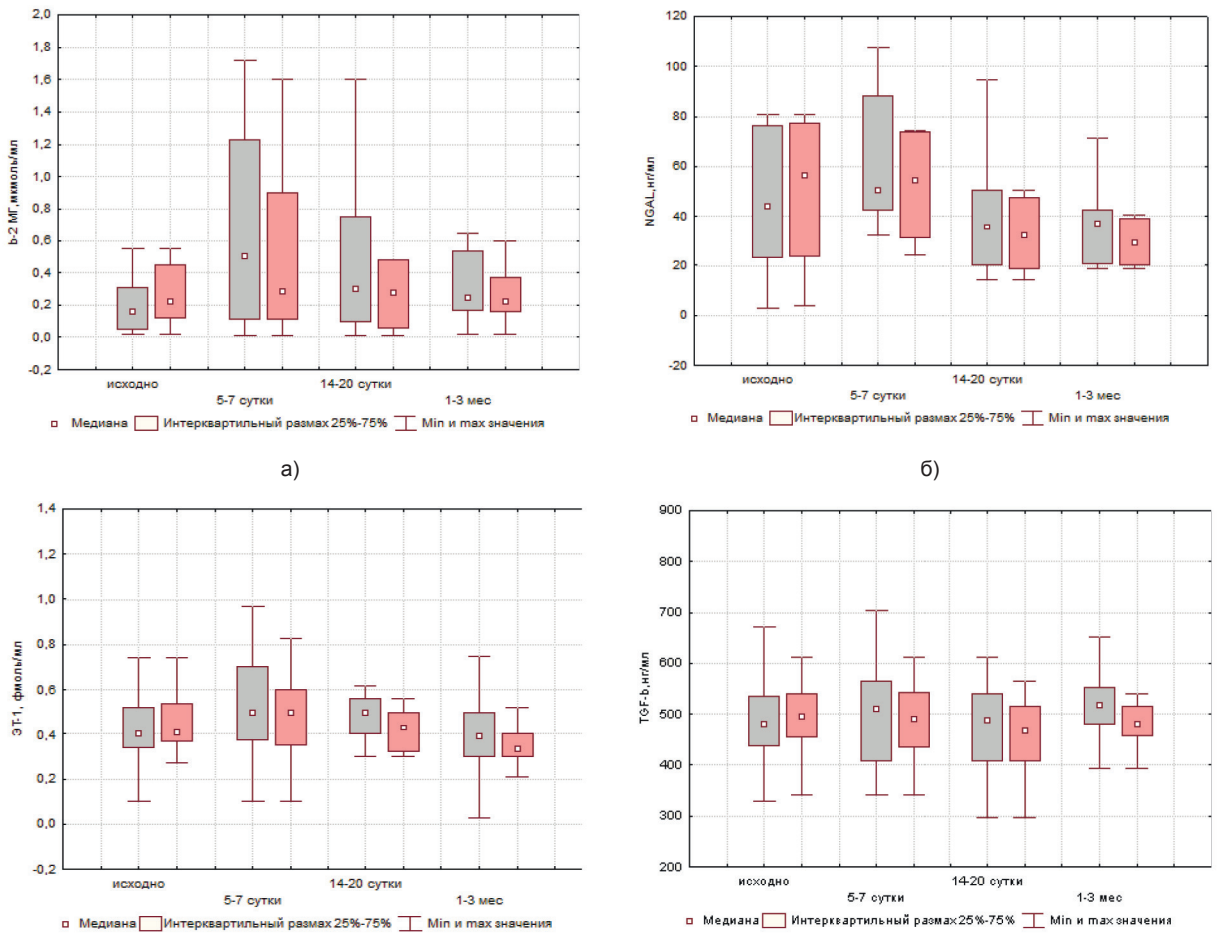



Рис. 3. Изменение активности TGF-β, MCP-1, β2-МГ и NGAL в моче больных МКБ через 1–3 месяца после хирургического лечения в группах больных

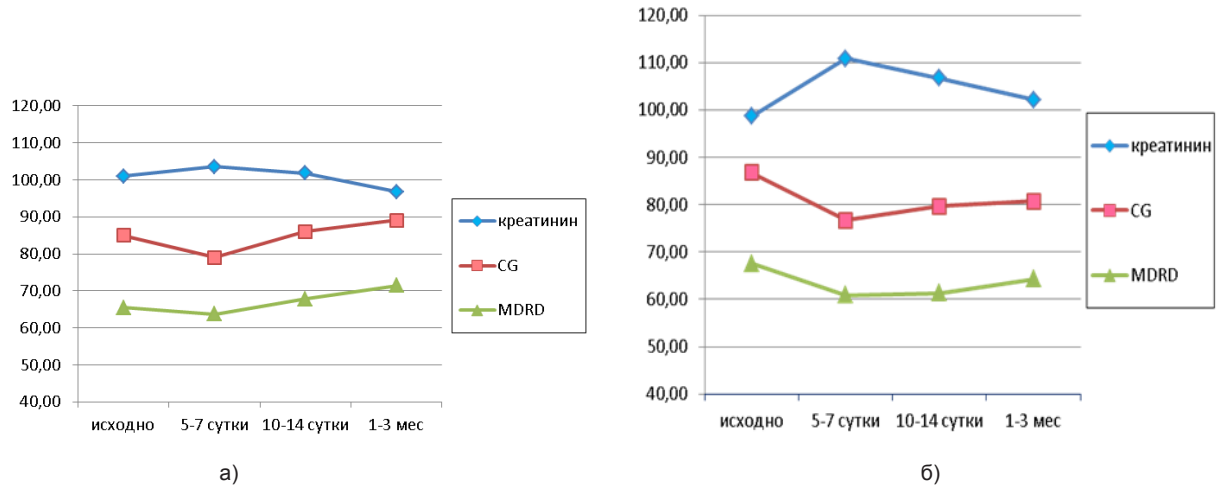



Рис. 4. Функциональное состояние почек у больных МКБ 1-й (а) и 2-й (б) исследуемых групп в периоперационном периоде

В качестве маркеров, характеризующих разноплановые влияния прямого ингибитора ренина на почечную паренхиму у больных нефролитиазом, выбраны медиаторы, действие на которые РАС считается доказанным. Так, по данным T. Matsusaka с соавт. (2000), AT-II оказывает профиброгенный эффект, вызывая высвобождение хемокинов, цитокинов и факторов роста, среди которых наиболее важное значение имеет TGF-β [21]. В проведенном исследовании более низкий уровень экскреции с мочой TGF-b через 1–3 месяца после вмешательства у больных, получающих прямой ингибитор ренина алискирен,

свидетельствует о достаточно высокой эффективности данного препарата в предотвращении развития нефрофиброза. Применение подобной нефропротекции алискиреном привело к ускоренному восстановлению функции почки у больных МКБ вне зависимости от вида оперативного лечения, что позволяет рекомендовать применение прямого ингибитора ренина (алискирена) в дозе 150–300 мг не менее чем в течение 1 месяца периоперационного периода в комплексном лечении пациентов, страдающих нефролитиазом. Данное заключение согласуется с концепцией ингибирования РАС, применяющейся практически у всех пациентов с прогрессирующей ХБП с целью замедления процессов развития терминальной почечной недостаточности [22].

Возможность использования современных биомаркеров в качестве мониторинга повреждения почечной паренхимы в периоперационном периоде как для оценки эффективности оперативного лечения, так и для определения возможностей нефропротекции подтверждают данные J.C. Dussaule с соавт. (2008), утверждающего, что для достижения регресса фиброзных изменений и обратимости почечной дисфункции необходимо четко определять мишени для терапии [10].

**Выводы:**

1. Прямой ингибитор ренина алискирен может быть использован в качестве средства нефропротективной терапии в комплексном лечении больных нефролитиазом. Результаты проведенного исследования позволяют обоснованно рекомендовать применение прямого ингибитора ренина (алискирен) у пациентов МКБ в дозе 150–300 мг не менее чем в течение месяца периоперационного периода.

2. Изученные медиаторы ($\beta^2$-МГ, TGF-β, ЭТ-1) наряду с маркером ОПП NGAL и параметрами дуплексной допплерографии (Ri) могут быть использованы в качестве неинвазивных индикаторов нефрофиброза в оценке структурно-функциональных изменений почечной паренхимы у больных нефролитиазом.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

## Библиографический список


1. Применение клеточных технологий для лечения хронической почечной недостаточности (экспериментальная работа) / Н.А. Лопаткин [и др.] // Урология. 2007. № 3. С. 3–6.
2. Rule A.D., Krambeck A.E., Lieske J.C. Chronic kidney disease in kidney stone formers // Clin. J. Am. SocNephrol. 2011. Vol. 8, № 6. P. 2069–2075.
3. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota / N.A. Saucier [et al.] // Am. J. Kidney Dis. 2010. № 55 (1). P. 61–68.
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг.: аналит. отчет по данным Рос. регистра заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11, № 3. С. 5–57.
5. Есилевский Ю.М. Реография органов мочеполовой системы. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 673.
6. Arakawa T. Surgical management for urolithiasis // Clin. Calcium. 2011. Vol. 10, № 21. P. 1535–1541.
7. Дзеранов Н.К. Единая согласованная терминология и преемственность – путь объективизации качества и результатов лечения мочекаменной болезни: на примере дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2, прил. С. 36–40.
8. Казаченко А.В. Протекторная и регенерационная терапия при остром и хроническом повреждении почки: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2009. С. 42.
9. Buchholz N.N., Hitchings A., Albanis S. The (soon forgotten) art of open stone surgery: to train or not to train? // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2006. Vol. 88, suppl. 2. P. 214–217.
10. Dussaule J.C., Chatziantoniou C. Reversal of renal fibrosis: lessons from experimental models // Bull. Acad. Natl. Med. 2008. Vol. 192, suppl. 5. P. 987–1000.
11. Protective role of alpha-tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemiareperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys / A. Gure [et al.] // Clin. Chim. Acta. 2004. Vol. 339, № 1/2. P. 33–41.
12. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / Н.А. Мухин [и др.] // Вестник РАМН. 2005. № 1. С. 3–8.
13. Carey Robert M. Antihypertensive and Renoprotective Mechanisms of Renin Inhibition in Diabetic Rats // Hypertension. 2008. Vol. 52. P. 63–64.
14. Jensen C., Herold P., Brunner H.R. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment // Nat. Rev. Drug. Discov. 2008. Vol. 7, suppl. 5. P. 399–410.
15. Feldman D.L. New insights into the renoprotective actions of the renin inhibitor aliskiren in experimental renal disease // Hypertens. Res. 2010. Vol. 33. P. 279–287.
16. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats / D.J. Kelly [et al.] // Diabetologia. 2007. Vol. 50, № 11. P. 2398–2404.
17. Rusai K., Schmaderer C., Hermans J.J. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury // Transplantation. 2011. Nov 15. № 92 (9). P. 999–1004.
18. Sun C.Y., Cherng W.J., Jian H.Z. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition // Hypertens. Res. 2012 Mar. Vol. 35 (3). P. 304–311.
19. Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats // Hypertension. 2005. Vol. 46. P. 569–576.
20. Мухин Н.А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек // Клиническая фармакология и терапия. 2002. Т. 11, № 2. С. 58–62.
21. Angiotensin II as a player in fibrosis / T. Matsusaka [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15, № 6. P. 64–65.
22. Covic A., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D.J. Current dilemmas in inhibiting the renin-angiotensin system: do not forget real life // Int. Urol. Nephrol. 2007. Vol. 39, suppl. 2. P. 571–576.


## Translit


1. Primenenie kletochnyh tehnologij dlja lechenija hronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti (jeksperimental»naja rabota) / N.A. Lopatkin [i dr.] // Urologija. 2007. № 3. S. 3–6.
2. Rule A.D., Krambeck A.E., Lieske J.C. Chronic kidney disease in kidney stone formers // Clin. J. Am. SocNephrol. 2011. Vol. 8, № 6. P. 2069–2075.
3. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota / N.A. Saucier [et al.] // Am. J. Kidney Dis. 2010. № 55 (1). P. 61–68.
4. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostojanie zamestitel»noj terapii bol»nyh s hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost»ju v Rossijskoj Federacii v 1998–2007 gg.: analit. otchet po dannym Ros. registra zamestitel»noj pochechnoj terapii // Nefrologija i dializ. 2009. T. 11, № 3. S. 5–57.
5. Esilevskij Ju.M. Reografija organov mochepolovoj sistemy. M.: MEDpress-inform, 2004. S. 673.
6. Arakawa T. Surgical management for urolithiasis // Clin. Calcium. 2011. Vol. 10, № 21. P. 1535–1541.
7. Dzeranov N.K. Edinaja soglasovannaja terminologija i preemstvennost» – put» ob#ektivizacii kachestva i rezul»tatov lechenija mochekamennoj bolezni: na primere distancionnoj udarno-volnovoj litotripsii // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. T. 7, № 2, pril. S. 36–40.
8. Kazachenko A.V. Protektornaja i regeneracionnaja terapija pri ostrom i hronicheskom povrezhdenii pochki: avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 2009. S. 42.
9. Buchholz N.N., Hitchings A., Albanis S. The (soon forgotten) art of open stone surgery: to train or not to train? // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2006. Vol. 88, suppl. 2. P. 214–217.
10. Dussaule J.C., Chatziantoniou C. Reversal of renal fibrosis: lessons from experimental models // Bull. Acad. Natl. Med. 2008. Vol. 192, suppl. 5. P. 987–1000.
11. Protective role of alpha-tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemiareperfusion injury via nitric oxide and

myeloperoxidase in rat kidneys / A. Gure [et al.] // Clin. Chim. Acta. 2004. Vol. 339, № 1/2. P. 33–41.

12. Induciruemye proteinuriej mehanizmy remodelirovanija tubulointersticija i vozmozhnosti nefroprotekcii pri glomerulonefrite / N.A. Muhin [i dr.] // Vestnik RAMN. 2005. № 1. S. 3–8.

13. Carey Robert M. Antihypertensive and Renoprotective Mechanisms of Renin Inhibition in Diabetic Rats // Hypertension. 2008. Vol. 52. P. 63–64.

14. Jensen C., Herold P., Brunner H.R. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment // Nat.Rev. Drug. Discov. 2008. Vol. 7, suppl. 5. P. 399–410.

15. Feldman D.L. New insights into the renoprotective actions of the renin inhibitor aliskiren in experimental renal disease // Hypertens. Res. 2010. Vol. 33. R. 279–287.

16. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats / D.J. Kelly [et al.] // Diabetologia. 2007. Vol. 50, № 11. P. 2398–2404.

17. Rusai K., Schmaderer C., Hermans J.J. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury // Transplantation. 2011. Nov 15. № 92 (9). R. 999–1004.

18. Sun C.Y., Cherng W.J., Jian H.Z. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition // Hypertens. Res. 2012 Mar. Vol. 35 (3). R. 304–311.

19. Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats // Hypertension. 2005. Vol. 46. P. 569–576.

20. Muhin N.A. Sovremennaja nefroprotektivnaja strategija lechenija hronicheskih progressirujushhih zabolevanij pochek // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2002. T. 11, № 2. S. 58–62.

21. Angiotensin II as a player in fibrosis / T. Matsusaka [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15, № 6. P. 64–65.

22. Covic A., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D.J. Current dilemmas in inhibiting the renin-angiotensin system: do not forget real life // Int. Urol. Nephrol. 2007. Vol. 39, suppl. 2. P. 571–576.

УДК 616.65-002-036.12: [577.175.62:616–008.64]] –07 Оригинальная статья

# ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

***П.В. Спирин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры урологии, кандидат медицинских наук;* ***В.М. Попков*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***А.Б. Полозов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, доктор медицинских наук;* ***Н.В. Хмара*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры эндокринологии.*

# ANDROGEN DEFICIENCY IN THE AGING MALE AND CHRONIC PROSTATITIS: CLINICAL AND DIAGNOSTIC COMPARATIVE ANALYSIS

***P. V. Spirin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***V.M. Popkov*** *— Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;* ***A.B. Polozov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.V. Khmara*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Endocrinology, Assistant.*

Дата поступления — 28.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Спирин П.В., Попков В.М., Полозов А.Б., Хмара Н.В.*** **Возрастной андрогенный дефицит и хронический простатит: клинико-диагностические параллели // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 127–131.**

*Цель:* изучить вероятность, сроки развития, особенности клинического течения хронического простатита (ХП) на фоне возрастного андрогенного дефицита (ВАД). *Материал и методы.* Для оценки выраженности ВАД использовали анкету AMS, для ХП — опросник IPSS. В исследование включены 57 мужчин с сочетанным течением ВАД и ХП. Установлено, что развитие ХП на фоне ВАД происходит раньше и встречается практически в 1,5 раза чаще, чем ВАД на фоне ХП. *Результаты.* Анализ временных интервалов между появлением симптомов ХП на фоне ВАД и ВАД на фоне ХП показал, что наиболее часто наличие симптомов ВАД регистрировалось за 1–2 года до развития ХП. При формировании ВАД на фоне уже существующего ХП наблюдалась обратная тенденция. Наибольшая частота встречаемости признаков ХП регистрировалась за 4–5 лет до развития ВАД. *Заключение.* Риск развития ХП на фоне ВАД в течение ближайших двух лет практически в 4 раза выше, чем развитие ВАД при наличии признаков ХП. Тяжесть клинических проявлений ХП в сочетании с ВАД по опроснику IPSS выше, чем при изолированном течении ХП.

**Ключевые слова:** возрастной андрогенный дефицит, хронический простатит, сочетанная терапия.

***Spirin P. V., Popkov V.M., Polozov A.B., Khmara N.V.*** **Androgen deficiency in the aging male and chronic prostatitis: clinical and diagnostic comparative analysis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 127–131.**

*The research goal is* to study probability, period of development and characteristics of a clinical course of chronic prostatitis against the background of androgen deficiency in the aging male. *Materials and methods:* The Aging Male Symptoms (AMS) rating scale has been applied for androgen deficiency evaluation and the International Prostate Symptom Score (IPSS) — for chronic prostatitis evaluation. 57 men with chronic prostatitis in combination with androgen deficiency in the aging male have been examined. *Results:* It has been concluded that the development of chronic prostatitis against the background of androgen deficiency in the aging male occurs in a shorter time period and about 1.5 times more frequently compared to androgen deficiency in the aging male at the background of chronic prostatitis. The analysis of time periods between the onset of chronic prostatitis symptoms against the background of androgen deficiency in the aging male and androgen deficiency in the aging male symptoms against the background of chronic prostatitis showed that androgen deficiency in the aging male symptoms have been revealed 1–2 years earlier than the onset of chronic prostatitis. The development of androgen deficiency in the aging male against the background of chronic prostatitis has showed a backward tendency. Signs of chronic prostatitis have been more frequently occurred in a period of four-five years earlier the androgen deficiency in the aging male development. *Conclusion*: The risk of development of chronic prostatitis against the background of androgen deficiency in the aging male during the next two years is actually four times higher in comparison with the development of androgen deficiency in the aging male against the background of chronic prostatitis. According to the International Prostate Symptom Score (IPSS), patients with chronic prostatitis in combination with androgen deficiency in the aging male showed higher degree of severity than patients with isolated development of chronic prostatitis.

**Key words:** androgen deficiency in the aging male (ADAM), chronic prostatitis (CP), combined therapy.

**Введение.** В настоящее время хорошо известно отрицательное влияние возрастного андрогенного дефицита (ВАД) у мужчин на состояние практически всех органов и систем. В ряде исследований показано, что артериальная гипертензия (АГ) чаще развивается у лиц со сниженной половой функцией. С другой стороны, встречаемость андрогенного дефицита повышается после развития АГ [1, 2]. Имеются данные, что хроническая почечная недостаточность сопровождается резким нарушением функции яичек, которое приводит к расстройствам как сперматогенеза, так стероидогенеза [3, 4]. Хронические заболевания печени нередко сопровождаются клиническими признаками гипогонадизма (гипоплазия яичек, женский тип оволосения, нарушение либидо, генекомастия и т.д.) [5–7]. В то же время на фоне гормональной терапии тестостероном у больных сахарным диабетом второго типа наблюдается достоверное снижение индекса массы тела, что сопровождается снижением уровня гликозированного гемоглобина и улучшением липидного профиля. Таким образом, можно говорить о том, что как соматическая патология способствует развитию гипогонадизма, так и повышение уровня тестостерона при гормонозаместительной терапии снижает тяжесть течения соматической патологии. Анализу сочетанного течения хронического простатита (ХП) с ВАД посвящено значительное количество работ [8–10]. Однако отдельное исследование динамики формирования как ВАД на фоне ХП, так и ХП на фоне ВАД, особенностей течения данного полиморбидного состояния не проводилось.

*Цель:* изучить вероятность, сроки развития, особенности клинического течения хронического простатита на фоне возрастного андрогенного дефицита.

**Материал и методы.** На базе Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского на наличие ХП обследовано 108 мужчин с признаками ВАД в возрасте 32–54 лет.

Для оценки выраженности симптомов андрогенного дефицита использовали анкету AMS [Heinemann L.A. J. et al., 1999], определяя степень проявления каждого из симптомов, а также их суммарную балльную оценку и количество баллов психологического, соматического и сексологического доменов. Концентрации свободного ($T_{св}$) и биодоступного ($T_{бд}$) тестостерона находили расчетным методом по формулам [A. Vermeulen (2005].

Количественную оценку расстройств мочеиспускания осуществляли методом анкетирования по вопроснику IPSS [Barry M.J. et al., 1992], при этом отдельно оценивали качество жизни больных с учетом имеющейся дизурии, выраженности каждого из симптомов, а также совокупности симптомов накопления и опорожнения.

Для уточнения диагноза хронического абактериального простатита у всех пациентов производились: микроскопия отделяемого из уретры, анализ секрета простаты, общий анализ мочи, посев средней порции мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, уретроскопия, ультрасонография и урофлоурометрия, при необходимости — цветная допплерография (24,6% обследованных), уретрография (18,4% обследованных). В ходе исследования бактериальный ХП выявлен в 4 случаях (3,7%), абактериальный — у 57 человек, что составило 52,7% обследованных.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc, США). Нормальность распределения значений в выборке подтверждена с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m), среднеквадратичное отклонение (σ). Показатель достоверности различий (P) определялся с использованием критериев Стьюдента (t). Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($P<0,05$) и выше.

**Результаты.** При изучении ХП и ВАД в первую очередь обращает на себя внимание сходство в их клинической симптоматике. Для этих заболеваний в целом характерно ухудшение самочувствия и общего состояния, ощущение усталости, раздражительность, нервозность, тревожность, депрессия, физическое истощение (упадок жизненных сил, снижение либидо) и т.д.

Нами была предпринята попытка установить, какой процесс при сочетанном течении ХП и ВАД встречается чаще: развитие ВАД на фоне ХП или развитие ХП на фоне ВАД. Тщательный анализ амбулаторных карт, историй болезни, выписок из историй болезни позволил документально выяснить последовательность формирования сочетанной патологии только у 5 пациентов, что составило 4,6% от всех находившихся под наблюдением мужчин. В связи с недостаточным количеством материала для формирования статистически обоснованных выводов нами был разработан специальный опросник, представляющий собой комбинацию шкалы NIH-CPSI и AMS. В качестве примера приводим результаты заполнения опросника мужчиной в возрасте 54 лет с наличием ВАД и ХП (табл. 1).

Первые 6 симптомов, указанных в табл. 1, относятся к шкале NIH-CPSI и свидетельствуют о наличии ХП. Следующие 6 симптомов относятся к шкале AMS и указывают на наличие ВАД. Последние 4 симптома характерны как для ВАД, так и для ХП. Таким образом, учитывая полученные в ходе анкетирования ответы на вопросы, можно в определенной степени судить о последовательности развития ХП и ВАД у конкретного пациента.

Для данного пациента средний возраст появления симптомов по шкале NIH-CPSI равен 50,3 года, по AMS 49,3 года и по сексологической шкале 47,6 года. С учетом полученных данных можно предположить, что мужчина в возрасте 47 лет начал испытывать сексуальные проблемы и после 49 лет к ним присоединились симптомы ВАД, а в 50 лет появились признаки ХП. Таким образом, в данном случае ХП развился на фоне ВАД. Указанный подход для оценки последовательности в развитии ХП и ВАД был реализован у 57 больных с сочетанным наличием данных патологий (табл. 2). Мужчины с бактериальным ХП в исследование не включены.

Результаты исследования показали, что в большинстве случаев (42,1%) при сочетанном течении ВАД и ХП клинические симптомы ВАД предшествовали появлению признаков ХП. Встречаемость признаков ХП ранее симптомов ВАД и одномоментное их появление по результатам анкетирования наблюдались приблизительно в равном проценте случаев: 28,1 и 29,8% соответственно. Таким образом, вероятность развития ХП на фоне ВАД в 1,5 раза выше, чем становление ВАД на фоне ХП.

**Ответственный автор** — Спирин Петр Владимирович
Адрес: 410017, г. Саратов, 4-й Беговой проезд, 18/22, кв. 30.
Тел.: +79030200583.
E-mail: parallelniy_75@mail.ru.

Проведен сравнительный анализ временных интервалов между появлением симптомов ХП на фоне ВАД и ВАД на фоне ХП (табл. 3). Наиболее часто наличие симптомов ВАД регистрировалось за 1–2 года до развития ХП. Так, по результатам анкетирования за один год до развития ХП симптомы ВАД отмечали 46,5% мужчин, за два года 37,2%, в то время как за три года 11,6% и за четыре года 4,7%.

При формировании ВАД на фоне уже существующего ХП наблюдалась обратная тенденция. Наибольшая частота встречаемости признаков ХП регистрировалась за четыре-пять лет до развития ВАД. Суммируя полученные данные, можно сделать заключение, что риск развития ХП на фоне ВАД в течение ближайших двух лет практически в 4 раза выше, чем развитие ВАД при наличии признаков ХП.

Анализ концентрации эстрогенов в крови у лиц с сочетанным течением ХП и ВАД с учетом последовательности их формирования показал, что концентрация $E_2$ в анализируемых группах не выходила за

*Таблица 1*

**Комбинация шкалы NIH-CPSI и опросника AMS для оценки последовательности развития ВАД и ХП при сочетанном течении**

| Симптомы | Возраст |
|---|---|
| В каком возрасте Вы начали испытывать боль или дискомфорт в следующих областях (над лобком, в паху, половом члене, мошонке, яичках, мочеиспускательном канале, промежности, заднем проходе? | 48 |
| В каком возрасте Вы стали испытывать боль при завершении полового акта, появление болей или дискомфорта после полового сношения в областях, перечисленных в первом вопросе? | 48 |
| В каком возрасте Вы стали отмечать ослабление струи мочи, прерывистое мочеиспускание или неполное опорожнение мочевого пузыря после мочеиспускания? | 49–50 |
| В каком возрасте Вы стали мочиться более часто? | 52 |
| В каком возрасте Вы стали часто вставать ночью, чтобы помочиться? | 51–52 |
| В каком возрасте у Вас стало наблюдаться длительное вытекание мочи по каплям после мочеиспускания? | 53 |
| В каком возрасте Вы почувствовали резкое ухудшение самочувствия и общего настроения? | 48–49 |
| В каком возрасте Вы стали отмечать боли в сочленениях и мышечные боли? | 50 |
| В каком возрасте Вы стали отмечать повышенную сонливость? | 48–50 |
| В каком возрасте Вы стали отмечать резкое снижение мышечной силы? | 50–51 |
| В каком возрасте Вы стали отмечать уменьшение роста бороды? | - |
| В каком возрасте Вы стали отмечать снижение либидо? | 48–49 |
| В каком возрасте Вы стали отмечать нарушение эрекции? | 45 |
| В каком возрасте Вы стали испытывать болезненный оргазм? | - |
| В каком возрасте Вы стали отмечать преждевременную эякуляцию? | 50 |

*Таблица 2*

**Последовательность в развитии ХП и ВАД при их сочетанном течении**

| Группы обследованных | Количество пациентов | |
|---|---|---|
| | абс. | % |
| Появление симптомов ВАД предшествовало симптомам ХП (не менее 1 года) | 24 | 42,1 |
| Появление симптомов ХП предшествовало симптомам ВАД | 16 | 28,1* |
| Появление симптомов ХП и ВАД происходило одновременно (различие <1 года) | 17 | 29,8* |

Примечание: * — уровень статистической значимости различий между группами (P<0,05).

*Таблица 3*

**Анализ временных интервалов между появлением клинических симптомов ХП на фоне ВАД и признаков ВАД при наличии ХП, %**

| Группы обследованных | Частота встречаемости в предшествующие годы (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет |
| Появление симптомов ВАД предшествовало появлению признаков ХП (n=24) | 46,5 | 37,2 | 11,6* | 4,7* | - |
| Появление симптомов ХП предшествовало появлению признаков ВАД (n=16) | 3,5 | 7,0* | 14,2* | 46,4* | 28,5* |

Примечание: * — уровень статистической значимости различий с первой группой (P<0,05).

существующие референтные пределы (10–50 пг/мл). Однако в тех случаях, когда ХП развивался на фоне ВАД или признаки заболеваний регистрировались одновременно, средние значения $E_2$ приближались к верхней референтной границе и составляли 42,7±3,1 пг/мл и 40,4±2,8 пг/мл соответственно. Если же развитие ХП предшествовало ВАД, уровень тестостерона составлял 16,2±3,1 пг/мг, т.е. находился практически на нижней границе нормы.

Были изучены особенности течения ХП при его сочетании с ВАД. В качестве группы контроля использовались результаты обследования 56 больных ХП без признаков ВАД с сопоставимой длительностью заболевания.

В целом при оценке выраженности симптомов ХП по Международной шкале NIH-CPSI оказалось, что при сочетании ХП с ВАД клинические проявления заболевания были выражены более существенно, чем при изолированном течении ХП (табл. 4).

*Таблица 4*

**Тяжесть клинических проявлений хронического простатита по шкале NIH-CPSI в модернизации О.Б. Лорана и А.С. Сегала при изолированном течении ХП и его сочетании с ВАД**

| Шкалы NIH-CPSI | Значение показателей в анализируемых группах, ед. | |
|---|---|---|
| | ХП | ХП + ВАД |
| Общий показатель | 29,3±2,1 | 38,3±2,6* |
| Дизурия | 10,4±1,8 | 14,1±1,6* |
| Боль | 12,3±1,6 | 13,1±0,8 |
| Качество жизни | 8,6±0,8 | 12,3±0,7* |

Примечание: * — уровень статистической значимости различий между группами (P<0,05).

Представленные в табл. 4 данные свидетельствуют о более тяжелом течении ХП в тех случаях, когда он сочетается с ВАД. Общие значения шкалы NIH-CPSI в группе контроля составили 29,3±2,1 ед., в основной группе 38,3±1,6 (P<0,05). Выраженность дизурии в группе контроля составила 10,4±0,8 ед., в основной 14,1±0,6 (P<0,05). Тяжесть болевых ощущений в основной и контрольной группах была статистически сопоставимой: 12,3±1,6 и 13,1±0,8 ед. (P>0,05). В то же время качество жизни при сочетании ХП с ВАД было достоверно ниже, чем при изолированном течении ХП.

**Обсуждение.** Анализируя полученные данные, можно предположить следующие причины быстрого развития ХП на фоне ВАД. Как известно, простата — гормонально зависимый орган. При этом как андрогены, так и эстрогены обладают способностью стимулировать пролиферативные процессы в предстательной железе, однако действуют они при этом на различные структуры. Для андрогенов основной мишенью является эпителий, а для эстрогенов — соединительная и мышечная строма простаты. Повышенный уровень эстрогенов способствует задержке натрия и воды в организме вплоть до развития отеков. Длительное повышение эстрогенов способствует тромбообразованию в венозной сети, инициирует процессы пролиферации эндотелия. Перечисленные эффекты эстрогенов в значительной мере укладываются в патогенетическую картину ХП. Согласно существующей концепции важнейшим пусковым механизмом ХП является повреждение ткани ПЖ вследствие нарушения гемодинамики, а венозный застой в предстательной железе вызывает повреждение ее ткани. Первый период болезни ХП характеризуется выраженными воспалительными явлениями в ткани ПЖ, второй пролиферативным процессом, а третий склерозом предстательной железы. Таким образом, увеличение уровня эстрогенов может участвовать в развитии ХП на всех его стадиях. На первой стадии — в формировании отечных явлений, тромбообразовании в венозной сети, на второй и третьей стадиях — в пролиферации стромы и развитии фиброза. Проведенные исследования в полной мере подтвердили данное положение. В целом в данном случае можно говорить о так называемом эффекте взаимоотягощения, когда наличие одного патологического процесса многократно усиливает тяжесть течения другого. Таким образом, сочетанное течение ХП и ВАД следует рассматривать как новое патологическое состояние, имеющее особенности своего развития, течения и выбора тактики лечения.

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что риск развития ХП на фоне ВАД практически в 1,5 раза выше, чем ВАД на фоне ХП. ХП при наличии клинических признаков ВАД выявляется в среднем через 1–2 года, ВАД на фоне ХП — через 4–5 лет. При сопоставимой длительности заболевания тяжесть клинических проявлений ХП в сочетании с ВАД выше, чем при изолированном течении ХП.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках диссертационного исследования.

Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

## Библиографический список

1. Моргунов Л.Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2008. 28 с.

2. Оболдин И.М. Клиническая значимость низкого уровня тестостерона у мужчин среднего возраста, страдающих артериальной гипертонией: дис. … канд. мед. наук. М., 2008. 107 с.

3. Аринина Е.Н., Колосова Е.С., Кондрашкина О.В. Тестостерон и неэндокринная патология // Терапевт. 2006. № 6. С. 69–74.

4. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология / А.Л. Верткин, Л.Ю. Моргунов, А.В. Наумов [и др.] // Фарматека. 2008. № 9. С. 27–33.

5. Миллер А.М. Влияние возраста, соматической патологии и фармакотерапии на андрогенный статус мужчин: дис. … канд. мед. наук. М., 2005. 93 с.

6. Шилов Е.М., Леванковская Е.М., Новикова М.С. Новые подходы к лечению больных с хронической болезнью почек и метаболическим синдромом // Клиническая нефрология. 2012. № 2. С. 72.

7. Jarvis S., Gunn I., Khan A., McCallion J. Biochemical endocrinology of the hypogonadal male // Ann. Clin. Biochem. 2011. Vol. 48, pt. 2. P.191–192.

8. Ишемницкая Л.П. Роль гормональных изменений в патогенезе половых расстройств и бесплодия при хроническом неспецифическом простатите: автореф. дис…. д-ра мед. наук. Киев, 1983. 43 с.

9. Камалов А.А., Дорофеев С. Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита // РМЖ. 2003. № 11. С. 4.

10. Correlation between Serum Total Testosterone and the AMS and IIEF Questionnaires in Patients with Erectile Dysfunction with Testosterone Deficiency Syndrom / J.I. Kang, B.K. Ham, M.M. Oh [et al.] // Korean J. Urol. 2011. Vol. 52, № 6. P. 416–420.

## Translit

1. Morgunov L. Ju. Deficit androgenov i associirovannaja s nim patologija: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M., 2008. 28 s.

2. Oboldin I. M. Klinicheskaja znachimost» nizkogo urovnja testosterona u muzhchin srednego vozrasta, stradajushhih arterial»noj gipertoniej: dis. … kand. med. nauk. M., 2008. 107 s.

3. Arinina E. N., Kolosova E. S., Kondrashkina O. V. Testosteron i nejendokrinnaja patologija // Terapevt. 2006. № 6. S. 69–74.

4. Deficit androgenov i associirovannaja s nim obshhesomaticheskaja patologija / A. L. Vertkin, L. Ju. Morgunov, A. V. Naumov [i dr.] // Farmateka. 2008. № 9. S. 27–33.

5. Miller A. M. Vlijanie vozrasta, somaticheskoj patologii i farmakoterapii na androgennyj status muzhchin: dis. … kand. med. nauk. M., 2005. 93 s.

6. Shilov E. M., Levankovskaja E. M., Novikova M. S. Novye podhody k lecheniju bol»nyh s hronicheskoj bolezn»ju pochek i metabolicheskim sindromom // Klinicheskaja nefrologija. 2012. № 2. S. 72.

7. Jarvis S., Gunn I., Khan A., McCallion J. Biochemical endocrinology of the hypogonadal male // Ann. Clin. Biochem. 2011. Vol. 48, pt. 2. P.191–192.

8. Ishemnickaja L. P. Rol» gormonal»nyh izmenenij v patogeneze polovyh rasstrojstv i besplodija pri hronicheskom nespecificheskom prostatite: avtoref. dis…. d-ra med. nauk. Kiev, 1983. 43 s.

9. Kamalov A. A., Dorofeev S. D. Sovremennye vzgljady na problemu hronicheskogo prostatita // RMZh. 2003. № 11. S. 4.

10. Correlation between Serum Total Testosterone and the AMS and IIEF Questionnaires in Patients with Erectile Dysfunction with Testosterone Deficiency Syndrom / J. I. Kang, B. K. Ham, M. M. Oh [et al.] // Korean J. Urol. 2011. Vol. 52, № 6. P. 416–420.

УДК 316.37 Оригинальная статья

# ЛИЧНОСТНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СТРАТЕГИЙ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТРУДНЫХ СИТУАЦИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

***Ю.Я. Веретельникова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра иностранных языков, старший преподаватель, кандидат психологических наук;* ***Е.В. Чернышкова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой иностранных языков, доцент, кандидат социологических наук;* ***А.Е. Беляков*** *— ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, кафедра консультативной психологии, аспирант.*

# MEDICAL STUDENTS' PERSONAL DETERMINANTS OF OVERCOMING STRATEGIES IN DIFFICULT SITUATIONS

***Yu.Ya. Veretelnikova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Foreign Languages, Senior Lecturer, Candidate of Psychological Science;* ***E.V. Chernyshkova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Foreign Languages, Assistant Professor, Candidate of Sociological Science;* ***A.Ye. Belyakov*** *— Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Department of Consulting Psychology, Post-graduate.*

Дата поступления — 03.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Веретельникова Ю.Я., Чернышкова Е.В., Беляков А.Е.*** **Личностные детерминанты стратегий преодоления трудных ситуаций у студентов медицинского вуза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 132–136.**

*Цель*: изучение обусловленности стратегий преодоления сложных ситуаций социального взаимодействия личностными репрезентациями отношения к другим людям у студентов медицинского вуза. *Материал и методы.* В сравнительном диагностическом исследовании участвовало 134 студента 1 курса Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. *Результаты.* Сравнение средних значений показателей выраженности различных стратегий совладающего поведения позволило выявить статистически значимые зависимости модусов совладающего поведения в сложных ситуациях социального взаимодействия от типологии личностных репрезентаций отношения к другим людям, а также гендерные особенности формирования эффективных стратегий совладающего поведения у студентов медицинского вуза. *Заключение*. Существует взаимосвязь между модусами совладающего поведения в сложных, проблемных ситуациях социального взаимодействия и типологией личностных репрезентаций отношения к другим людям у студентов медицинского вуза.

**Ключевые слова:** личностные ресурсы, социальное взаимодействие, стратегии преодоления, отношение к другим.

***Veretelnikova Yu.Ya., Chernyshkova E.V., Belyakov A.Ye.*** **Medical Students' Personal Determinants of Overcoming Strategies in Difficult Situations // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 132–136.**

*Goal* of the research was to study conditionality of overcoming strategies in difficult situations of social interaction by personal representations of attitude to others among medical students. *Material and methods.* 134 first-year students of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky took part in the comparative diagnostic study. *Results.* Comparison of average indices of various strategies evidence in coping behaviour allowed revealing statistically significant dependence of coping behaviour modi in difficult situations of social interaction upon types of personal representations of attitude toward others and gender features of forming effective strategies of coping behaviour among medical students. *Conclusion.* Correlation between coping behaviour modi in difficult situations of social interaction and typology of personal representations of attitudes toward others among medical students was marked.

**Key words:** personal resources, social interaction, overcoming strategies, attitude toward others.

**Введение.** В психолого-педагогических исследованиях процесса профессионализации личности в образовательной среде, формирования профессиональных компетенций большое внимание уделяется способности человека к преодолению сложных ситуаций, что связано с активными изменениями социального функционирования нашего общества, требующими от человека мобилизации всех личностных ресурсов. Эта способность реализуется в поведении человека посредством копинг-стратегий, представляющих собой актуальные ответы личности на трудную, проблемную ситуацию социального, в том числе профессионального взаимодействия, включающие в себя способы управления ситуацией на основе личностных и средовых копинг-ресурсов [1].

В профессиональной деятельности врача сложные ситуации выбора и принятия решений, связанных с высокой ответственностью, возникают практически ежедневно. Поэтому способность к продуктивному, конструктивному преодолению трудных ситуаций врачебной деятельности является важной профессиональной компетенцией, что обусловливает необходимость создания специальных психолого-педагогических условий формирования личностных копинг-ресурсов у студентов медицинского вуза.

В последнее время копинг-ресурсы личности в различных ситуациях преодоления трудностей и связанного с ними стресса рассматриваются в контек-

**Ответственный автор** — Чернышкова Елена Вячеславовна
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел: (8452) 22-77-23.
E-mail: chervy@mail.ru

сте эмоциональной регуляции поведения, поскольку считается, что пусковым механизмом активных действий всегда служит эмоциональное возбуждение, вызванное стрессором [2]. Непосредственная связь эмоциональной составляющей поведения с репрезентативными процессами личности, реализуемыми в ситуациях социального взаимодействия, актуализирует проблему взаимосвязи личностных репрезентаций отношения к другим с типологией совладающего поведения личности.

Конструирование личностных репрезентаций отношения к другим ближайшего социального окружения в значительной степени обусловлено атрибутивными процессами личности, определяющими эмоциональные и мотивационные составляющие этих отношений [3]. Многочисленные исследования, направленные на изучение связи каузальной атрибуции с поведенческими проявлениями личности [4–7], позволили установить разнообразные личностные, социально-психологические, психолого-педагогические факторы и условия, позитивно или негативно влияющие на атрибуцию ситуации взаимодействия с другим и формирование определенной модальности поведения в личности этих ситуациях. Однако до сих пор малоизученной остается взаимосвязь между типом личностной репрезентации отношения к другим, атрибуцией этих отношений и стратегией совладающего поведения в трудных критических ситуациях социального, в том числе профессионального взаимодействия. Между тем тип личностной атрибуции отношения к другому, в том числе к больному человеку, во многом определяет модальность профессионального поведения врача и качество его профессиональной деятельности в сложных ситуациях болезни.

Изучение проблемы личностных детерминант преодоления трудных ситуаций в профессиональной деятельности врача, на наш взгляд, необходимо начать с выявления способностей студентов медицинского вуза к активному преодолению трудных, проблемных ситуаций, возникающих в образовательной или иной социальной среде, обусловленности этих способностей атрибутивно-репрезентативной системой личности и лишь затем ставить задачи формирования этих способностей в образовательной среде медицинского вуза.

*Цель:* изучение обусловленности стратегий преодоления сложных ситуаций социального взаимодействия личностными репрезентациями отношения к другим у студентов медицинского вуза.

**Материал и методы.** В сравнительном диагностическом исследовании участвовали студенты 1 курса Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (134 чел.).

Процедура исследования включала следующие методики: тест Р. Лазаруса и опросник Т. Лири. Тест Р. Лазаруса предназначен для определения копинг-механизмов преодоления трудностей в различных сферах психической деятельности. Методика адаптирована Т.Л. Крюковой, Е.В. Куфтяк, М.С. Замышляевой в 2004 г. Методика диагностики межличностных отношений Т. Лири позволяет выявить особенности восприятия другого и конструирования студентами личностных репрезентаций. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием критерия $\chi^2$ (хи-квадрат) и корреляционного анализа.

**Результаты.** Распределение доминирующих стратегий совладания с трудными ситуациями социального взаимодействия у студентов вуза отражено в табл. 1. Сравнение средних значений показателей выраженности различных стратегий совладающего поведения позволяет выявить различия в совладающем поведении студентов разного пола. Эти различия проявляются на уровне статистической значимости $p<0,05$ по шкалам «самоконтроль», «поиск социальной поддержки», «направленность на решение проблемы», что позволяет говорить о гендерных особенностях формирования эффективных стратегий совладающего поведения: при большей сфокусированности юношей на анализе трудной ситуации; девушки в большей степени прилагают усилия по регулированию своих чувств и действий, они более направлены на привлечение внешнего ресурса, обеспечивающего поддержку и веру в возможность позитивного исхода в решении проблемы. Эти показатели позволяют сделать вывод о том, что у девушек эффективные стратегии совладания формируются раньше, чем у юношей, что может свидетельствовать об их большей адаптивности в сложных ситуациях социального взаимодействия.

*Таблица 1*

**Средние значения показателей выраженности стратегий совладания у студентов вуза**

| Шкала | Юноши (64 человек) | **Девушки (70 человек)** |
|---|---|---|
| Конфронтационный копинг | 9,1 | 9,15 |
| Дистанцирование | 9,2 | 9,1 |
| Самоконтроль | 10,3 | 11,6 |
| Поиск социальной поддержки | 9,1 | 10,2 |
| Принятие ответственности | 6,2 | 5,5 |
| Бегство-избегание | 10,7 | 10,6 |
| Направленность на решение проблемы | 10,55 | 9,4 |
| Положительная переоценка | 11,0 | 10,9 |

Тем не менее необходимо отметить диагностируемые по результатам выполнения теста практически одинаковые показатели привлечения разных стратегий совладающего поведения и юношами и девушками, самым слабо выраженным показателем среди которых является «принятие ответственности» (табл. 1). Данные особенности совладающего поведения свидетельствуют о несформированности устойчивых паттернов копингов (личностных стилей) у студентов-первокурсников (как юношей, так и девушек), что следует расценивать, на наш взгляд, как незрелость их личностных адаптивных ресурсов.

Методика Т. Лири использовалась нами для выявления преобладающего типа личностных репрезентаций отношения к людям, формирующихся в ситуациях социального взаимодействия и проявляющихся в процедуре оценки собственных свойств (табл. 2).

Анализ результатов применения методики позволяет выявить достоверные на уровне значимости $p<0,05$ различия в показателях типа отношения к другим у юношей и девушек в ситуациях социального взаимодействия. Результаты теста, так же как и в предыдущем исследовании, не выявляют устойчивых паттернов отношения к другим в ситуациях социального взаимодействия, но все же позволяют

*Таблица 2*

**Средние значения показателей доминирующих отношений к другим у студентов вуза**

| Тип отношений | Среднее статистическое значение | |
|---|---|---|
| | Юноши (64 человек) | **Девушки (70 человек)** |
| Авторитарный | 8,8 | 11,1 |
| Эгоистичный | 8,3 | 8,1 |
| Агрессивный | 8,3 | 7,5 |
| Подозрительный | 7,6 | 7,1 |
| Подчиняемый | 6,4 | 5,1 |
| Зависимый | 6,3 | 5,2 |
| Дружелюбный | 7,8 | 8,2 |
| Альтруистический | 7,7 | 9,2 |

**Таблица 3**

**Значимые корреляции факторов методик Р. Лазаруса и Т. Лири (девушки)**

| Фактор | Конфронтация | Дистанцирование | Самоконтроль | Поиск социальной поддержки | Принятие ответственности | Избегание | Направленность на решение проблемы | Положительная переоценка |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Авторитарный | | | 0,576 | | 0,489 | | 0,504 | |
| Эгоистичный | | 0,392 | | –0,403 | | | | |
| Агрессивный | 0,406 | | 0,420 | –0,494 | | | | |
| Подозрительный | | | | –0,431 | | | | 0,367 |
| Подчиняемый | | 0,461 | | | | 0,562 | | |
| Зависимый | | | | 0,418 | | 0,498 | | |
| Дружелюбный | | | 0,417 | 0,586 | | | | 0,389 |
| Альтруистический | | | | 0,448 | | | | 0,406 |

утверждать, что наименее выраженными как у девушек, так и у юношей являются подчиняемый и зависимый тип репрезентации отношения к другим. Тем не менее юноши проявляют большую зависимость от других и подчиняемость, чем девушки, но и большую агрессивность. Девушки проявляют большую авторитарность по сравнению с юношами, но и больший альтруизм.

Одна из задач исследования — установление взаимосвязи между типом личностной репрезентации отношения к другим людям и копинг-поведением студентов в сложных проблемных ситуациях, поэтому проводился корреляционный анализ показателей факторов, диагностируемых с помощью методик Р. Лазаруса и Т. Лири, учитывались при этом и возможные гендерные различия. Коэффициенты корреляции факторов, имеющие достоверные значения ($p<0,05$), отражены в табл. 3.

Анализ приведенных в табл. 3 показателей факторов в выборке студенток проводился в первую очередь в отношении продуктивных копингов, обусловливающих функционирование психологических механизмов совладания с трудной ситуацией и разрешение проблемы. Необходимо отметить, что стремление к разрешению проблемы и принятию ответственности свойственно лишь студенткам с авторитарным типом личностной репрезентации отношения к другим людям. Авторитарные студентки проявляют склонность к саморегуляции и самоконтролю. Тенденции к саморегуляции в модусах совладающего поведения диагностируются и у студенток с агрессивным и дружелюбным типами отношения, но первые при этом проявляют склонность к конфронтации или переоценке ситуации, придании ей положительного значения, тогда как вторые (дружелюбные) акцентируют внимание на поиске эмоциональной или действенной поддержки от ближайшего социального окружения и в качестве второго варианта, или следствия динамики первого, проявляют модусы психологического совладания, связанные с положительной переоценкой ситуации.

Девушкам с эгоистическими тенденциями в репрезентации отношения к другим более свойственны когнитивные усилия, направленные на уменьшение значимости критической ситуации, дистанцирование от проблемы как ведущей стратегии психологического совладания с ситуацией. Эгоистический, агрессивный и подозрительный типы репрезентации отношения девушек к окружающим отрицательно коррелируют с поиском социальной поддержки в стратегии совладающего поведения, тогда как зависимый тип репрезентации отношения к другим, напротив, проявляет положительные корреляции с модусом поведения, основанным на поиске любого рода поддержки других. Подозрительность в репрезентации отношения к другим положительно коррелирует у девушек с положительной переоценкой ситуации с фокусированием на росте собственной личности.

**Таблица 4**

**Значимые корреляции факторов методик Р. Лазаруса и Т. Лири (юноши)**

| Фактор | Конфронтация | Дистанцирование | Самоконтроль | Поиск социальной поддержки | Принятие ответственности | Избегание | Направленность на решение проблемы | Положительная переоценка |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Авторитарный | 0,814 | 0,770 | 0,769 | | 0,836 | | 0,685 | 0,737 |
| Эгоистичный | | 0,783 | | | 0,813 | 0,812 | | 0,741 |
| Агрессивный | 0,725 | | 0,781 | | 0,793 | | 0,693 | |
| Подозрительный | | 0,716 | | | | 0,786 | | 0,837 |
| Подчиняемый | | | | 0,905 | | 0,802 | | 0,806 |
| Зависимый | | | | 0,846 | | 0,755 | | |
| Дружелюбный | | | | 0,798 | | 0,768 | 0,812 | 0,760 |
| Альтруистический | | | | 0,699 | | | | 0,738 |

В табл. 4 приведены показатели факторов, диагностируемых с помощью методик Р. Лазаруса и Т. Лири, у студентов-юношей, имеющие значимые ($p<0,01$) корреляционные связи.

Анализ приведенных в табл. 4 корреляционных связей в группе студентов-юношей выявляет взаимосвязи между типами личностной репрезентации отношения к другим и копинг-поведением, которые позволяют говорить о том, что более других нацелены на решение проблемы юноши с авторитарным, агрессивным и дружелюбным типами репрезентации отношения. При этом юноши с авторитарным и агрессивным типами личностной репрезентации склонны принимать ответственность на себя, проявлять определенную степень враждебности и готовности к риску. Студенты с дружелюбным типом репрезентации отношения к другим при решении сложных проблем в большей степени рассчитывают на информационную, практическую и эмоциональную поддержку со стороны социального окружения, но при недостаточности ресурсов проявляют стремление к тому, чтобы избежать трудности или переоценить ситуацию, найти в ней положительные для себя стороны. На социальную поддержку в сложных, критических ситуациях жизнедеятельности ориентируются также студенты с зависимым, подчиняемым, альтруистическим типами личностной репрезентации отношения к другим людям. Модусы копинг-поведения, связанные с избеганием, уходом от решения трудной ситуации, чаще используют студенты с подозрительным, подчиняемым, зависимым и дружелюбным типами репрезентации отношения к другим людям. Студенты с эгоистическими тенденциями в личностных репрезентациях отношения к другим людям, проявляя стремление к принятию ответственности в решении проблемы, по всей видимости, не обладают необходимым личностным ресурсом и выбирают непродуктивные модусы совладающего поведения, связанные с дистанцированием, избеганием, положительной переоценкой событий.

**Обсуждение.** Исследование взаимосвязи типа личностной репрезентации отношения к другим ближайшего социального окружения и копинг-поведения у студентов медицинского вуза позволяет сделать следующие выводы.

1. В сложных ситуациях социального взаимодействия 18-летние студенты медицинского вуза чаще используют модусы совладающего поведения, обусловленные механизмами психологической защиты, не обеспечивающие решение проблемы, а ведущие лишь к снижению ее психотравмирующего воздействия. Это модусы поведения, связанные с переоценкой ситуации, нахождением атрибуций, снижающих ее значимость, уходом от необходимости решения проблемы.

2. Потенциал личностных ресурсов, обеспечивающих возможность студентов в продуктивном совладании с трудной ситуацией в ее конструктивном разрешении, помимо других интрапсихических детерминант социального взаимодействия, включает в себя и типы личностных репрезентаций доминирующих отношений к другим.

3. Наиболее продуктивные модусы совладающего поведения свойственны студентам с авторитарным, агрессивным и дружелюбным типом личностных репрезентаций отношения к другим людям. Продуктивность поведения в сложных ситуациях социального взаимодействия обеспечивается у этих категорий студентов стремлением к решению проблемы, принятию ответственности на себя, наличием тенденций, связанных с самоконтролем и саморегуляцией поведения. Но, в отличие от студентов с авторитарным и агрессивным типами личностных репрезентаций отношения к другим, студенты с дружелюбным типом личностных репрезентаций отношения проявляют ориентированность в решении проблемы на поддержку ближайшего социального окружения.

4. Студентам с подчиняемым, зависимым и альтруистическим типами репрезентаций отношения к другим людям свойственна ориентированность на информационную, действенную и эмоциональную поддержку ближайшего окружения в решении проблемных ситуаций.

5. Авторитарный и агрессивный тип личностных репрезентаций отношения к другим людям определяет выбор конфронтационных модусов совладающего поведения, но в содержательном плане это различные виды конфронтационного поведения, поскольку у авторитарных студентов конфронтация при недостаточности ресурса сопровождается когнитивными усилиями, обеспечивающими дистанцирование от ситуации, или ее положительную переоценку, тогда как студенты с агрессивным типом личностной репрезентации отношения менее склонны к такого рода психологическим защитам и «застревают» на конфронтации.

6. Различия во взаимосвязи копинг-поведения и типов отношения к другим у студентов и студенток 1

курса медицинского вуза заключаются в следующих ее особенностях: авторитарные девушки в отличие от авторитарных юношей не склонны к конфронтации; эгоистичные, агрессивные и подозрительные типы личностных репрезентаций отношения к другим у девушек коррелируют с модусами поведения в сложной ситуации, содержащими тенденции к обособлению, отказу от участия других в решении собственных проблемных ситуаций; девушкам с дружелюбным типом личностных репрезентаций отношения в отличие от юношей с тем же типом личностных репрезентаций отношения к другим в сложных, проблемных ситуациях менее сфокусированы на проблеме, не склонны к проявлению усилий, направленных на изменение ситуации, и принятию ответственности за разрешение проблемы.

**Заключение.** Изучение обусловленности стратегий преодоления сложных ситуаций социального взаимодействия у студентов медицинского вуза личностными репрезентациями отношения к другим позволило выявить статистически значимые зависимости модусов совладающего поведения в сложных, проблемных ситуациях социального взаимодействия от типологии личностных репрезентаций отношения к другим людям, описать их констелляции и гендерную специфичность стилевых проявлений совладающего поведения. Полученные данные позволят в дальнейшем определить направления и средства психолого-педагогического обеспечения формирования способностей студентов медицинского вуза к продуктивному преодолению трудных ситуаций профессиональной деятельности с учетом индивидуальных различий в типологии доминирующих отношений к другим.

**Конфликт интересов.** Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

### Библиографический список

1. Сирота Н. А. Копинг-поведение в подростковом возрасте. СПб., 1994. 283 с.
2. Losoya S., Eisenberg N., Fabes R.A. Developmental issues in the study of coping // International Journal of Behavioral Development. 1998. № 22 (2). P. 231–237.
3. Битюцкая Е. В. Ситуационные факторы совладающего поведения // Ломоносов: вестн. молодых ученых. М.: МАКС Пресс, 2007. Вып. III. С. 259–265.
4. Гордеева Т. О. Мотивация достижения: теории, исследования, проблемы // Современная психология мотивации / под ред. Д. А. Леонтьева. М.: Смысл, 2002. С. 47–102.
5. Dweck C. S., Leggett E. L. A social-cognitive approach to motivation and personality // Psychological Review. 1988. № 95 (2). P. 256–273.
6. Peterson C. A Primer in Positive Psychology. Oxford: Oxford University Press, 2006.
7. Seligman M. E. P. Learned Optimism. Second edition. New York: Pocket Books, 1998.

### Translit

1. Sirota N.A. Koping-povedenie v podrostkovom vozraste. SPb., 1994. 283 s.
2. Losoya S., Eisenberg N., Fabes R.A. Developmental issues in the study of coping // International Journal of Behavioral Development. 1998. № 22 (2). P. 231–237.
3. Bitjuckaja E.V. Situacionnye faktory sovladajushhego povedenija // Lomonosov: vestn. molodyh uchenyh. M.: MAKS Press, 2007. Vyp. III. S. 259–265.
4. Gordeeva T. O. Motivacija dostizhenija: teorii, issledovanija, problemy // Sovremennaja psihologija motivacii / pod red. D.A. Leont»eva. M.: Smysl, 2002. S. 47–102.
5. Dweck C. S., Leggett E. L. A social-cognitive approach to motivation and personality // Psychological Review. 1988. № 95 (2). P. 256–273.
6. Peterson C. A Primer in Positive Psychology. Oxford: Oxford University Press, 2006.
7. Seligman M. E. P. Learned Optimism. Second edition. New York: Pocket Books, 1998.

УДК 613.97 Оригинальная статья

# ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ УЧАСТНИКОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

***А. В. Гурьев*** *— ГБОУ ВПО Академия социального управления Московской области, кафедра комплексной безопасности, старший преподаватель;* ***Н. П. Соболева*** *— ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения научных основ организации муниципального здравоохранения, кандидат медицинских наук;* ***С. Н. Алексеенко*** *— ректор ГБОУ ВПО Кубанский ГМУ Минздрава России, доцент, кандидат медицинских наук.*

# INFLUENCE OF INDEPENDENT RISK FACTORS ON HEALTH STATUS OF PERSONS INVOLVED IN THE PROCESS OF EDUCATION

***A. V. Guriev*** *— Moscow Academy of Social Management, Department of Complex Safety, Senior Lecturer;* ***N. P. Soboleva*** *— Research Institute of Health Care Organization and Informatization, Department of Scientific Basis of Municipal Public Health Care, Chief Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***S. N. Alekseenko*** *— Rector of Kuban State Medical University, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 17.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Гурьев А. В., Соболева Н. П., Алексеенко С. Н.*** **Влияние отдельных факторов риска на состояние здоровья участников образовательного процесса // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 136–140.**

*Цель:* исследование возможностей повышения эффективности работы по формированию основ здорового образа жизни у субъектов образовательного процесса. *Материал:* анкеты для респондентов в количестве 498 штук. *Методы:* наблюдение, анкетирование и свободное интервьюирование, а также методы статистической обработки результатов исследования. *Результаты.* Выявлены характерные особенности проведения досуга и неудовлетворительное качество взаимодействия между взрослыми субъектами образовательного процесса и структурами системы муниципального здравоохранения; представлена характеристика внеучебных факторов риска. *Заключение.* Предложены основные направления работы по формированию основ ЗОЖ у учителей и родителей учащихся.

**Ключевые слова**: школьные факторы риска, участники образовательного процесса, здоровый образ жизни, внеучебные факторы риска.

***Guriev A. V., Soboleva N. P., Alekseenko S. N.* Influence of independent risk factors on health status of persons involved in the process of education // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 136–140.**

*The research goal is* to increase efficiency of health education for subjects involved in the process of education. *Materials:* 498 questionnaires have been worked out for respondents. *Methods:* They have included supervision, questioning, free interviewing and methods for statistical processing of results of research. *Results:* The following factors have been revealed: peculiarity of leisure-time; bad quality of interaction between subjects of educational system and health care system. The characteristic of extra-curriculum risk factors has been done. *Conclusion:* It is stressed that the survey has determined the basic directions of training for teachers and adults to form healthy way of life.

**Key words**: school factors, subjects of educational system, healthy way of life, extra-curriculum risk factors.

**Введение.** За последние двадцать лет отмечается тенденция роста общей заболеваемости населения РФ. По данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования, из 13 млн всех обследованных к первой группе здоровья относятся примерно 20% граждан трудоспособного возраста [1]. По свидетельству экспертов, «с начала 90-х годов, особенно после 1992 г., здоровье населения России стало резко ухудшаться. К 1994 г. увеличивалась заболеваемость сразу многими болезнями: крови и кроветворных органов на 86%, мочеполовой системы на 37%, органов кровообращения, пищеварения, нервной системы на 15–20%» [2].

В современных условиях человеку трудно соблюдать принципы здорового образа жизни (ЗОЖ), к которым традиционно относят рациональную организацию трудовой деятельности, оптимизацию межличностного общения и поддержание устойчивой работоспособности, занятия физкультурой и спортом, физиологически обоснованный двигательный режим, правильное питание, отказ от вредных привычек.

*Цель:* исследовать пути повышения эффективности работы по формированию основ ЗОЖ среди участников образовательного процесса (учителей и родителей учащихся). *Задачи исследования:*

— анализ образа жизни взрослых участников образовательного процесса;

— оценка качества взаимодействия по вопросам здоровьесберегающей деятельности между взрослыми участниками образовательного процесса и специалистами медицинского профиля, в том числе школьного медперсонала;

— характеристика внеучебных факторов риска, влияющих на состояние здоровья взрослых участников образовательного процесса.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 498 человек: 121 учитель и 377 родителей учащихся.

На основании анализа результатов анкетирования делались выводы о характерных особенностях ЗОЖ этих участников образовательного процесса с учетом таких критериев оценки, как профилактика гипокинезии, отказ от вредных привычек, занятие физкультурой и спортом, обеспечение условий полноценного ночного отдыха.

Анкетирование использовалось и в ходе определения рейтинга внеучебных факторов риска. При необходимости конкретизации полученного ответа с участниками образовательного процесса проводилось интервьюирование.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и программы Statistica 7.0 для Windows XP (версия 2002 г.).

**Результаты.** По оценке 64,1% учителей, состояние их здоровья в целом можно охарактеризовать как удовлетворительное (у родителей учащихся аналогичный показатель составляет 36,7%; p<0,05). Оценивают свое здоровье как хорошее 42,3% родителей учащихся и 15,5% учителей (p<0,05) (рис. 1).

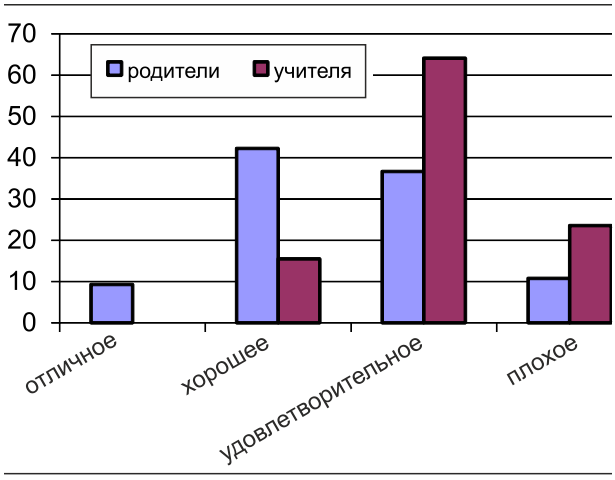



Рис. 1. Субъективная оценка своего здоровья участниками образовательного процесса

В структуре досуга 45,5% родителей отдают предпочтение просмотру телевизионных передач; 46,5% проводят отдых на открытом воздухе; среди учителей аналогичные показатели: 55 и 73,9% соотв. (рис. 2, 3).

Отдельными видами спорта — велосипедным спортом и легкой атлетикой (бегом) среди учителей занимаются 1,1% респондентов.

Рейтинг внеучебных факторов риска, представляющих потенциальную опасность для состояния здоровья с точки зрения участников образовательного процесса, представлен на рис. 4.

Работа с персональным компьютером у 76,3% родителей учащихся происходит ежедневно; у 16,6% продолжительность этого вида досуга составляет более 3 ч/сут. Среди учителей общеобразовательных учреждений 49,9% используют персональный компьютер от 2 до 3 часов в будние дни; в выходные дни их число увеличивается до 52,9%, а число респондентов, занимающихся за персональным компьютером более 3 часов, увеличивается с 13 до 29,7%.

Для 65,6% родителей учащихся основной школы продолжительность просмотра телевизора в будние дни составляет от 1 до 2 часов. В выходные дни доля лиц, проводящих перед телевизором от 2 до 3 часов, составляет 43,8% (в будние дни 8,3%); более 3 ч/сут. — от 11,5% (в будние дни) до 17,7% (в субботу-воскресение) соответственно. В будние дни 52,4% учителей посвящают теледосугу от 2 до 3 ч/сут.; в выходные 50,1% — более 3 ч/сут.

У 93,1% родителей мобильный телефон используется до 5 раз в сутки; продолжительность одного

**Ответственный автор** — Гурьев Андрей Вячеславович
129281 г. Москва, Староватутинский проезд, д.8
Тел.: 8 (499) 798-00-78
e-mail: bjd@pacad.ru

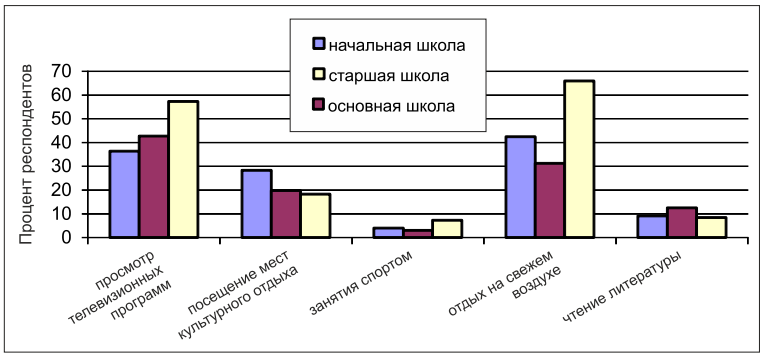



Рис. 2. Структура проведения досуга родителями учащихся

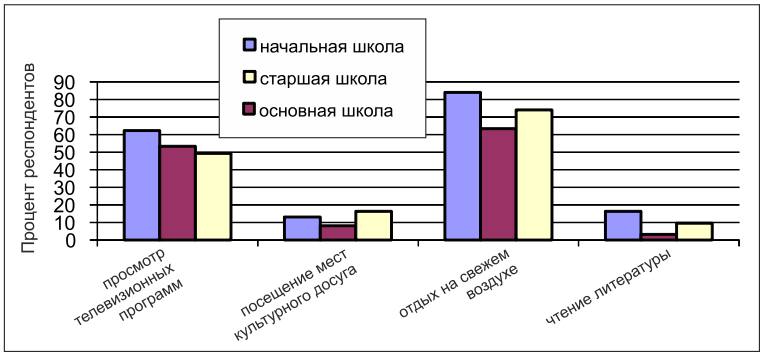



Рис. 3. Структура проведения досуга учителями

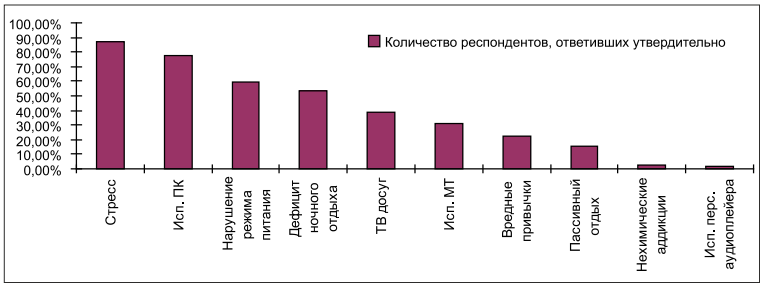



Рис. 4. Рейтинг внеучебных факторов риска взрослых участников образовательного процесса

звонка обычно составляет от 1 до 5 минут. Аналогичный показатель среди учителей составляет 95,7%.

Среди учительского сословия отмечается незначительное распространение вредных привычек: табакокурение не свойственно 76,6% респондентов (у родителей аналогичный показатель составляет 1,8%; $p<0,05$); алкогольные напитки употребляют периодически (время от времени) 68,5% учителей (у родителей аналогичный показатель составляет 97,1%).

Слабая информированность и соответственно необращаемость за помощью к специалистам центра здоровья и кабинета медицинской профилактики отмечается 97,6% учителей и 98,9% родителей учащихся.

В контексте заботы о состоянии здоровья подрастающего поколения школьные врачи находятся на последних местах по рейтингу авторитетности источника информации о состоянии здоровья ребенка (о них заявляют 1,4% респондентов); 59,6% респондентов либо предпочитают обращаться к врачам лечебно-профилактических учреждений, либо действуют путем наблюдения и расспроса самого ребенка (35,5% родителей — в основном тех, чьи дети учатся в начальной школе).

О результатах детской диспансеризации обычно бывают оповещены 26,3% родителей учащихся начальной школы, 38,6% основной школы и 29,5% старшей школы. По отзыву 94,9% респондентов, учителя не информируют их о возможных методах профилактики нарушения детского здоровья и не дают никаких рекомендаций относительно тех или иных аспектов ЗОЖ.

Основным источником информации по вопросам сохранения собственного здоровья для 64,6% родителей учащихся и 73,6% учителей являются средства массовой информации: печать, радио и телевизионные передачи.

**Обсуждение.** В качестве специфики профессиональной деятельности учителей отмечаются факторы: распределение внимания с его длительной фиксацией на нескольких объектах; способность запоминать и воспроизводить большой объем информации; боль-

шие нагрузки на голосовой аппарат; дополнительные нагрузки, связанные с проверкой письменных работ учащихся и подготовкой к урокам [3].

По причине их систематического воздействия, в структуре профессиональной патологии учителей высок удельный вес заболеваний гортани и желудка [4], дисфункций органов кровообращения, выделительной и опорно-двигательной систем, нарушений зрительного анализатора [5]. 86% обследованных по методу Г.Л. Апанасенко (2004) имеют низкий уровень физического здоровья и 12% — ниже среднего.

Из всей совокупности школьных факторов риска [6], действующих негативно на здоровье учителей, можно выделить следующие:

1. Стрессовая тактика педагогических воздействий. В роли источников стресса чаще всего выступают конфликтные взаимоотношения между учащимся и преподавателем, способные привести к развитию неврозоподобных реакций у обоих субъектов образовательного процесса. В результате до 80% учащихся [7] и около 60% учителей постоянно испытывает психологический дискомфорт во время работы; 85% признались, что они находятся в постоянном стрессовом состоянии, а для 85% женщин-педагогов их деятельность является фактором, отрицательно влияющим на семейные отношения [5].

2. Интенсификация учебного процесса, реализуемая либо за счет увеличения количества учебных часов (уроков, внеурочных занятий, факультативов и пр.) при усложнении учебного материала, либо за счет увеличении объема учебного материала при неизменности отводимого на его изучение времени. Фактическая учебная школьная нагрузка (по данным Института возрастной физиологии РАО, Научного центра охраны здоровья детей и подростков РАМН и ряда региональных институтов), особенно в лицеях и гимназиях, в гимназических и классах с углубленным изучением ряда предметов, составляет в основной школе 7,2–8,3 часа в день [8].

Ряд факторов, напрямую не связанных с организацией образовательного процесса, но обладающих потенциальной способностью нанесения вреда здоровью его участников, можно считать внеучебными факторами риска. Разница между учителями и родителями учащихся может быть только в факте воздействия на одну из этих социальных групп (учителей) еще и школьных факторов риска.

Среди внеучебных факторов риска на первом месте находятся последствия психического стресса, что объясняется интенсивностью современного процесса межличностного общения, в том числе с участием детей.

В первую тройку также входят нерегламентируемое общение за персональным компьютером и нарушение правил рационального питания, оба фактора представляются большинству респондентов следствиями плотно организованного рабочего дня. Отдавая отчет в негативных последствиях продолжительного общения с персональным компьютером (ПК; см. рис. 4), взрослые участники образовательного процесса никак не представляют себе всех негативных последствий формирования нехимических аддикций, в том числе Интернет-аддикции и кибернетического гемблинга, напрямую связанных с его использованием.

На четвертом месте находится дискомфорт по причине недостаточной продолжительности и качества ночного отдыха.

Расположение в самом конце рейтинга средств сотовой связи (МТ; см. рис. 4) и персонального аудиоплейера, наличие вредных привычек и доминирование статических форм может быть расценено либо как привычный способ проведения досуга, не наносящий, по мнению респондентов, значительного вреда состоянию здоровья, либо как следствие недостаточной информированности о негативных последствиях такого влияния.

Как следует из рис. 2 и 3, для взрослых участников образовательного процесса в качестве преобладающих выступают одни и те же виды досуга. Разница проявляется в отношении к табакокурению, что обусловливается гендерным фактором, поскольку в исследуемой выборке учителей удельный вес представителей женского пола составлял более 95%.

На основании результатов свободного интервьюирования и личных наблюдений можно сделать вывод, что между взрослыми участниками образовательного процесса отсутствует регулярное общение по таким вопросам, как регламентация и правила общения с основными электробытовыми приборами (телевизор, ПК и МТ); профилактика инфекционных болезней и т.н. «школьных болезней, к числу которых относятся «заболевания глаза и его придаточного аппарата, костно-мышечной и соединительной ткани, органов пищеварения, пограничные психические нарушения» [9].

Ухудшению здоровья участников образовательного процесса способствует состояние гипокинезии, появляющейся в результате использования электробытовых приборов информационно-коммуникативного назначения (ПК и телевизор).

У учителей и родителей учащихся отсутствует навык систематического наблюдения за состоянием своего здоровья; обращение за медицинской помощью происходит только в самых крайних случаях недомогания.

На наш взгляд, представляется важным указать на отсутствие у исследуемых личностно значимого способа проведения досуга, сопровождающегося снятием напряжения и положительной психоэмоциональной реакцией. Речь идет о понятии «хобби», трактуемом как «увлечение, любимое занятие для себя на досуге» [10]. Наличие хобби, способствуя творческой самореализации индивида, позволяет снять негативные симптомы стрессового воздействия.

**Заключение.** Анализируя образ жизни взрослых участников образовательного процесса, приходим к выводу о доминировании статических форм проведения досуга, низком уровне профилактики и привычке позднего обращения за медицинской помощью.

Для учителей и родителей учащихся характерно недоверие к качеству консультативной и диагностической помощи, оказываемой в центре здоровья и кабинете медицинской профилактики. В ряде случаев выявляется элементарная неосведомленность о наличии этих подразделений в системе муниципального здравоохранения.

Следует отметить принципиальное разнообразие внеучебных факторов риска и сам момент их воздействия, приходящийся на вторую половину дня с ее физиологически обусловленным снижением работоспособности. Насколько это может считаться справедливым для учителей, настолько оно может быть справедливо и для родителей учащихся — представителей самых разнообразных социальных групп. Для них внеучебные факторы риска могут рассматриваться в качестве составляющих образа жизни вообще.

Поскольку из числа внеучебных факторов риска доминирующее значение имеют последствия психического стресса, необходимо обращать внимание на серьезные проблемы в ходе реализации индивидуально-предпочитаемого вида досуговой деятельности, способной оптимизировать психоэмоциональное состояние индивида.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена под эгидой ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. Какая бы то ни было коммерческая заинтересованность отдельных физических или юридических лиц в результатах проведенного исследования отсутствует.

### Библиографический список

1. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России: Что надо делать: научное обоснование Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

2. Гундаров И.А. Демографическая катастрофа в России: причины, механизмы, пути преодоления. М.: Эдиториал УРСС, 2001. 208 с.

3. Социальные и педагогические аспекты сохранения здоровья субъектов образовательного процесса / Э.М. Казин, А.И. Федоров, Т.С. Панина, Н.А. Заруба // Мир образования — образование в мире. 2001. № 1. С. 146–162.

4. Дежникова Н.С. Учитель как человек экологический // Педагогика. № 5. 1994. С. 38–40.

5. Герьянская Н.О. Здоровье учителя / под общ. ред. И.В. Плющ. Новосибирск: Изд-во НИПКиПРО, 2009. 154 с.

6. Безруких М.М. Здоровьесберегающая школа. М.: Моск. псих.-пед. ин-т, 2004. 240 с.

7. Состояние здоровья школьников на пороге третьего тысячелетия / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, А.Г. Ильин // Magister. 1999. № 3. С. 56–64.

8. Смирнов Н.К. Здоровьесберегающие образовательные технологии в современной школе. М.: АПКиПРО, 2002. 121 с.

9. Приказ МЗ РФ № 139 «Об утверждении инструкции по внедрению оздоровительных технологий в деятельность образовательных учреждений» от 4 апр. 2003 г. // Официальные документы в образовании. 2003. № 26. С. 77–79.

10. Ожегов С. И. Словарь русского языка / под ред. Н.Ю. Шведовой. М.: Русский язык, 1983. 816 с.

### Translit

1. Ulumbekova G.Je. Zdravoohranenie Rossii: Chto nado delat»: nauchnoe obosnovanie Strategii razvitija zdravoohranenija RF do 2020 goda. M.: GJeOTAR-Media, 2010.

2. Gundarov I.A. Demograficheskaja katastrofa v Rossii: prichiny, mehanizmy, puti preodolenija. M.: Jeditorial URSS, 2001. 208 s.

3. Social»nye i pedagogicheskie aspekty sohranenija zdorov»ja sub#ektov obrazovatel»nogo processa / Je.M. Kazin, A.I. Fedorov, T.S. Panina, N.A. Zaruba // Mir obrazovanija — obrazovanie v mire. 2001. № 1. S. 146–162.

4. Dezhnikova N.S. Uchitel» kak chelovek jekologicheskij // Pedagogika. № 5. 1994. S. 38–40.

5. Ger»janskaja N.O. Zdorov»e uchitelja / pod obshh. red. I.V. Pljushh. Novosibirsk: Izd-vo NIPKiPRO, 2009. 154 s.

6. Bezrukih M.M. Zdorov»esberegajushhaja shkola. M.: Mosk. psih.-ped. in-t, 2004. 240 s.

7. Sostojanie zdorov»ja shkol»nikov na poroge tret»ego tysjacheletija / V.R. Kuchma, L.M. Suhareva, A.G. Il»in // Magister. 1999. № 3. S. 56–64.

8. Smirnov N.K. Zdorov»esberegajushhie obrazovatel»nye tehnologii v sovremennoj shkole. M.: APKiPRO, 2002. 121 s.

9. Prikaz MZ RF № 139 «Ob utverzhdenii instrukcii po vnedreniju ozdorovitel»nyh tehnologij v dejatel»nost» obrazovatel»nyh uchrezhdenij» ot 4 apr. 2003 g. // Oficial»nye dokumenty v obrazovanii. 2003. № 26. S. 77–79.

10. Ozhegov S. I. Slovar» russkogo jazyka / pod red. N.Ju. Shvedovoj. M.: Russkij jazyk, 1983. 816 s.

УДК 61:378.1»312»

## ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

***А.А. Протопопов —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, проректор по учебной работе, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.П. Аверьянов —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, декан педиатрического факультета, доцент, доктор медицинских наук;* ***Д.Л. Дорогойкин —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, декан лечебного факультета, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Д.Е. Суетенков*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, декан стоматологического и медико-профилактического факультетов, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Н.А. Клоктунова —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, начальник управления обеспечения качества образовательной деятельности.*

## INNOVATIONS IN MEDICAL EDUCATION: RESULTS AND PROSPECTS

***A.A. Protopopov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Pro-rector of Educational Work, Professor, Doctor of Medical Science;****A.P. Averyanov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Dean of Pediatric Faculty, Assistant Professor, Doctor of Medical Science;****D.L. Dorogoykin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Dean of Medical Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***D.Ye. Suyetenkov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Dean of Stomatologic and Medico-Prophylactic Faculties, Head of Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***N.A. Kloktunova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Education Quality.*

Дата поступления — 22.02.2013 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Протопопов А.А., Аверьянов А.П., Дорогойкин Д.Л., Суетенков Д.Е., Клоктунова Н.А.*** **Инновации в медицинском образовании: результаты и перспективы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 140–144.**

Дана оценка внедрения инновационных форм обучения в медицинских вузах. Приведены уровни внедрения и технологии модернизации преподавания медицины. Показан подход к организации работы в крупном государственном университете, имеющем комплекс довузовских, среднеспециальных, додипломных и постдипломных программ обучения.

**Ключевые слова**: модернизация, внедрение инноваций, мотивация, медицинское образование.

**Protopopov A.A., Averyanov A.P., Dorogoykin D.L., Suyetenkov D.Ye., Kloktunova N.A. Innovations in Medical Education: Results and Prospects // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 140–144.**

*The aim of the article* is to assess the situation with the introduction of innovative forms of education into medical higher schools. The levels of introduction and techniques of modernization of medical education have been presented. Having a complex of pre-university, secondary professional, undergraduate and graduate educational programs it has been shown that the State University organization has obtained a definite approach to the work in this sphere.

**Key words:** modernization, innovation, medical education.

Термин «инновации» применительно к высшему образованию стал в последнее время применяться излишне широко. Нередко под ним понимается комплекс мер, которые позволят приблизить качество высшего образования в России к лучшим зарубежным аналогам, при этом всегда следует добавление: «с сохранением лучших отечественных традиций». Такая постановка вопроса подразумевает чрезвычайное значение фактора финансирования высшего медицинского образования, которое в мире является самым дорогим. Минимальная стоимость года обучения в ведущих зарубежных вузах составляет около 30000 долларов США. В России же образование с полной компенсацией затрат, максимальное по себестоимости на стоматологических факультетах, в среднем колеблется от 3000 до 5000 долларов США. Такая разница (в 5–10 раз) определяет и уровень расходов на содержание инфраструктуры, учебные материалы, оборудование.

Учитывая сложившуюся ситуацию, в СГМУ как одном из старейших медицинских вузов России остро ощущается необходимость модернизации, внедрения инноваций. В том, что изменения назрели, никто не сомневается.

Основными проблемами, с которыми сталкиваются российские вузы медицинского профиля, наряду с экономическими, являются: не слишком высокий уровень знаний абитуриентов, снижение их ориентированности и профилированности на конкретные медицинские специальности и необходимость постоянного роста квалификации преподавательского состава.

Таким образом, требуются определенные обязательные составляющие, без которых достичь высокого качества образования трудно:

1. Мотивация и высокая исходная подготовка студентов.
2. Высокий профессионализм, культурный уровень преподавателей в сочетании с желанием самосовершенствоваться и передавать свои знания студентам.
3. Адекватные задачам образования условия обучения: помещения, оборудование, библиотека, электронные образовательные ресурсы; благоприятный микроклимат («дружественная среда»), свобода творческого поиска студентов; оптимальное сочетание учебной, научной и лечебной работы; активная жизнь студентов вне стен вуза.
4. Равнение на лучших, лидеров.
5. Адаптация к реальным условиям, в которых будут работать выпускники с расчетом на обозримую перспективу развития отрасли.

Рациональные инновации являются обязательным условием реализации каждой из перечисленных составляющих качества [1–9]. Рассмотрим роль инноваций в решении затронутых проблем.

*Инновации в системе менеджмента качества*. В 2012 г. ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России стал единственным из медицинских вузов финалистом ежегодного конкурса «Системы качества подготовки выпускников образовательных учреждений профессионального образования» Министерства образования и науки России. Система качества не более чем форма, которую надо наполнить содержанием. Однако достижение высокого результата, несомненно, находится в значительной зависимости от эффективности и четкой регламентации форм, процедур и процессов, проходящих в вузе. Постоянный анализ основных процессов, коррекционные мероприятия по выявленной проблематике, курс на выполнение миссии вуза в той или иной мере необходимы на уровнях структурного подразделения, факультета и администрации.

*Студенты.* В медицинские вузы поступают одни из лучших абитуриентов, с самыми высокими баллами ЕГЭ. В нашем университете самый высокий конкурс среди вузов Саратовской области. Работа приемной комиссии не прекращается в течение всего года. Цель этой работы — формирование потока лучших студентов, способных освоить «непростые», связанные с медициной, специальности. Мы обязаны работать с поступившими к нам выпускниками школ, формировать из них высококвалифицированных врачей, готовых к практической деятельности в отечественном здравоохранении и за рубежом. В то же время мы стараемся сохранить рычаги рационального отбора лучших, готовить абитуриентов к успешной учебе в вузе, обеспечить их профориентацию.

Инновации в процессе подготовки абитуриентов сконцентрированы на двух направлениях: работе лицея и факультета довузовского образования.

*Лицей СГМУ* — уникальное учебное заведение, единственный медицинский лицей, входящий в структуру медицинского вуза, в России. Формы его работы, взаимоотношения со структурными подразделениями вуза направлены на то, чтобы выпускники лицея, став студентами, оказались лидерами: возглавили старостат, влились в студенческую науку, самоуправление, творческую деятельность. С полной ответственностью можно сказать, что работа лицея носит инновационный характер. Используется весь арсенал новаторских методов классной и внеклассной работы. Внеучебная работа, использование близости и возможностей структурных подразделений университета максимально интенсифицируют расширение общенаучного кругозора лицеистов, помогают им определиться в выборе профессии. Эффективность такой работы очень высока, поступление в СГМУ им. В.И. Разумовского ежегодно выбирают своим приоритетом более 95% учеников.

Перспективы лицея: еще большая интеграция в деятельность вуза, организация проекта «Школа молодого медика», совместная работа со студенческими научными кружками кафедр и Обществом молодых ученых и студентов.

*Факультет довузовского образования*. Его цель — как можно шире охватить школы Саратова, области, сопредельных регионов и ближнего зарубежья в поиске заинтересованных в медицине школьников с последующей их подготовкой к поступлению в вуз. Несмотря на введение ЕГЭ, которое привело к тому, что выпускники лицея и лицейских классов лишились каких-либо преимуществ при поступлении, ФДО сохранил свой контингент (около 400 обучающихся), а в последнее время активизировал свою работу по России и даже в сопредельных странах СНГ. За последний год внедрена такая инновационная форма подготовки, как дистанционное образование. Важным направлением развития факультета является поиск оптимального сочетания традиционных и дистанционных форм обучения.

*Мотивация студентов к обучению*. Используются формы материальной и моральной мотивации.

Ответственный автор — Суетенков Дмитрий Евгеньевич
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: +7 (8452) 66-97-34
E-mail: suetenkov@gmail.com

Уже несколько лет стипендия назначается дифференцированно. Повышенная стипендия у студентов старших курсов достигла 6 тысяч рублей. Студенты направляются за счет вуза на конкурсы и олимпиады. За последний год командировано более 100 студентов. Выиграны всероссийские олимпиады по хирургии, педиатрии, получены многочисленные призы на форумах с международным участием.

Активно развивается студенческое самоуправление. В различных формах работы Совета молодежного самоуправления задействовано 3500 студентов разных факультетов, курсов, этнических групп, религиозных убеждений. 150 активистов занимаются на постоянной основе организацией волонтерского движения, студенческого обмена, дней национальных культур, кулинарных конкурсов народов мира и другими формами внеаудиторной работы. Важный результат — отсутствие межэтнических и межконфессиональных конфликтов. Силами студенческого самоуправления внедряются инновационные методы расчета рейтинга внеучебной деятельности. Этот проект признан лучшим в России.

Обычным явлением на кафедрах стали такие *прогрессивные формы преподавания*, как использование проблемного обучения, применение в учебном процессе активных и интерактивных форм проведения занятий: компьютерных симуляций, деловых и ролевых игр, круглых столов, дискуссий, брейн-ринга и «мозгового штурма» с целью формирования и развития профессиональных навыков обучающихся. Интеграции теории и практики в образовательном процессе способствуют разработанные ситуационные задачи на основе электронного архива клинических случаев, включающие видеоматериал.

Закуплена электронная библиотека «ГЕОТАР», содержащая более 500 рекомендованных для изучения различных дисциплин медицинских вузов учебников. Студентам, желающим учиться, созданы все условия для творческой учебной работы.

*Менеджмент контингента обучающихся*. В этом году мы изменили порядок восстановления. Комиссионное решение вопроса о восстановлении в обязательном порядке учитывает причины отчисления. Количество отчисляемых в последние годы увеличилось, при этом университет использует эту в целом отрицательную тенденцию для повышения престижности отличной учебы. Объем перевода с компенсационной формы обучения на бюджетную возрос в несколько раз. Создаются условия для нивелировки некой несправедливости, имеющей место при зачислении по баллам ЕГЭ. Мощный рычаг повышения активности — вовлечение в жизнь университета через студенческое самоуправление и Общество молодых ученых и студентов.

Внедрение инноваций требует активности и заинтересованности двух сторон — преподавателя и студентов.

*Кадровый потенциал***.** Проблема мотивации к инновационной работе многогранная. Главный негативный фактор — неудовлетворенность заработной платой. Отсюда проблемы с отбором способных и перспективных кадров. К преподавательской работе проявляют интерес или не самые лучшие, или те, кто может себе это позволить, имея альтернативные источники существования. Привлекают возможность заниматься научной работой, защита диссертации, сохраняющийся престиж работы в нашем вузе, гарантия стабильности. К сожалению, меры материального поощрения со стороны университета ограничены премированием, возможностью стажировок, принятием участия в клинических испытаниях. Грантовая поддержка исследований в медицине имеет незначительный объем в Российской Федерации. Если в ближайшее время не будут приняты принципиальные шаги со стороны государства, мы с неизбежностью столкнемся с дефицитом кадров. Текучесть молодых кадров нарастает. Противопоставить этому можно только достойную зарплату. Фактически повышенная стипендия студентов, стипендия аспирантов соответствуют уровню зарплаты санитарки, которая приближается к уровню прожиточного минимума.

Что удалось сделать за последнее время?

1. Как показывает анализ ситуации на большинстве кафедр, удалось сохранить оптимальное возрастное распределение кадров: опытные преподаватели, профессора и доценты, хранители традиций, среднее поколение — основная движущая сила в осмыслении необходимости внедрения инноваций — и молодежь, активно перенимающая опыт и склонная к восприятию всего нового.

2. Большинство компьютеризированных учебных курсов созданы молодежью. Большинство призов на олимпиадах и конкурсах завоеваны благодаря тому, что роль «играющих тренеров» студенческих команд играли инициативные преподаватели.

3. Появился бренд вуза. Работа на кафедрах СГМУ расценивается как важнейшее условие всей дальнейшей трудовой карьеры, которую молодой человек планирует вне стен вуза. Многие задерживаются дольше первоначально запланированного срока, имея возможность написать диссертацию.

4. Обеспечен свободный доступ к электронным библиотекам и информационным ресурсам.

5. Активизировалась индивидуальная научно-исследовательская работа.

6. Развивается социализация обучающихся путем организации творческих конкурсов, брейн-ринга, КВН, волонтерского движения, работы молодежного самоуправления.

*Условия обучения — важнейшая составляющая качества подготовки.* В настоящее время условия, в которых проходят обучение студенты и работают преподаватели, намного лучше, чем 10–20 лет назад. Впервые в истории вуза произведен ремонт всех учебных корпусов и общежитий. Построен физкультурно-оздоровительный комплекс. Все это позволило рационально разместить колледж, органично встроив его работу в деятельность вуза в целом, улучшить положение кафедр гуманитарного профиля. Заканчивается оснащение и обучение сотрудников учебной лаборатории фармацевтического факультета, учебно-производственной аптеки. Стоимость одного только оборудования превышает 10 млн рублей. Осваивается в качестве учебной базы перинатальный центр Саратовской области. В соответствии с программой модернизации ремонтируются все собственные клинические базы и учебные помещения, создаются компьютерные сети.

Нормой стали обособленные учебные блоки, оснащенные новой мебелью, компьютерами, мультимедийными установками. Обновляются тренажеры практических навыков. Все это создает объективную основу для внедрения инновационных форм обучения. Конечно, сохраняется извечный конфликт интересов. Главные врачи хотят максимум помещений вовлечь в лечебную деятельность, а кафедры стоят за увеличение количества и площади учебных блоков. Как правило, разумный компромисс находится. Наши

корпуса, построенные 100 лет назад, не в состоянии вместить одновременно и реконструированные под меньшее число больных благоустроенные палаты, и новое оборудование, и учебные классы. В основе проблем — неурегулированные на законодательном уровне правовые взаимоотношения. До сих пор нет долгожданного положения о клинической больнице. Многое зависит от взаимоотношений заведующих кафедрами с главными врачами. Там, где такое взаимопонимание достигнуто, проблемы решаются к взаимному удовлетворению сторон.

За год создана инновационная *система дистанционного образования*. Организован и оснащен современным оборудованием соответствующий отдел. Закуплена признанная система дистанционного образования «МИРАПОЛИС». Созданы курсы подготовки к ЕГЭ по химии, биологии, русскому языку по 30–37 уроков, система дополнительных занятий для неуспевающих студентов — авторские лекционные курсы. Проводятся Интернет-конференции в режиме реального времени, курсы ФПК. Полностью инновационная структура с успехом продемонстрирована премьер-министру Д. А. Медведеву во время его визита в Саратов.

*Основные перспективы.* Компьютеризация требует постоянного обновления парка компьютеров — не менее 1000 за 3 года, создания полноценных симуляционных центров для ФПК ППС. Решения в этом направлении во многом зависят от центрального финансирования.

На симуляционных центрах следует остановиться отдельно. Технологическая революция быстро меняет сложившиеся представления о подготовке специалиста. Права пациента ограничивают традиционные формы клинического тренинга. В настоящее время исключены многие формы обучения, например в/в инъекции, клизмы, не говоря уже о более сложных манипуляциях. Студентам ограничен доступ к новорожденным. Они не могут проводить реанимационные мероприятия. Поэтому на передний план выходят методики, основанные на использовании дорогостоящего учебного оборудования, — симуляционное обучение. В России симуляционное обучение не развито, что в первую очередь связано с высокой стоимостью приобретения и содержания оборудования. Например, робот-симулятор пациента стоит не менее 10 млн рублей. Приобретение устаревшего или упрощенного оборудования не имеет смысла, так как дешевые фантомы быстро выходят из строя. Кроме того, они сильно искажают симулируемую реальность и приносят иногда больше вреда, чем пользы, так как вызывают у обучающегося чувство ложной успокоенности или формируют неадекватные навыки.

Существует классификация имитационного оборудования.

Нулевой уровень — это письменные симуляторы, клинические ситуационные задачи. Нулевой уровень нами давно освоен.

Первый уровень — объемные низкореалистичные манекены, тренажеры простейших манипуляций. Имеются в достаточном количестве в колледже и во всех фантомных классах, но удовлетворяют требования лишь среднего образования.

Второй уровень — оборудование, обеспечивающее визуализацию. На подобном оборудовании можно использовать видеофильмы, задачи с ситуацией множественного выбора, визуальные хирургические тренажеры и пр. Частично представлены в имеющихся компьютерных классах.

Третий уровень — стандартизированный пациент. Реализуется возможность ролевых игр. Сценарии ролевых игр имеются на большинстве клинических кафедр. Работу по их внедрению следует активизировать. Это не просто. Требуется желание, время, высокий уровень педагогического мастерства преподавателя.

Четвертый уровень — манекены среднего класса с электронным управлением. Позволяют оценить сердечные и легочные аускультативные феномены. Имеются единичные тренажеры в классах педиатрического факультета, на кафедре анестезиологии и реаниматологии, в классе лечебного факультета.

Пятый уровень — компьютерные манекены, роботизированные системы, симуляторы высшего класса реалистичности с обратной связью с обучающимся.

Шестой уровень — системы имитации рабочей среды, например реанимационнной палаты, оснащенной аппаратурой и высокореалистичными манекенами. Стоимость такого симулирующего комплекса не может быть ниже 100 тысяч долларов США.

В зависимости от степени реалистичности стоимость оборудования от уровня к уровню утраивается:

1) учебная компьютерная программа — 500–1000;
2) тренажер мануальных навыков — 1500–3000;
3) электронный манекен — 5000–10000;
4) компьютерный манекен — 15000–30000;
5) компьютерный манекен, подключенный к современной медицинской аппаратуре, — 50000–100000;
6) интерактивный робот-пациент высшего класса реалистичности — 150000–300000;
7) интегративная симуляционная система — более 100000 долларов США.

Опыт показывает, что без достаточного обеспечения расходными материалами, штатами, наличия круга заинтересованных лиц оборудование простаивает и служит выставочным экземпляром, то есть затраченные средства омертвляются.

К имитаторам можно также отнести электронные учебники (закуплена электронная библиотека), интерактивные электронные пособия, созданные на ряде кафедр (акушерства и гинекологии ФУВ, общей хирургии, патологической анатомии и др.), анатомические модели (что не актуально при наличии уникального анатомического музея университета).

Наши возможности позволяют лишь оборудовать класс для обучения врачей на последипломном этапе по выборочным направлениям (стоматология, урология, лапароскопическая хирургия).

Дорогостоящая аппаратура, как показывает зарубежный опыт, не способна на 100% решить учебные задачи. Простейшие навыки на начальном этапе целесообразно отрабатывать традиционным путем — на больных. Если это невозможно — на простых фантомах (завязывание хирургических узлов, внутрисосудистые инъекции и др.). Прежде чем приобретать дорогостоящие симуляторы, надо просчитать, возможно ли их поддерживать в рабочем состоянии за счет покупки дорогих расходных материалов, сменных деталей, также необходимо учесть амортизацию основного оборудования.

На настоящем этапе представляется рациональным:

1) закупать сложные фантомы в первую очередь для обучения на последипломном этапе, предусмотреть их рентабельность и окупаемость;

2) точно выбрать приоритеты, поскольку обеспечить все направления подготовки сразу на другом техническом уровне невозможно;

3) выйти на самоокупаемость, по крайней мере, в обслуживании и поддержании в рабочем состоянии, учитывать затраты на персонал.

Все перечисленное актуально до тех пор, пока вопрос не будет решен в централизованном порядке (стандартный набор оборудования, нагрузка на каждый фантом, штатное расписание и пр.). После того как эти проблемы будут решены, мы сможем приблизиться к зарубежным стандартам обучения, сохранив свои исконные преимущества — допуск студентов к больным до этапа получения диплома.

### Библиографический список

1. Материалы Первого съезда Российского общества симуляционного обучения в медицине, 2012 / А. А. Свистунов [и др.]. URL: http://www.rosomed.ru

2. Базикян Э. А. Инновационные технологии в обучении стоматологическим дисциплинам. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 32 с.

3. Кан К., Толхирст-Кливер С., Уайт С., Симпсон У. Симуляции в системе медицинского образования. Создание программы симуляционного обучения: практическое руководство // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2011. № 3 (5). С. 26–65.

4. Свистунов А. А., Николенко В. Н., Моррисон В. В. Роль лекции в образовательном процессе вуза и критерии качества профессионально-педагогической деятельности лектора // Саратовский научно-медицинский журнал. 2006. № 2 (1). С. 6–14.

5. Свистунов А. А., Спиваковский Ю. М., Эйберман А. С., Черненков Ю. В., Протопопов А. А., Шульгина Е. Н. Модульно-рейтинговые образовательные технологии на выпускающей кафедре медицинского университета: возможности и перспективы в свете общих принципов Болонского процесса // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 4 (3). С. 14–18.

6. Попков В. М., Протопопов А. А., Федорова Л. М., Наумова Е. В. Инновации и перспективы развития довузовского образования СГМУ // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 7 (3). С. 727–730.

7. Садчиков Д. В, Кулигин А. В. Актуальные проблемы единой системы подготовки специалиста // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 8 (3). С. 871–875.

8. Попков В. М., Протопопов А. А., Клоктунова Н. А. Инновации и консерватизм в отечественном медицинском образовании // Аккредитация в образовании: электронный журнал об образовании. URL: www.akvobr.ru/innovacii […]

9. Клоктунова Н. А. Изменения в структуре высшего медицинского образования в России // Вестник Саратовского государственного технического университета. 2006. № 3 (15). С. 141–146.

### Translit

1. Materialy Pervogo s#ezda Rossijskogo obshhestva simuljacionnogo obuchenija v medicine, 2012 / A. A. Svistunov [i dr.]. URL: http://www.rosomed.ru

2. Bazikjan Je. A. Innovacionnye tehnologii v obuchenii stomatologicheskim disciplinam. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 32 s.

3. Kan K., Tolhirst-Kliver S., Uajt S., Simpson U. Simuljacii v sisteme medicinskogo obrazovanija. Sozdanie programmy simuljacionnogo obuchenija: prakticheskoe rukovodstvo // Medicinskoe obrazovanie i professional»noe razvitie. 2011. № 3 (5). S. 26–65.

4. Svistunov A. A., Nikolenko V. N., Morrison V. V. Rol» lekcii v obrazovatel»nom processe vuza i kriterii kachestva professional»no-pedagogicheskoj dejatel»nosti lektora // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2006. № 2 (1). S. 6–14.

5. Svistunov A. A., Spivakovskij Ju. M., Jejberman A. S., Chernenkov Ju. V., Protopopov A. A., Shul»gina E. N. Modul»no-rejtingovye obrazovatel»nye tehnologii na vypuskajushhej kafedre medicinskogo universiteta: vozmozhnosti i perspektivy v svete obshhih principov Bolonskogo processa // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2008. № 4 (3). S. 14–18.

6. Popkov V. M., Protopopov A. A., Fedorova L. M., Naumova E. V. Innovacii i perspektivy razvitija dovuzovskogo obrazovanija SGMU // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. № 7 (3). S. 727–730.

7. Sadchikov D. V, Kuligin A. V. Aktual»nye problemy edinoj sistemy podgotovki specialista // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. № 8 (3). S. 871–875.

8. Popkov V. M., Protopopov A. A., Kloktunova N. A. Innovacii i konservatizm v otechestvennom medicinskom obrazovanii // Akkreditacija v obrazovanii: jelektronnyj zhurnal ob obrazovanii. URL: www.akvobr.ru/innovacii […]

9. Kloktunova N. A. Izmenenija v strukture vysshego medicinskogo obrazovanija v Rossii // Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo tehnicheskogo universiteta. 2006. № 3 (15). S. 141–146.

УДК 316.334:616.89 Авторское мнение

# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, РЕЛЕВАНТНОГО ЗДОРОВЬЮ, БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

***Е. С. Балева*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, аспирант;* ***И. Л. Кром —*** *Институт социального образования (филиал) РГСУ в г. Саратове, профессор кафедры социальной работы и социального права, руководитель центра медико-социологических исследований, доктор медицинских наук;* ***О. Ю. Алешкина*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой анатомии человека, профессор, доктор медицинских наук.*

# QUALITY OF LIFE EVALUATION RELEVANT TO HEALTH IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

***E. S. Baleva*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Post-graduate;* ***I. L. Khrom*** *— Saratov Institute of Social Education, Department of Social Work and Social Law, Director of Centre of Medico-social Research, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O. Yu. Aleshkina*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 14.11.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Балева Е. С., Кром И. Л., Алешкина О. Ю.*** **Оценка качества жизни, релевантного здоровью, больных ишемической болезнью сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 145–147.**

Рассматривается качество жизни как оценочная категория состояния субъекта в ситуации болезни. Приводятся результаты авторского исследования качества жизни, релевантного здоровью, больных ишемической болезнью сердца. Показатель качества жизни, определенный на основании опросника ВОЗ КЖ-100, дополняя картину болезни, является многофакторным критерием оценки состояния данной категории больных.

***Ключевые слова:*** *качество жизни, ишемическая болезнь сердца, многофакторный критерий оценки.*

***Baleva E. S, Khrom I. L., Aleshkina O. Yu.*** **Quality of life evaluation relevant to health in patients with coronary heart disease // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 145–147.**

The article considers quality of life as an evaluation category of state of a subject in conditions of illness. The results of the research of quality of life relevant to health in patients with coronary heart disease are given in the work. Quality of life defined on the basis of the questionnaire of WHOQOL-100 supplementing an illness picture is a multiple-factor criterion in condition assessment of such category of patients.

**Key words:** quality of life, ischemic heart disease, multiple-factor criterion of assessment.

Междисциплинарный интерес к оценке качества жизни, релевантного здоровью, которое в англоязычной литературе обозначается как «health related quality of life», отражается в динамике числа публикаций в последние десятилетия.

По мнению M. Ediund и соавт. [1], интерес к проблеме качества жизни в медицине объясняется следующими причинами:

1. Прогресс медицинской науки, совершенствование медицинских технологий в последние десятилетия XX в. привели к тому, что нередко в клинической практике встречаются ситуации, когда пациент является биологически живым и одновременно «мертвым» в социальном отношении.

2. Все в большей степени основополагающим принципом медицины становится уважение личности и прав пациента. Гарантии прав пациента на сознательный выбор между лечением и нелечением, на утешение и т.д. связаны с «оптимальным качеством жизни больного».

3. Структура заболеваемости кардинально меняется. Растет число хронических больных, которые не могут быть излечены, несмотря на прогресс медицины. В отношении таких больных терапия направлена на улучшение их качества жизни.

А. А. Новик и соавт. выделяют три основных признака, характерных для концепции качества жизни в медицине [2].

*Многомерность.* Качество жизни содержит информацию об основных сферах жизнедеятельности человека: физической, психологической, социальной, духовной и финансовой и позволяет определить влияние болезни и лечения на состояние больного.

*Изменяемость во времени.* Качество жизни не является постоянным и меняется в зависимости от состояния больного. Данные о качестве жизни позволяют осуществлять мониторинг состояния пациента.

*Участие больного в оценке его состояния.* Эта характеристика качества жизни является особенно важной. Оценка качества жизни, сделанная самим пациентом, служит достоверным показателем его состояния. Данные о качестве жизни, наряду с традиционным медицинским заключением, позволяют составить полную и объективную картину болезни.

Определяя взаимосвязь болезни и ее последствий, A. Jeffe указывал на возникновение социальных ограничений и снижение качества жизни в результате нарушений жизнедеятельности [3].

**Ответственный автор —** Балева Екатерина Сергеевна
Адрес: Саратов, ул. Деловая, 26 А, кв. 53.
Тел.: 8-987-381-13-28
E-mail: malinra20@mail.ru

D. F. Cella выделяет два фундаментальных свойства качества жизни: многокомпонентность и субъективизм в оценке. Он подчеркивает, что качество жизни, во-первых, многогранное понятие, которое включает физические, психические, социальные аспекты жизни человека; во-вторых, это результирующий показатель, который зависит от степени тяжести заболевания, от воздействия лечебных мероприятий; в-третьих, показатель качества жизни является количественным и оценивает ухудшение или улучшение состояния больных при помощи определенных процедур; в-четвертых, что особенно важно, качество жизни отражает субъективную оценку больным своего состояния в результате воздействия болезни или лечения [4].

Для объективизации показателя качества жизни наиболее удачным оказался тестологический подход. Имея некий количественный показатель качества жизни (общий или его составляющих), полученный при тестировании (заполнении опросника), можно судить о качестве жизни больного в целом или о его динамике [5]. Количественный показатель качества жизни позволяет оценить физическое, психическое и социальное функционирование пациента. С помощью опросников исследуют общее состояние здоровья, «профиль влияния болезни»; измеряют тяжесть течения, симптоматику, функциональную недостаточность при том или другом заболевании.

Анализ существующих методик оценки качества жизни показывает, что большинство из них охватывают пять основных аспектов этого понятия [6]:

1) физическое состояние (физические ограничения, физические способности, физическое благополучие);

2) психическое состояние (уровни тревог и депрессии, психологическое благополучие, контроль эмоций и поведения, познавательные функции);

3) социальное функционирование (межличностные контакты, социальные связи);

4) ролевое функционирование (ролевое функционирование на работе, дома);

5) общее субъективное восприятие состояния своего здоровья (оценка настоящего состояния и его перспективы).

Наиболее важна оценка медицинских аспектов качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями. Во-первых, само заболевание не может не отразиться на всех сторонах жизнедеятельности больного; во-вторых, длительное, порой постоянное медикаментозное лечение так или иначе оказывает влияние на качество жизни пациента. N. Wenger и соавт. отмечают, что цель терапии для большинства пациентов с хроническими заболеваниями состоит не в лечении как таковом, а в улучшении их функционирования в результате уменьшения выраженности симптомов или ограничения прогрессирования болезни. Становится все более очевидным, что оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных с хроническими заболеваниями должна включать такие характеристики, как активность в повседневной жизни, работоспособность, способность выполнять социальные роли, интеллектуальную способность, эмоциональную удовлетворенность, удовлетворенность жизнью, т.е. качество жизни пациента [7].

Значение определения качества жизни, релевантного здоровью, связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, прямая связь качества жизни с выраженностью болезни существует далеко не всегда, так как оно во многом определяется субъективными представлениями больного о тяжести своего заболевания, а также о возможных ее последствиях. При этом имеют значение необходимость снижения трудовой активности, угроза инвалидности, изменения жизненных привычек. Во-вторых, нередко оценка эффективности лечения врачом и его пациентом может не совпадать [8].

Очевидно изменение содержания клинической медицины в связи с введением в нее понятия «качество жизни». Прежде всего, это связано с возрастанием значения субъективного фактора, отношения самого пациента к болезни. С ориентацией медицины на качество жизни пациента происходит гуманизация клинической практики. Не случайно возрастающее число исследований по качеству жизни совпадает с трансформацией медицинской этики, в которой на первый план выдвигаются принцип уважения личности пациента, предоставление ему необходимой информации, возможность осуществления контроля за ходом исследования и (или) лечения, «терапевтическое сотрудничество» — участие больного в процессе оказания ему медицинской помощи.

На уровень качества жизни влияют многие факторы. Влияние болезни очевидно при клинически выраженных проявлениях, вызывающих субъективные и объективные нарушения состояния здоровья, снижение функциональных возможностей и физиологических функций. Лечение больных ишемической болезнью сердца, как и многих других хронических заболеваний, продолжается длительно, поэтому эффективность его предполагается оценивать не только по динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей, но и по влиянию на качество жизни больного [9]. При лечении больных ишемической болезнью сердца ставятся задачи увеличения продолжительности жизни и ее качества [10]. Традиционные критерии эффективности лечения, отражающие изменения физического состояния, не дают полного представления о жизненном благополучии больного, включающего, наряду с физическим, психологические и социальные аспекты.

Изучение качества жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС) проводится в Центре медико-социологических исследований с 2008 г. В исследование были включены 240 респондентов мужского и женского пола трудоспособного возраста, страдающих ишемической болезнью сердца. Диагноз ИБС поставлен на основании известных критериев ВОЗ. Больные, включенные в исследование, страдали постинфарктной стенокардией III–IV функционального класса и хронической сердечной недостаточностью. Контрольную группу составили клинически здоровые лица. Выборочная совокупность: 340 респондентов.

Исследование качества жизни проводилось нами с использованием опросника WHOQOL-100 (ВОЗ КЖ-100), имеющего модульную структуру [11]. Предварительное исследование эффективности опросника показало его высокую валидность и чувствительность. Качество жизни рассматривается авторами опросника как многомерная, сложная структура, включающая восприятие индивидом своего физического и психологического состояния, своего уровня независимости, своих взаимоотношений с другими людьми и личных убеждений, а также своего отношения к значимым характеристикам окружающей его среды. С помощью опросника осуществляется оценка шести крупных сфер качества жизни («Физические функции», «Психологические функции», «Уровень независимости», «Социальные отношения», «Окружающая среда» и «Духовная сфера»), а также измеряется

восприятие респондентом своего качества жизни и здоровья в целом. Внутри каждой из сфер выделяется несколько составляющих ее субсфер.

Статистическая достоверность различия средних показателей качества жизни двух групп (клинически здоровые и больные) определялась по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Различие считалось статистически значимым при $p<0,05$.

*Результаты исследования*. Субсфера «Общее качество жизни и состояние здоровья». Средний показатель качества жизни больных, страдающих ИБС, снижен (13,7 балла). В группе клинически здоровых респондентов он выше (15 баллов) ($p<0,05$).

Разброс результатов оценки качества жизни респондентов, страдающих ИБС, по «Физической сфере» составил от 5 до 19 баллов. Средний показатель 11,7 балла. Если максимальный показатель составляет 19 баллов (чем выше балл, тем ниже качество жизни), то физическую сферу можно интерпретировать как неудовлетворительную.

Субсферы «Физическая боль и дискомфорт», «Жизненная активность, энергия и усталость», «Сон и отдых» характеризуют «Физическую сферу» и предполагают оценку соматически обусловленной составляющей показателя качества жизни.

Разброс результатов среднего показателя качества жизни в «Психологической сфере» составил от 9,6 до 19 баллов. Средний показатель 13,3 балла.

В сфере «Уровень независимости» отмечается значительное снижение показателя качества жизни в субсфере «Подвижность» (11,8 балла у больных ИБС и 18 баллов у здоровых респондентов) и субсфере «Способность выполнять повседневные дела» (11,8 балла у больных ИБС и 14,5 балла у здоровых респондентов).

В сфере «Социальные отношения» отмечается снижение показателя качества жизни в субсфере «Личные отношения» (14,5 балла у больных ИБС и 15,3 балла у здоровых респондентов).

При анализе показателя качества жизни в сферах «Окружающая среда» и «Духовная сфера» значительных различий показателей качества жизни больных ИБС и клинически здоровых респондентов не выявлено.

При исследовании качества жизни больных, страдающих болезнями системы кровообращения, проблемы респондентов выявлены нами в физической, психологической и социальной сферах. В «Психологической сфере», в сферах «Социальные отношения», «Окружающая среда» и «Духовная сфера» различия в показателях качества жизни больных ишемической болезнью сердца и клинически здоровых лиц минимальны. В группе больных выявлено значительное снижение качества жизни в «Физической сфере» и сфере «Уровень независимости» по сравнению с группой клинически здоровых респондентов.

При исследовании качества жизни в «Психологической сфере» нами выявлено снижение показателя качества жизни в субсфере «Мышление, обучаемость, память и концентрация» у респондентов, страдающих ишемической болезнью сердца. Одной из причин нарушения социализации и инвалидизации больных при ишемической болезни сердца являются связанные с основным заболеванием нарушения когнитивных функций. Усвоение субъектом социальных установок, включающих социально сложившееся отражение реального мира, связано с состоянием когнитивных функций, в частности с мышлением, в качестве процесса, связывающего субъекта и общество в ходе взаимодействия (П. Бурдье). Имеющиеся у больных ИБС когнитивные расстройства (нарушения памяти, внимания, восприятия, мышления различной степени выраженности) определяют социальное поведение субъекта [12].

Проведенные нами исследования подтверждают, что показатели качества жизни и социального функционирования больных, страдающих ишемической болезнью сердца, являются значительно более низкими, чем в общей популяции. Показатель качества жизни, определенный с использованием опросника ВОЗ КЖ-100, дополняя картину болезни, является многофакторным критерием оценки состояния больных, страдающих ишемической болезнью сердца.

## Библиографический список

1. Ediund M., Tancredi L. Quality of life: an ideological critique // Perspectives in Biology and Medicine. 1985. № 85. P. 591–607.

2. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. С. 19.

3. Jeffe A. Physical disablement concerts for physical therapy research and practice // Physical Therapy. 1994. Vol. 7, № 5. P. 380–386.

4. Cella D. F. Quality of life: concerpts and definition // J. Pain and Symptom Manag. 1994. № 9 (3). P. 186–192.

5. Андреева Г. Ф., Оганов Р. Ф. Изучение качества качества жизни у больных гипертонической болезнью // Терапевт. архив. 2002. № 1. С. 8–16.

6. Хетагурова А. К. Вопросы качества жизни в современной паллиативной медицине // Вопросы управления здравоохранением. 2003. № 6 (13). С. 50.

7. Кон Я. И., Либис Р. А. Качество жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 1993. № 5. С. 66–72.

8. Померанцев В. П. Диагноз, лечение и качество жизни // Клиническая медицина. 1989. № 9. С. 3–8.

9. Katz S. The Science of quality of life // J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40. P. 452–463.

10. Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд И. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. С. 8.

11. Диагностика здоровья: психологический практикум / под ред. Г. С. Никифорова. СПб, 2007. С. 454–484.

12. Кром И. Л. Медико-социологическая концептуализация феномена инвалидности при болезнях системы кровообращения: дис. … д-ра мед. наук. Саратов, 2007. С. 169–177.

## Translit

1. Ediund M., Tancredi L. Quality of life: an ideological critique // Perspectives in Biology and Medicine. 1985. № 85. P. 591–607.

2. Novik A. A., Ionova T. I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine. 2-e izd. / pod red. akad. RAMN Ju. L. Shevchenko. M.: ZAO «OLMA Media Grupp», 2007. S. 19.

3. Jeffe A. Physical disablement concerts for physical therapy research and practice // Physical Therapy. 1994. Vol. 7, № 5. P. 380–386.

4. Cella D. F. Quality of life: concerpts and definition // J. Pain and Symptom Manag. 1994. № 9 (3). P. 186–192.

5. Andreeva G. F., Oganov R. F. Izuchenie kachestva kachestva zhizni u bol»nyh gipertonicheskoj bolezn»ju // Terapevt. arhiv. 2002. № 1. S. 8–16.

6. Hetagurova A. K. Voprosy kachestva zhizni v sovremennoj palliativnoj medicine // Voprosy upravlenija zdravoohraneniem. 2003. № 6 (13). S. 50.

7. Kon Ja. I., Libis R. A. Kachestvo zhizni u bol»nyh s serdechno-sosudistymi zabolevanijami // Kardiologija. 1993. № 5. S. 66–72.

8. Pomerancev V. P. Diagnoz, lechenie i kachestvo zhizni // Klinicheskaja medicina. 1989. № 9. S. 3–8.

9. Katz S. The Science of quality of life // J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40. P. 452–463.

10. Novik A. A., Ionova T. I., Kajnd I. Koncepcija issledovanija kachestva zhizni v medicine. SPb.: Jelbi, 1999. S. 8.

11. Diagnostika zdorov»ja: psihologicheskij praktikum / pod red. G. S. Nikiforova. SPb, 2007. S. 454–484.

12. Krom I. L. Mediko-sociologicheskaja konceptualizacija fenomena invalidnosti pri boleznjah sistemy krovoobrashhenija: dis. … d-ra med. nauk. Saratov, 2007. S. 169–177.

УДК 616–092:93:929 Михайлов (045)

# ВКЛАД ПРОФЕССОРА В. В. МИХАЙЛОВА В РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

***В. В. Моррисон*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой патологической физиологии им. А. А. Богомольца, профессор, доктор медицинских наук.*

# CONTRIBUTION OF PROFESSOR V. V. MIKHAILOV TO DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

***V. V. Morrison —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 04.09.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

***Моррисон В. В.*** **Вклад профессора В. В. Михайлова в развитие патологической физиологии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 148–150.**

В статье, посвященной профессору В. В. Михайлову, представлены биографические данные, отражающие его вклад в развитие отечественной патологической физиологии и кафедры этого профиля в Саратовском медицинском университете.

**Ключевые слова:** профессор В. В. Михайлов, патологическая физиология, биография.

***Morrison V. V.*** **Contribution of professor V. V. Mikhailov to development of pathological physiology // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 148–150.**

The article gives a detailed description of contribution of professor V. V. Mikhailov into the development of pathological physiology and the department of pathological physiology of Saratov Medical University. Furthermore, it presents biographic data of professor V. V. Mikhailov reflecting his scientific work.

**Key words:** professor V. V. Mikhailov, pathological physiology, biography.

Среди широко известных ученых и преподавателей Саратовского медицинского университета достойное место занимает профессор Владимир Валентинович Михайлов.

В. В. Михайлов — крупный российский патофизиолог — родился 20 апреля 1928 г. в Казани в семье медиков. После окончания в 1945 г. школы он поступил на медицинский факультет Казанского медицинского института. Во время учебы в институте В. В. Михайлов активно вел научно-исследовательскую работу на кафедре нормальной физиологии под руководством известного физиолога чл.-кор. АМН СССР профессора А. В. Кибякова. В студенческие годы им самостоятельно выполнены и доложены на конференциях две научные работы: «Влияние удаления мозгового слоя надпочечников на качественные изменения слюны», «К механизму образования медиаторов в парасимпатической иннервации сердца лягушки». Вторая работа была с успехом доложена на 1-й Всесоюзной конференции научных студенческих обществ медицинских вузов в Москве в 1950 г. и награждена дипломом.

Закончив с отличием медицинский институт, В. В. Михайлов поступил в аспирантуру в Казанский филиал АН СССР по специальности «Физиология», где вновь успешно работал под руководством профессора А. В. Кибякова, и в сентябре 1953 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «О роли ацетилхолина в деятельности парасимпатической иннервации сердца».

После окончания аспирантуры перспективный молодой ученый был направлен во 2-й Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова на кафедру патологической физиологии, руководимую видным патофизиологом профессором А. Д. Адо. Талант экспериментатора и огромная трудоспособность позволили В. В. Михайлову за короткое время собрать обширный экспериментальный материал и оформить его в виде докторской диссертации «О патофизиологических механизмах экспериментального ботулизма», которую он успешно защитил в 1959 г. После защиты диссертации Владимир Валентинович недолго работал старшим научным сотрудником Центрального НИИ военной медицины, а затем в течение двух лет заведовал кафедрой патофизиологии Астраханского медицинского института. В это период им начаты интенсивные научные исследования механизмов действия различных бактериальных токсинов, которые были продолжены в последующие годы.

В июне 1962 г. Владимир Валентинович был избран заведующим кафедрой патологической физиологии Саратовского медицинского института. Возглавив кафедру, В. В. Михайлов сконцентрировался на организации и сплочении коллектива и в короткое время завоевал неоспоримый авторитет среди сотрудников.

Саратовский период деятельности профессора В. В. Михайлова является, несомненно, самым плодотворным в жизни ученого. Молодой профессор, отличавшийся исключительно высокой эрудицией, большими

**Ответственный автор —** Моррисон Виталий Викторович.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 511614.
E-mail: morrison@sgmu.ru

организаторскими способностями, именно в Саратове создал собственную школу патофизиологов.

Под пристальным вниманием В. В. Михайлова находился учебный процесс. За короткое время работы профессор полностью переработал курс лекций для студентов в соответствии с современными достижениями медицины, широко используя сложные лекционные демонстрации, в значительной степени перестроил проведение практикума. В 1965 г. вышло из печати первое издание нового «Практикума по патофизиологии для студентов». Через два года увидело свет второе издание, включившее ряд новых лабораторных работ: «Раневой процесс», «Плазмоцитарная реакция», «Экспериментальная гипертония», «Патофизиология спинного мозга» и др. Издание нового практикума получило положительный отзыв академика АМН СССР А. Д. Адо. Изменилась методика проведения экзамена: экзаменационные билеты содержали не только теоретические вопросы, но и материал практических занятий.

Внимание сотрудников кафедры под руководством профессора В. В. Михайлова было приковано также к профилизации чтения лекций и проведения практических занятий на лечебном и педиатрическом факультетах, в связи с этим разработаны методические рекомендации для каждого факультета. Приобретено или изготовлено силами сотрудников и студентов большое количество таблиц, диапозитивов, граф логических структур, что значительно улучшило иллюстративную базу преподавания. На кафедре силами сотрудников под руководством В. В. Михайлова был организован и смонтирован класс для программированного контроля знаний студентов, обеспечивающего возможность одновременного опроса 24 студентов.

Научные исследования кафедры патологической физиологии и патофизиологического отдела ЦНИЛ, которым также руководил В. В. Михайлов, охватывали в основном проблемы патогенеза ботулинической, столбнячной, дифтерийной, газово-гангренозной интоксикаций и аллергии. Решение научных проблем осуществлялось с применением современных электрофизиологических и биохимических методов исследования. На кафедре патологической физиологии Саратовского медицинского института в начале 1960-х годов внедрялись новейшие для того времени микроэлектродные исследования электрической активности отдельных нейронов головного и спинного мозга, поперечно-полосатых мышечных волокон. Использование микроэлектродной техники в процессе изучения патогенеза бактериальных интоксикаций позволило установить механизмы нейротропного действия токсинов, определить селективность повреждения спинальных фазических мотонейронов при ботулизме. Под руководством В. В. Михайлова в это же время были проведены приоритетные экспериментальные исследования мирового уровня — изучение ортроградного транспорта аксоплазмы цейтраферной микрокиносъемкой. Одновременно большое внимание при проведении научных исследований уделялось выяснению роли нарушений метаболизма биогенных аминов в механизмах потенцирования цитопатогенных эффектов изучаемых токсинов, определялись возможности депотенцирования летального эффекта токсинов.

Научные исследования кафедры носили комплексный характер и выполнялись совместно с сотрудниками различных клинических кафедр института, а также с Саратовским НИИ травматологии и ортопедии. Многие ценные идеи, высказанные и экспериментально обоснованные В. В. Михайловым, являются существенным вкладом в отечественную и мировую науку.

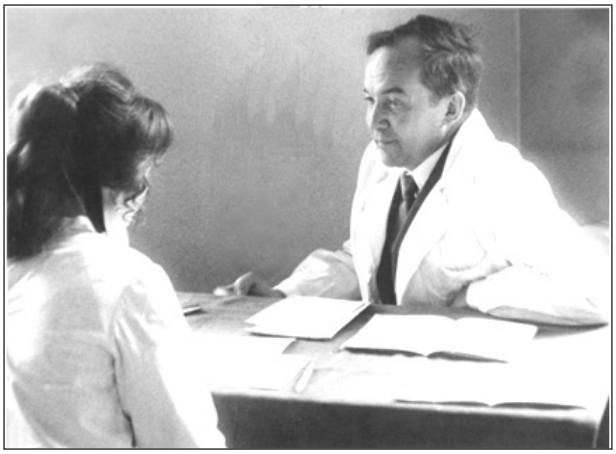
Коллектив кафедры патологической физиологии совместно с патофизиологическим отделом ЦНИЛ и Саратовским отделением Всесоюзного общества патофизиологии активно участвовал в организации и проведении в Саратове в 1966 г. расширенного пленума Всесоюзного общества патофизиологов, на котором было принято решение о присвоении кафедре патофизиологии Саратовского медицинского института имени ее основателя академика А. А. Богомольца.

За период заведования кафедрой патофизиологии Саратовского медицинского института с 1962 по 1975 г. под руководством профессора В. В. Михайлова были выполнены и защищены 4 докторские и более 30 кандидатских диссертаций. Такую активную научную деятельность кафедры можно объяснить как положительным примером самого руководителя кафедры, так и сформировавшимся молодым, работоспособным коллективом. В. В. Михайлов был человеком и ученым яркой индивидуальности, с самобытным, оригинальным мышлением, умеющим видеть в явлениях то, чего не видели другие, его ученики и современники, смело отстаивающим свои убеждения. Если попытаться определить главную отличительную черту В. В. Михайлова, то на первое место можно поставить его постоянное и неуемное стремление к новому, неизвестному, как в научных исследованиях, так и в организации учебного процесса. Некоторые гипотезы крупного ученого профессора В. В. Михайлова хотя и не были в полной мере подтверждены, но стали стимулом для новых исследований.

На протяжении многих лет В. В. Михайлов был признанным лидером патофизиологов Саратова. Возглавляемое им общество патофизиологов объединило представителей теоретической медицины, стало центром научных дискуссий и генератором передовых идей.

В. В. Михайлову не приходилось задумываться о пополнении штата сотрудников. Не только молодежь, но и опытные преподаватели и ученые тянулись к нему. Школа профессора В. В. Михайлова сложилась благодаря тому, что существовало главное условие ее формирования –научный лидер, генератор идей. Это был человек, любящий науку, заражающий своей преданностью науке, своей настойчивостью окружающих — и студентов, и врачей.

В. В. Михайлов всегда придавал очень большое значение подготовке кадров. С первых лет работы



на кафедре Владимир Валентинович в стремился к постоянному расширению и углублению знаний сотрудников. На кафедре активно работала Школа молодого преподавателя. Всем, работавшим с В.В. Михайловым, памятны тематические семинары, которые проводились на кафедре. Многие ученики В.В. Михайлова впоследствии стали профессорами, руководителями кафедр, вузов и научно-исследовательских учреждений (Зайцева И.А., Чеснокова Н.П., Лагутина Л.Е., Гуляев В.Н., Астафьева Н.Г., Горемыкин В.И., Моррисон В.В., Брилль Г.Е. и многие другие).

В 1975 г. профессор В.В. Михайлов был избран на должность заведующего кафедрой патофизиологии Московского стоматологического института. В Москве В.В. Михайлов в основном продолжил исследования, начатые в Саратове. Кроме того, под его руководством осуществлялись фундаментальные исследования, важные для стоматологии.

Результаты фундаментальных исследований, проводимых в коллективах, руководимых В.В. Михайловым, широко внедрены в практику клинического обследования и лечения больных, установлена целесообразность их использования в качестве объективных тестов для контроля эффективности лечения и его прогноза.

Профессор В.В. Михайлов являлся автором более 300 научных статей, многие из которых опубликованы в ведущих научных журналах нашей страны. Им изданы монография «Ботулизм» (1980), главы в коллективной монографии «Дифтерия» (1988). Уже после смерти В.В. Михайлова вышел из печати его фундаментальный труд — «Основы патологической физиологии. Руководство для врачей» (2001).

Владимир Валентинович Михайлов был талантливым педагогом, высокопрофессиональным лектором и экспериментатором. Он владел тремя иностранными языками, выполнял обязанности председателя Проблемной комиссии АМН СССР «Реактивность и экспериментальная аллергия», был членом Правления Всесоюзного общества патофизиологов, членом комиссии Минздрава СССР по преподаванию физиологии и патофизиологии.

Профессор Владимир Валентинович Михайлов скончался после тяжелой и продолжительной болезни 5 января 2000 г.

### Библиографический список

1. Архив Саратовского государственного медицинского университета. Личное дело В.В. Михайлов. Св. 64. Ед. хр. 1912.
2. Глыбочко П.В., Моррисон В.В. Кафедра патологической физиологии: прошлое и настоящее. Саратов, 2008. 136 с.
3. Памяти учителя: некролог // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2000. № 2. С. 32–33.
4. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Берсудский С. О. Актуальные проблемы патологии. Саратов: Изд-во СГМУ, 2001. С. 3–14.

### Translit

1. Arhiv Saratovskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. Lichnoe delo V.V. Mihajlov. Sv. 64. Ed. hr. 1912.
2. Glybochko P. V., Morrison V.V. Kafedra patologicheskoj fiziologii: proshloe i nastojawee. Saratov, 2008. 136 s.
3. Pamjati uchitelja: nekrolog // Patol. fiziol. i jeksperim. terapija. 2000. № 2. S. 32–33.
4. Chesnokova N.P., Morrison V.V., Bersudskij S. O. Aktual»nye problemy patologii. Saratov: Izd-vo SGMU, 2001. S. 3–14.

# ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

**1. Общая информация**

В Саратовском научно-медицинском журнале публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение и передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи разделу медицины (например, кардиология, хирургия, травматология и др.). Рукописи обычно оцениваются тремя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее неопубликованным.** Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков.** Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений,** авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков.**

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**; в частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов. Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала (см. п. 2).

Работы должны быть оформлены в соответствии с нижеуказанными требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

**Авторы несут полную ответственность** за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе информации, нарушающей нормы международного, авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных выше нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения, при этом изъятия редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится, изъятие же его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения.

К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора. В «Саратовском научно-медицинском журнале» бесплатно публикуются рукописи, получившие высокую оценку независимых рецензентов и редакционной коллегии журнала, авторские мнения, письма в редакцию и статьи аспирантов (при условии отсутствия соавторов), содержащие результаты их диссертационных исследований. В других случаях редакция имеет право принять решение о публикации статьи с частичной или полной компенсацией авторским коллективом расходов редакции по процедуре рассмотрения и подготовки рукописей к печати, счет высылается авторам после принятия рукописи к публикации.

**2. Порядок представления рукописи в журнал**

**Процедура подачи** рукописи в редакцию состоит из двух этапов:

1) **представление рукописи** в редакцию для рассмотрения возможности ее публикации **через on-line портал**, размещенный на официальном сайте «Саратовского научно-медицинского журнала» **www.ssmj.ru**, вместе со сканированными копиями всей сопроводительной документации, в частности направления, сопроводительного письма и авторского договора (см. правила далее в тексте);

2) **представление** в печатном виде (по почте или лично) **сопроводительной документации** к представленной ранее статье, после принятия решения о ее публикации редакционной коллегией.

В печатном (оригинальном) виде в редакцию необходимо представить:

1) **один экземпляр** первой страницы рукописи, визированный руководителем учреждения или подразделения и заверенный печатью учреждения;

2) **электронную копию рукописи** на CD-RW-носителе;

3) **направление** учреждения в редакцию журнала;

4) **сопроводительное письмо**, подписанное всеми авторами;

5) **авторский договор**, подписанный автором (на каждого автора). Внимание: фамилии, имена и отчества всех авторов обязательно указывать в авторском договоре полностью! Подписи авторов обязательно должны быть заверены в отделе кадров организации-работодателя.

**Сопроводительное письмо** к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи, резюме (рус.), резюме (англ.); количество ссылок в библиографическом списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов. Необходимо указать источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

Все присылаемые документы должны находиться в конверте из плотного материала (бумаги). Образцы вышеуказанных документов представлены на сайте журнала в разделе «Авторам».

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, которая не соответствует предъявляемым в журнале требованиям, могут быть представлены для рассмотрения по электронной почте (E-mail: ssmj@list.ru) после предварительного согласования с редакцией. Для получения разрешения редакции на подачу такой рукописи необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленным в «Саратовском научно-медицинском журнале».

## 3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию через on-line портал на сайте журнала. Макеты оформления рукописи при подготовке ее к представлению в редакцию представлены на сайте журнала в разделе «Авторам».

### *3.1. Технические требования к тексту рукописи*

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее по тексту) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, предоставление русского перевода названия статьи, ФИО авторов, резюме не является обязательным требованием.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа “г.” (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела (см. «Вставка–Символы»), отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки (« »). Тире обозначается символом “ – “ (тире); дефис “-”.

На 1-й странице указываются УДК, заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), название статьи, инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть), отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, ФИО авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) представляются на двух языках – русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе (кроме последнего) должны оканчиваться обязательно точкой с запятой.

### *3.2. Подготовка текста рукописи*

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Конфликт интересов», «Библиографический список». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

*3.2.1. Название рукописи*

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

*3.2.2. Резюме*

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме необходимо указать не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях (например, http://www.medlinks.ru/dictionaries.php).

*3.2.3. Введение*

В конце раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

*3.2.4. Материал и методы*

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, с указанием нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования необходимо привести соответствующие литературные ссылки; указать точ-

ные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Если в статье содержится описание экспериментов на животных и/или пациентах, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам Этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру в 1983 г. Авторы, представляющие обзоры литературы, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также должны быть приведены в резюме. Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности, подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

*3.2.5. Результаты*

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения. Не допускается выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов. Не допускаются ссылки на работы других авторских коллективов.

*3.2.6. Обсуждение*

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах «Введение» или «Результаты». Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области. Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Избегайте претендовать на приоритет и ссылаться на работу, которая еще не закончена. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправданно, но четко обозначьте, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

*3.2.7. Заключение / Выводы*

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов в зависимости от специфики статьи.

*3.2.8. Конфликт интересов*

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые относятся к факту представления статьи в журнал. Официальные источники финансирования должны быть указаны в заголовке статьи в виде организаций-работодателей в отношении авторов рукописи. В тексте необходимо указать тип официального финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), спонсорскую поддержку (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры), коммерческую заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

*3.2.9. Библиографический список*

Для оригинальных статей список литературы рекомендуется ограничивать 10 источниками. При подготовке обзорных статей рекомендуется ограничивать библиографический список 50 источниками. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. При составлении библиографического списка необходимо руководствоваться требованиями ГОСТ Р 7.0.5-2008.

*3.2.10. Графический материал*

Объем графического материала – минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представить с расширением JPEG , GIF, или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки будут представлены в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то эти люди либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например «Иванов_рис1.GIF».

*3.2.11. Таблицы*

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла необходимо указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например «Иванов_таблицы.RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для

представления вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

*3.2.12. Единицы измерения и сокращения*

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

**4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала**

Для подачи статьи в редакцию ответственному автору необходимо пройти процедуру регистрации (если, конечно, автор не был зарегистрирован ранее) на официальном сайте «Саратовского научно-медицинского журнала» - **www.ssmj.ru**. Все зарегистрированные пользователи сайта получают права доступа к порталу on-line представления рукописей в редакцию.

С подробным руководством для пользователей по работе с порталом on-line представления рукописей Вы можете ознакомиться на официальном сайте журнала в разделе «Авторам».

Электронная версия журнала — на сайте ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России»: **www.ssmj.ru**.

**Контактная информация:**

Адрес: г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел. (8452) 66-98-72, 66-97-26

Факс(8452) 51-15-34

**E-mail: ssmj@list.ru**

***Киселев Антон Робертович*** – заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

***Фомкина Ольга Александровна*** – ответственный секретарь, кандидат медицинских наук.