

ЭФФЕКТ ФИБРОНЕКТИНА НА МИГРАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ЛИНИИ EA.Hy926

**Александр Петрович ЛЫКОВ^{1,2}, Наталья Анатольевна БОНДАРЕНКО^{1,2},
Ирина Иннокентьевна КИМ^{1,2}, Ольга Владимировна ПОВЕЩЕНКО^{1,2},
Александр Федорович ПОВЕЩЕНКО^{1,2}, Владимир Иосифович КОНЕНКОВ^{1,2}**

¹ ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ФГБУ ННИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Целью исследования стало изучение миграционного потенциала клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 в направлении градиента концентрации цитокинов и ростовых факторов и влияния на него фибронектина. Установлено, что эритропоэтин, фактор некроза опухоли- α и фактор роста эндотелия сосудов стимулировали миграционный потенциал клеток EA.Hy926 уже в первые часы эксперимента. Выраженность миграции в направлении концентрации цитокинов и ростовых факторов зависит от условий кондиционирования с фибронектином.

Ключевые слова: фибронектин, ростовые факторы, миграция.

Известно, что репарация повреждений стенок сосудов и непосредственно формирование новых сосудов протекают поэтапно: разрыв базальной мембраны сосудов и матрикса эндотелиальными клетками (ЭК), миграция ЭК в направлении ангиогенных стимулов (хемотаксис), пролиферация и формирование трехмерных тубулярных структур (новых кровеносных сосудов) [7, 15]. Для взаимодействия ЭК с интимой сосудов требуется взаимодействие $\alpha 5\beta 1$ -интегрин с фибронектином, что способствует прикреплению клеток к стенке сосудов и их встраиванию в области повреждения сосудистой стенки [11]. Фибронектин (неколлагеновый структурный гликопротеин) является одним из ключевых белков межклеточного матрикса, который способен реагировать и связывать коллаген, протеогликаны, гиалуроновую кислоту, углеводы плазматических мембран, гепарин, а также трансглутаминазу. Помимо этого, фибронектин также способствует адгезии

и распространению эндотелиальных и мезенхимальных клеток, стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, контролирует дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, активно участвует в воспалительных и репаративных процессах, опосредуемых наличием в его структуре последовательности Арг-Гли-Асп (RGD), с помощью которой он может присоединяться к клеточным рецепторам (интегринам). Эти рецепторы опосредованно взаимодействуют с находящимися в цитозоле актиновыми микрофиламентами, в процессе участвуют талин, винкулин, α -актинин (белки прикрепления) [6, 8, 13]. С другой стороны, при дефиците рецептора CXCR2 отмечено снижение прикрепления ЭК к фибронектину [10]. Являясь активным белком внеклеточного матрикса, фибронектин не только поддерживает клеточную адгезию, но и координирует влияние различных факторов роста и цитокинов на эндотелиальные клетки. Поэтому целью данного исследова-

Лыков А.П. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики, e-mail: lykovalex@freemail.ru

Бондаренко Н.А. – аспирант лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики, e-mail: bond802888@yandex.ru

Ким И.И. – научный сотрудник лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики, e-mail: kii5@yandex.ru

Повещенко О.В. – к.м.н., зав. лабораторией лимфотропной диагностики и лимфотропной терапии, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Повещенко А.Ф. – д.м.н., зав. лабораторией физиологии протективной системы, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

Коненков В.И. – д.м.н., академик РАН, директор института, e-mail: lymphology@soramn.ru

дования стало изучение миграционной способности клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 на клеточном анализаторе xCELLigence System в режиме реального времени под влиянием цитокиновых стимулов с учетом наличия или отсутствия в питательной среде фибронектина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на клетках эндотелиальной линии EA.Hy926, любезно предоставленной Dr. C.J. Edgel (Университет Каролины, США). Клетки EA.Hy926 культивировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки FCS (Биолот, Россия), 160 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия), 2 ммоль L-глутамин (ICN, США) и НАГ, добавки к среде, содержащей гипоксантин, аминоптерин и тимидин (ICN, США), далее посадочная среда (ПС), в плоскодонных флаконах в концентрации $1,7 \times 10^5$ клеток/мл при 37 °С во влажной атмосфере с 5 % содержанием CO₂ до образования конфлюэнтного монослоя.

В работе проведено изучение миграции клеток EA.Hy926 в трех экспериментальных моделях, по нашему мнению, отражающих эффекты фибронектина на ЭК *in vivo*. Первая модель эксперимента имитировала поведение циркулирующего пула ЭК при отсутствии влияния фибронектина. Вторая модель напоминала поведение ЭК, прикрепившихся в месте повреждения эндотелиальной выстилки сосудов. С этой целью разделяющую верхнюю и нижнюю камеры лунок мембрану предварительно инкубировали с 20 мкг/мл фибронектина (Sigma-Aldrich, США) в течение 60 мин при температуре 37 °С. Третья модель схожа с поведением ЭК, мигрирующих в межклеточном пространстве в направлении дефектов стенки сосудов или же в область роста новых сосудистых структур, – фибронектин в дозировке 20 мкг/мл (Sigma-Aldrich, США) вносили в нижнюю камеру лунки, тем самым создавая градиент вещества, в направлении которого мигрируют клетки эндотелиальной линии EA.Hy926.

Предложенные экспериментальные модели базировались на том факте, что фибронектин необходим ЭК для прикрепления и миграции в межклеточном пространстве в месте повреждения эндотелиальной выстилки сосудов [14].

По изменению клеточного импеданса на аппарате xCELLigence (Roche Applied Science, Германия) в двухуровневых камерах оценивали миграционную активность EA.Hy926. Миграцию клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 оценивали в отсутствие фибронектина, с предварительной инкубацией верхних лунок камеры

с фибронектином в течение 60 мин при 37 °С в дозировке 20 мкг/мл и с добавлением фибронектина в дозировке 20 мкг/мл (Sigma-Aldrich, США) в нижние лунки камер. В нижние лунки вносили по 100 мкл ПС с добавлением ростовых факторов, в верхние лунки – 30 мкл ПС без клеток и снимали значение импеданса, далее вносили клетки EA.Hy926 в объеме 30 мкл ПС в верхнюю часть камеры. Диаметр пор в мембране дна верхней лунки равен 8 мкм. Оценивали влияние эритропоэтина (Epo, Рекормон, Германия; 33 МЕ/мл), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF; BioVision, США; 10 нг/мл) и фактора некроза опухоли-α (TNF-α; Sigma-Aldrich, США; 5 нг/мл) на миграционный потенциал EA.Hy926.

В условиях исследования задавались общее время сканирования и интервал сканирования, далее все измерения проводились в автоматическом режиме без вмешательства экспериментатора. Изменение импеданса на микроэлектродах, обусловленного прикреплением и распластыванием клеток, выражали как клеточный индекс (КИ), величина которого автоматически вычисляется программой: $КИ = (R_n - R_b)/t$, где R_b – исходное значение импеданса в лунке, содержащей только ростовую для клеток среду, R_n – значение импеданса в любое время t в лунке, содержащей помимо ростовой среды тестируемые клетки. КИ, таким образом, отражает изменения количества клеток, качества прикрепления клеток и морфологию клеток в лунке, которые могут меняться во времени.

Данные представляли в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m), достоверность различий рассчитывали по U-критерию Манна-Уитни и считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая модель исследовала миграционный потенциал клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 и влияние на миграцию цитокинов VEGF, TNF-α и Epo в отсутствие фибронектиновых стимулов. Как видно из табл. 1, через 24 ч от начала эксперимента отмечено статистически значимое повышение миграции клеток EA.Hy926 при дополнительной стимуляции Epo ($p < 0,05$). И это с учетом того факта, что в FCS (добавление 10 % FCS при культивировании) содержится большое количество биологически активных веществ, в том числе цитокинов и ростовых факторов. Необходимо также указать, что при дополнительной стимуляции EA.Hy926 VEGF и TNF-α также отмечено стимулирование миграционной способности клеток эндотелиальной линии, но менее выраженное, чем при внесении в посадоч-

Таблица 1

Зависимость миграционной активности клеток эндотелиальной линии EA.Нy926 от наличия цитокинов и фибронектина в лунках

Условие инкубации	Величина КИ		
	0 ч	2 ч	24 ч
Без фибронектина			
Спонтанная миграция	0,001 ± 0,001	0,025 ± 0,004	0,94 ± 0,07
Еро	0,001 ± 0,001	0,052 ± 0,002*	1,31 ± 0,01*
VEGF	-0,017 ± 0,004	0,043 ± 0,001*.#	1,04 ± 0,03#
TNF-α	0,001 ± 0,001	0,036 ± 0,001*.#	0,99 ± 0,01#
Фибронектин в нижней части камеры			
Спонтанная миграция	-0,002 ± 0,000	-0,31 ± 0,18	0,64 ± 0,23
Еро	-0,001 ± 0,000	0,027 ± 0,017	0,89 ± 0,09
VEGF	0,005 ± 0,000	0,087 ± 0,021#	1,18 ± 0,12
TNF-α	-0,002 ± 0,000	0,042 ± 0,011	0,78 ± 0,08
Предобработка мембраны фибронектином			
Спонтанная миграция	0,00 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,88 ± 0,01
Еро	0,002 ± 0,000	0,071 ± 0,000*	1,19 ± 0,03*
VEGF	-0,001 ± 0,000	0,067 ± 0,004	0,97 ± 0,01*.#
TNF-α	-0,002 ± 0,000	0,07 ± 0,002*	1,06 ± 0,08

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – спонтанной миграции, # – проб с эритропозетином.

ную среду Еро (см. табл. 1). Известно, что TNF-α и VEGF способствуют активации пролиферации ЭК, увеличивают экспрессию молекул адгезии, что способствует повышению их миграционной активности [1, 3–5, 9], а также стимуляции к формированию сосудисто-подобных структур ЭК [1, 5, 7].

Далее был проведен анализ ранней миграции эндотелиальных клеток во временных рамках (1–4 ч). Надо отметить, что клеточный индекс миграции увеличивается и в отсутствие стимулов к 2 часам культивирования, а добавление в культуру Еро ведет к возрастанию значений КИ по сравнению с аналогичными показателями при стимуляции миграции клеток эндотелиальной линии VEGF и TNF-α (см. табл. 1). В то же время отмечено большее стимулирование миграции EA.Нy926 при внесении в ПС VEGF и TNF-α по сравнению с показателями миграции клеток без дополнительных стимулов.

Как видно из табл. 1, в эксперименте с миграцией EA.Нy926 в направлении градиента фибронектина было установлено, что VEGF и Еро статистически значимо стимулировали их миграционный потенциал по сравнению со спонтанным уровнем ($p < 0,05$), при этом эффект VEGF был более выраженным ($p < 0,01$). Установлено, что TNF-α также стимулировал миграционный потенциал клеток эндотелиальной линии EA.Нy926 ($p < 0,05$). Следует отметить, что на ранних сро-

ках изучения клеточного импеданса мигрирующих эндотелиальных клеток VEGF оказывал наиболее выраженное стимулирование миграции клеток по сравнению со спонтанными значениями миграционной активности (см. табл. 1).

Преинкубация лунок камеры с фибронектином привела к резкому снижению миграции EA.Нy926 из верхней части камеры по направлению к градиенту плотности ростовых факторов, находящихся в нижней части камеры, особенно для миграции без активационных цитокиновых стимулов (см. табл. 1) в первые часы наблюдения. В то же время через 24 ч отмечено увеличение миграционного потенциала EA.Нy926 в лунках, содержащих VEGF, Еро или TNF-α. Необходимо отметить тот факт, что на ранних сроках наблюдения дополнительные стимулы (Еро, TNF-α, VEGF) приводили к незначительному увеличению миграционной активности EA.Нy926 по сравнению с показателями миграции без дополнительных стимулов (см. табл. 1).

В табл. 2 приведены результаты почасового исследования величины клеточного импеданса в различных моделях эксперимента на миграцию EA.Нy926 под влиянием эритропозетина. Так, в отсутствие фибронектина от момента начала эксперимента до 13 ч включительно выявлено менее выраженное стимулирование миграции EA.Нy926 по сравнению с аналогичными параметрами в условиях наличия фибронектина в

Таблица 2

Зависимость миграционной активности клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 в присутствии эритропоэтина от наличия фибронектина в лунках

Время, ч	Величина КИ		
	Без фибронектина	Фибронектин в нижней части камеры	Предобработка мембраны фибронектином
1	-0,0130 ± 0,0002	0,0150 ± 0,0012	0,0019 ± 0,0040*.#
2	0,0337 ± 0,0018	0,0712 ± 0,0003	0,0272 ± 0,0169*.#
3	0,0828 ± 0,0013	0,1118 ± 0,0001*	0,0624 ± 0,0263
4	0,1240 ± 0,0022	0,1534 ± 0,0008*	0,1053 ± 0,0359
5	0,1719 ± 0,0044	0,2000 ± 0,0007*	0,1535 ± 0,0454
6	0,2172 ± 0,0049	0,2448 ± 0,0006*	0,1990 ± 0,0543
7	0,2638 ± 0,0068	0,2950 ± 0,0004*	0,2483 ± 0,0624
8	0,3152 ± 0,0073	0,3432 ± 0,0007*	0,2904 ± 0,0696
9	0,3607 ± 0,0047	0,3933 ± 0,0001*	0,3281 ± 0,0734
10	0,4142 ± 0,0057	0,4365 ± 0,0009*	0,3575 ± 0,0742
11	0,4672 ± 0,0037	0,4840 ± 0,0022*	0,3902 ± 0,0751
12	0,5158 ± 0,0019	0,5326 ± 0,0026	0,4209 ± 0,0779
13	0,5695 ± 0,0009	0,5818 ± 0,0021*	0,4565 ± 0,0792
14	0,6301 ± 0,0011	0,6393 ± 0,0036	0,4824 ± 0,0815
15	0,6868 ± 0,0011	0,6933 ± 0,0043	0,5153 ± 0,0812
16	0,7538 ± 0,0042	0,7557 ± 0,0054	0,5548 ± 0,0843*.#
17	0,8147 ± 0,0102	0,8089 ± 0,0047	0,5884 ± 0,0868*.#
18	0,8792 ± 0,0125	0,8653 ± 0,0094	0,6278 ± 0,0910*.#
19	0,9511 ± 0,0119	0,9211 ± 0,0129	0,6662 ± 0,0915*.#
20	1,0075 ± 0,0120	0,9812 ± 0,0177	0,7062 ± 0,0933*.#
21	1,0901 ± 0,0121	1,0369 ± 0,0219	0,7439 ± 0,0930*.#
22	1,1731 ± 0,0074	1,0831 ± 0,0214*	0,7874 ± 0,0879*.#
23	1,2410 ± 0,0066	1,1343 ± 0,0226*	0,8572 ± 0,0941*.#
24	1,3092 ± 0,0026	1,1955 ± 0,0261*	0,8949 ± 0,0911*.#

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,01$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пробы без фибронектина, # – пробы с фибронектином в нижней части камеры.

нижней части камеры. Только на последних часах эксперимента обнаружено более выраженное стимулирующее влияние эритропоэтина на миграцию клеток в условиях отсутствия фибронектина, которое было статистически значимо выше, чем в других условиях эксперимента.

Известно, что EPO оказывает протективный эффект и на клетки негемопоэтического ряда, обусловленный стимуляцией через экспрессируемые на поверхности клеток рецепторы к нему или же активацией в них генов EPO и синтезом EPO в клетках, тем самым осуществляя ауто- и паракринную регуляцию [2]. Кроме этого, EPO опосредованно, через влияние на эндотелиальные клетки, стимулирует процессы неоваскуляризации ишемизированных тканей [3] и снижает влияние окислительного стресса на ткани [12]. Также показано, что на клетках эндотелиальной линии EA.Hy926 имеются рецепторы к EPO, и при

взаимодействии лиганда с рецептором происходит активация киназы Jak-2, которая в свою очередь активирует STAT-5, тем самым способствуя накоплению внутри клеток ионов кальция. Кроме этого, отмечено стимулирующее влияние EPO на пролиферацию, миграцию и тубуло-формирование клетками эндотелиальной линии EA.Hy926 при культивировании их в матригеле [2]. Поэтому выявленное стимулирующее влияние EPO на миграционный потенциал EA.Hy926 не противоречит имеющимся в литературе сведениям.

Что же касается снижения миграционной активности EA.Hy926, обнаруженного в результате преинкубации с фибронектином мембран, разделяющих верхние и нижние камеры лунок, оно объясняется наличием рецепторов к фибронектину, обуславливающего их адгезию к нему. Так как не исключено, что фибронектин адсорбировался не только на нижней поверхности мембраны

верхней части камеры, но и проник на ее верхнюю поверхность, то некоторая часть клеток могла прикрепиться к сорбированному в верхней части камеры фибронектину и не мигрировать в направлении градиента ростовых факторов, находящихся в нижней части камеры. Это косвенно подтверждается тем фактом, что при добавлении в ПС дополнительных источников ростовых факторов часть клеток мигрирует по направлению к градиенту стимуляторов пролиферации и миграции эндотелиоцитов, а также увеличением миграционной активности EA.Hy926 при добавлении фибронектина в нижнюю часть камеры как в спонтанном тесте (только ПС), так и при внесении ростовых факторов. Необходимо отметить, что полученные нами на клеточном анализаторе xCELLigence в режиме реального времени результаты существенно не противоречат исследованиям, выполненным с использованием других методик. Более того, полученные результаты исследования миграции на клеточном анализаторе позволили выявить изменения динамики миграции клеток под влиянием различных моделей экспериментальных исследований на ранних сроках экспериментов, что невозможно установить другими способами, особенно с учетом того, что на протяжении эксперимента все происходит в одной и той же лунке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили заключить, что миграция клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 зависит от наличия в посадочной среде как ростовых факторов (VEGF, TNF- α , EPO), так и фибронектина, гликопротеина, обеспечивающих взаимодействие клеток в межклеточном пространстве и способствующих прикреплению и проникновению в межклеточное пространство эндотелиоцитов, тем самым обеспечивая процессы репарации и неангиогенеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Сельков С.А., Фрейдлин И.С. Пролиферативная активность эндотелиальных клеток человека линии EA.Hy926 и ее модуляция // Цитология. 2005. (5). 389–399.
2. Захаров М.Ю. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клинич. нефрол. 2009. (1). 16–21.
3. Коненков В.И., Повеценок О.В., Ким И.И. Влияние G-CSF на проангиогенные свойства мобилизованных клеток периферической крови у боль-

ных с хронической сердечной недостаточностью // КТТИ. 2011. (3). 71–6.

4. Коненков В.И., Покушалов Е.А., Повеценок О.В. и др. Характеристика фенотипа мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором клеток периферической крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // КТБМ. 2012. (1). 9–14.

5. Старикова Э.А., Амчиславский Е.И., Соколов Д.И. и др. Изменение поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // Мед. иммунол. 2003. (1–2). 39–48.

6. Angelos M.G., Brown M.A., Satterwhite L.L. Dynamic adhesion of umbilical cord blood endothelial progenitor cells under laminar shear stress // Biophys. J. 2010. 99. 3545–3554.

7. Bendorf R., Boger R.H., Ergun S. Angiotensin II type 2 receptor inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration and in vitro tube formation of human endothelial cells // Circ. Res. 2003. 93. 438–447.

8. Bhatwadekar A.D., Glenn J.V., Li G. Advanced glycation of fibronectin impairs vascular repair by endothelial progenitor cells: implications for vasodegeneration in diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. 49. 1232–1241.

9. Drabarek B., Dymkowska D., Szczepanowska J. TNF α affects energy metabolism and stimulates biogenesis of mitochondria in EA.hy926 endothelial cells // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2012. 44. 1390–1397.

10. Hristov M., Zernecke A., Bidzhekov K. Importance of CXC chemokine receptor 2 in the homing of human peripheral blood endothelial progenitor cells to sites of arterial injury // Circ. Res. 2007. 100. 590–597.

11. Scharner D., Rossig L., Carmona G. Caspase-8 is involved in neovascularization-promoting progenitor cell functions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. 29. 571–578.

12. Stein A., Knodler M., Makowski M. Local erythropoietin and endothelial progenitor cells improve regional cardiac function in acute myocardial infarction // BMC Cardiovasc. Disord. 2010. 10. 43–52.

13. To W.S., Midwood K.S. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair // Fibrogenesis Tissue Repair. 2011. 4. 21–37.

14. Yang N., Li D., Jiao P. et al. The characteristics of endothelial progenitor cells derived from mononuclear cells of rat bone marrow in different culture conditions // Cytotechnology. 2011. 63. 217–226.

15. Yuan Y.M., Fang S.H., Qian X.D. Leukotriene D4 stimulates the migration but not proliferation of endothelial cells mediated by the cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor via the extracellular signal-regulated kinase pathway // J. Pharmacol. Sci. 2009. 109. 285–292.

THE EFFECTS OF FIBRONECTIN ON THE MIGRATION ACTIVITY OF ENDOTHELIAL CELL LINE EA.HY926

**Aleksandr Petrovich LYKOV^{1,2}, Natalia Anatolievna BONDARENKO^{1,2},
Irina Innokentievna KIM^{1,2}, Olga Vladimirovna POVESHCHENKO^{1,2},
Aleksandr Fedorovich POVESHCHENKO^{1,2}, Vladimir Iosifovich KONENKOV^{1,2}**

¹ *Institute of Clinical and Experimental Lymphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Institute of Circulation Pathology n.a. E.N. Meshalkin of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15*

Studying of migratory potential of endothelial cells line EA.Hy926 in the direction of gradient of cytokines concentration and growth factors and fibronectin influence on it was the research objective. It has been revealed that erythropoietin, tumor necrosis factor -alpha and vascular endothelial growth factor stimulate the migratory potential of EA.Hy926 in the first hours of the experiment. Expressiveness of migratory in the direction of cytokines concentration and growth factors depends on conditioning with fibronectin.

Key words: fibronectin, growth factors, migration.

***Lykov A.P.** – candidate of medical sciences, leading researcher of laboratory of lymphotropic therapy and lymphodiagnosics, e-mail: lykovalex@freemail.ru*

***Bondarenko N.A.** – postgraduate student of laboratory of lymphotropic therapy and lymphodiagnosics, e-mail: bond802888@yandex.ru*

***Kim I.I.** – researcher of laboratory of lymphotropic therapy and lymphodiagnosics, e-mail: kii5@yandex.ru*

***Poveshchenko O.V.** – candidate of medical sciences, head of the laboratory of lymphotropic therapy and lymphodiagnosics, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru*

***Poveshchenko A.F.** – doctor of medical sciences, head of the laboratory of physiology of the protective system, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru*

***Konenkov V.I.** – academician of RAS, doctor of medical sciences, director, e-mail: lymphology@soramn.ru*

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ И В УСЛОВИЯХ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Виталий Никитович ФЕДОРЕНКО, Александр Петрович НАДЕЕВ,
Мария Геннадьевна ПУСТОВЕТОВА

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный пр., 52

Раскрытие патогенеза развития острого панкреатита возможно только при проведении экспериментальных исследований, что дает возможность изучить патологический процесс и достоверно оценить эффект от проводимого лечения. В данной работе воспроизведена экспериментальная модель острого панкреатита у белых крыс породы Вистар путем введения по ходу главного протока поджелудочной железы трипсина и змеиного яда гадюки обыкновенной, а также выполнена его коррекция с применением октреотида и сыворотки против яда гадюки обыкновенной. Проведена оценка летальности животных и морфометрическое исследование патоморфологических изменений поджелудочной железы, печени и двенадцатиперстной кишки. Введение трипсина и змеиного яда приводило к развитию изменений, характерных для геморрагического панкреонекроза. Применение октреотида и сыворотки против яда гадюки обыкновенной снижало летальность экспериментальных животных и выраженность патоморфологических изменений в органах панкреатодуоденальной зоны.

Ключевые слова: острый панкреатит, трипсин, змеиный яд, октреотид, сыворотка против яда гадюки, поджелудочная железа, печень.

Острый панкреатит характеризуется высокой заболеваемостью, тяжелым течением, значительной летальностью и отсутствием эффективного патогенетического лечения [6]. Среди всей острой хирургической патологии органов брюшной полости он составляет 10–12 %. Число деструктивных форм острого панкреатита за последние 20 лет возросло с 15 до 25 %, геморрагические формы составили 10–16 %, жировые – до 90 % от числа деструктивных форм острого панкреатита, при этом летальность в основном обусловлена за счет геморрагических форм и достигает 51,5 % [7]. Летальность при данном заболевании в структуре смертности от острой хирургической патологии органов брюшной полости занимает первое место, в среднем составляя около 20 %, а при деструктивных формах достигая 80 % [11]. При остром панкреатите выраженные морфологические изменения возникают не только в самой поджелудочной железе (ПЖ), но и в забрюшинной клетчатке, сальниковой сумке, брюшине, печени, двенадцатиперстной кишке (ДПК) [13].

В лечении острого панкреатита предпочтение отдано консервативным методам с использованием препаратов, снижающих секреторную функцию ПЖ [12]. Одним из наиболее эффективных средств, применяемых при остром панкреатите, является октреотид (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия) – синтетический октапептид, аналог естественного гормона соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (соматотропного гормона), а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе [8].

Клинические проявления укусов змей гадюки обыкновенной (*Vipera berus*), яды которой относятся к группе геморрагического, гемокоагулирующего и местного отечно-некротического действия, во многом напоминают клинику панкреонекроза, преимущественно геморрагического характера. Схожесть действия трипсина

Федоренко В.Н. – к.м.н., младший научный сотрудник ЦНИЛ, e-mail: sibbasic@gmail.com
Надеев А.П. – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, e-mail: nadeevngma@mail.ru
Пустоветова М.Г. – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, зав. ЦНИЛ, e-mail: patophysiology@mail.ru

(основного пускового фактора протеолиза) с действием змеиного яда, сходство ферментативного и химического состава панкреатического сока человека и змеиного яда [3] послужили основанием для экспериментального изучения сыворотки против яда гадюки, применяемой для лечения острого панкреатита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на кафедре патологической анатомии и в Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета с соблюдением требований Приказа МЗ СССР № 775 от 12 августа 1977 г. и правил Европейской конвенции по защите животных (Страсбург, 1986), одобрены комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 33 от 21 апреля 2011 г.).

Работа выполнена на 2-месячных крысах-самцах породы Вистар массой 200–250 г. Животных, находящихся под эфирным наркозом, взвешивали, фиксировали к операционному столу. По ходу общего желчного протока, определяемого визуально и пальпаторно, шприцем объемом 1 мл с иглой 25 G (0,5 × 25 мм) в ПЖ вводили 0,85 % водный раствор NaCl, трипсин, яд гадюки обыкновенной или лекарственное вещество (октреотид или сыворотка против яда гадюки) в объеме 0,5 мл в головку и 0,5 мл в хвост ПЖ.

В эксперименте было задействовано 180 животных, которые в зависимости от поставленных задач были разделены на 9 групп, по 20 животных в каждой. Животным 1-й (контрольной) группы в ПЖ вводили 1,0 мл 0,85 % изотонического водного раствора. У животных 2-й и 3-й групп вызывали острый панкреатит введением растворов соответственно трипсина (ООО «Самсон-Мед», 50 мг/кг) или яда гадюки обыкновенной (ООО «Сибирский серпентарий», 0,2 мг/мл, 1 мг/кг массы тела животного).

В последующих группах после создания модели острого панкреатита, индуцированного применением трипсина (4-я, 6-я и 8-я группы) и змеиного яда (5-я, 7-я и 9-я группы), животным в ПЖ вводили октреотид (0,35 мг/кг, 4-я и 5-я группы), сыворотку против яда гадюки (500 АЕ/кг, 6-я и 7-я группы) или комплекс (октреотид 0,35 мг/кг и сыворотка 150 АЕ/кг, 8-я и 9-я группы).

В течение 3 ч следили за состоянием животных и макроскопическими изменениями органов панкреатодуоденальной зоны, затем брюшную полость зашивали и крыс возвращали в клетку. Через 24 ч от начала эксперимента оценивали летальность. Выживших животных выводили из

эксперимента путем передозировки эфира и декапитации. Производили макроскопическую оценку изменений органов панкреатодуоденальной зоны. Образцы печени, ПЖ, ДПК фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчитывали с помощью окулярной сетки с 25 точками объемную плотность (V_v) зон дистрофически и некротически измененных гепатоцитов, двуядерных гепатоцитов, некрозов в ПЖ; в тестовой площади $6,4 \times 104 \text{ мкм}^2$ подсчитывали численную плотность (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов, клеток воспалительного инфильтрата ПЖ и ДПК; измеряли высоту (мкм) и количество ворсинок ДПК в тестовой площади с помощью окуляр-микрометра [1]. Исследование проводили в универсальном микроскопе AxioStar PLUS (Carl Zeiss, Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWinV 3.0.

Все полученные данные анализировались методами вариационной статистики. Нормально распределяемые показатели приводили в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин определяли на основании t -критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 24 ч летальность животных 2-й и 3-й групп, у которых острый панкреатит был вызван путем введения трипсина и змеиного яда в поджелудочную железу, составила 70 и 80 % соответственно.

При гистологическом исследовании в поджелудочной железе крыс 2-й и 3-й групп отмечали полнокровие сосудов, кровоизлияния в интерстициальной ткани, дисконкомплексацию клеток и разобщение долек, обширные очаги некрозов с полной и частичной деструкцией ацинусов (рис. 1). Объемная плотность (V_v) некрозов ПЖ крыс 2-й и 3-й групп составила 47 и 52 % соответственно; численная плотность (N_{ai}) воспалительной нейтрофильной, макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрации ПЖ превышала величины аналогичных показателей у животных 1-й (контрольной) группы более чем в 50 раз. В печени крыс 2-й и 3-й групп при микроскопическом исследовании выявляли отек, микрокровоизлияния, в печеночных дольках центральные вены были тромбированы, дисконкомплексацию гепатоцитов, мелко-, средне- и крупноволнообразную дистрофию гепатоцитов с участками микронекрозов паренхимы (рис. 2). Отмечали увеличение объемной

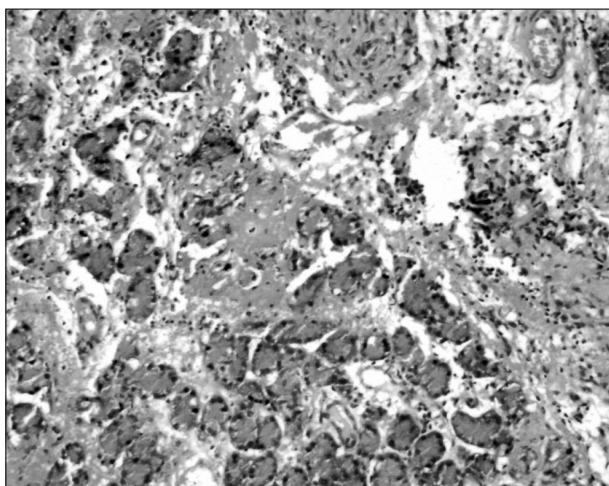


Рис. 1. Поджелудочная железа крысы через 24 ч при остром экспериментальном панкреатите, вызванном змеиным ядом. Обширные очаги некрозов с полной и частичной деструкцией ацинусов, дисконплексаия и разобцение долек. Обширные кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

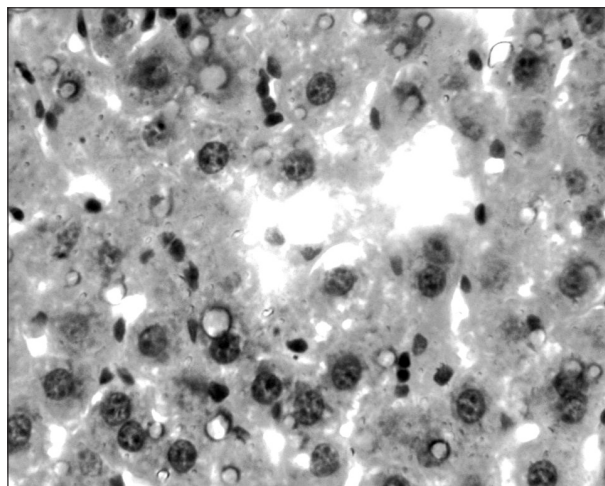


Рис. 2. Печень крысы через 24 ч при остром экспериментальном панкреатите, вызванном трипсином. Отек гепатоцитов и синусоидов, кровоизлияния, дистрофические изменения гепатоцитов с участками микронекрозов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

плотности (Vv) зон дистрофически измененных гепатоцитов в 22 и 16 раз соответственно, объемной плотности зон некрозов гепатоцитов в 27 и 20 раз соответственно, численной плотности (Nai) двуядерных гепатоцитов в 8 и 12 раз соответственно и объемной плотности (Vv) двуядерных гепатоцитов в 7 и 11 раз соответственно. Увеличение численной и объемной плотности двуядерных гепатоцитов печени свидетельствует, что в ответ на повреждение активировались репаративные процессы [5]. В слизистой оболочке ДПК наблюдали отек, полнокровие кровеносных сосудов, внутрисосудистые стазы и тромбозы, мононуклеарную инфильтрацию, отмечали увеличение высоты ворсинок на 12 и 30 % соответственно и численной плотности (Nai) воспалительной мононуклеарной инфильтрации в 6 раз.

Таким образом, введение как трипсина, так и змеиного яда в ПЖ приводило к развитию изменений, характерных для деструктивного геморрагического панкреонекроза. Обе модели характеризовались сходными изменениями, что, вероятно, обусловлено одинаковым механизмом действия трипсина и змеиного яда. Трипсин является главным внутриацинарным активатором всех протеолитических ферментов, а также фосфолипазы А и В, что приводит к аутокаталитическому перевариванию ПЖ. Трипсин активирует не только все зимогенные ферменты ПЖ (эластазу, карбоксипептидазу, химотрипсин и т. д.), но и лизосомальные ферменты и протеиназы, что способствует протеолитическому разрушению ткани ПЖ [9]. Яд гадюки, как и трипсин, выступает в

роли активатора протеолиза. При этом происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1β), активация макрофагов, привлечение лейкоцитов в очаг некроза паренхимы ПЖ [10]. Активированные ферменты при некрозе ПЖ попадают в кровеносное русло и опосредованно через асцитическую жидкость в лимфатические сосуды, далее в грудной лимфатический проток, оказывая, таким образом, системное действие, влияя на систему микроциркуляции (расширение капилляров, стазы, тромбозы), что приводит к вторичному поражению органов панкреатодуоденальной зоны.

Деструктивные процессы в печени связаны с тем, что она является венозным коллектором органов брюшной полости, подвергается воздействию активированных ферментов (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза), провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β), что приводит к нарушению микроциркуляции и непосредственному повреждению ее паренхимы. Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки ДПК обусловлена непосредственным повреждающим действием ферментов ПЖ и опосредованно за счет гиперферментемии и привлечения в слизистую воспалительных клеток [4].

У животных 4-й, 5-й, 6-й и 7-й групп была проведена коррекция острого панкреатита, вызванного трипсином и змеиным ядом, применением октреотида и сыворотки против яда гадюки обыкновенной. Летальность крыс в данных

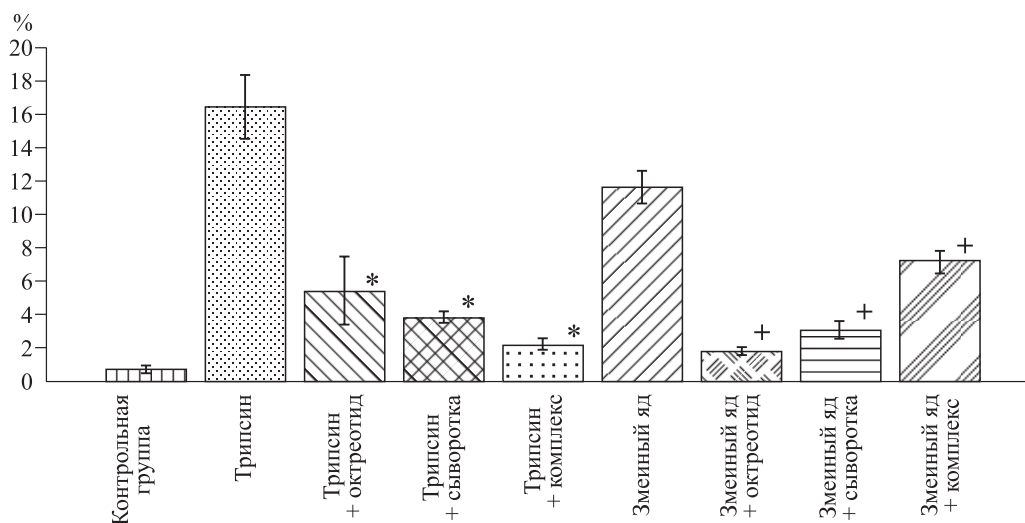


Рис. 3. Объемная плотность (V_v) дистрофии гепатоцитов при остром панкреатите, индуцированном трипсином и змеиным ядом, и лечении сывороткой против яда гадюки, октреотидом и их комплексом. Здесь и на рис. 4–6 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей животных, которым вводили: * – только трипсин, + – только змеиный яд

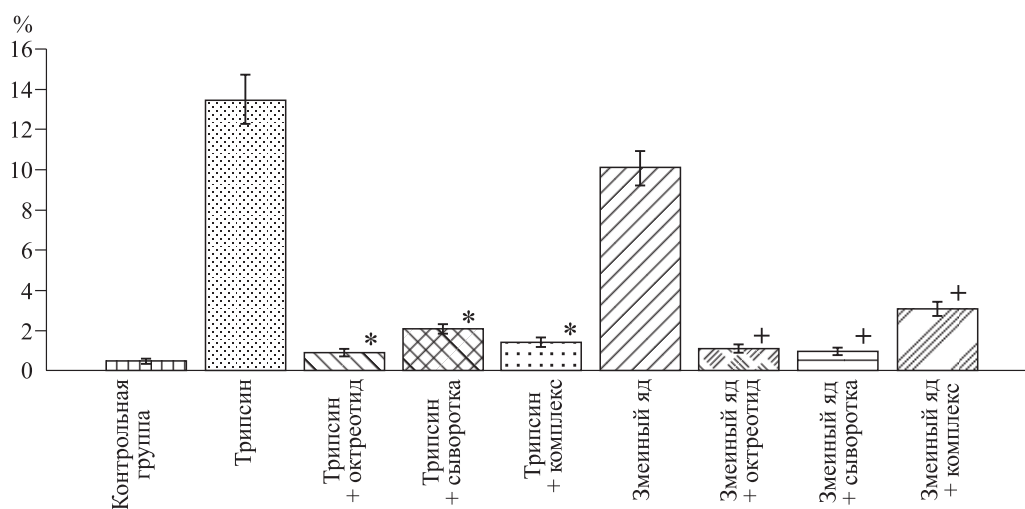


Рис. 4. Объемная плотность (V_v) некрозов гепатоцитов при остром панкреатите, индуцированном трипсином и змеиным ядом, и лечении сывороткой против яда гадюки, октреотидом и их комплексом

группах через 24 ч составила 15, 20, 15 и 15 % соответственно. В их ПЖ структура долек и ацинусов в целом была сохранена, имелись очаги дистрофических и некротических изменений ее паренхимы, диффузная преимущественно макрофагальная, лимфоцитарная и нейтрофильная воспалительная инфильтрация органа. Объемная плотность (V_v) некрозов ПЖ крыс 4–7-й групп по сравнению с величиной аналогичных показателей у животных 2-й и 3-й групп была уменьшена в 117, 83, 36, 64 раза соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях), численная плотность (N_{ai}) воспалительного инфильтрата ПЖ – в 27, 19, 17,

58 раз соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). В печени отмечали умеренное полнокровие, балочная структура была сохранена, наблюдали мелковакуольную дистрофию гепатоцитов и очаги микронекрозов, значительное количество двуядерных гепатоцитов. Объемная плотность (V_v) дистрофии гепатоцитов была меньше в 3,0, 4,3, 6,0 и 3,7 раза соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 3), объемная плотность некрозов – в 15,0, 6,5, 9,0 и 10,5 раза меньше соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 4), численная плотность (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов была увеличена в 2,0 ($p < 0,05$), 2,3 раза ($p < 0,05$), на 5 и

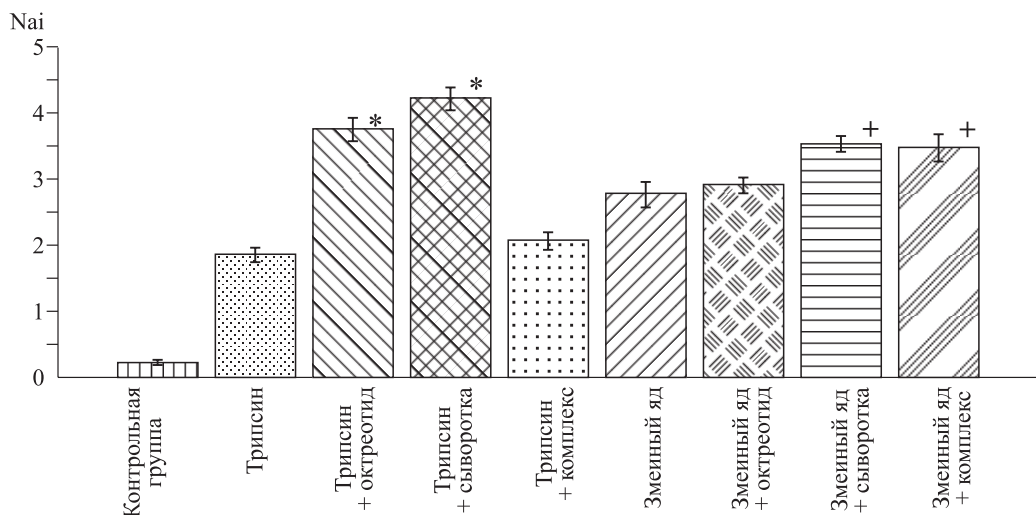


Рис. 5. Численная плотность (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов при остром панкреатите, индуцированном трипсином и змеиным ядом, и лечении сывороткой против яда гадюки, октреотидом и их комплексом

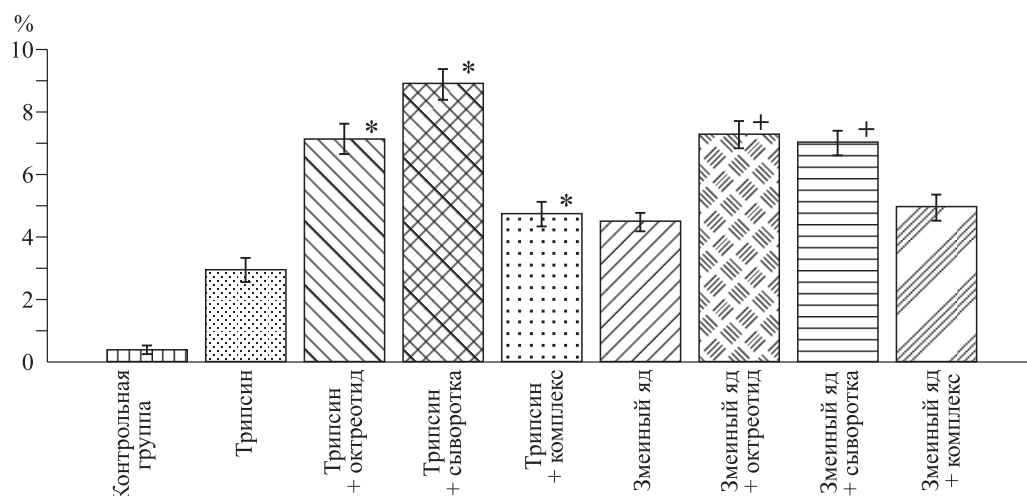


Рис. 6. Объемная плотность (V_v) двуядерных гепатоцитов при остром панкреатите, индуцированном трипсином и змеиным ядом, и лечении сывороткой против яда гадюки, октреотидом и их комплексом

30 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 5), объемная плотность (V_v) двуядерных гепатоцитов – в 2,4, 3,0 раза, на 60 и 60 % соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 6). В ДПК наблюдали умеренный отек слизистой оболочки и подслизистого слоя, мононуклеарная воспалительная инфильтрация была незначительной, длина ворсинок соответствовала величине показателя животных контрольной группы. Численная плотность (N_{ai}) воспалительного инфильтрата ДПК была соответственно в 2,4, 2,2, 2,3 и 3,0 раза меньше, чем у животных 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$ во всех случаях).

У животных 8-й и 9-й групп, у которых проводили коррекцию острого панкреатита, вызванного трипсином и змеиным ядом, применением комплекса октреотида и сыворотки против яда гадюки обыкновенной, через 24 ч летальность составила 10 %. В их ПЖ структура долек и ацинусов была сохранена, дистрофические и некротические изменения паренхимы, диффузная нейтрофильная, макрофагальная и лимфоцитарная воспалительная инфильтрация органа были незначительными. Объемная плотность (V_v) некрозов по сравнению с величинами аналогичных показателей у животных 2-й и 3-й групп (без

лечения) была уменьшена в 224 и 130 раз соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях), численная плотность (N_{ai}) воспалительного инфильтрата – в 33 и 99 раз соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). В печени балочная структура была сохранена, наблюдали незначительные дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, значительное количество двуядерных гепатоцитов. По сравнению с показателями у животных 2-й и 3-й групп (без лечения) объемная плотность (V_v) зон дистрофически измененных гепатоцитов была меньше в 7,5 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях) (см. рис. 3), объемная плотность (V_v) микронекротов – в 9,5 и 3,3 раза соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях) (см. рис. 4), численная плотность (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов – больше на 11 и 26 % ($p < 0,05$) соответственно (см. рис. 5), объемная плотность (V_v) двуядерных гепатоцитов – в 1,6 раза ($p < 0,05$) и на 10 % соответственно (см. рис. 6). В ДПК наблюдали умеренный отек слизистой оболочки и подслизистого слоя, незначительную мононуклеарную воспалительную инфильтрацию, высота ворсинок соответствовала величине показателя контрольной группы, численная плотность (N_{ai}) воспалительного инфильтрата была соответственно в 2,4 и 4,3 раза меньше, чем у крыс 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$ в обоих случаях).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение октреотида и сыворотки против яда гадюки в ПЖ на фоне острого экспериментального панкреатита, вызванного трипсином и змеиным ядом, приводило к снижению летальности крыс и выраженности патологических изменений в органах панкреатодуоденальной зоны: наблюдали достоверно значимое уменьшение объемной плотности некротов и воспалительной инфильтрации ПЖ, объемной плотности некротов и дистрофии гепатоцитов, увеличение объемной и численной плотности двуядерных гепатоцитов (что говорит об усилении репаративной регенерации), уменьшение длины ворсинок и воспалительного инфильтрата в двенадцатиперстной кишке. Наилучшие результаты были получены при применении комплекса, что обусловлено, вероятно, однонаправленностью действия октреотида и сыворотки против яда гадюки, заключающегося в блокировании ферментов ПЖ и купировании таким образом каскада патологических реакций (активация ферментов ПЖ, ее аутолиз, выход ферментов в кровь). Октреотид, сыворотка против яда гадюки и, особенно, комплекс данных препаратов были эффективными средствами лечения

острого панкреатита в эксперименте. При этом доза сыворотки при применении ее в комплексе была меньшей, чем при изолированном применении (соответственно 150 и 500 АЕ/кг массы тела животного).

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю глубокую искреннюю благодарность своему учителю и наставнику д.м.н., профессору кафедры хирургических болезней ФПК и ППВ ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России В.Г. Вискунову, который более 20 лет посвятил изучению проблемы острого панкреатита и предложил новые подходы к его лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С. Хирургическое лечение острого панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1999. (2). 67–74.
3. Движнянинова Н.А., Вискунов В.Г. Тайна панкреатической драмы. Новосибирск: Конкурент, 2009. 196 с.
4. Плеханов А.Н. О некоторых аспектах острого панкреатита (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2010. 6. (1). 236–240.
5. Романова Л.П., Малышев И.И. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс // Вестн. Чувашского ун-та. 2011. (3). 398–402.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Соболев П.А. Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита // Анналы хирургич. гепатол. 1996. 1. 58–61.
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Острый панкреатит. Пособие для врачей. М., 2000. 59.
8. Li J., Wang R., Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis – basic and clinical studies for three decades // Curr. Pharm. Des. 2011. 17. (16). 1594–1601.
9. Raraty M.G., Murphy J.A., Mcloughlin E. et al. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis // Scand. J. Surg. 2005. 94. 89–96.
10. Raraty M.G., Neoptolemos J.P. Compartments that causes the real damage in severe acute pancreatitis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. 168. 141–142.
11. Van Acker G.J., Perides G., Weiss E.R. et al. Tumor progression locus-2 is a critical regulator of pancreatic and lung inflammation during acute pancreatitis // J. Biol. Chem. 2007. 282. (10). 22140–22149.

12. Van Santvoort H.C., Bakker O.J., Bollen T.L. *et al.* A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome // *Gastroenterology*. 2011. 141. (4). 1254–1263.

13. Zhang X.P., Tian H., Wu D.J. Pathological changes in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis treated by Baicalin and Octreotide // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009. 8. (1). 85–92.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE ORGANS OF PANCREATODUODENAL ZONE IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS AND IN TERMS OF ITS CORRECTION

**Vitaliy Nikitovich FEDORENKO, Aleksandr Petrovich NADEEV,
Maria Gennadievna PUSTOVETOVA**

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

Disclosure of pathogenesis of acute pancreatitis is possible only at carrying out of experimental researches, which gives the opportunity to explore the pathological process and reliably estimate the effect of the treatment. The experimental model of acute pancreatitis in white rat of strain Wistar through the introduction of trypsin and snake venom *Viper berus* in the course of the general pancreatic flow was reproduced in this research, and also its correction with the usage of octreotide and serum against the poison of *Vipera berus* was made. Assessment of animals' mortality and morphometric study of pathomorphological changes of the pancreas, the liver and the duodenum was made. Introduction of trypsin and snake venom led to the development of the changes, characteristic for the destructive hemorrhagic pancreatic necrosis. The usage of octreotide and serum against the poison of *Vipera berus* reduced the lethality of experimental animals and the severity of pathomorphological changes in the organs of pancreatoduodenal zone.

Key words: acute pancreatitis, trypsin, snake venom, octreotide, serum against the poison of vipers, pancreas, liver.

*Fedorenko V.N. – candidate of medical sciences, junior researcher of central scientific-research laboratory,
e-mail: sibbasic@gmail.com*

Nadeev A.P. – doctor of medical sciences, professor of chair of pathologic anatomy, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Pustovetova M.G. – doctor of medical sciences, professor of chair of normal physiology, chief of central scientific-research laboratory, e-mail: patophysiol@mail.ru

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ М2-ПОДОБНЫХ МАКРОФАГОВ ЧЕЛОВЕКА

Людмила Васильевна САХНО, Марина Александровна ТИХОНОВА, Екатерина Яковлевна ШЕВЕЛА, Тамара Викторовна ТЫРИНОВА, Ольга Юрьевна ЛЕПЛИНА, Александр Анатольевич ОСТАНИН, Елена Рэмовна ЧЕРНЫХ

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

В работе исследованы фенотипические и функциональные свойства макрофагов, генерированных из моноцитов крови здоровых доноров ($n = 22$) в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в стандартных условиях (M1-клетки) и в условиях дефицита сывороточных/ростовых факторов (M2-клетки). Показано, что в отличие от M1-клеток популяция M2-подобных макрофагов характеризуется более низкой стимулирующей активностью в алло-СКЛ и повышенным содержанием клеток CD206⁺, экспрессирующих ко-ингибиторные (B7-H1) и про-апоптогенные молекулы (FasL, TRAIL). Мультиплексный анализ 17 цитокинов показал, что M2-макрофаги характеризуются более низкой продукцией иммунорегуляторных, провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИФН- γ , ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-17, MCP-1). При этом уровень иммуносупрессорных цитокинов был либо не изменен (ИЛ-10), либо также снижен (ИЛ-13). Повышенная экспрессия на M2-клетках B7-H1, CD200R, CD206 и TRAIL коррелировала с низким уровнем секреции ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-17, MCP-1, MIP-1 β . Таким образом, одним из механизмов низкой стимуляторной активности M2-макрофагов в смешанной культуре лимфоцитов (алло-СКЛ) является дефицит продукции иммунорегуляторных и провоспалительных цитокинов. Низкая способность M2-клеток активировать T-лимфоциты в алло-СКЛ может быть связана также с их прямым цитотоксическим и/или цитостатическим действием через FasL/TRAIL или B7-H1-опосредованные сигнальные пути соответственно.

Ключевые слова: макрофаги, функциональная дихотомия, фенотип, цитокины.

Макрофаги (Mф) играют важную роль в защите от патогенов, поддержании тканевого гомеостаза (элиминации стареющих, опухолевых и поврежденных клеток) и процессах заживления. Разнообразные биологические эффекты Mф, которые в ряде случаев имеют оппозиционную направленность, обусловлены высокой функциональной гетерогенностью этих клеток [1, 7]. Выделяют как минимум два типа макрофагов с про- и противовоспалительной активностью, которые соответственно обозначены как M1- и M2-клетки.

Первые, обладая выраженной цитотоксической, антимикробной и антипролиферативной активностью, опосредованной продукцией активных метаболитов кислорода и азота, а также провоспалительных цитокинов, играют важную роль в защите от внутриклеточных патогенов и элиминации опухолевых клеток, однако избыточная активность M1 может проявляться тканедеструктивным эффектом. Вторые, напротив, играют важную роль в ограничении воспалительного/иммунного ответа и стимуляции репаративных

Сахно Л.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, e-mail: ct_lab@mail.ru

Тихонова М.А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, e-mail: ct_lab@mail.ru

Шевела Е.Я. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, e-mail: ct_lab@mail.ru

Тыринова Т.В. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, e-mail: ct_lab@mail.ru

Леплина О.Ю. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, e-mail: ct_lab@mail.ru

Останин А.А. – д.м.н., проф., руководитель клинического отдела, e-mail: ct_lab@mail.ru

Черных Е.Р. – д.м.н., проф., член-кор. РАМН, руководитель лаборатории клеточной иммунотерапии, ct_lab@mail.ru

процессов, тем не менее повышенная активность M2 сопряжена с развитием иммуносупрессии, которая, как правило, обнаруживается при гестации или опухолевом росте [15, 19, 21].

Исследования на мышах показали, что функциональный тип Mф во многом определяется условиями активации. Так, липополисахарид в сочетании с ИФН- γ индуцирует Mф провоспалительного M1-, а активация ИЛ-4/ИЛ-13 – противовоспалительного M2-типа, что позволило определить оппозитные функциональные типы клеток как «классически» и «альтернативно активированные» Mф [7]. Клетки со свойствами M2 генерируются также под действием ИЛ-10, иммунных комплексов, дексаметазона, витамина D3 [14, 21]. У человека дифференцировка моноцитов в M2 индуцируется с помощью макрофагального колониестимулирующего фактора (M-КСФ) (в отличие от гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора GM-КСФ, который индуцирует созревание M1) [23]. Кроме того, сигналом к переключению M1 на M2 может выступать также фагоцитоз макрофагами апоптотических клеток [5]. Несмотря на важную роль M2 в патогенезе гестационной или опухоль-ассоциированной иммуносупрессии, молекулярные механизмы супрессорной активности Mф остаются мало изученными. Традиционно иммуносупрессорную активность M2 связывают со сниженной продукцией провоспалительных и повышенной генерацией противовоспалительных цитокинов. В то же время, учитывая принадлежность Mф к эффекторным клеткам и наличие у них цитотоксического потенциала, нельзя исключать, что способность M2 подавлять T-клеточный ответ может опосредоваться цитотоксической активностью Mф, обусловленной экспрессией на них про-апоптогенных молекул.

Целью работы явилось изучение продукции цитокинов и экспрессии про-апоптогенных и ингибиторных молекул (TRAIL, FasL, B7-H1, CD200R, CD206) в культурах M1- и M2-клеток и анализ взаимосвязи фенотипических особенностей M1- и M2-макрофагов с уровнем их стимуляторной активности в смешанной культуре лимфоцитов (алло-СКЛ) и цитокинсекреторной функцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 22 здоровых донора в возрасте от 25 до 38 лет. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности фикола-верографина. Макрофаги получали путем культивирования

прилипающей фракции МНК в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, США), дополненной 0,3 мг/мл L-глутамин, 5 мМ HEPES-буфера, 100 мкг/мл гентамицина, 2-меркаптоэтанолом (5×10^{-5} М, Serva, Германия), пируватом Na (2×10^{-3} М, Sigma-Aldrich), 1 % раствором незаменимых аминокислот, в присутствии GM-КСФ (50 нг/мл, Sigma-Aldrich) в течение 6 суток. По данным проточной цитометрии, во фракции адгезивных клеток содержание моноцитов CD14⁺ составляло 93–95 %. Для генерации M1-клеток в культуральную среду добавляли 5 % аутоплазмы и 2 % сыворотки крови плодов коровы (Биолот, Санкт-Петербург), а для генерации M2-макрофагов – только 2 % аутоплазмы. От каждого донора крови получали как M1-, так и M2-клетки (парные наблюдения).

Аллостимуляторную активность Mф оценивали в СКЛ при культивировании МНК доноров ($0,1 \times 10^6$ /лунку) в 96-луночных круглодонных планшетах в присутствии аллогенных Mф в соотношении 10:1. Интенсивность пролиферации оценивали на 5 сут радиометрически по включению ³H-тимидина. Индекс влияния Mф в СКЛ рассчитывали как отношение пролиферативного ответа МНК в присутствии Mф к уровню спонтанной пролиферации МНК.

В популяции генерированных M1- и M2-клеток оценивали относительное содержание макрофагов B7-H1⁺, CD206⁺, CD200R⁺, FasL⁺ и TRAIL⁺ в гейте CD14-позитивных клеток методом двуцветной проточной цитофлуориметрии (FACSCalibur, Becton-Dickinson, США) с использованием соответствующих моноклональных антител, меченных различными флуорохромами.

В культуральных супернатантах генерированных M1- и M2-клеток оценивали содержание 17 цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 (p70), ИЛ-13, ИЛ-17, Г-КСФ, GM-КСФ, MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), MIP-1 β (макрофагальный воспалительный белок-1 β)) методом проточной флуориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (BioPlex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем 17-Plex в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Данные представлены в виде средних значений (M) и стандартной ошибки (S.E.), а также в виде медианных значений (Me) и межквартильного диапазона (LQ – UQ, 25–75 процентиля). При сравнении вариационных рядов применяли непараметрический критерий Вилкоксона для связанных (парных) выборок (p_w). Для анализа взаимосвязей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка аллостимуляторной активности макрофагов показала (табл. 1), что генерируемые в различных условиях M1- и M2-клетки действительно относятся к оппозитным функциональным типам. Видно, что пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на аллоантигены в СКЛ в присутствии M1 более чем в 2 раза превышает уровень пролиферации Т-клеток в присутствии макрофагов 2 типа. В результате по сравнению с M1-клетками регистрировалось 3-кратное снижение индекса влияния M2 в алло-СКЛ.

Фенотипический анализ показал (табл. 2), что популяция генерируемых M2-клеток отличалась от макрофагов M1-типа статистически достоверным повышением количества клеток, экспрессирующих CD206, B7-H1, FasL и TRAIL. Значимых различий в содержании клеток CD200R+ в исследуемых популяциях макрофагов не выявлено.

В результате проведения корреляционно-го анализа установлено, что экспрессия CD206 (маннозного рецептора) и ко-ингибиторной молекулы

кулы B7-H1 на генерированных *in vitro* Mф находятся в сильной прямой взаимосвязи ($r_s = 0,60$, $p = 0,00001$; $n = 44$). Повышенная экспрессия CD206, а также CD200R и TRAIL на Mф обратно коррелировали с их способностью стимулировать пролиферацию Т-клеток в ответ на активацию аллоантигенами в СКЛ ($r_s = -0,40$ для CD206, $p = 0,05$; $r_s = -0,58$ для CD200R, $p = 0,048$; $r_s = -0,56$ для TRAIL, $p = 0,046$).

Таким образом, в отличие от протокола получения «классических» M1-макрофагов, культивирование моноцитов крови в условиях дефицита ростовых/сывороточных факторов приводит к генерации M2-подобных макрофагов, отличающихся, во-первых, сниженной аллостимуляторной активностью в СКЛ и, во-вторых, повышенным содержанием в общей популяции клеток, экспрессирующих про-апоптогенные (FasL, TRAIL) и ко-ингибиторные молекулы (B7-H1), а также CD206-рецептор, специфичный для альтернативно активированных M2-макрофагов.

Поскольку традиционно супрессорную активность Mф связывают с повышенной продукцией

Таблица 1

Аллостимуляторная активность M1 и M2 макрофагов в СКЛ ($n = 22$)

Показатель		M1	M2	P_w
Пролиферативный ответ в СКЛ (имп./мин)	M ± S.E.	9324 ± 1462	4305 ± 970	0,0002
	Me (LQ – UQ)	8450 (3130–16620)	3850 (990–5500)	
Индекс влияния Mф (расч. ед.)	M ± S.E.	30,7 ± 5,3	12,5 ± 2,6	0,0004
	Me (LQ – UQ)	30,6 (10,8–47,1)	7,5 (4,1–19,9)	

Таблица 2

Фенотипическая характеристика M1- и M2-клеток

Маркер, %		M1	M2	P_w
CD206+	n	16	16	0,028
	M ± S.E.	37,8 ± 4,8	46,3 ± 4,4	
	Me (LQ – UQ)	35,0 (23–47)	44,0 (34–56)	
B7-H1+	n	19	19	0,014
	M ± S.E.	35,1 ± 5,5	41,7 ± 5,0	
	Me (LQ – UQ)	28,0 (14–46)	41,0 (23–61)	
FasL+	n	8	8	0,034
	M ± S.E.	6,5 ± 0,8	9,1 ± 1,3	
	Me (LQ – UQ)	6,0 (5,5–8,0)	10,0 (6,5–11,5)	
TRAIL+	n	8	8	0,034
	M ± S.E.	8,4 ± 1,6	10,9 ± 2,4	
	Me (LQ – UQ)	7,5 (5,0–10,0)	8,5 (7,0–12,5)	
CD200R+	n	7	7	0,93
	M ± S.E.	8,9 ± 1,6	9,6 ± 1,4	
	Me (LQ – UQ)	8,0 (6,0–12,0)	11,0 (7,0–12,0)	

Таблица 3

Продукция цитокинов (пг/мл) М1- и М2-клетками

Цитокин	М1-клетки	М2-клетки	p_w
	Ме (LQ – UQ)	Ме (LQ – UQ)	
ИФН- γ ($n = 22$)	1046 (736–1503)	627 (433–908)	0,002
ИЛ-2 ($n = 21$)	26 (17–36)	32 (20–52)	> 0,05
ИЛ-1 β ($n = 22$)	422 (157–584)	432 (209–542)	> 0,05
ФНО- α ($n = 21$)	253 (112–411)	126 (59–281)	0,04
ИЛ-17 ($n = 22$)	175 (126–296)	71 (50–119)	0,002
ИЛ-4 ($n = 19$)	24 (17–37)	24 (16–32)	> 0,05
ИЛ-5 ($n = 22$)	54 (8–79)	8 (7–9)	0,001
ИЛ-6 ($n = 22$)	12360 (6810–23580)	7760 (4680–17600)	0,05
ИЛ-10 ($n = 21$)	84 (52–129)	71 (39–88)	> 0,05
ИЛ-13 ($n = 22$)	74 (18–121)	35 (18–57)	0,02
Г-КСФ ($n = 21$)	59 (26–229)	71 (41–343)	> 0,05
ГМ-КСФ ($n = 17$)	33980 (5960–86640)	41620 (3190–91870)	> 0,05
ИЛ-8 ($n = 10$)	38120 (31150–65640)	37520 (29940–60730)	> 0,05
МСР-1 ($n = 13$)	24700 (2580–42620)	5630 (1610–24900)	0,002
МІР-1b ($n = 22$)	995 (533–1540)	846 (523–1610)	> 0,05

Примечание. Значения концентрации ИЛ-12 и ИЛ-7 выходили за нижнюю границу чувствительности диагностических тест-систем (< 2 пг/мл).

противовоспалительных/иммуносупрессорных медиаторов, представлялось интересным сравнить спектр цитокинов, продуцируемых М1- и М2-клетками. С этой целью был проведен мультиплексный протеомный анализ содержания 17 цитокинов в культуральных супернатантах генерированных макрофагов М1- и М2-типа. Из данных табл. 3 видно, что действительно М2-клетки отличаются от «классических» М1-макрофагов достоверно более низким уровнем продукции провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-5, а также ИЛ-6 в виде четкого тренда, $p = 0,054$) и СС-хемокина МСР-1. При этом, однако, не было выявлено какого-либо значимого повышения уровня ИЛ-10. Более того, концентрация другого противовоспалительного/иммуносупрессорного цитокина ИЛ-13 в культурах М2-клеток была в 2 раза ниже, чем в супернатантах М1-макрофагов ($41 \pm 6,4$ и $83 \pm 13,4$ пг/мл соответственно; $p_w = 0,02$). Полученные данные позволяют предположить, что низкая аллостимуляторная активность М2-клеток в СКЛ обусловлена не столько гиперпродукцией иммуносупрессорных медиаторов (ИЛ-10, ИЛ-13), сколько дефицитом секреции других цитокинов. Действительно, проведенный статистический анализ показал, что интенсивность пролиферативного ответа Т-лимфоцитов в алло-СКЛ, стимулированной макрофагами, прямо коррелирует с уровнем секреции макрофагами ИФН- γ ($r_s = 0,42$, $p = 0,004$; $n = 44$), ИЛ-17

($r_s = 0,57$, $p = 0,00006$; $n = 44$), ИЛ-5 ($r_s = 0,34$, $p = 0,02$; $n = 44$) и ИЛ-6 ($r_s = 0,32$, $p = 0,03$; $n = 44$).

Оценка корреляционных взаимосвязей между продукцией цитокинов и экспрессией CD206, B7-H1, TRAIL, CD200R, FasL на макрофагах показала (табл. 4), что повышенная экспрессия на М2-клетках таких маркеров, как B7-H1, CD200R и особенно CD206 и TRAIL, четко ассоциируется с низким уровнем секреции целого комплекса цитокинов, включая иммунорегуляторные (ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13) и провоспалительные (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-17) цитокины и СС-хемокины (МСР-1, МІР-1b). Из всего спектра исследованных нами цитокинов только продукция ГМ-КСФ находилась в прямой корреляционной взаимосвязи с уровнем экспрессии маннозного CD206-рецептора, характерного для «альтернативно активированных» М2-макрофагов.

Функциональное состояние макрофагов зависит от пути активации и вовлечения различных сигнальных мессенджеров [7, 13]. Классическая активация макрофагов ИФН- γ и липополисахарид индуцирует провоспалительный фенотип, в то время как альтернативная – противовоспалительный/иммуносупрессорный. Характерным признаком альтернативно активированных макрофагов является повышенная экспрессия CD206 (маннозного рецептора), CD163 (скэвинджер-рецептора) и CD200R [6, 11]. В работе Manrique с соавт. у мышей продемонстрировано существование Мф Foxp3⁺, экспрессирующих

Таблица 4

Значимые корреляционные взаимосвязи фенотипа и цитокин-секреторной функции Мф

Цитокин	Фенотипический маркер макрофагов			
	В7-Н1	CD200R	CD206	TRAIL
	$R_s(p)$	$R_s(p)$	$R_s(p)$	$R_s(p)$
ИФН- γ				-0,55 (0,027)
ИЛ-2		-0,49 (0,05)		-0,61 (0,01)
ИЛ-1 β		-0,53 (0,047)		
ФНО- α			-0,32 (0,037)	-0,52 (0,04)
ИЛ-17				-0,47 (0,05)
ИЛ-5			-0,27 (0,05)	
ИЛ-13	-0,35 (0,018)		-0,32 (0,034)	
ГМ-КСФ			+0,36 (0,03)	
МСР-1				-0,86 (0,0003)
МІР-1b			-0,43 (0,003)	-0,50 (0,049)

Примечание. RS – коэффициент корреляции Спирмена (p – достоверность).

про-апоптогенные молекулы (TRAIL, CD200R, В7-Н1, В7-Н4) и способных ингибировать иммунный ответ и индуцировать апоптоз клеток [12].

Нами впервые показано, что М2-подобные макрофаги, характеризующиеся низкой алло-стимуляторной активностью и повышенной экспрессией специфического маннозного рецептора CD206, могут быть генерированы из моноцитов крови человека, стимулированных ГМ-КСФ в условиях дефицита сывороточных/ростовых факторов. При этом полученные М2-клетки также характеризуются повышенным уровнем экспрессии про-апоптогенных и ко-ингибиторных молекул (TRAIL, FasL, В7-Н1).

Как правило, М1-макрофаги отличаются выраженной цитотоксической, антимикробной и антипролиферативной активностью, опосредованной продукцией эффекторных молекул (активные формы кислорода и азота) и воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23), и характеризуются низкой продукцией ИЛ-10 [13, 20]. Для М2-клеток человека, генерированных в присутствии М-КСФ при стимуляции липополисахаридом, микобактериальными антигенами, зимозаном А или костимуляции ИФН- γ и CD40L, характерен высокий уровень продукции ИЛ-10 на фоне низкой продукции ИЛ-12, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [22].

Проведенный нами протеомный анализ спектра цитокинов, секретируемых М1- и М2-клетками, показал, что последние отличаются от первых более низкой цитокин-секреторной активностью, что проявляется дефицитом продукции иммунорегуляторных, провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИФН- γ , ИЛ-5, ИЛ-6,

ФНО- α , ИЛ-17, МСР-1). При этом секреция иммуносупрессорных цитокинов была либо не изменена (ИЛ-10), либо также снижена (ИЛ-13). Полученные данные позволяют заключить, что одним из механизмов иммуносупрессорной активности М2-клеток против Т-лимфоцитов в алло-СКЛ является не столько гиперпродукция ИЛ-10/ИЛ-13, сколько дефицит секреции иммунорегуляторных и провоспалительных цитокинов. Но поскольку популяция М2-макрофагов характеризуется повышенным содержанием клеток, экспрессирующих про-апоптогенные (FasL, TRAIL) и ко-ингибиторные молекулы (В7-Н1), то нельзя исключать, что иммуносупрессорный эффект М2-клеток в алло-СКЛ может быть связан также с их прямым цитотоксическим и/или цитостатическим действием в отношении активированных Т-лимфоцитов.

В целом проведенные нами исследования расширяют существующие представления о фенотипических и функциональных свойствах М2-макрофагов. Интерес к этим клеткам объясняется тем, что макрофаги, и в первую очередь «альтернативно активированные» М2-клетки, играют центральную роль в регуляции репаративных процессов. При этом участие Мф, например, в репарации нервной ткани может осуществляться посредством нескольких механизмов: фагоцитоза и клиренса клеточного детрита и ингибиторных молекул; инактивации токсических молекул (связывания избыточного количества глутамата); продукции ангиогенных (VEGF), нейротрофических/нейропротективных факторов (IGF-1) и хемокинов, способных рекрутировать нейрональные предшественники [2, 4, 8, 25]. Поэтому М2-клетки рассматриваются в качестве потенци-

альных кандидатов при разработке новых клеточных стратегий в лечении различных неврологических заболеваний и повреждений [3, 17, 24]. В настоящее время несколькими группами ученых позитивный эффект M2-макрофагов подтвержден экспериментальными исследованиями [9, 16, 18]. Кроме того, M2-макрофаги были успешно апробированы у человека при лечении травмы спинного мозга [10] и детского церебрального паралича [2].

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-00113-а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cassetta L., Cassol E., Poli G.* Macrophage polarization in health and disease // *SciWorld J.* 2011. 11. 2391–2402.
2. *Chernykh E.R., Kafanova M.Yu., Shevela E.Ya. et al.* Autologous M2-like macrophage applications in children with cerebral palsy // *Cell. Therapy Transpl.* 2011. 3. (10). 1–9.
3. *Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Sakhno L.V. et al.* The generation and properties of human M2-like macrophages: potential candidates for CNS repair? // *Cell. Therapy Transpl.* 2010. 2. (6). 1–7.
4. *Donnelly D.J., Popovich P.G.* Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2008. 209. 378–388.
5. *Fadok V.A., Bratton D.L., Konowal A. et al.* Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE₂, and PAF // *J. Clin. Invest.* 1998. 101. 890–898.
6. *Gabrililovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V.* Coordinated regulation of myeloid cells by tumors // *Nat. Rev. Immunol.* 2012. 12. (4). 253–268.
7. *Gordon S.* Alternative activation of macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* 2002. 3. 23–35.
8. *Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Meinel E.* Dual role of inflammation in CNS disease // *Neurology.* 2007. 68. (Suppl. 3). 58–63.
9. *Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., et al.* Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord // *J. Neurosci.* 2009. 29. 13435–13444.
10. *Knoller N., Auerbach G., Fulga V. et al.* Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: phase I study results // *J. Neurosurg.* 2005. 3. 173–181.
11. *Koning N., van Eijk M., Pouwels W. et al.* Expression of the inhibitory CD200 receptor is associated with alternative macrophage activation // *J. Innate Immunol.* 2010. 2. 195–200.
12. *Manrique S.Z., Correa M.A.D., Hoelzinger D.B. et al.* Foxp3-positive macrophages display immunosuppressive properties and promote tumor growth // *J. Exp. Med.* 2011. 208. (7). 1485–1499.
13. *Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R. et al.* Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling // *J. Pathol.* 2013. 229. 176–185.
14. *Martinez F.O., Sica A., Mantovani A. et al.* Macrophage activation and polarization // *Front. Biosci.* 2008. 13. (2). 453–461.
15. *Nagamatsu T., Schust D.J.* The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. 63. (6). 460–471.
16. *Rapalino O., Lazarov-Spiegler O., Agranov E. et al.* Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats // *Nat. Med.* 1998. 4. 814–821.
17. *Schwartz M., Yoles E.* Immune-based therapy for spinal cord repair: autologous macrophages and beyond // *J. Neurotrauma.* 2006. 23. 360–370.
18. *Shechter R., London A., Varol C. et al.* Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice // *PLoS.* 2009. 6. 1–16.
19. *Sica A., Bronte V.* Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development // *J. Clin. Invest.* 2007. 117. (5). 1155–1166.
20. *Sica A., Mantovani A.* Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* 2012. 122. (3). 787–795.
21. *Vega M.A., Corbi A.L.* Human macrophage activation: too many functions and phenotypes for a single cell type // *Immunologia.* 2006. 25. (4). 248–272.
22. *Verreck F.A.W., de Boer T., Langenberg D.M.L. et al.* Phenotypic and functional profiling of human proinflammatory type-1 and antiinflammatory type-2 macrophages in response to microbial antigens and IFN- γ and CD40L-mediated costimulation // *J. Leukoc. Biol.* 2006. 79. 285–293.
23. *Verreck F.A.W., de Boer T., Langenberg D.M.L. et al.* Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. 101. (3). 4560–4565.
24. *Walker P.A., Shah S.K., Harting M.T., Cox C.S.* Adult progenitor cell therapies for traumatic brain injury: barriers and opportunities in translation // *Dis. Model. Mech.* 2009. 2. (1–2). 23–38.
25. *Yin Y., Cui Q., Li Y. et al.* Macrophage-derived factors stimulate optic nerve regeneration // *J. Neurosci.* 2003. 23. 2284–2293.

PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL FEATURES OF HUMAN M2-LIKE MACROPHAGES

**Luydmila Vasil'evna SAKHNO, Marina Aleksandrovna TIKHONOVA,
Ekaterina Yakovlevna SHEVELA, Tamara Viktorovna TYRINOVA,
Olga Yur'evna LEPLINA, Aleksandr Anatol'evich OSTANIN,
Elena Removna CHERNYKH**

*Institute of Clinical Immunology of SB RAMS
630099, Novosibirsk, Yadrintzevskaya str., 14*

The phenotypic and functional properties of macrophages generated from blood monocytes of healthy donors ($n = 22$) in the presence of GM-CSF using standard conditions (M1-cells) and in conditions of deficiency of serum/growth factors (M2-cells) were investigated. It has been shown that in contrast to the M1-cells, the population of M2-like macrophages was characterized by lower stimulatory activity in allo-MLC and enhanced content of CD206⁺ cells, and cells, expressing of the co-inhibitor (B7-H1) and pro-apoptotic molecules (FasL, TRAIL). Multiplex proteomic analysis of 17 cytokines showed that M2-cells were notable for lower production of immunoregulatory and proinflammatory cytokines/chemokines (IFN- γ , IL-5, IL-6, TNF- α , IL-17, MCP-1). At the same time, the level of immunosuppressive cytokines was either not changed (IL-10), or also reduced (IL-13). Overexpression of B7-H1, CD200R, CD206 and TRAIL on M2-cells was correlated with a lower secretion of IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-13, IL-1 β , TNF- α , IL-17, MCP-1, MIP-1 β . Therefore, the deficiency of the immunoregulatory and inflammatory cytokines is one of the possible mechanisms of low stimulatory activity of M2 macrophages in allo-MLC. Low ability of M2-cells to activate of T-lymphocytes in allo-MLC can also be associated with their direct cytotoxic and/or cytostatic action through FasL/TRAIL- or B7-H1-mediated signaling pathways, respectively.

Key words: macrophages, functional dichotomy, phenotype, cytokines.

*Sakhno L.V. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of cellular immunotherapy,
e-mail: ct_lab@mail.ru*

*Tikhonova M.A. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of cellular immunotherapy,
e-mail: ct_lab@mail.ru*

*Shevela E.Ya. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of cellular immunotherapy,
e-mail: ct_lab@mail.ru*

*Tyrinova T.V. – candidate of biological sciences, researcher of laboratory of cellular immunotherapy,
e-mail: ct_lab@mail.ru*

*Leplina O.Yu. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of cellular immunotherapy,
e-mail: ct_lab@mail.ru*

Ostanin A.A. – doctor of medical sciences, professor, head of clinical department, e-mail: ct_lab@mail.ru

*Chernykh E.R. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, head of laboratory
of cellular immunotherapy, e-mail: ct_lab@mail.ru*

ИЗУЧЕНИЕ ОТСТАВЛЕННОГО ВЛИЯНИЯ ГИПОТЕРМИИ НА ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КРЫС

Наталья Александровна ЛЫЧЕВА^{1,2}, Игорь Ильич ШАХМАТОВ^{1,2},
Валерий Иванович КИСЕЛЕВ^{1,2}, Вячеслав Михайлович ВДОВИН^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

² Алтайский филиал ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126

Целью работы явилось изучение отставленного влияния гипотермии на параметры системы гемостаза. Исследования выполнены на 20 крысах линии Wistar. Гипотермия моделировалась путем помещения животных в охлаждающую камеру при температуре воздуха -25°C . Контролем служила кровь 10 животных, находящихся в камере при температуре 22°C . У всех животных исследовались показатели тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтная и фибринолитическая активность плазмы. Полученные результаты свидетельствуют о развитии состояния тромбоцитарной готовности, сопровождающегося развитием гиперкоагуляционного сдвига на фоне угнетения активности фибринолитической системы, у экспериментальных животных через 24 ч после прекращения опытного воздействия.

Ключевые слова: гемостаз, гипотермия, крысы.

Проблема действия гипотермии на организм актуальна и важна ввиду повреждающего действия холода на ткани и наличия большого количества осложнений. По данным ряда авторов, гипотермия, как правило, сопровождается локальным повреждением тканей организма (развитие холодовой травмы) [3]. К осложнениям холодовой травмы относятся тромбозы, некроз и ампутация поврежденной конечности. Для этого состояния характерно изменение числа тромбоцитов, снижение их агрегационной способности, а также развитие гиперкоагуляционных сдвигов, которые, по мнению ряда авторов [6–9], обусловлены повреждением эндотелия, сопровождающимся появлением в кровотоке большого количества тканевого фактора, а также повышением уровня эндотелина I и нитритов. Развитие тромбоцитарных осложнений у пострадавших наблюдается в первые 48 ч после гипотермического воздействия (ранний реактивный период холодовой травмы).

В то же время данные о состоянии системы гемостаза при общей гипотермии в литературе разнятся. Так, рядом авторов выявлено смещение гемостатического потенциала крови в сторону гипокоагуляции [11]. Наряду с этим существуют работы [9, 12], в которых показано развитие состояния тромбоцитарной готовности [3, 5, 7], переходящего в тромбозы, после выхода из гипотермии. Однако при этом выводы зачастую основываются лишь на базовых методиках исследования системы гемостаза.

В то же время основными маркерами состояния тромбоцитарной готовности являются свидетели активации свертывания крови и фибринолиза (растворимые фибрин-мономерные комплексы и эуглобулиновый фибринолиз), маркеры активации тромбоцитов, интегральные показатели (параметры тромбоэластографии, время полимеризации фибрин-мономерных комплексов) [6].

Таким образом, целью нашей работы явилось изучение влияния гипотермии на вышеперечис-

Лычева Н.А. – преподаватель кафедры нормальной физиологии, младший научный сотрудник,
e-mail: kuzminan_86@mail.ru

Шахматов И.И. – д.м.н., доцент, проф. кафедры нормальной физиологии, старший научный сотрудник,
e-mail: iish59@yandex.ru

Киселев В.И. – д.м.н., проф., член-кор. РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии, зав. лабораторией,
e-mail: vik@agmi.ru

Вдовин В.М. – к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной физиологии, старший научный сотрудник,
e-mail: erytrab@mail.ru

ленные параметры системы гемостаза по истечении 24 ч после окончания холодого воздействия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 20 крысах линии Wistar. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в охлаждающую камеру при температуре воздуха $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ [2]. Критерием прекращения воздействия служило достижение экспериментальными животными ректальной температуры $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло 6 ± 3 ч.

Контролем служила кровь 10 животных, полученная после того, как их в индивидуальных клетках помещали в камеру при температуре $22\text{ }^{\circ}\text{C}$. Время экспозиции соответствовало времени нахождения животных опытной группы в холодной камере, т. е. 6–9 ч.

Забор крови у животных обеих групп осуществлялся по истечении 24 ч после окончания экспериментального воздействия. Кровь для исследования в объеме 5 мл забирали из печеночного синуса в полистироловый шприц, содержащий 0,11 М (3,8 %) раствора цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1). До проведения эксперимента на протяжении недельной адаптации к условиям вивария все крысы находились в стандартных условиях содержания. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивами – 86/609/ЕЕС.

Обезболивание и умерщвление животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

У всех животных исследовали показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтную и фибринолитическую активность плазмы [3] с помощью наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Индуцированную агрегацию тромбоцитов проводили по G.V.R. Born [10] на агрегометре «Биола», в качестве индуктора использовали раствор АДФ концентрацией 10 мкг/мл. Тромбоэластометрию выполняли на приборе «Rotem» с использованием диплосистем, реагентов и контрольных материалов, предлагаемых производителем оборудования («Pentapharm GmbH», Германия). Для проведения теста применяли реагент Natem, в состав которого входит хлорид кальция [1].

Сравнение полученных результатов осуществляли путем вычисления средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Статистический анализ выполнен с использованием непараметрических методов для сравнения непарных выборок (U-критерий Манна – Уитни). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении результатов, полученных в ходе эксперимента, мы проанализировали состояние гемостаза по прошествии суток (табл.). Через 24 ч после окончания холодого воздействия

Таблица

Коагулограмма крыс через 24 ч после гипотермического воздействия

Параметр	Контроль (n = 10)	Гипотермия (n = 10)
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	476 ± 7,7	422,6 ± 15,7*
Агрегация, отн. ед.	37,6 ± 3,8	45,6 ± 5,4
Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов, мг/100 мл	3,0 ± 0,0	26,6 ± 1,4*
Фибриноген, г/л	2,0 ± 0,1	4,2 ± 0,1*
Время полимеризации фибрин-мономера, r	2,0 ± 0,1	1,3 ± 0,04*
Антитромбин III, %	159,8 ± 15,0	92,6 ± 5,0*
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	473 ± 31,4	Лизис сгустков не наступил
СТ (время коагуляции), с	275,4 ± 12,3	211,0 ± 11,7*
СFT (время формирования сгустка), с	194,8 ± 23,6	57,5 ± 4,6*
α°	69,8 ± 3,5	76,1 ± 2,4*
MCF (максимальная твердость сгустка), мм	69,5 ± 1,6	75,6 ± 2,2*

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

в сосудистом русле выявлено снижение количества тромбоцитов на 22 % ($p < 0,05$), агрегационная способность кровяных телец относительно контроля не изменялась. Снижение числа тромбоцитов через 24 ч после окончания гипотермического воздействия в крови экспериментальных животных свидетельствует о возможном их потреблении сосудистой стенкой в ходе развития репаративных процессов, а также при процессах тромбообразования [8].

Анализ данных показал существенное (в 8,8 раза) увеличение концентрации в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов ($p < 0,05$), повышение в 2 раза концентрации фибриногена ($p < 0,05$) и уменьшение времени полимеризации фибрин-мономерных комплексов на 45 %, что в совокупности свидетельствует о развитии состояния тромбоцитической готовности в сосудистом русле экспериментальных животных. Риск развития тромбоза существенно возростал на фоне снижения активности антикоагулянтной системы (на 43 %, $p < 0,05$) и выраженного угнетения активности фибринолитической системы, что подтверждалось отсутствием по истечении 24 ч лизиса эуглобулиновых сгустков.

Разрушение мембран эндотелиальных клеток в ходе гипотермического воздействия и последующее попадание их в кровоток активирует процессы свертывания, что может приводить к тромбообразованию. Полученные в нашей работе результаты наглядно демонстрируют наличие гиперкоагуляционного сдвига, приводящего к повышению тромбогенности плазмы крови. Существенное увеличение содержания в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов и сокращение времени их полимеризации при существенном возрастании уровня фибриногена делает риск развития тромбоза в этот период весьма вероятным.

Наблюдаемый нами гиперкоагуляционный сдвиг согласуется с данными, полученными другими авторами [7, 9]. Так, при исследовании крови людей, получивших холодовые травмы различной степени тяжести, авторы отмечают развитие сосудистых катастроф (активизация процессов тромбообразования, состоявшиеся тромбозы и формирование участков некроза [6]) именно в этот период.

Выявленный нами риск развития тромбоза при оценке системы гемокоагуляции возрастает в еще большей степени в связи с обнаруженным в ходе экспериментов снижением концентрации антитромбина III, а также выраженным угнетением активности фибринолитической системы.

Кроме того, для подтверждения наличия у лабораторных животных признаков внутрисосуди-

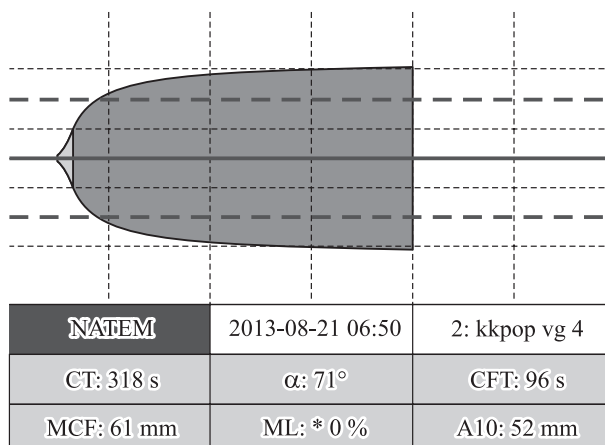


Рис. 1. Тромбоэластограмма контрольного животного. Здесь и на рис. 2 CT – время коагуляции, с; α° – кинетика образования твердого сгустка; CFT – время формирования сгустка, с; MCF – максимальная твердость сгустка, мм

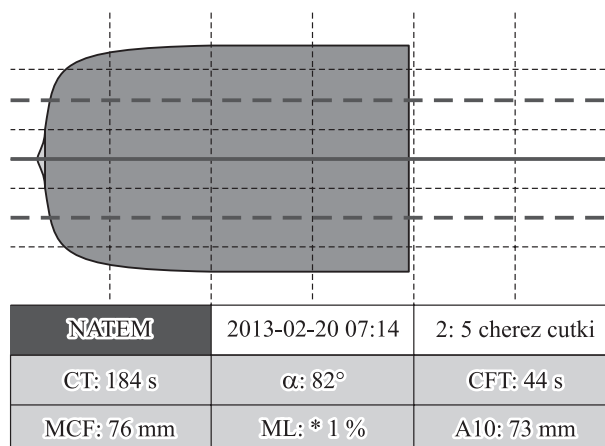


Рис. 2. Тромбоэластограмма опытного животного

стого свертывания крови мы использовали метод тромбоэластографии. Данный способ применяется для визуализации процесса образования тромба и имеет большую наглядность. Кроме того, при постановке методики используется цельная кровь, что позволяет оценить вклад всех компонентов системы крови в формирование сгустка. В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рис. 1) и опытной (рис. 2) групп.

Из приведенных в таблице суммарных показателей тромбоэластографии видно, что время сгущения (CT), отражающее скорость образования фибрина, было существенно (на 25 %) укорочено в образцах крови, полученных от опытной группы животных ($p < 0,05$). Уменьшение величины данного параметра говорит о гиперкоагуляционном сдвиге. Также при записи кривых реакций мы наблюдали уменьшение времени формиро-

вания сгустка (CFT) в 3,3 раза ($p < 0,05$) и увеличение угла α . Эти показатели характеризуют кинетику образования твердого сгустка, влияние на которую оказывает уровень фибриногена, его производных и скорость их полимеризации. Наблюдаемые изменения также свидетельствовали о развитии гиперкоагуляционного сдвига. Показатель MCF на тромбоэластограмме характеризует максимальную твердость сгустка и зависит от концентрации фибриногена, а также его производных и активности фибринстабилизирующего фактора. На кривых, зарегистрированных у опытной группы животных, его величина превышала контрольные значения. Таким образом, выраженное угнетение лизиса эуглобулиновых сгустков, описанное у опытной группы животных, может быть обусловлено возросшей активностью фактора XIII, выявленной в ходе тромбоэластографии [1, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о развитии состояния тромбоцитической готовности у экспериментальных животных через 24 ч после прекращения гипотермического воздействия. Описанные изменения в очередной раз доказывают определяющую роль системы гемостаза в развитии осложнений гипотермии.

ВЫВОДЫ

Отставленное влияние гипотермии сопровождается выраженными изменениями в состоянии системы гемостаза.

Использованные методики оценки состояния системы гемостаза демонстрируют появление в кровотоке маркеров тромбинемии и развитие гиперкоагуляционных сдвигов.

Комплекс зарегистрированных показателей подтверждает высокий риск развития тромбоцитических осложнений в этот временной период, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий среди лиц, подвергшихся общей гипотермии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдушкина Л.А., Вавилова Т.В. Зыбина Н.Н. Метод тромбоэластографии/тромбоэластометрии в оценке системы гемостаза: прошлое и настоящее. Референсные интервалы // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. (5). 26–33.
2. Ананьев В.Н. Холодовая адаптация и адренорецепторы // Успехи соврем. естествознания. 2010. (6). 8–11.
3. Афанасьева Р.Ф., Бурмистрова О.В. Холодовой стресс, критерии оценки, прогнозирование риска охлаждения человека // Безопасность жизнедеятельности. 2006. (2). 16–20.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед–АО, 2008. 292 с.
5. Сизоненко В.А., Михайличенко А.В., Шаповалов К.Г. Классификация и диагностика местной холодовой травмы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2008. (3). 134–135.
6. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. 138 с.
7. Шаповалов К.Г., Томина Е.А., Витковский Ю.А. и др. Повреждения клеток эндотелия и динамика цитокинов у больных в разные периоды местной холодовой травмы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. (6). 126–128.
8. Шаповалов К.Г., Михайличенко А.В., Сизоненко В.А., Витковский Ю.А. Функциональное состояние тромбоцитов при местных холодовых поражениях // Казанский медицинский журнал. 2008. (5). 662–665.
9. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Томина Е.А., Витковский Ю.А. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей // Травматол. ортопедия. 2008. (2). 53–56.
10. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. 1962. 194. 927–929.
11. De Robertis E., Kozek-Langenecker S., Tufano R. et al. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding // Minerva Anesthesiol. 2014. [Epub Ahead of Print].
12. Zhang J.N., Wood J., Bergeron A.L. et al. Effects of low temperature on shear-induced platelet aggregation and activation // J. Trauma. 2004. 57. (2). 216–23.

INVESTIGATION OF HYPOTHERMIA DELAYED INFLUENCE ON RATS HEMOSTATIC SYSTEM PARAMETERS

**Natal'ya Aleksandrovna LYCHEVA^{1,2}, Igor' Il'ich SHAKHMATOV^{1,2},
Valeriy Ivanovich KISELEV^{1,2}, Vyacheslav Mikhaylovich VDOVIN^{1,2}**

¹ *Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenin str., 40*

² *Altai Affiliation of Institute of Physiology and Fundamental Medicine of SB RAMS
656031, Barnaul, ul. Papanintsev, 126*

The aim was to study the delayed effect of hypothermia on the parameters of hemostasis systems. The investigations were carried out on 20 (laboratory) rats. Hypothermia was simulated by placing the animals in a cooling camera at temperature of $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. The blood of 10 rats placed in the camera at temperature of $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ served as a control. The rates of coagulatory and thrombocytic hemostasis as well as anticoagulative and fibrinolytic plasma activity were investigated in all the animals. The obtained results prove the development of activation of coagulation against the background of inhibition of the fibrinolytic system in experimental animals in 24 hours after interrupting of the exposure.

Key words: hemostasis, hypothermia, rats.

Lycheva N.A. – lecturer of department of normal physiology, junior researcher, e-mail kuzminan_86@mail.ru

Shakhmatov I.I. – doctor of medical sciences, professor of the department of normal physiology, senior researcher, e-mail: iish59@yandex.ru

Kiselev V.I. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, head of the department of normal physiology, chief researcher, e-mail: vik@agmu.ru

Vdovin V.M. – candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the department of normal physiology, senior researcher, e-mail: erytrab@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Маргарита Александровна ЕРМАКОВА¹, Любомир Иванович АФТАНАС²,
Любовь Анатольевна ШПАГИНА¹

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

² ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Цель исследования – изучение взаимосвязи частоты гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией с индивидуально-психологическими особенностями и характером воздействия производственной среды. Материал и методы. Обследовано 317 человек с артериальной гипертензией I–II степени повышения артериального давления и II–III степени риска по критериям Европейского общества кардиологов (2011) в возрасте от 30 до 50 лет, разделенных на 3 группы. Первую группу составили 110 человек, чья профессиональная деятельность связана с психоэмоциональным перенапряжением (52 медицинских работника отделений экстренной медицинской помощи и 58 военнослужащих с экстремальными условиями службы), вторую – 96 рабочих, подвергающихся воздействию физических факторов труда (шум, вибрация), третью – 57 служащих с оптимальными условиями труда. Контрольную группу составили 54 здоровых донора. Проведено эхокардиографическое исследование в двумерном и М-модальном режимах. Психологический статус оценен с помощью психодиагностических методик: опросников Г. Айзенка (EPI) формы А, А.Б. Леоновой «Степень хронического утомления» и «SACS» С. Хобфолла, методики «Шкала состояний» Э. Гроля, М. Хайдера в адаптации А.Б. Леоновой. Результаты и обсуждение. Выявлено, что у военнослужащих с артериальной гипертензией наибольшая частота гипертрофии левого желудочка и непродуктивных стратегий поведения в стрессовых ситуациях, более высокий уровень нейротизма, лжи и индекса хронического утомления, а также нарушений в эмоционально-аффективной сфере. В группе рабочих определены наиболее высокие показатели симптомов физиологического дискомфорта, а также шкал «Избегание» и «Агрессия», более низкие значения продуктивных стратегий поведения при частоте гипертрофии левого желудочка, на 3,1 % превышающей данные медицинских работников и 8,9 % – служащих. При проведении многофакторного корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь уровня нейротизма с показателями лжи ($R = 0,53$) и индекса массы миокарда левого желудочка ($R = 0,49$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, нейротизм, копинг-стратегии.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2]. ГЛЖ у больных артериальной гипертензией (АГ) выявляется почти в 5 раз чаще, чем у людей с нормальным уровнем артериального давления (АД) [5]. Многими авторами отмечена важная роль психоэмоционального напряжения в прогрессировании АГ и развитии осложнений. Значительная часть работ посвящена изучению индивидуально-типологических свойств лиц, наиболее подверженных влиянию стресса

и склонных к формированию сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Именно психогенные влияния способствуют деформации психологических структур личности, делают ее чувствительной к эмоциогенным факторам. Нарушение адаптации и сниженная толерантность к фрустрации отмечается у больных АГ, особенно при высоком уровне тревоги и невротизма [6]. В качестве важнейшей формы адаптации и реагирования на стрессовые ситуации рассматривается копинг-поведение [4]. Копинг-стратегии (совладающее поведение) представляют собой целенаправленное

Ермакова М.А. – к.м.н., докторант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации,
e-mail: 7270306@mail.ru

Афтанас Л.И. – д.м.н., проф., академик РАН, директор, e-mail: liaftanas@physiol.ru

Шпагина Л.А. – д.м.н., проф., главный врач, зав.кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, e-mail: mkb-2@yandex.ru

социальное поведение, позволяющее справиться со стрессом способами, адекватными личностным особенностям через конструктивные либо деструктивные стратегии действий [7]. Деструктивные действия характеризуются нарастанием раздражительности, склонности к эксплозивным формам реагирования, повышением уровня АД, прогрессирующим АГ [9].

Цель исследования – изучить взаимосвязи частоты гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией с индивидуально-психологическими особенностями и характером воздействия производственной среды.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Центра профессиональной патологии города Новосибирска. Обследовано 317 человек в возрасте от 30 до 50 лет. Из общего числа обследуемых 72,3 % (215 человек) составили мужчины и 27,7 % (88 человек) – женщины. Критериями включения в исследуемые группы являлись наличие АГ I–II степени повышения АД и II–III степени риска по критериям Европейского общества кардиологов (2011), критериями исключения – возраст старше 50 лет, острые сосудистые осложнения в анамнезе, патология щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет.

Всем обследуемым проведена сравнительная и суммарная оценка воздействия психоэмоционального напряжения и физических факторов производственной среды (шума и вибрации). По данному принципу для исследования выделены 3 группы. Первую группу составили 110 человек, чья профессиональная деятельность связана с психоэмоциональным перенапряжением (средний возраст $42,4 \pm 1,3$ года). В эту категорию вошли 52 медицинских работника отделений экстренной медицинской помощи и 58 военнослужащих с экстремальными условиями службы. Вторая группа была сформирована из 96 рабочих, подвергающихся воздействию физических факторов труда, таких как шум и вибрация (средний возраст $42,9 \pm 1,6$ года). В третью группу включены 57 служащих с АГ и оптимальными условиями труда (средний возраст $43,2 \pm 1,5$ года). Контрольную группу составили 54 здоровых донора (средний возраст $40,4 \pm 1,5$ года). Стаж работы колебался от 5 до 25 лет.

Эхокардиографическое исследование проводили в двумерном и М-модальном режимах на универсальном эхокардиографе Vivid 3 Expert (GE Medical Systems, США) в одномерном, двумерном, импульсно-волновом доплеровском режимах из апикальной четырехкамерной, пара-

стернальной по длинной оси позициях при частоте сканирования 3,5–4 МГц. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в М-режиме рассчитывали по методу куба Penna: $ММЛЖ = 1,04 \times (КДРлж + ЗСЛЖ + МЖП)^3 - КДРлж^3 - 13,6$ (г), где КДРлж – конечный диастолический размер ЛЖ, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки. Нормальным показателем ММЛЖ для мужчин считали 176 ± 45 г.

Психологический статус был оценен с помощью специализированных психодиагностических стандартизированных методик: опросников Г. Айзенка (ЕРІ) формы А, А.Б. Леоновой «Степень хронического утомления» и «SACS» С. Хобфолла, методики «Шкала состояний» Э. Гроля, М. Хайдера в адаптации А.Б. Леоновой.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Сравнение средних значений между двумя параллельными группами проводили с помощью двустороннего критерия Стьюдента, корреляционный анализ – с помощью коэффициента корреляции Пирсона. С целью установления вида зависимости нескольких признаков использовался метод множественного регрессионного анализа, с расчетом коэффициента множественной детерминации (R^2), строили уравнения регрессии следующего вида: $Y = a + b_1X_1 + \dots + b_nX_n$, где X_1, X_n – прогностические признаки, Y – объясняемый признак, a – константа, b – коэффициенты регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы достоверно не различались по длительности артериальной гипертензии (в первой группе – $7,3 \pm 1,7$ года, во второй – $7,5 \pm 1,6$ года, в третьей – $7,8 \pm 1,2$ года).

Состояние левого желудочка у больных АГ характеризовалось увеличением массы миокарда ЛЖ, нарастанием индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) во всех исследуемых группах относительно контроля (табл. 1). У военнослужащих она была статистически достоверно выше показателей групп сравнения и контроля, $p < 0,05$, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в группе военнослужащих также превышала значения медицинских работников, рабочих, служащих и контрольной групп, $p < 0,05$ (см. табл. 1). Кроме того, у больных АГ военнослужащих выявлена наибольшая частота гипертрофии левого желудочка: она была в 1,37, 1,22 и 1,75 раза выше по сравнению с медицинскими работниками от-

Таблица 1

Морфометрические показатели левого желудочка и личностные психологические особенности у больных АГ различных профессий

Показатель	Медицинские работники отделений экстренной медицинской помощи (n = 52)	Военнослужащие с экстремальными условиями службы (n = 58)	Рабочие с воздействием физических факторов труда (n = 96)	Служащие с оптимальными условиями труда (n = 57)	Контрольная группа (n = 54)
ММЛЖ, г	196,56 ± 2,18 [^]	209,16 ± 2,25 ^{*,#,[^]}	204,32 ± 2,19 [^]	189,72 ± 2,20 [^]	161,20 ± 2,10
ИММЛЖ, г/м ²	116,95 ± 1,86 [^]	121,27 ± 2,56 ^{*,#,[^]}	118,86 ± 1,92 [^]	110,15 ± 2,83 [^]	93,96 ± 2,35
ТМЖП, см	1,07 ± 0,02 [^]	1,16 ± 0,03 ^{*,#,[^]}	1,08 ± 0,02 [^]	1,03 ± 0,02 [^]	0,87 ± 0,03
Частота ГЛЖ, %	25,0	34,4	28,1	19,2	0
Нейротизм, баллы	11,8 ± 2,7	13,7 ± 1,8 ^{*,#,[^]}	11,2 ± 2,3	11,4 ± 2,8	10,9 ± 2,6
Экстра-интроверсия, баллы	13,6 ± 2,1 ^{*,#,[^]}	10,9 ± 2,8	11,3 ± 3,6	12,8 ± 2,9	12,5 ± 3,2
Шкала лжи, баллы	2,9 ± 0,96	3,8 ± 0,92 ^{*,#,[^]}	2,7 ± 0,72	2,8 ± 0,85	2,6 ± 0,98
Суммарный индекс утомления, балл	16,8 ± 3,9	17,9 ± 4,2 ^{*,#,[^]}	16,7 ± 4,7	13,9 ± 3,96	13,5 ± 3,2
Симптомы физиологического дискомфорта, баллы	6,2 ± 1,2	7,5 ± 1,4 ^{*,#,[^]}	8,6 ± 1,9 ^{*,#}	5,8 ± 1,3	5,3 ± 1,1
Снижение общего самочувствия, когнитивный дискомфорт, баллы	3,8 ± 0,98	4,1 ± 1,1	3,9 ± 1,2	3,2 ± 0,92	2,9 ± 0,46
Нарушения эмоционально-аффективной сферы, баллы	3,2 ± 0,85	3,8 ± 0,97 ^{*,#,[^]}	2,3 ± 0,88	2,7 ± 0,89	2,2 ± 0,45
Снижение мотивации, баллы	3,3 ± 0,87 ^{*,#,[^]}	2,5 ± 0,73	1,9 ± 0,72 ^{*,#,[^]}	2,2 ± 0,78	2,1 ± 0,65

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – различия достоверны внутри группы с психоэмоциональным перенапряжением, # – различия достоверны между исследуемыми группами и группами сравнения, ^ – различия достоверны между исследуемыми группами и контролем (p < 0,05).

делений экстренной медицинской помощи, с рабочими, подвергающимися воздействию шума и вибрации, и со служащими соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование левых отделов сердца различной степени зарегистрировано у больных АГ во всех исследуемых группах, но наиболее выражено у военнослужащих с экстремальными условиями службы.

Учитывая влияние эмоционально-личностных трансформаций на течение АГ [10], всем обследуемым проведено психодиагностическое исследование личностных свойств и качественных особенностей функциональных состояний в зависимости от частоты встречаемости ГЛЖ и характера воздействия производственной среды. Анализ уровня нейротизма позволил установить, что в группе военнослужащих с экстремальными условиями службы он в 1,16, 1,2, 1,2 и 1,2 раза выше по сравнению с медицинскими работниками, рабочими, служащими и контролем соответственно, p < 0,05 (см. табл. 1). В группах сравнения статистически достоверных различий по показателям нейротизма не обнаружено. При

повышении уровня нейротизма снижается толерантность к фрустрационным ситуациям, изменяется характер течения эмоций, происходит истощение физиологических и психологических ресурсов, что приводит к прогрессированию АГ [1]. Исследование шкалы «экстра-интроверсия» выявило наиболее высокие значения у медицинских работников отделений экстренной медицинской помощи, в среднем в 1,2 раза больше, чем у военнослужащих и рабочих (см. табл. 1). Экстра-интроверсия отражает важнейшие характеристики индивидуального типа реагирования, в том числе на стрессовые ситуации [8], но в проведенном исследовании не обнаружено взаимосвязи показателей данной шкалы с частотой ГЛЖ ни в одной из обследуемых групп. Изучение шкалы лжи дало возможность выявить склонность испытуемых к демонстративному поведению и даже социально желаемых ответов [1]. По результатам тестирования показатели лжи не превышали нормативные значения, но были выше в группе военнослужащих в среднем в 1,3 раза относительно групп сравнения и контрольной (см. табл. 1). При проведении многофакторного

Таблица 2

Показатели стратегий преодоления стресса по шкале SACS (баллы) у больных АГ различных профессий

Показатель	Медицинские работники отделений экстренной медицинской помощи (n = 52)	Военнослужащие с экстремальными условиями службы (n = 58)	Рабочие с воздействием физических факторов труда (n = 96)	Служащие с оптимальными условиями труда (n = 57)	Контрольная группа (n = 54)
Ассертивные действия	21,3 ± 3,2	20,5 ± 1,9	18,7 ± 3,6*.#	21,6 ± 3,3	21,9 ± 3,5
Вступление в социальный контакт	23,8 ± 3,7	22,5 ± 3,1	19,5 ± 2,8*.#	24,3 ± 3,5	24,8 ± 3,6
Поиск социальной поддержки	21,3 ± 3,7	19,3 ± 2,1	17,9 ± 2,8*.#	22,8 ± 3,9	23,1 ± 3,6
Осторожные действия	20,8 ± 2,9	21,9 ± 3,5	20,5 ± 3,8	19,5 ± 2,8	17,9 ± 3,1
Импульсивные действия	14,2 ± 1,2	16,7 ± 1,3*.#,^	15,5 ± ,98*.#	12,8 ± 1,4	11,6 ± 1,1
Избегание	13,2 ± 2,1	15,4 ± 1,5*.#,^	16,9 ± 1,4*.#	12,9 ± 1,1	10,8 ± 1,5
Манипулятивные действия	21,7 ± 3,7	18,5 ± 2,9	19,8 ± 3,8*.#	17,9 ± 2,9	15,7 ± 2,7
Агрессивные действия	13,2 ± 3,1	15,9 ± 2,3*.#,^	16,2 ± 2,5*.#	12,5 ± 2,7	10,3 ± 2,1
Асоциальные действия	12,8 ± 1,2	13,5 ± 1,5*.#,^	14,6 ± 1,9*.#	11,7 ± 2,1	10,9 ± 1,6
Больные АГ с высокими показателями по шкале SACS, n (%)					
Ассертивные действия	23,0 (12)	20,6 (12)	19,7 (19)	24,5 (14)	
Вступление в социальный контакт	25,0 (13)	22,4 (13)	20,8 (20)	26,3 (15)	
Поиск социальной поддержки	26,9 (14)	24,1 (14)	22,9 (22)	28,0 (16)	
Осторожные действия	15,3 (8)	13,7 (8)	16,6 (16)	12,2 (7)	
Импульсивные действия	11,5 (6)	15,5 (9)	15,6 (15)	10,5 (6)	
Избегание	19,2 (10)	18,9 (11)	16,6 (16)	15,7 (9)	
Манипулятивные действия	21,1 (11)	18,9 (11)	18,7 (18)	17,5 (10)	
Агрессивные действия	9,6 (5)	13,7 (8)	14,5 (14)	8,7 (5)	
Асоциальные действия	9,6 (5)	8,6 (5)	9,3 (9)	7,0 (4)	

корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь уровня нейротизма с показателями лжи ($R = 0,53$) и ИММЛЖ ($R = 0,49$).

В выполненной работе дана оценка последствий стресса в деятельности различных профессиональных групп, отражающая степень истощения психосоматических ресурсов больных АГ и выражающаяся в суммарном индексе хронического утомления (СИХУ) [6]. Было установлено, что по среднегрупповым данным у обследованных лиц начальная степень развития хронического утомления имела место только в группе военнослужащих с экстремальными условиями службы (значения СИХУ превышали 17 баллов). В группах сравнения были определены отдельные симптомы хронического утомления (см. табл. 1). При этом значения СИХУ у медицинских работников отделений экстренной медицинской помощи и рабочих, подвергающихся воздействию шума и вибрации, были в 1,2 раза выше данных служащих и группы контроля, $p < 0,05$. Среди групп симптомов хронического утомления

у рабочих, подвергающихся воздействию шума и вибрации, выявлены наиболее высокие уровни физиологического дискомфорта (неприятные и болевые ощущения в разных частях тела, нарушения сна) – в 1,38, 1,14, 1,48 и 1,62 раза больше, чем у медицинских работников, военнослужащих, служащих и в контроле соответственно. Снижение общего самочувствия и когнитивный дискомфорт (общая усталость, нарушение функций внимания и памяти) были наиболее выражены у военнослужащих с экстремальными условиями службы, $p < 0,05$ (см. табл. 1). Нарушения в эмоционально-аффективной сфере (раздражительность, подавленное настроение, изменения в характере) были более выражены в группе с психоэмоциональным перенапряжением, особенно у военнослужащих, – в 1,65, 1,40 и 1,72 раза выше по сравнению с рабочими, служащими и группой контроля соответственно. Симптомы снижения мотивации и изменения в сфере социального общения (потеря интереса к работе, конфликты) преобладали у медицинских работников и

были в 1,32, 1,73, 1,5 и 1,5 раза выше показателей военнослужащих, рабочих, служащих и контроля соответственно (см. табл. 1).

На течение АГ могут влиять особенности личностной устойчивости больных в стрессовых ситуациях, которая может включать в себя компоненты, обуславливающие выбор продуктивных или непродуктивных стратегий поведения в условиях фрустрации [10]. Продуктивное преодоление (копинг) является активным. Активное преодоление в совокупности с положительным использованием социальных ресурсов повышает стрессоустойчивость больных АГ [11]. Наиболее низкие показатели продуктивного преодоления (ассертивные действия, вступление в социальный контакт и поиск социальной поддержки) были отмечены в группе рабочих и были статистически достоверно ниже ($p < 0,05$) данных групп сравнения (табл. 2). У служащих с оптимальными условиями труда имели место статистически достоверно ($p < 0,05$) более высокие значения активного копинга относительно других профессиональных групп. Показатели непродуктивных стратегий преодоления (импульсивные действия, избегание, агрессивные действия) были статистически достоверно выше ($p < 0,05$, см. табл. 2) в группах военнослужащих и рабочих. Значения по шкале «Манипулятивные действия» преобладали ($p < 0,05$) у медицинских работников отделений экстренной медицинской помощи (см. табл. 2). В группах военнослужащих и рабочих высокие показатели по шкалам непродуктивных стратегий, таких как импульсивные и агрессивные действия, встречались в среднем на 4,5 % чаще по сравнению с медицинскими работниками и служащими.

ВЫВОДЫ

1. Для больных АГ во всех исследуемых группах по сравнению с лицами без АГ характерны более высокие показатели нейротизма, суммарного индекса утомления, шкал непродуктивных копинг-стратегий, снижение общего самочувствия и когнитивного дискомфорта.

2. У военнослужащих с артериальной гипертензией определена наибольшая частота гипертрофии левого желудочка и непродуктивных стратегий поведения в ситуациях фрустрации, более высокий уровень нейротизма, лжи и индекса хронического утомления, а также нарушения в эмоционально-аффективной сфере относительно групп сравнения.

3. В группе рабочих выявлены наиболее высокие показатели симптомов физиологического дискомфорта, а также шкал «Избегание» и

«Агрессия», более низкие значения продуктивных стратегий поведения при частоте гипертрофии левого желудочка, на 3,1 и 8,9 % превышающей данные медицинских работников и служащих соответственно.

4. Течение АГ у медицинских работников отделений экстренной медицинской помощи сопровождается более высокими значениями симптомов снижения мотивации и изменений в сфере социального общения, а также данных шкалы «Манипулятивные действия» относительно групп сравнения, кроме того, большей частотой (на 5,8 %) гипертрофии левого желудочка по сравнению со служащими, имеющими оптимальные условия труда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Водопьянова Н.Е.* Психодиагностика стресса. СПб., 2009. 236–248.
2. *Колбасников С.В., Бахарева О.Н.* Особенности клинических, психовегетативных и когнитивных расстройств у женщин с артериальной гипертензией в зависимости от наступления менопаузы // *Терапевт. арх.* 2005. (2). 7–9.
3. *Кружкова О.В.* Диспозиции защитного и совладающего поведения личности: теоретический конструкт и эмпирическая модель // *Ярославский педагогич. вестн.* 2012. (3). 27–31.
4. *Крюкова Т.Л.* Методы изучения совладающего поведения: три копинг-шкалы. Киев, 2010. 62–74.
5. *Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В.* Психокardiология. М., 2005. 73–89.
6. *Matthews K.A., Kuller L.H.* Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women // *Hypertension.* 2001. 38. (2). 98–102.
7. *Rutledge T.* A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development // *Psychosomat. Med.* 2002. 64. (5). 58–66.
8. *Schmitz N., Thefeld W., Kruse J.* Mental disorders and hypertension: factors associated with awareness and treatment of hypertension in the general population in Germany // *Psychosomat. Med.* 2006. 28. (1). 46–52.
9. *Skinner E.A., Edge K., Altman J.H.* Searching for the structure of coping: a review and critique of category systems for classifying ways of coping // *Psychol. Bull.* 2003. 25. (2). 216–269.
10. *Schum J.L., Jorgensen R.S., Verhaeghen P. et al.* Trait anger, anger expression, and ambulatory blood pressure: a meta-analytic review // *J. Behav. Med.* 2003. 29. (5). 95–113.
11. *Wiehe M., Fuchs S.C., Moreira L.B. et al.* Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study // *J. Hum. Hypertens.* 2006. (6). 98–115.

PECULIARITIES OF THE ARTERIAL HYPERTENSION DYNAMICS DEPENDING ON OCCUPATION AND PERSONALITY

Margarita Aleksandrovna ERMAKOVA², Lyubomir Ivanovich AFTANAS¹,
Lubov Anatolevna SHPAGINA²

¹ *Institute of Physiology and Fundamental Medicine of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21*

Purpose of research. Study of relationship between the frequency of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients, depending on the individual-psychological characteristics and effects of the working environment. Materials and methods. 317 people aged 30 to 50 years were surveyed. The criteria for inclusion in the study groups were: the presence of hypertension of I–II grade of blood pressure increase and II–III risk criteria of European Society of Cardiology (2011). The first group consisted of 110 people which occupation connected with psycho-emotional overstrain (52 emergency medical workers and 58 military people with extreme conditions service), the second group was composed from 96 workers exposed to labor physical factors (noise, vibration), the third group was formed from 57 employees with labor optimal conditions. The control group consisted of 54 healthy donors. The echocardiographic research in two-dimensional and M-modal regimes was carried out. Psychological status was assessed using psycho-diagnostic techniques: questionnaires by H. Eysenck (EPI), form A by A.B. Leonova «Degree chronic fatigue» and «SACS» by S. Hobfolla, techniques «Scale states» by E. Grolier and M. Haider adapted by A.B. Leonova. Results and discussion. The greatest frequency of left ventricular hypertrophy and unproductive behavior strategies in stressful situations, higher levels of neuroticism, lies and chronic fatigue index as well as disturbances in the emotional-affective sphere have been revealed in military workers with hypertension. The highest rates of physiological symptoms of discomfort, as well as scales of «Avoidance» and «Aggression», lower values of productive strategies of behavior have been found in the labor workers group at the frequency of left ventricular hypertrophy; by 3.1 % higher than the data of medical workers and by 8.9 % higher than employees' values. Multivariate correlation analysis revealed the direct correlation between the neuroticism level and lies indicators ($R = 0,53$) with the left ventricular mass index ($R = 0,49$).

Key words: hypertension, left ventricular hypertrophy, neuroticism, coping strategies.

*Ermakova M.A. – candidate of medical sciences, doctoral candidate of the chair of hospital therapy
and medical rehabilitation, e-mail: 7270306@mail.ru*

Aftanas L.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, director, e-mail: liaftanas@physiol.ru

*Shpagina L.A. – doctor of medical sciences, professor, chief doctor, head of the chair of hospital therapy
and medical rehabilitation, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СТРЕССА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА

Маргарита Александровна ЕРМАКОВА¹, Любомир Иванович АФТАНАС²,
Любовь Анатольевна ШПАГИНА¹

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

² ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Цель исследования – изучение взаимосвязи психофизиологических маркеров хронического стресса со степенью напряженности труда у больных артериальной гипертензией различных профессий. Материал и методы. Обследовано 317 человек в возрасте от 30 до 50 лет. Критериями включения в исследуемые группы являлись наличие артериальной гипертензии I–II степени повышения артериального давления и II–III степени риска по критериям Европейского общества кардиологов (2011). Критерии исключения: возраст старше 50 лет, острые сосудистые осложнения в анамнезе, патология щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет. Проведено исследование уровня кортизола, цитозольного стресс-индуцированного белка Hsp70 и адренкортикотропного гормона методом твердофазного ИФА. Психодиагностика синдромов профессионального стресса выполнена с помощью стандартизированных шкал («Шкала организационного стресса» (ОС) Маклина, «Шкала оценки стрессогенности (ПТС) на рабочем месте») и опросников («Дифференцированная оценка состояний сниженной работоспособности» (ДОРС), «Потери и приобретения персональных ресурсов» (ОППР)), «Профессиональное выгорание»). Результаты и обсуждение. Выявлено, что течение артериальной гипертензии у лиц, подвергающихся хроническому психоэмоциональному напряжению, характеризуется более высоким содержанием в крови кортизола, адренкортикотропного гормона и психологических маркеров стресса относительно групп сравнения при стаже работы до 7 лет и значительным их снижением при продолжительности трудовой деятельности от 8 до 15 лет. У больных артериальной гипертензией, чей стаж составил от 8 до 15 лет, отмечено уменьшение уровней адренкортикотропного гормона, кортизола, показателей организационного стресса, повышение адаптационного потенциала личности и концентрации Hsp70 по сравнению с их коллегами, имеющими стаж до 7 лет.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гормоны, стресс-индуцированный белок.

Многими исследователями доказано наличие зависимости между распространенностью артериальной гипертензии (АГ) и спецификой профессиональной деятельности [2, 9], связанной с высоким уровнем напряженности труда, который отражает нагрузку преимущественно на центральную нервную систему, органы чувств, эмоциональную сферу работника [3, 5]. К факторам, характеризующим напряженность труда, относятся интеллектуальные, сенсорные, эмоциональные нагрузки, степень их монотонности, режим работы [6]. Имеется множество эмпирических свидетельств того, что рабочие стрессы негативно влияют на гормональный статус, прежде

всего на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая воздействует на все основные физиологические процессы организма [1, 7]. Доказано, что под влиянием стресса повышается концентрация адренкортикотропного гормона, что приводит к повышению секреции кортизола, метаболическим нарушениям, росту уровня артериального давления и прогрессированию АГ [1]. Важнейшим метаболитом, позволяющим клеткам поддерживать гомеостаз в условиях стресса, является цитозольный стресс-индуцированный протеин Hsp70, представитель семейства белков теплового шока [11]. Установлено, что Hsp70 находится непосредственно в

Ермакова М.А. – к.м.н., докторант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, e-mail: 7270306@mail.ru.

Афтанас Л.И. – д.м.н., проф., академик РАН, директор, e-mail: liaftanas@physiol.ru.

Шпагина Л.А. – д.м.н., проф., главный врач, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, e-mail: mkb-2@yandex.ru.

кардиомиоцитах и функционирует в качестве кардиопротекторного агента при ишемиях, но при стрессорных воздействиях различного генеза активирует моноциты, макрофаги, агрегацию тромбоцитов, в результате чего в крови возрастает концентрация провоспалительных цитокинов, повышается риск сердечно-сосудистых осложнений [3].

Цель исследования – изучение взаимосвязи психофизиологических маркеров хронического стресса со степенью напряженности труда у больших АГ различных профессий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе Центра профессиональной патологии города Новосибирска. Обследовано 317 человек в возрасте от 30 до 50 лет. Из общего числа обследуемых 72,3 % (215 человек) составили мужчины и 27,7 % (88 человек) – женщины. Критериями включения в исследуемые группы являлось наличие АГ I–II степени повышения артериального давления и II–III степени риска по критериям Европейского общества кардиологов (2011). Критерии исключения: возраст старше 50 лет, острые сосудистые осложнения в анамнезе, патология щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет.

Всем обследуемым проведена сравнительная и суммарная оценка показателей напряженности трудового процесса, а также воздействия факторов производственной среды (шума и вибрации) согласно критериям, представленным в нормативных и методических документах Госсанэпиднадзора (2005). По данному принципу для исследования были выделены 3 группы. Первую группу составили лица, чья профессиональная деятельность связана с психоэмоциональным перенапряжением, всего 110 человек (средний возраст $42,4 \pm 1,3$ года). В эту категорию вошли 52 медицинских работника отделений экстренной медицинской помощи и 58 военнослужащих с экстремальными условиями службы. Вторая группа сформирована из 96 рабочих, подвергающихся воздействию физических факторов труда, таких как шум и вибрация (средний возраст $42,9 \pm 1,6$ года). В третью группу включены 57 служащих с АГ и оптимальными условиями труда (средний возраст $43,2 \pm 1,5$ года). Контрольную группу составили 54 здоровых донора (средний возраст $40,4 \pm 1,5$ года). Стаж работы колебался от 5 до 25 лет.

Проведено исследование уровня кортизола, цитозольного стресс-индуцированного белка Hsp70 в сыворотке крови и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови методом

твердофазного ИФА на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре «Expert Plus» («ASYS HITECH», Австрия), длина волны измерения 450 нм. ИФА выполнен в модификации ELISA (enzyme linked immunoadsorbent assay) с помощью иммуносорбентов, связанных с ферментами. В качестве твердой фазы использованы стрипованные полистироловые 96-луночные планшеты. Иммуноферментное определение содержания кортизола проведено в утренние часы (8:00) по принципу одностадийного конкурентного ИФА наборами «ИФА-КОРТИЗОЛ», номер по каталогу ИФ-03-01 («НВО Иммунотех», Россия). Диапазон определяемых концентраций 5,0–1200 нмоль/л, аналитическая чувствительность 5,0 нмоль/л. Исследование уровня стресс-индуцированного белка Hsp70 выполнено с применением «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА наборами производства компании «Enzo Life Science» (США), номер по каталогу EKS-715. Диапазон измерения 0,2–12,5 нг/мл, аналитическая чувствительность 0,2 нг/мл. ИФА содержания АКТГ в плазме крови с ЭДТА проведен в утренние часы (8:00) наборами компании «Biometrica» (США), каталоговый номер 7023, диапазон измерения 0,46–500 пг/мл, аналитическая чувствительность 0,46 пг/мл.

Психодиагностика синдромов профессионального стресса выполнена с помощью стандартизированных шкал: «Шкалы организационного стресса» (ОС) Маклина в русскоязычной адаптации Н.Е. Водопьяновой, «Шкалы оценки стрессогенности (ПТС) на рабочем месте», разработанной Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой в соответствии с классификацией стрессовых ситуаций Лазаруса, а также опросников: «Потери и приобретения персональных ресурсов» (ОППР), разработанного Н.Е. Водопьяновой и М. Штейн на основе ресурсной концепции психологического стресса С. Хобфолла, «Дифференцированная оценка состояний сниженной работоспособности» (ДОРС), модифицированная и адаптированная А.Б. Леоновой и С.Е. Величковой версия немецкого теста BMS II Пласа и Рихтера, «Профессиональное выгорание», разработанного Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой на основе трехфакторной модели К. Маслач и С. Джексон.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (SD), и представляли в виде $M \pm SD$. Средние значения сравнивали с помощью двустороннего критерия Стьюдента. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента корреляции по Пирсону. Для ана-

лиза взаимосвязи двух и более признаков применяли корреляционный анализ по Спирмену. С целью установления вида зависимости нескольких признаков использовался метод множественного регрессионного анализа, с расчетом коэффициента множественной детерминации (R^2), строили уравнения регрессии следующего вида: $Y = a + b_1X_1 + \dots + b_nX_n$, где X_1, X_n – прогностические признаки, Y – объясняемый признак, a – константа, b – коэффициенты регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что обследуемые группы различимы по напряженности трудового процесса. Так, у медицинских работников отделений экстренной медицинской помощи и военнослужащих с экстремальными условиями службы преобладал напряженный труд первой и второй степени, относящийся к вредному классу условий труда. В группах рабочих, подвергающихся воздействию физических факторов, и служащих на-

пряженность труда соответствовала преимущественно оптимальному и допустимому классам. Данные представлены в табл. 1.

Анализ показателей гормонального статуса у больных АГ со стажем работы до 7 лет определил более высокие уровни АКТГ и кортизола в группе с психоэмоциональным перенапряжением, особенно у военнослужащих с экстремальными условиями службы (табл. 2), при этом содержание гормонов находилось в пределах нормативных значений. Так, концентрация АКТГ в крови военнослужащих была в 1,9, 3,7 и 4,7 раза выше, чем у рабочих, служащих и в группе контроля соответственно (содержание АКТГ у лиц контрольной группы в среднем составляло $11,2 \pm 3,2$ пг/мл). Кроме того, рабочие с физическими условиями труда также имели более высокий уровень АКТГ по сравнению со служащими (в 1,9 раза) и лицами без АГ (в 2,4 раза). Наивысшие показатели содержания кортизола отмечены у медицинских работников и особенно у военнослужащих: у последних оно было в 1,4, 1,5 и 1,6 раза больше, чем у рабочих, служащих и лиц группы контроля со-

Таблица 1

Характеристика больных АГ различных профессий по показателям напряженности трудового процесса, n (%)

Группа пациентов	Класс условий труда			
	Оптимальный	Допустимый	Вредный	
	Напряженность труда легкой степени (1)	Напряженность труда средней степени (2)	Напряженный труд 1 степени (3.1)	Напряженный труд 2 степени (3.2)
Интеллектуальные нагрузки, число выявленных больных				
Медицинские работники (n = 52)	0	7 (13,4) **	21 (40,3) **	24 (44,2) **
Военнослужащие (n = 58)	0	5 (8,6) **	27 (46,5) **	26 (44,8) **
Рабочие (n = 96)	25 (26,1)	71 (73,9)	0	0
Служащие (n = 57)	43 (75,4)	7 (12,3)	7 (12,3)	0
Сенсорные нагрузки, число выявленных больных				
Медицинские работники (n = 52)	12 (23,0) *,**	32 (61,5) *,**	14 (26,9) *,**	0
Военнослужащие (n = 58)	6 (10,3) *,**	13 (22,4) *,**	34 (58,6) *,**	5 (8,6) *,**
Рабочие (n = 96)	58 (60,4)	38 (39,6)	0	0
Служащие (n = 57)	42 (73,7)	8 (14,1)	7 (12,3)	0
Эмоциональные нагрузки, число выявленных больных				
Медицинские работники (n = 52)	0	12 (23,1) **	18 (34,6) *,**	22 (43,3) *,**
Военнослужащие (n = 58)	0	0	26 (44,8) *,**	32 (55,2) *,**
Рабочие (n = 96)	86 (89,5)	10 (10,5)	0	0
Служащие (n = 57)	39 (68,4)	18 (31,6)	0	0
Режим работы, число выявленных больных				
Медицинские работники (n = 52)	0	7 (13,4) *,**	45 (86,5) *,**	0
Военнослужащие (n = 58)	0	0	12 (20,6) *,**	46 (79,4) *,**
Рабочие (n = 96)	0	62 (64,5)	34 (35,5)	0
Служащие (n = 57)	43 (75,4)	14 (24,5)	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 * – различия достоверны внутри группы с психоэмоциональным перенапряжением, ** – различия достоверны между исследуемыми группами и группами сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Характеристика психологических и биологических маркеров стресса у больных АГ различных профессий со стажем работы до 7 лет

Показатель	Медицинские работники отделений экстренной медицинской помощи (n = 17)	Военнослужащие с экстремальными условиями службы (n = 18)	Рабочие с воздействием физических факторов труда (n = 21)	Служащие с оптимальными условиями труда (n = 18)	Группа контроля (n = 16)
Содержание АКТГ, пг /мл	48,3±4,3*,**,***	53,4±4,9 *,**,***	27,8±3,2	14,2±2,8	11,2±3,2
Содержание кортизола, нмоль/л	346,8±12,5 *,**,***	398,7±13,7 *,**,***	272,4±9,7	258,7±8,5	242,5±11,3
Содержание белка Hsp70, нг/мл	0,72±0,09 *,**,***	0,87±0,08 *,**,***	0,65±0,06	0,58±0,07	0,46±0,008
Психодиагностика синдромов профессионального стресса, баллы					
Показатель ОС	47,6±3,6 *,**,***	48,3±3,5 *,**,***	45,3±2,9	46,2±3,4	43,7±2,8
Интегральный индекс стрессогенности на рабочем месте	24,3±3,1 *,**,***	25,7±3,2 *,**,***	22,6±3,9	23,2±3,8	18,9±3,4
Интегральный показатель выгорания	6,9±1,9 *,**,***	6,6±1,6 *,**,***	3,9±1,2	4,9±0,9	3,2±0,8
Индекс ресурсности	0,84±0,09 *,**,***	0,94±0,08 *,**,***	0,96±0,06	0,89±0,07	1,05±0,08
ДОРС, баллы					
Индекс утомления	21,4±3,9 *,**,***	22,5±3,7 *,**,***	19,2±3,5	17,8±3,8	15,6±3,2
Индекс монотонии	17,6±3,4 **	17,1±3,2**	19,8±4,3	18,3±4,1	16,9±4,3
Индекс пресыщения	17,9±3,5 **	17,8±2,9**	20,1±3,2	19,7±3,5	17,2±3,7
Индекс стресса	23,2±3,4 *,**,***	23,8±3,8 *,**,***	19,6±2,9	20,2±3,3	18,5±3,3

Примечание. Здесь и в табл. 3 *** – различия достоверны между исследуемыми группами и контролем (p < 0,05).

ответственно (уровень кортизола в контрольной группе в среднем составил 242,5 ± 11,3 нмоль/л). Концентрация кортизола у рабочих была статистически достоверно выше, чем у служащих и в контроле (см. табл. 2).

Наибольшая концентрация стресс-индуцированного белка Hsp70 отмечена в группе военнослужащих с экстремальными условиями службы – в 1,2, 1,3, 1,5 и 1,9 раза выше по сравнению с медицинскими работниками, рабочими, служащими и лицами группы контроля соответственно (содержание Hsp70 в контроле в среднем составило 0,46 нг/мл). Медицинские работники также имели статистически достоверно более высокий уровень Hsp70 (см. табл. 2) по сравнению с рабочими и служащими. Кроме того, у рабочих концентрация Hsp70 была значимо больше, чем у служащих и сотрудников без АГ (см. табл. 2).

Результаты исследования биомаркеров стресса у больных АГ в зависимости от стажа работы свидетельствуют о тенденции к снижению в 1,1–1,2 раза содержания АКТГ и кортизола у лиц всех исследуемых групп, проработавших 8–15 лет, по сравнению с больными, имеющими стаж до 7 лет (табл. 3); наиболее низкие концентрации гормонов, не выходящие за рамки нормативных

значений, отмечены в группе медицинских работников и военнослужащих (см. табл. 3). При этом выявлен рост в 1,3–1,4 раза уровня белка Hsp70 у лиц с АГ и стажем 8–15 лет по сравнению с больными, чей стаж работы не превышал 7 лет (см. табл. 3), наивысшие показатели также имели место у военнослужащих и медицинских работников (см. табл. 3).

Психодиагностика синдромов профессионального стресса у больных АГ со стажем до 7 лет выявила преобладание уровня ОС в группе с психоэмоциональным перенапряжением, особенно у военнослужащих (см. табл. 3). По литературным данным, высокий уровень ОС связан с предрасположенностью к кардиогенному поведению типа «А» [2, 4]. Кроме того, у медицинских работников и военнослужащих со стажем работы до 7 лет были значимо большие величины интегрального индекса стрессогенности на рабочем месте, интегрального показателя выгорания, индексов утомления и стресса (см. табл. 2). При этом в группе с психоэмоциональным перенапряжением, особенно у медицинских работников, выявлены статистически достоверно меньшие показатели индекса ресурсности, отражающего адаптационные возможности [8, 10], индексов монотонии и пресыщения (см. табл. 2).

Таблица 3

Характеристика психологических и биологических маркеров стресса у больных АГ различных профессий со стажем работы до 8–15 лет

Показатель	Медицинские работники отделений экстренной медицинской помощи (n = 21)	Военнослужащие с экстремальными условиями службы (n = 19)	Рабочие с воздействием физических факторов труда (n = 27)	Служащие с оптимальными условиями труда (n = 17)	Группа контроля (n = 18)
Содержание АКТГ, пг /мл	39,8±5,7*,**,***	43,5±4,9*,**,***	24,9±6,2	12,3±2,7	10,9±3,8
Содержание кортизола, нмоль/л	228,4±8,2*,**,***	221,5±9,3*,**,***	251,3±11,6	246,7±13,8	239,7±12,5
Содержание белка Hsp70, нг/мл	0,97±0,06*,**,***	1,21±0,11*,**,***	0,74±0,07	0,63±0,09	0,48±0,07
Психодиагностика синдромов профессионального стресса, баллы					
Показатель ОС	45,27±3,4*,**,***	46,32±4,1*,**,***	44,1±3,6	45,2±3,2	42,9±3,1
Интегральный индекс стрессогенности на рабочем месте	23,37±2,7*,**,***	24,72±2,3*,**,***	21,7±2,5	23,2±2,8	17,8±4,1
Интегральный показатель выгорания	5,5±1,3*,**,***	5,3±1,4*,**,***	3,3±1,5	4,3±1,2	2,9±0,9
Индекс ресурсности	0,96±0,08	1,12±0,09*,**,***	0,99±0,07	0,97±0,08	1,07±0,07
ДОРС, баллы					
Индекс утомления	18,2±3,9*,**,***	19,7±3,2*,**,***	17,5±4,2	14,3±3,7	14,9±3,4
Индекс монотонии	18,9±3,2*,**,***	19,2±2,8	24,7±3,2	21,5±2,9	17,2±3,9
Индекс пресыщения	19,8±3,3**	20,1±3,8**	24,9±3,1	22,8±3,7	18,1±3,8
Индекс стресса	20,7±4,2*,**,***	21,9±4,3*,**,***	18,5±2,9	19,3±3,2	17,8±3,6

Анализ данных профессионального стресса у лиц с АГ и стажем 8–15 лет определил статистически достоверное снижение (см. табл. 3) уровня ОС, интегрального индекса стрессогенности на рабочем месте, интегрального показателя выгорания, индексов утомления и стресса во всех исследуемых группах по сравнению с лицами со стажем до 7 лет. Кроме того, у всех обследуемых имело место статистически достоверное повышение уровня индекса ресурсности, особенно у медицинских работников (в 1,14 раза) и военнослужащих (в 1,19 раза) (см. табл. 3). Отмечен рост значений индексов монотонии и пресыщения, которые были наиболее выражены у рабочих (в среднем в 1,2 раза выше данных группы со стажем до 7 лет и групп сравнения (см. табл. 3)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психофизиологические маркеры стресса наиболее выражены у больных АГ со стажем работы до 7 лет, особенно у лиц, чья профессиональная деятельность связана с психоэмоциональным перенапряжением.

Для больных АГ, чей стаж работы составил от 8 до 15 лет, характерно снижение уровней АКТГ, кортизола, показателей организационного стресса, повышение адаптационного потенциала личности и содержания стресс-индуцированного

белка Hsp70 по сравнению с их коллегами, имеющими стаж до 7 лет

Течение АГ у больных, подвергающихся хроническому психоэмоциональному напряжению, особенно военнослужащих, характеризуется более высокими показателями кортизола, АКТГ и психологических маркеров стресса относительно групп сравнения при стаже работы до 7 лет и значительным их снижением при продолжительности трудовой деятельности от 8 до 15 лет.

АГ у рабочих, подвергающихся воздействию шума и вибрации, характеризуется более высокими уровнями стресс-индуцированного белка Hsp70 по сравнению со служащими и лицами без АГ, а также ростом значений индексов монотонии и пресыщения со стажем работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абабков В.А., Перре М. Адаптация к стрессу. СПб., 2004. 212–224.
2. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб., 2009. 332–336.
3. Остров В.Ф., Слащева Г.А., Жар-Мухамедова Т.Ю. и др. Влияние рекомбинантного человеческого белка теплового шока HSP70 на биохимические параметры крови при моделировании эндотоксического шока у крыс // Биоорганич. химия 2010. (3)

4. Прокофьева Т.Н. Управление качеством жизни: учебно-практ. пос. М., 2011. 82–89.
5. Леонова А.Б., Величковская С.Б. Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности // Психология психических состояний / Ред. А.О. Прохоров. К., 2006. 36–42.
6. Enzmann D., Schaufeli W.B., Janssen P., Roze-man A. Dimensionality and validity of the Burnout Measure // J. Occupat. Organizat. Psychol. 1998. (71). 102–108.
7. Hobfoll S.E. Stress. Culture and Community. L., 1998. 88–92.
8. Lemyre L., Tessier R., Fillion L. Psychological Stress Measurement (PSM). Quebec, PQ: Universite Laval, 1991. 115–130.
9. Schutte N., Toppinen S., Kalimo R., Schaufeli W. The factorial validity of the Maslach Burnout Inventory_General Survey (MBI_GS) across occupational groups and nations // J. Occupat. Organizat. Psychol. 2000. (73). 79–87.
10. Schum J.L., Jorgensen R.S., Verhaeghen P. et al. Trait anger, anger expression, and ambulatory blood pressure: a meta-analytic review // J. Behav. Med. 2003. 29. (5). 118–121.
11. Zmushko E.I. HSP-70 state significance in the diagnosis and prognosis HIV-infection // AIDS. Cancer and related problems. Saint-Petersburg, 1996. 112–131.

CHARACTERISTICS OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STRESS MARKERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE LEVEL OF OCCUPATIONAL RISK

Margarita Aleksandrovna ERMAKOVA², Lyubomir Ivanovich AFTANAS¹,
Lubov Anatolevna SHPAGINA²

¹ Institute of Physiology and Fundamental Medicine of SO RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4.

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21.

Purpose of research. Study of the interaction between psycho-physiological markers of chronic stress and the labor intensity degree in the patients of different occupations with arterial hypertension. Materials and methods. 317 people aged from 30 to 50 years were surveyed. The criteria for inclusion in the researched groups were: occurrence of arterial hypertension I–II degree of high blood pressure and risk II for EOQ (2011). The exclusion criteria were: age over 50 years, acute vascular complications of the disease, thyroid disease, obesity, diabetes. The study on the level of cortisol and cytosolic stress-induced protein Hsp70, ACTH has been carried out with the steadily immunosorbent assays (ELISA) on the immunoenzymometric Analyzer «Ehrert Plus» by company a THREE PART ASYS HITECH (Austria). Psycho diagnostics of syndromes of professional stress have been carried out with standardized scales: scales of organizational stress (OS) by Mclean, «Scale of assessment of stress producing at the workplace», questionnaires «Differentiated assessment of health reduced state», «Personal resources loss and attainment», «Professional burnout». Results and discussion. It has been revealed that the arterial hypertension course in people exposed to chronic psycho emotional stress is characterized by the higher rates of cortisol and adrenocorticotrophic hormone and psychological stress markers in comparison with the groups of patients with the length of work up to 7 years and by significant reduction in these indexes at the length of work from 8 to 15 years. The reduced levels of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, indicators of organizational stress and increase in the psycho adaptive capacity and stress-induced protein Hsp70 have been revealed in the patients with arterial hypertension whose work experience ranged from 8 to 15 years compared to their counterparts with work experience up to 7 years.

Key words: arterial hypertension, hormones, stress-induced protein.

Ermakova M.A. – candidate of medical sciences, doctoral candidate of the chair of hospital therapy and medical rehabilitation, e-mail: 7270306@mail.ru

Aftanas L.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, director, e-mail: liaftanas@physiol.ru

Shpagina L.A. – doctor of medical sciences, professor, chief doctor, head of the chair of hospital therapy and medical rehabilitation, e-mail: mkb-2@yandex.ru

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ МОНОНУКЛЕАРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА Г-КСФ

Ольга Владимировна ПОВЕЩЕНКО^{1,2}, Ирина Иннокентьевна КИМ^{1,2},
Алла Владимировна ШЕВЧЕНКО^{1,2}, Евгений Анатольевич ПОКУШАЛОВ²,
Александр Борисович РОМАНОВ², Наталья Анатольевна БОНДАРЕНКО^{1,2},
Александр Петрович ЛЫКОВ^{1,2}, Александр Федорович ПОВЕЩЕНКО^{1,2},
Александр Михайлович КАРАСЬКОВ², Владимир Иосифович КОНЕНКОВ^{1,2}

¹ ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

В работе исследовано влияние введения Г-КСФ на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови после обогащения их стволовыми клетками костного мозга. Показано, что мононуклеары пациентов с хронической сердечной недостаточностью в 48-часовой культуре *in vitro* продуцируют широкий спектр цитокинов с регуляторным действием как в спонтанных условиях, так и при стимуляции митогенами. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования мононуклеарных клеток после мобилизации Г-КСФ для стимуляции ангиогенеза и репаративных процессов в миокарде.

Ключевые слова: стволовые клетки, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ишемическая болезнь сердца, цитокины.

Стволовые/прогениторные клетки (СК) для последующей трансплантации в настоящее время коллекционируются путем проведения цитазифереза после 5–6-дневного курса введения человеческого рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [4]. Г-КСФ, связываясь с рецептором на нейтрофилах, индуцирует экспансию нейтрофилов и их предшественников в костном мозге и синтез ими протеаз, что приводит к инактивации адгезии между

гемопоэтическими СК и костным мозгом и выходу СК в периферическое русло крови [8]. В крови увеличивается количество как гемопоэтических и эндотелиальных, так и мультипотентных мезенхимальных стромальных предшественников [1, 6, 12]. Показано, что высокоаффинный рецептор к Г-КСФ наряду с гранулоцитами экспрессируется на клетках миелоидного и лимфоидного ряда, тем самым влияя на функциональные свойства лимфоцитов, моноцитов, дендритных клеток. Эндо-

Повещенко О.В. – к.м.н., зав. лабораторией лимфотропной терапии и лимфодиагностики,
e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Ким И.И. – научный сотрудник лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики,
e-mail: kii5@yandex.ru

Шевченко А.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики,
e-mail: shalla64@mail.ru

Покушалов Е.А. – д.м.н., зам. директора, e-mail: cpssc@nrcip.ru

Романов А.Б. – к.м.н., врач-хирург центра хирургической аритмологии, e-mail: aromanov1981@rambler.ru

Бондаренко Н.А. – аспирант лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики,
e-mail: bond802888@yandex.ru

Лыков А.П. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики,
e-mail: lykovalex@freemail.ru

Повещенко А.Ф. – д.м.н., зав. лабораторией физиологии протективной системы,
e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

Караськов А.М. – академик РАН, д.м.н., директор

Коненков В.И. – академик РАН, д.м.н., директор, e-mail: lymphology@soramn.ru

телиоциты также несут рецепторы к Г-КСФ [2, 8, 15]. Все эти клетки активно продуцируют цитокины и другие биологически-активные пептиды, способные оказывать различные эффекты при клиническом использовании концентрата клеток после процедуры цитафереза (аферезного продукта) [1, 2, 6, 12, 15].

Несмотря на очевидные успехи в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), существует определенная группа больных, у которых традиционные фармакологические и хирургические методы лечения неэффективны. Новой стратегией лечения больных с кардиоваскулярной патологией является клеточная кардиомиопластика с применением СК, в том числе периферической крови после мобилизации Г-КСФ [3, 9, 10, 17, 20]. Паракринное влияние вводимых клеток путем секреции различных ростовых факторов и цитокинов рассматривается как один из возможных механизмов репарации миокарда наряду с дифференцировкой СК в эндотелиоциты и кардиомиоциты [6, 12]. Цитокины определяют выживаемость, рост, дифференцировку и функциональную активацию клеток. В то же время их продукция может выступать в качестве биомаркера тяжести заболевания, прогноза и ответа на терапию [5].

Ранее показано, что мобилизация Г-КСФ у пациентов с хронической ишемией миокарда приводит к увеличению количества прогениторных клеток (гемопоэтических CD34+ и эндотелиальных CD34+CD133+KDR+), изменяется число и функциональная активность лимфоцитов и моноцитов, что сопровождается определенным уровнем секреции обогащенными СК мононуклеарными клетками (МНК) ростовых факторов и цитокинов [1, 19]. Целью нашего исследования является сравнительная оценка содержания цитокинов, относящихся к различным функциональным группам, в концентрате МНК крови после введения Г-КСФ в условиях спонтанной продукции и при митогенной стимуляции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 72 пациентов с ИБС, ХСН функциональных классов III–IV (NYHA), давших информированное согласие, согласно протоколам, утвержденным этическими комитетами и учеными советами НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (г. Новосибирск) и Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина. Средний возраст пациентов $57,0 \pm 7,7$ года (среднее \pm ошибка среднего), 91 % из них мужчины; длительность ИБС составила

$7,2 \pm 5,4$ года, количество ИМ – $1,5 \pm 0,8$, фракция выброса левого желудочка – менее 35 %, давность перенесенного инфаркта – не менее 12 месяцев. Рекомбинантный человеческий Г-КСФ (Грасальва, Израиль) вводили подкожно в дозе 3,3–5,0 мкг/кг массы тела в сутки общим количеством 5 инъекций, на 6-е сутки пациентам проводили процедуру аппаратного цитафереза на сепараторе клеток крови (Haemonetics MCS+, США). МНК из сепарированной крови выделяли на градиенте плотности фиколла/верографина ($\rho = 1,078$ г/л) («БиолоТ», Санкт-Петербург). Введение Г-КСФ проводилось с целью мобилизации СК из костного мозга в кровь для последующего интрамиокардиального введения МНК периферической крови.

Для определения содержания цитокинов МНК культивировали в течение 48 ч при 37 °С в CO₂-инкубаторе в круглодонных 96-луночных планшетах в среде RPMI-1640 с 10 % фетальной сывороткой телят FCS, дополненной 0,3 мг/мл L-глутамина («БиолоТ», Санкт-Петербург) в присутствии липополисахарида (ЛПС, Escherichia coli 0111:B4, Sigma, США) в конечной концентрации 10 мкг/мл или конканавалина А (Кона; Sigma) в конечной концентрации 15 мкг/мл, а также в отсутствие митогенной стимуляции. Отобранные кондиционные среды (аликвотами по 0,2 мл) хранили при –70 °С до тестирования. Содержание в кондиционной среде 9 цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО- α , ИФН- γ , ГМ-КСФ) оценивали методом проточной флуориметрии на двулучевом лазерном автоматизированном анализаторе (BioPlex Protein Assay System, BioRad, США) с использованием коммерческих тест-систем в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Методом ИФА оценивали содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6 (тест-системы ЗАО Вектор-Бест, Кольцово). Интенсивность иммуноферментной реакции измеряли на автоматическом спектрофотометре Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США) при длине волны 492 нм.

Полученные данные проверяли на нормальность распределения согласно критериям Колмогорова–Смирнова, меры центральной тенденции и рассеяния описаны в случае нормального распределения признаков средним их значением (M) и средним квадратичным отклонением ($\pm \sigma$), а параметры, не имеющие нормального распределения, – медианой (Me), нижним (LQ) и верхним (HQ) квартилями. Достоверность различий оценивали по критериям Манна–Уитни (в независимых группах) и Вилкоксона (в зависимых группах). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что МНК, обогащенные СК костного мозга, на 6-е сутки после завершения курса мобилизации Г-КСФ у пациентов с ХСН спонтанно продуцируют широкий спектр цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО-α, ГМ-КСФ и ИФН-γ (табл. 1), наиболее высоким было содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6. Концентрация в кондиционной среде противовоспалительного цитокина ИЛ-4 находилась ниже, а ИЛ-5 – на нижней границе чувствительности метода. Уровень остальных анализируемых цитокинов в кондиционных средах нестимулированных культур (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО-α, ГМ-КСФ и ИФНγ) был невысоким и варьировал в диапазоне 5,11–21,47 пг/мл.

Стимуляция митогенами (КонА, ЛПС) МНК приводила к статистически значимому увеличению продукции всех анализируемых цитокинов в кондиционную среду, и в целом МНК после мобилизации Г-КСФ характеризовались высокой реактивностью. Так, при культивировании МНК

с Т-клеточным митогеном КонА отмечено значительное увеличение продукции ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-13 и ИЛ-5 в сравнении со спонтанной продукцией (табл. 2), значения индекса стимуляции которых (отношение концентрации цитокина после внесения митогена к их содержанию в кондиционной среде нестимулированных МНК) были от 92,25 до 398,81. Индекс стимуляции КонА-стимулированных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ГМ-КСФ находился в пределах 12,9–34,71, для ИЛ-6 и ИЛ-12 показатель был менее выражен. Стимуляция МНК ЛПС, являющимся митогеном для клеток моноцитарного ряда, приводила к активной продукции МНК провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-13, ИФН-γ, ИЛ-1β, ГМ-КСФ и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10; секреция ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12 была менее интенсивной. Таким образом, КонА, являясь Т-клеточным митогеном, в большей степени, чем ЛПС, стимулирует продукцию МНК ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ФНО-α и ИФН-γ. ЛПС, стимулируя клетки моноцитарного ряда, в большей степени, чем КонА, увеличивает секрецию МНК ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-13, ГМ-КСФ.

Таблица 1

Содержание цитокинов (пг/мл) в кондиционных средах МНК, полученных на 6-е сутки после завершения курса мобилизации Г-КСФ у пациентов с ХСН, Me (LQ – HQ)

Цитокин	Тип продукции		
	Спонтанная	Стимулированная КонА	Стимулированная ЛПС
ИЛ-1β	129,92 (64,84–260,11)	1584,26 (307,87–3496,92); p = 0,004	7425,37 (5980,93–8293,81); p = 0,003
ИЛ-2	7,46 (7,46–22,93)	113,34 (62,71–196,07); p = 0,0004	20,52 (20,52–51,93); p = 0,003
ИЛ-4	0,46 (0,46–1,52)	15,49 (8,11–22,49); p = 0,001	11,46 (4,71–24,49); p = 0,001
ИЛ-5	2,07 (1,67–2,89)	359,37 (88,14–812,38); p = 0,007	10,1 (8,19–11,99); p = 0,021
ИЛ-6	6014,19 (1256,14–27690,62)	21247,32 (16371,87–44647,52); p = 0,009	40185,06 (40185,06–371413,47); p = 0,018
ИЛ-10	21,47 (13,91–53,41)	745,22 (379,76–1289,37); p = 0,001	319,69 (182,55–549,75); p = 0,001
ИЛ-12	5,54 (3,26–14,81)	26,46 (18,09–41,63); p = 0,001	26,83 (23,62–26,83); p = 0,013
ИЛ-13	5,11 (5,11–6,84)	862,83 (137,73–1443,35); p = 0,0001	1209,82 (911,96–1350,72); p = 0,0004
ФНО-α	11,02 (11,02–47,64)	4003,27 (591,81–14036,93); p = 0,001	2231,84 (1431,78–3896,16); p = 0,002
ИФН-γ	8,2 (4,44–27,59)	2667,31 (1113,07–61846,82); p = 0,0004	553,57 (388,66–983,63); p = 0,017
ГМ-КСФ	8,61 (0,02–19,99)	148,85 (100,88–524,62); p = 0,001	178,13 (143,1–263,42); p = 0,002

Примечание. p – достоверность различий с величиной спонтанной продукции цитокинов после введения Г-КСФ (по Вилкоксоу).

Таблица 2

Индекс стимуляции митогенами продукции цитокинов МНК, полученными на 6-е сутки после завершения курса мобилизации Г-КСФ у пациентов с ХСН, Ме (LQ – HQ)

Цитокин	КонА	ЛПС
ИЛ-1 β	12,19 (6,19–40,18)	57,15 (35,32–83,21)
ИЛ-2	15,19 (4,59–26,28)	2,75 (1,88–11,17)
ИЛ-4	33,67 (6,48–43,41)	24,91 (7,93–53,21)
ИЛ-5	173,61 (38,54–332,45)	4,88 (5,36–7,84)
ИЛ-6	3,53 (1,02–11,95)	6,68 (1 69–15,59)
ИЛ-10	34,71 (9,46–74,36)	14,89 (11,91–22,29)
ИЛ-12	4,78 (2,13–6,74)	4,84 (1,13–7,14)
ИЛ-13	115,61 (28,70–291,29)	236,76 (178,46–264,33)
ФНО- α	92,25 (29,75–557,30)	112,85 (84,54–153,29)
ИФН γ	398,81 (69,69–2092,01)	50,39 (30,88–64,66)
ГМ-КСФ	17,29 (7,13–43,11)	20,69 (8,93–51,01)

Продукция ИЛ-12 под влиянием митогенов КонА и ЛПС находилась в сопоставимых значениях. Очевидно, что ряд регуляторных цитокинов секретировался преимущественно Т-лимфоцитами и накапливался в кондиционной среде в течение 48 ч, другие цитокины секретировались преимущественно моноцитами. Кроме того, ранее было показано, что введение Г-КСФ приводит к мобилизации в периферическую кровь различных популяций СК – гемопоэтических, эндотелиальных, мультипотентных мезенхимальных, что может повышать их функциональную активность, приводя к секреции цитокинов [1].

Развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, сопровождающееся дисфункцией левого желудочка, не только зависит от параметров гемодинамики, но и связано с развитием как системных, так и местных (в мышце сердца) воспалительных процессов. Важную роль в патофизиологических процессах воспаления отводится провоспалительному цитокину ФНО- α , который способствует фиброзу, апоптозу кардиомиоцитов, эндотелиальной дисфункции [21]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10, по данным ряда исследований, обладает кардиопротективным действием, ограничивает чрезмерный иммунный ответ, снижая секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α [7, 11, 14, 16]. Кроме того, ИЛ-10 увеличивает мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток и их функциональные свойства [13].

Более точным показателем, характеризующим функциональное состояние миокарда, является не столько уровень про- и противовоспалительных цитокинов, сколько их соотношение [11], о котором мы судили по соотношению кон-

центраций ИЛ-10 и ФНО- α . У пациентов с ХСН после курса мобилизации Г-КСФ величина данного показателя свидетельствовала о превалировании противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (Ме 1,86, LQ – HQ 1,27–2,54), что может иметь существенное значение для ограничения силы воспаления в месте ишемизации миокарда и возможности избегания активации воспалительных реакций при интрамиокардиальном введении клеточного трансплантата.

Спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются, стимулируя процессы репарации более чем одним цитокином. Кроме того, они обладают полифункциональным действием. Основными продуцентами цитокинов являются зрелые дифференцированные клетки иммунной системы. Также показано, что различные популяции клеток костного мозга способны продуцировать ростовые проангиогенные факторы, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов и ангиопоэтин-1 [12, 18]. С другой стороны, имеются сообщения, что ряд провоспалительных цитокинов, секретлируемых клетками костного мозга и клетками иммунной системы (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , трансформирующий фактор роста- β , ГМ-КСФ, Г-КСФ) влияют на различные этапы ангио- и васкулогенеза [2]. Так, ФНО- α , играя ключевую роль в тканевом ответе на гипоксическое повреждение, также способствует миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. ГМ-КСФ и Г-КСФ, как полагают, регулируют привлечение, мобилизацию и хоминг различных стволовых клеток костного мозга, участвуя в репарации тканей [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее нами показано, что у пациентов с ХСН с положительными результатами перфузии после интрамиокардиального введения МНК после окончания курса мобилизации Г-КСФ продуцировали больший уровень цитокинов с проангиогенными свойствами, чем в группе пациентов с ухудшением перфузии [1]. В настоящем исследовании секреторной функции МНК, обогащенных СК костного мозга Г-КСФ мобилизацией, предназначенных для интрамиокардиального введения, установлено, что у пациентов с ХСН после мобилизации МНК в культуре продуцируют широкий спектр цитокинов с полифункциональным действием. Содержание цитокинов в 48-часовых культурах отражает их накопительный синтез в кондиционной среде. Стимуляция МНК митогенами приводит к достоверному увеличению секреции различных регуляторных цитокинов, что отражает потенциальную, резервную способность МНК после мобилизации. Таким образом, на основе анализа продукции биологически активных медиаторов нами показано, что МНК после мобилизации Г-КСФ обладают функциональным потенциалом для стимуляции репаративных процессов в миокарде. Это позволяет считать перспективным использование периферической крови после мобилизации Г-КСФ как доступного источника СК для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коненков В.И., Повещенко О.В., Ким И.И. и др. Влияние G-CSF на проангиогенные свойства мобилизованных клеток периферической крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // КТТИ. 2011. (3). 71–76.
2. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза // Успехи физиол. наук. 2012. (3). 48–61.
3. Попов С.В., Рябов В.В., Сулова Т.Е. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии // Бюл. СО РАМН. 2008. (4). 5–15.
4. Anderlini P., Champlin R.E. Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy individuals: recent findings and current challenges // Blood. 2008. (111). 1767–1772.
5. Falcão Mda C., Zírpoli J.C., Albuquerque V.M. et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV // Arq. Bras. Cardiol. 2012. 99. (5). 971–978.
6. Gnechhi M., Zhang Z., Ni A., Dzau V.J. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy // Circ. Res. 2008. (103). 1204–1219.
7. Gullestad L., Kjekshus J., Damas J.K. et al. Agents targeting inflammation in heart failure // Expert Opin. Investig. Drugs. 2005. 14. (5). 557–566.
8. Honold J., Lehmann R., Heeschen C. et al. Effects of granulocyte colony stimulating factor on functional activities of endothelial progenitor cells in patients with chronic ischemic heart disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. (26). 2238–2243.
9. Kang H.J., Kim M.K., Lee H.Y. et al. Five-year results of intracoronary infusion of the mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in patients with myocardial infarction // Eur. Heart J. 2012. 33. (24). 3062–3069.
10. Kastrup J., Ripa R.S., Wang Y. et al. Myocardial regeneration induced by granulocyte-colony-stimulating factor mobilization of stem cells in patients with acute or chronic ischaemic heart disease: a non-invasive alternative for clinical stem cell therapy // Eur. Heart J. 2006. (27). 2748–2754.
11. Kaur K., Sharma A., Singal P. Significance of changes in TNF- α and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. (291). 106–113.
12. Kinnaird T., Stabile E., Burnett M.S. et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms // Circ. Res. 2004. (94). 678–685.
13. Krishnamurthy P., Thal M., Verma S. et al. Interleukin-10 deficiency impairs bone marrow-derived endothelial progenitor cell survival and function in ischemic myocardium // Circ. Res. 2011. 109. (11). 1280–1289.
14. Krishnamurthy P., Rajasingh J., Lambers E. et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR // Circ. Res. 2009. (104). 9–18.
15. Lapidot T., Petit I. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells // Exp. Hematol. 2002. (30). 973–981.
16. Lopes R., Batista M. Jr, Rosa J. et al. Changes in the production of IL-10 and TNF-alpha in skeletal muscle of rats with heart failure secondary to acute myocardial infarction // Arq. Bras. Cardiol. 2010. 94. (3). 293–300.
17. Povsic T.J., Junge C., Nada A. et al. A phase 3, randomized, double-blinded, active-controlled, unblinded standard of care study assessing the efficacy and safety of intramyocardial autologous CD34+ cell administration in patients with refractory angina: Design of the RENEW study // Am. Heart J. 2013. 165. (6). 854–861.
18. Rehman J., Li J., Orschell C.M., March K.L. Peripheral blood «endothelial progenitor cells» are derived from monocyte/macrophages and secrete

angiogenic growth factors // *Circulation*. 2003. (107). 1164–1169.

19. Rutella S., Zavala F., Danese S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a novel mediator of T cell tolerance // *J. Immunol*. 2005. 175. (11). 7085–7091.

20. Segers V.F., Lee R.T. Stem-cell therapy for cardiac disease // *Nature*. 2008. 451. (7181). 937–942.

21. Tziakas D., Chalikias G., Parissis J.T. et al. Prolonged activation of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and its soluble receptors in chronic heart failure patients both in the compensated and decompensated state. Interplay between their levels and metalloproteinase-3 // *Eur. Cytokine Netw*. 2004. (15). 231–239.

EVALUATION OF LEVEL OF CYTOKINES PRODUCED BY PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER MOBILIZATION OF BONE MARROW STEM CELLS WITH G-CSF

**Olga Vladimirovna POVESHCHENKO^{1,2}, Irina Innokentievna KIM^{1,2},
Alla Vladimirovna SHEVCHENKO^{1,2}, Eugenie Anatolevich POKUSHALOV²,
Aleksandr Borisovich ROMANOV², Natalia Anatolievna BONDARENKO^{1,2},
Aleksandr Petrovich LYKOV^{1,2}, Aleksandr Fedorovich POVESHCHENKO^{1,2},
Aleksandr Mikhailovich KARASKOV², Vladimir Iosiphovich KONENKOV^{1,2}**

¹ *Institute of Clinical and Experimental Lymphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Institute of Circulation Pathology n.a. E.N. Meshalkin of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15*

The influence of G-CSF introduction on cytokine production by peripheral blood mononuclear cells after their enrichment with the bone marrow stem cells has been investigated. It is shown that mononuclear cells of patients with chronic heart failure in a 48-hour culture in vitro produce a wide range of cytokines with regulatory effect both in spontaneous conditions and when stimulated by mitogens. The findings suggest the feasibility of using mononuclear cells after mobilization with G-CSF to stimulate angiogenesis and reparative processes in the myocardium.

Key words: stem cells, granulocyte colony-stimulating factor, coronary heart disease, cytokines.

Poveshchenko O.V. – candidate of medical sciences, head of the laboratory of lymphotropic therapy and lymphodiagnostic, e-mail: poveschenkoov@yandex.ru

Kim I.I. – researcher of laboratory of lymphotropic therapy and lymphodiagnostic, e-mail: kii5@yandex.ru

Shevchenko A.V. – candidate of biologic sciences, senior researcher of laboratory for clinical immunogenetics, e-mail: shalla64@mail.ru

Pokushalov E.A. – doctor of medical sciences, vice-director, e-mail: cpsc@nricp.ru

Romanov A.B. – candidate of medical sciences, surgeon of the centre of surgical arrhythmology, e-mail: aromanov1981@rambler.ru

Bondarenko N.A. – postgraduate student of laboratory of lymphotropic therapy and lympho diagnostic, e-mail: bond802888@yandex.ru

Lykov A.P. – candidate of medical sciences, leading researcher of laboratory of lymphotropic therapy and lympho diagnostic, e-mail: lykovalex@freemail.ru

Poveshchenko A.F. – doctor of medical sciences, head of the laboratory of physiology of the protective system, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

Karaskov A.M. – academician of RAS, doctor of medical sciences, director

Konenkov V.I. – academician of RAS, doctor of medical sciences, director, e-mail: lymphology@soramn.ru

ТАЗОВАЯ ВЕНОЗНАЯ КОНГЕСТИЯ У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

Михаил Семенович ЛЮБАРСКИЙ, Михаил Юрьевич СОЛУЯНОВ,
Елена Георгиевна КОРОЛЕВА, Федор Андреевич РАКИТИН,
Рустам Сагитович ХАПАЕВ

ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Представлены результаты исследования кровотока в основных венозных коллекторах малого таза у женщин с помощью трансабдоминальной и трансвагинальной ультрасонографии. Полученные данные позволяют судить о выраженных нарушениях кровотока, проявляющегося в замедлении пиковой систолической скорости в основных венозных коллекторах малого таза.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, тазовая венозная конгестия, ультрасонография.

Согласно данным, опубликованным Американской ассоциацией урологов (AUA), в хирургическом лечении пролапса гениталий и/или стрессового недержания мочи нуждается каждая девятая женщина [4], а у каждой четвертой женщины старше 60 лет встречаются различные формы пролапса внутренних половых органов [3], 36 000 000 женщин в США и Европе страдают данным заболеванием. В России, по данным В.И. Краснопольского [1], опущение и выпадение внутренних половых органов наблюдается у 15–30 % женщин, а у женщин старше 50 лет частота пролапса возрастает до 40 %. Заболевание оказывает негативное влияние как на общее состояние пациентки, так и на ее социальную активность. Вероятность оперативного лечения по поводу пролапса гениталий у женщин до 80 лет составляет 11 %. Помимо специфических симптомов, характеризующих генитальный пролапс (ощущение инородного тела во влагалище, недержание мочи, задержку стула и т. д.), обращает на себя внимание присутствие у пациенток жалоб на хронические тазовые боли. Причиной тазовых болей, помимо перерастяжения фасциальных структур таза, может являться венозное полнокровие, связанное с нарушением венозного оттока из малого таза [2].

Цель исследования – оценить венозный кровоток в органах малого таза у женщин, предъявляющих жалобы на хронические тазовые боли, с пролапсом тазовых органов III–IV степени POP-Q.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью оценки венозного кровотока в органах малого таза у женщин было проведено клиническое исследование, в которое было включено 34 женщины с пролапсом тазовых органов III–IV степени POP-Q и 30 женщин без пролапса тазовых органов (основная и контрольная группы соответственно). В исследование не включали женщин, страдающих эндометриозом и интерстициальным циститом, а также перенесших аднексэктомию, субтотальную и тотальную гистерэктомию. Всем больным была проведена трансабдоминальная и трансвагинальная ультрасонография малого таза на аппарате VIVID 7 («General Electric», США) с оценкой кровотока в основных венозных коллекторах малого таза. Средний возраст пациенток составил 60,7 года. Большинство женщин находились в периоде постменопаузы более 5 лет. Все больные были подвергнуты комплексному клиническому обследованию, включавше-

Любарский М.С. – д.м.н., проф., член-кор. РАН, зам. директора по научной работе,
e-mail: deputymed@soramn.ru

Солуянов М.Ю. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории оперативной лимфологии,
e-mail: msoluyanov@mail.ru

Королева Е.Г. – зав. отделением гинекологии клиники

Ракитин Ф.А. – аспирант лаборатории оперативной лимфологии

Хапаев Р.С. – к.м.н., врач УЗИ-диагностики

Таблица

Параметры пиковой систолической скорости (см/с) в основных венозных коллекторах малого таза пациенток основной и контрольной групп

Венозный коллектор	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 34)
Маточные вены:		
справа	6,70 ± 0,70	4,01 ± 0,50*
слева	6,53 ± 0,50	3,81 ± 0,30
Яичниковые вены:		
справа	5,95 ± 0,60	3,67 ± 0,70*
слева	5,05 ± 0,30	3,82 ± 0,70
Яичниковые вены:		
справа	7,75 ± 0,60	4,64 ± 0,03*
слева	7,15 ± 0,40	4,19 ± 0,70

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

му сбор анамнеза, вагинальное и ректальное обследование на гинекологическом кресле. Сведения о больных, включая паспортную часть, об их гинекологической заболеваемости, о течении основного заболевания и сопутствующей патологии были закодированы и введены в базу данных, созданную с помощью программы Microsoft Excel.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что у пациенток с пролапсом тазовых органов существует дефицит коллагена типа III, который приводит не только к перерастяжению мышечно-фасциальных структур тазового дна и, как следствие, к формированию цисто- и ректоцеле, но и к потере эластичности вен тазового сплетения [5]. Потеря эластичности вен тазового сплетения сопровождается их расширением, возникновением патологических рефлексов и формированием венозного застоя в малом тазу. Еще одним фактором риска развития венозного полнокровия малого таза у женщин является хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. При проведении осмотров обращало на себя внимание наличие у пациенток с пролапсом тазовых органов III–IV степени проявлений варикозной болезни нижних конечностей. Все эти факторы позволяют судить о тазовой веноз-

ной конгестии у женщин как о смежной и мультидисциплинарной проблеме, к решению которой следует подходить с точки зрения не только коррекции пролапса, но и необходимости оценки венозного кровотока в нижних конечностях, а также нарушений в клеточной дифференцировке синтеза коллагена.

Результаты трансабдоминальной и трансвагинальной ультрасонографии малого таза показали, что у пациенток с пролапсом тазовых органов происходит статистически значимое снижение пиковой систолической скорости венозного кровотока, которое регистрируется во всех основных венозных коллекторах малого таза – маточных, яичниковых, внутренних подвздошных венах (см. таблицу). Характер различий позволяет судить о замедлении кровотока в венозных коллекторах малого таза у женщин с пролапсом тазовых органов. Можно предположить, что опущение тазовых органов приводит к расширению вен малого таза за счет перерастяжения и возникновения сопротивления венозного оттока. Данные изменения приводят к возникновению венозного полнокровия в малом тазу и, следовательно, появлению тазовых болей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролапс тазовых органов III–IV степени, помимо специфических анатомических нарушений и симптомов, приводит к нарушению венозного кровотока в малом тазу у женщин. Целесообразно в алгоритм обследования женщин с пролапсом тазовых органов включать трансабдоминальную и трансвагинальную ультрасонографию малого таза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснопольский В.И. Наш опыт хирургического лечения опущения матки и стенок влагалища // Акушерство и гинекология. 1985. (7). 58–60.

2. Мозес В.Г. Венозное кровообращение в органах малого таза у женщин, страдающих варикозным расширением вен малого таза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. (2). 54–56.

3. Слободянюк Б.А. Сравнительный анализ лапароскопического и вагинального доступов при лечении генитального пролапса с использованием

синтетических материалов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.

4. The US Food and Drug Administration. FDA Public Health Notification: Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh in Repair of Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence // <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/publichealthnotifications/ucm061976.htm>

5. Krampf J.M., Goldstein A.T. Two case presentations of profound labial edema as a presenting symptom of hypermobility-type Ehlers-Danlos syndrome // J. Sex. Med. 2013. 10. (9). 2347–2350.

PELVIC VENOUS CONGESTION IN WOMEN WITH PELVIC ORGAN PROLAPSE

Mikhail Semenovich LYUBARSKY, Mikhail Yur'evich SOLUYANOV,
Elena Georgievna KOROLEVA, Fedor Andreevich RAKITIN,
Rustam Sagitovich KHAPAEV

*Institute of Clinical and Experimental Lymphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The results of the study of venous blood flow in the major reservoirs of the pelvis in women using transabdominal and transvaginal ultrasonography have been presented. The data obtained allow testifying to the blood flow expressed violations manifested in slowing the peak systolic velocity in the major pelvic venous reservoirs.

Key words: pelvic organ prolapse, pelvic venous congestion, ultrasonography.

Lyubarsky M.S. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, deputy director on scientific work, e-mail: deputymed@soramn.ru

Soluyanov M.Yu. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory for surgical lymphology, e-mail: msoluyanov@mail.ru

Koroleva E.G. – head of gynecology department

Rakitin F.A. – postgraduate student of laboratory for surgical lymphology

Khapaev R.S. – candidate of medical sciences, ultrasonographer

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

**Инна Давидовна БЕСПАЛОВА¹, Наталья Владимировна РЯЗАНЦЕВА^{1,2},
Вадим Витальевич КАЛЮЖИН¹, Анна Николаевна ДЗЮМАН¹,
Иван Анатольевич ОСИХОВ¹, Юрий Анатольевич МЕДЯНЦЕВ³,
Игорь Юрьевич КЛИНОВИЦКИЙ⁴, Борис Юрьевич МУРАШЕВ¹,
Дарья Сергеевна АФАНАСЬЕВА¹, Вячеслав Алексеевич БЫЧКОВ⁵**

¹ ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² ФГАО УВО Национальный исследовательский Томский государственный университет 634050, г. Томск, просп. Ленина, 36

³ МУЗ Томская центральная районная больница 634510, г. Томск, с. Тимирязевское, ул. Больничная, 27а

⁴ МБЛПУ Городская клиническая больница № 3 634045, г. Томск, ул. Нахимова, 3

⁵ НИИ онкологии СО РАМН 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1

Цель исследования: изучить морфологические особенности висцеральной жировой ткани при абдоминальном ожирении и установить их взаимосвязь с клинико-метаболическими маркерами метаболического синдрома (МС). Материал и методы. Обследованы 33 пациентки, у 27 из них диагностирован метаболический синдром, 7 составили группу сравнения. Проводилось гистологическое исследование биоптата висцеральной жировой ткани сальника. Результаты и обсуждение. В препаратах жировой ткани пациентов с МС обнаружены нарушения микроциркуляции, статистически значимое преобладание размеров адипоцитов и степени инфильтративных изменений в жировой ткани пациентов с МС по сравнению с группой сравнения. Установлена особенность взаимосвязи диаметра адипоцитов и инфильтративных изменений с выраженностью ряда компонентов МС в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, морфометрия, воспаление жировой ткани, адипоциты, инфильтрация.

Наблюдаемый практически во всех странах мира рост числа лиц с ожирением с тенденцией к вовлечению в этот процесс все более молодых людей, очевидная связь ожирения с развитием различных органических поражений, повышением смертности, а также снижением качества жизни

и трудоспособности определяют интерес к данной проблеме широкого круга специалистов [3–5, 7, 10]. Абдоминальное ожирение является обязательным компонентом метаболического синдрома (МС), кластера модифицируемых факторов риска развития и тяжелого течения ряда социаль-

Беспалова И.Д. – к.м.н., зав. кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии, e-mail: innadave@mail2000.ru

Рязанцева Н.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики, старший научный сотрудник лаборатории моделирования физических процессов в биологии и медицине, e-mail: nv_ryazan@mail.ru

Калюжин В.В. – д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

Дзюман А.Н. – к.м.н., доцент кафедры морфологии и общей патологии, e-mail: dzyman@mail.ru

Осиков И.А. – аспирант кафедры патофизиологии, e-mail: osikhov-25-88@yandex.ru

Медянцев Ю.А. – врач-терапевт, e-mail: medyantsev@hotmail.ru

Клиновицкий И.Ю. – к.м.н., зав. хирургическим отделением, e-mail: klinovitskiy@mail.ru

Мурашев Б.Ю. – аспирант кафедры патофизиологии, e-mail: salag2008@yandex.ru

Афанасьева Д.С. – ординатор, e-mail: dariaa@sibmail.com

Бычков В.А. – старший научный сотрудник, e-mail: va.bych@gmail.com

но значимых заболеваний, среди которых особое значение имеют ишемическая болезнь и сахарный диабет 2 типа [8, 10, 19].

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, объединяющих висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, является хроническое субклиническое воспаление. Висцеральная жировая ткань, вовлекаясь в процесс воспаления, служит источником ряда высокоактивных веществ – адипокинов, которые не только отвечают за гомеостаз ткани, регулирование обмена веществ и энергии, но и вносят вклад в развитие хронического «тлеющего» воспалительного процесса в организме тучных людей [5, 17]. К одним из наиболее изученных специфических для жировой ткани адипокинов относится лептин – гормон, основной эффект которого направлен на подавление аппетита и расход энергии в организме. Известно, что МС и ожирение сопровождаются гиперлептинемией и лептинорезистентностью, при этом доказано участие гиперлептинемии в механизмах инсулинорезистентности и артериальной гипертензии у тучных людей [13, 15]. Воспаление решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов. Морфологической основой воспаления жировой ткани при ожирении является инфильтрация последней иммунокомпетентными клетками, что позволяет рассматривать ее не только как эндокринный орган, но и как орган иммунной системы [12, 14, 18]. Последовательность событий, которые приводят к воспалению жировой ткани, и их регуляция пока еще плохо изучены.

Цель исследования – изучить морфологические особенности висцеральной жировой ткани при абдоминальном ожирении и установить их взаимосвязь с клинико-метаболическими маркерами МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное (поперечное) исследование 33 пациентов женского пола в возрасте 48 (33; 64) лет в условиях хирургического отделения, поступивших туда для плановой холецистэктомии по поводу желчно-каменной болезни (ЖКБ). У 27 пациентов, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), диагностирован МС, при этом обязательным критерием включения было наличие у них абдоминального ожирения [10]. Группу сравнения составили 6 пациентов с нормальной массой тела и не имеющих компонентов

МС. Все принявшие участие в исследовании лица подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет (регистрационный № 1707).

Исследование больных проводили при условии стойкой ремиссии основного заболевания (ЖКБ).

Для оценки степени ожирения и характера распределения жира проведены измерения антропометрических параметров: массы тела (кг), роста, окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см), сагиттального абдоминального диаметра (СД, см), а также определяли индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) и индекс ОТ/ОБ, объем общей жировой ткани (ООЖТ, л = $1,36 \times \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м)} - 42$), объем висцеральной жировой ткани (ОВЖТ, л = $0,731 \times \text{СД} - 11,5$), объем подкожной жировой ткани (ОПЖТ, л = $\text{ООЖТ} - \text{ОВЖТ}$). Висцеральный тип ожирения устанавливался при значении ОТ > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин, при ОТ/ОБ > 0,9 и СД > 25 см [2, 8, 10]. В стандартных условиях измерялось артериальное давление (АД, мм рт. ст.). На автоматическом биохимическом анализаторе АВХ Pentra 400 (Франция) в сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина (ОХС), триацилглицеролов (ТАГ), липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ). Концентрацию фибриногена в крови устанавливали хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Барнаул). С помощью иммуноферментного анализа с использованием сэндвич-метода (ELISA) в сыворотке крови определяли концентрацию лептина с использованием набора производства «Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA» (Канада), инсулина с использованием набора производства «Monobind Inc. Insulin Test System» (США) и неоптерина с использованием набора производства «IBL International GmbH. Neopterin ELISA» (Германия) согласно рекомендациям производителей тест-систем. Для диагностики инсулинорезистентности использована малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – НОМА). Значения индекса НОМА-IR более 2,77 соответствует инсулинорезистентности.

Материалом для гистологического исследования послужил фрагмент висцеральной жировой ткани (1 см³), полученный из большого сальника в ходе планового эндоскопического оперативного вмешательства. На микротоме (МЗП-01 Техном, Россия) изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм, которые затем монтировали

на предметные стекла и окрашивали гематоксилином Гарриса (Biovitrum, Россия) и эозином (Biovitrum, Россия) по общепринятой методике [11]. Микропрепараты просматривали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 («Carl Zeiss», Германия) на малом (50×, 100× и 200×) и большом (400×, 630×) увеличениях.

Для количественной оценки состояния жировой ткани выполняли морфометрическое исследование. С помощью цифровой фотокамеры Canon Power Shot G10 (Япония) проводили съемку гистологических препаратов (10 случайных полей зрения для каждого среза). Цифровые фотографии подвергали компьютерной морфометрии. Диаметр жировых клеток измеряли в программе AxioVision, 4.8 (Carl Zeiss, Германия), остальные параметры определяли с использованием компьютерной программы ImageJ 1.46. С помощью метода точечного счета [1] с использованием Plugins «Grid» и Cell Counter определяли диаметр адипоцитов (мкм), а также объемную плотность ($\text{мм}^3/\text{мм}^3$) следующих структур: адипоцитов, сосудов, междольковой соединительной ткани, клеток инфильтрата, количество инфильтратов в 1 мм^2 (при наличии).

Качественные признаки представлены в виде n (число больших с данным признаком), количественные данные – в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD), а при отсутствии нормального распределения переменных – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (LQ ; UQ). Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро–Уилка. При сравнении двух групп использовали непараметрический тест Манна–Уитни (U). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Силу связи между изучаемыми количественными показателями и ее направленность выражали через коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты основной группы и группы сравнения статистически значимо различались ($p < 0,05$) по большинству изучаемых показателей: антропометрическим данным, величине артериального давления, концентрации в сыворотке крови показателей, характеризующих состояние жирового (ОХС, ЛПНП, ТАГ), углеводного (инсулин, НОМА-IR) и пуринового (МК) обмена, маркерам системного воспалительного ответа (СРБ, фибриноген, неоптерин) и уровню лептина (табл. 1). То есть пациенты основной группы кроме наличия абдоминального ожирения имели ряд других метаболических нарушений – компонентов МС. Полученные нами результаты согласуются с данны-

ми литературы, которые подтверждают участие воспаления и нарушений пуринового обмена в механизмах развития МС и ассоциированных с ним заболеваний [4–6].

Гистологическое исследование фрагментов ткани большого сальника показало, что во всех исследуемых случаях биоптаты были представлены жировой тканью, имеющей типичное для белой жировой ткани строение. В ряде случаев в сосудах наблюдали изменения в виде выраженного расширения просветов венозных сосудов, перенаполнение их кровью (венозная гиперемия), а также расширение капилляров, формирование в них из эритроцитов структур по типу «монетных столбиков» (стаз). У некоторых пациентов в венозных сосудах присутствовало разделение крови на компоненты (сепарация). Перечисленные изменения лежат в основе гипоксии жировой ткани, закономерно наблюдающейся при ее воспалении [12, 17]. В части препаратов отмечали присутствие в одном поле зрения адипоцитов, значительно различающихся по размерам (анизоцитоз). Часто при этом жировые клетки были сжаты и незначительно деформированы (рисунок, а). Проведенное морфометрическое исследование показало, что относительная плотность параметров (жировых клеток, сосудов, соединительной ткани, инфильтратов) варьирует. Обращает на себя внимание, что у части пациентов количество клеточных инфильтратов в 1 мм^2 существенно выше, чем в среднем в группе (рисунок, б).

Из данных литературы известно, что наиболее значимым при ожирении морфометрическим показателем является диаметр адипоцитов, поскольку ожирение, развившееся у взрослых, возникает за счет гипертрофии этих клеток [20]. Учитывая, что диаметр адипоцитов имел нормальное распределение, но, принимая во внимание большой разброс этого показателя (анизоцитоз) почти у половины пациентов, для сравнительного анализа использовали максимальное количество описательных переменных (M , SD , Me , LQ , UQ , Max , Min).

Сравнительный анализ морфометрических данных показал статистически значимое преобладание ($p < 0,05$) в основной группе больных (как и следовало ожидать) диаметра и объемной плотности адипоцитов, а также объемной плотности и количества инфильтратов, что соответствует активно обсуждаемому в современной медицинской литературе положению о воспалении жировой ткани при ожирении [5, 12, 14, 16, 18] (табл. 2).

Из всех изученных нами лабораторных показателей – маркеров МС – обращает на себя внимание концентрация в сыворотке крови лептина

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика основной группы пациентов и группы контроля,
Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа сравнения (n = 6)	Пациенты с МС (n = 27)	p
Масса тела, кг	59,1 (55; 73)	89 (80,75; 104)	0,000000
ИМТ, кг/м ²	21,48 (20,23; 24,42)	34,17 (30,11; 38,23)	0,000000
ОТ, см	72 (66; 87,5)	106 (94,5; 113)	0,000001
ОБ, см	95,5 (91,5; 100)	116 (109,5; 124)	0,000000
ОТ/ОБ	0,8 (0,72; 0,82)	0,89 (0,85; 0,94)	0,007648
СД, см	19 (17,5; 20)	27,5 (25; 31)	0,000000
ООЖТ, л	7,61 (3,17; 9,13)	32,71(25,25; 44,7)	0,000000
ОПЖТ, л	2,39 (1,29; 3,12)	24,3(17,97; 33,54)	0,000000
ОВЖТ, л	4,85 (1,14; 7,27)	8,6 (6,78; 11,16)	0,000000
САД, мм рт. ст.	120 (110; 120)	140 (130; 145)	0,000003
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 86)	90 (80; 95)	0,008871
Содержание глюкозы, ммоль/л	4,98 (4,66; 5,78)	5,41 (5; 6)	0,015717
Содержание МК, ммоль/л	214 (162; 255)	274,5 (228; 358)	0,000057
Содержание ОХС, ммоль/л	4,24 (3,66; 4,85)	5,63 (4,85; 6,26)	0,000000
Содержание ТАГ, ммоль/л	0,81 (0,6; 0,96)	1,54 (1,11; 2,07)	0,000000
Содержание ЛПНП, ммоль/л	2,56 (2,23; 2,8)	3,91 (3,2; 4,57)	0,000000
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,36 (1,25; 1,7)	1,31 (1,14; 1,51)	0,346438
Содержание СРБ, мг/л	0,12 (0; 1,51)	2,19 (0,48; 7,05)	0,000589
Содержание лептина, нг/мл	16,59 (8,41; 22,5)	45,9 (23,39; 80,99)	0,000052
Содержание фибриногена, г/л	2,8 (2,22; 3,4)	3,5 (3; 4)	0,011680
Содержание инсулина, мкМЕД/мл	9,43 (6,98; 11,67)	15,99 (11,56; 21,35)	0,000028
Содержание неоптерина, нмоль/л	3,2 (2,38; 5,42)	5,1 (3,59; 7,98)	0,018516
НОМА-IR	2,03 (1,48; 2,69)	4,07 (2,72; 5,13)	0,000026

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление. Здесь и в табл. 2 p – статистическая значимость межгрупповых различий.

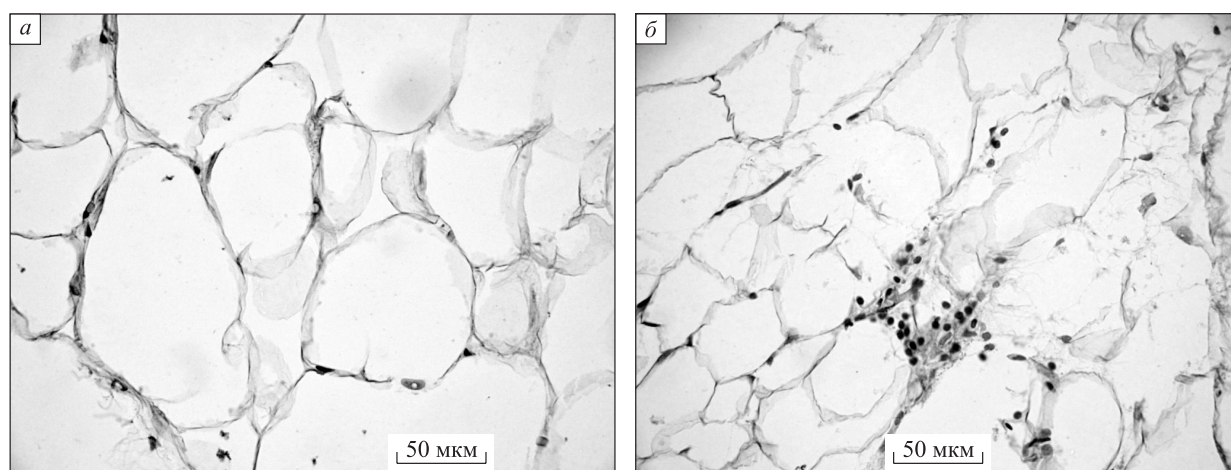


Рис. Белая жировая ткань сальника пациентки с абдоминальным ожирением. а – анизоцитоз и деформация адипоцитов, б – клеточная инфильтрация. Окраска – гематоксилин и эозин. Ув. 320

Таблица 2

Морфологическая характеристика висцеральной жировой ткани пациентов с МС и группы сравнения, $Me (LQ; UQ)$

Показатель	Группа сравнения ($n = 6$)	Пациенты с МС ($n = 27$)	p
ОП адипоцитов, $мм^3/мм^3$	95,4 (93,6; 95,9)	97,5 (96,1; 98,0)	0,018
ОП сосудов, $мм^3/мм^3$	1,6 (1,2; 2,1)	1,1 (0,7; 1,6)	0,119
ОП соединительной ткани, $мм^3/мм^3$	2,2 (1,4; 3,2)	1,2 (0,9; 1,7)	0,132
ОП инфильтратов, $мм^3/мм^3$	0,4 (0,2; 0,7)	1,0 (0,8; 2,1)	0,003
Инфильтраты, количество в $1 мм^2$	29,3 (12,7; 37,7)	70,0 (29,7; 109,7)	0,024
Диаметр адипоцитов, $мкм$ $M \pm SD$ $Me, (LQ; UQ)$	$82,02 \pm 24,15$ 81,615 (61,19; 86,165)	$94,62 \pm 32,24$ 88,46 (82,905; 96,14)	0,040 0,045

Примечание. p – статистическая значимость межгрупповых различий; ОП – объемная плотность.

как специфического адипокина жировой ткани, характеризующего степень ее гормональной активности. В связи с этим взаимосвязь морфометрических характеристик жировой ткани с клинико-метаболическими параметрами мы посчитали целесообразным изучать в группах пациентов с МС, выделенных по уровню лептинемии. Первую группу составили пациенты ($n = 10$) с нормативным уровнем лептина в сыворотке крови (для женщин $\leq 27,6$ нг/мл), вторую – с гиперлептинемией ($n = 17$) [9]. Для решения обозначенной задачи проведено построение корреляционной матрицы, которая включала, с одной стороны, морфометрические показатели жировой ткани, с другой – все клинико-лабораторные маркеры МС. Следует отметить, что из всех изучаемых нами

морфометрических параметров жировой ткани с компонентами МС коррелировали только ряд переменных диаметра адипоцитов и степени инфильтративных изменений (табл. 3, 4).

При сопоставлении корреляционных матриц обеих групп обратили на себя внимание два принципиальных различия.

1. У пациентов 1-й группы диаметр адипоцитов имел прямую взаимосвязь с антропометрическими показателями периферического ожирения (ОБ, ООЖТ, ОПЖТ), тогда как у пациентов 2-й группы – наоборот, с признаками абдоминального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ, СД, ОВЖТ).

2. У пациентов 1-й группы обнаружена обратная взаимосвязь между степенью инфильтративных изменений и клинико-лабораторными

Таблица 3

Статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи (r) морфометрических параметров жировой ткани и клинико-лабораторных показателей МС у пациентов с уровнем лептина в сыворотке крови $\leq 27,6$ нг/мл ($n = 10$)

Показатель	M , $мкм$	Me , $мкм$	SD , $мкм$	Max , $мкм$	ОП, $мм^3/мм^3$ инфильтратов	Количество инфильтратов в $1 мм^2$
Масса тела, кг	0,820	0,854	–	0,820	–	–
ИМТ, $кг/м^2$	–	–	–	–	–0,778	–0,867
ОБ, см	–	–	–	0,681	–	–
СД, см	–	–	–	–	–	–0,707
ООЖТ, л	0,683	–	–	0,767	–	–0,767
ОВЖТ, л	–	–	–	–	–	–0,707
ОПЖТ, л	–	0,667	–	0,733	–	–0,767
Содержание глюкозы, ммоль/л	–	–	–	0,711	–	–0,703
Содержание лептина, нг/мл	–	–	0,683	–	–	–
Содержание инсулина, мкМЕД/мл	–	–	0,633	–	–	–
НОМА-IR	–	–	0,683	–	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 4 прочерк означает отсутствие статистически значимой взаимосвязи.

Таблица 4

Статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи (r) морфометрических параметров жировой ткани и клинико-лабораторных показателей МС у пациентов с гиперлептинемией ($n = 17$)

Показатель	M, мкм	Me, мкм	SD, мкм	Max, мкм	ОП, мм ³ /мм ³ инфильтратов	Количество инфильтратов в 1 мм ²
Масса тела, кг	–	–	–	–	0,764	–
ИМТ, кг/м ²	–	–	–	–	0,729	–
ОТ, см	–	–	0,758	–	0,721	–
ОБ, см	0,674	–	–	–	–	–
ОТ/ОБ	–	–	0,587	–	–	–
СД, см	–	–	0,614	0,589	–	–
ООЖТ, л	–	–	–	–	0,747	–
ОВЖТ, л	–	–	0,614	0,589	–	–
ОПЖТ, л	–	–	–	–	0,824	–
ОХС, моль/л	–	–	–	0,622	–	–
ЛПНП, моль/л	–	–	–	0,727	–	–
Содержание неоптерина, нмоль/л	–	–	–	–	0,651	0,643
Содержание инсулина, мкМЕД/мл	–	–	0,599	–	–	–
НОМА-IR	–	–	0,671	–	–	–

показателями МС, а у пациентов 2-й группы, напротив, выявлены сильные прямые взаимосвязи морфометрических показателей, характеризующих инфильтрацию в жировой ткани, и компонентов МС, включая концентрацию неоптерина в сыворотке крови, рассматриваемую нами в качестве неспецифического маркера системного воспаления.

Прямая взаимосвязь SD диаметра адипоцитов и инсулинорезистентности (концентрация инсулина в сыворотке крови и НОМА-IR) обнаружены в обеих группах.

Хорошо известно, что масса жировой ткани зависит как от числа, так и от размера адипоцитов. Количество адипоцитов устанавливается в молодом возрасте, и изменения массы жировой ткани сопряжены с изменением размеров жировых клеток [20]. Известно, что большинство случаев ожирения, формирующегося у взрослых людей, связано с гипертрофией адипоцитов. Результаты наших сопоставлений согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что увеличенные адипоциты – это фактор ожирения, наиболее тесно коррелирующей с инсулинорезистентностью [17].

Убедительные доказательства того, что ожирение сопровождается воспалением жировой ткани с вовлечением в этот процесс клеток иммунной системы, получены в ряде зарубежных исследований, главным образом на материале лабораторных животных. Доказано также, что инфильтрация макрофагами висцерального жира

существенно выше, чем подкожного, и прямо коррелирует со степенью ожирения [12, 14]. Установленные нами статистически значимые различия между выделенными группами пациентов по морфометрическим показателям, характеризующим выраженность инфильтрации, не противоречат этим положениям.

Интересными, с нашей точки зрения, являются данные об особенностях взаимосвязи диаметра адипоцитов и инфильтративных изменений с клинико-лабораторными маркерами МС в группах пациентов, выделенных по уровню лептинемии. Это подчеркивает сопряженность морфологических особенностей жировой ткани при ожирении с ее функциональной активностью. В этом разделе наше исследование не повторяет работы других исследователей.

В настоящее время патогенез воспаления жировой ткани остается во многом неясным. Как и воспалительный процесс любой другой локализации, в жировой ткани он может быть и физиологическим, направленным на поддержание гомеостаза, т. е. необходимым для предупреждения дальнейшего развития ожирения, и патологическим, возникающим при прогрессировании ожирения. При этом считается, что различить эти две формы воспаления на данном этапе развития науки у конкретного пациента невозможно [14]. В связи с этим, анализируя наши результаты, можно предположить, что наличие гиперлептинемии и определяет грань между физиологическим и патологическим воспалением жировой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В препаратах жировой ткани сальника пациентов с МС имеются нарушения микроциркуляции в виде венозной гиперемии и стаза в капиллярах, что может быть признаком нарушения оттока крови из данного региона и способствовать нарушению трофики жировой ткани и изменять миграцию лейкоцитов. Обнаружено статистически значимое преобладание размеров адипоцитов и степени инфильтративных изменений в жировой ткани пациентов с МС по сравнению с группой сравнения. Установлена особенность взаимосвязи диаметра адипоцитов, SD этого показателя и инфильтративных изменений с выраженностью ряда компонентов МС в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение № 8601) и Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 13-04-01225 А). Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности ТГУ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия (руководство). М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Бекезин В.В. Сагиттальный абдоминальный диаметр в диагностике висцерального ожирения у детей и подростков // Рос. медико-биол. вестн. 2004. 3–4. 186–188.
3. Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2012. 18. (4). 304–309.
4. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // Бюл. сиб. медицины. 2012. (6). 17–20.
5. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сиб. мед. журн. 2013. (2). 5–9.
6. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома // Бюл. сиб. медицины. 2012. (3). 14–18.
7. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В. и др. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // Терапевт. арх. 2012. (12). 18–22.
8. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: Медицинское информ. агентство, 2010. 144 с.
9. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. 2009. 88. (6). 6–13.
10. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: Доктор. Ру, 2010. 18 с.
11. Саркисов Д.С., Перов Д.С. Микроскопическая техника. М.: Медицина, 1996. 544 с.
12. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления // Пробл. эндокринологии. 2009. 55. (4). 44–49.
13. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Пробл. эндокринологии. 2009. 55. (1). 38–44.
14. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы // Цитокины и воспаление. 2009. 8. (4). 3–10.
15. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008. 9. (5). 367–377.
16. Holland W.L., Bikman B.T., Wang L.P. et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice // J. Clin. Invest. 2011. 121. 1858–1870.
17. Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K. et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation // Diabetes. 2007. 56. (4). 901–911.
18. Murano I., Barbatelli G., Parisani V. et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice // J. Lipid Res. 2008. (49). 1562–1568.
19. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology // Nutr. Clin. Pract. 2009. 24. (5). 560–577.
20. Vachharajani V., Granger D.N. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity // IUBMB Life. 2009. 61. (4). 424–430.

CLINICOMORPHOLOGICAL PARALLELS IN ABDOMINAL OBESITY

**Inna Davidovna BESPALOVA¹, Natal'ya Vladimirovna RYAZANTSEVA^{1,2},
Vadim Vital'evich KALYUZHIN¹, Anna Nikolaevna DZYUMAN¹,
Ivan Anatol'evich OSIKHOV¹, Yuriy Anatol'evich MEDYANTSEV³,
Igor' Yur'evich KLINOVITSKIY⁴, Boris Yur'evich MURASHEV¹,
Dar'ya Sergeevna AFANAS'EVA¹, Vyacheslav Alekseevich BYCHKOV⁵**

¹ *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovsky Tract, 2*

² *National Research Tomsk State University
634050, Tomsk, Lenin av., 36*

³ *Tomsk Central Regional Hospital,
634510, Tomsk, Tiryasevskoe, Bolnichnaya str., 27a*

⁴ *City Clinical Hospital № 3
634045, Tomsk, Nachimov str., 3*

⁵ *Institute of Oncology of SB RAMS
634028, Tomsk, Savinich str., 12/1*

Aim of study: to investigate the morphological features of visceral adipose tissue in abdominal obesity and relate an interconnection with clinical and metabolic markers of the metabolic syndrome (MS). Material and methods: 33 female patients were examined. The metabolic syndrome are diagnosed for 27 of them, 7 women compounded the comparison group. The histological examination of biopsy of omentum visceral fat has been carried out. Results and discussion: The microcirculation disorders, statistically significant predominance of adipocyte size and degree of infiltrative changes in adipose tissue of patients with MS as compared with the comparison group were found in preparations of adipose tissue of patients with MS. The feature of interconnection of adipocyte diameter and infiltrative changes with the severity of a number of MS components depending on the concentration of leptin in the blood serum has been revealed.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, morphometry, an inflammation of adipose tissue, adipocytes, infiltration.

Bespalova I.D. – candidate of medical sciences, head of department of social work, social and clinical psychology, e-mail: innadave@mail2000.ru

Ryazantseva N.V. – doctor of medical sciences, head of department of molecular medicine and clinical laboratory diagnostics, professor, senior researcher of laboratory of physical processes modeling in biology and medicine, e-mail: nv_ryazan@mail.ru

Kalyuzhin V.V. – doctor of medical sciences, professor of department of hospital therapy with a course of physical rehabilitation and sports medicine, professor, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

Dzyuman A.N. – candidate of medical sciences, assistant professor of department morphology and general pathology, e-mail: dzyman@mail.ru

Osikhov I.A. – postgraduate student of department of pathophysiology, e-mail: osikhov-25-88@yandex.ru

Medyantsev Yu.A. – physician, e-mail: medyantsev@hotmail.ru

Klinovitskiy I.Yu. – candidate of medical sciences, head of surgical department, e-mail: klinovitskiy@mail.ru

Murashev B.Yu. – postgraduate student of department of pathophysiology, e-mail: salag2008@yandex.ru

Afnas'eva D.S. – resident doctor, e-mail: dariaa@sibmail.com

Bychkov V.A. – senior researcher, e-mail: va.bykh@gmail.com

ВИДОВОЙ СПЕКТР БИФИДОБАКТЕРИЙ НА ФОНЕ ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙЗАЖА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Ульяна Михайловна НЕМЧЕНКО, София Марковна ПОПКОВА,
Елена Борисовна РАКОВА, Любовь Владимировна РЫЧКОВА,
Людмила Викторовна СЕРДЮК, Елена Иннокентьевна ИВАНОВА,
Марина Владимировна САВЕЛЬКАЕВА, Юрий Павлович ДЖИОЕВ

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Основная цель работы – изучение видового спектра бифидобактерий с использованием метода полимеразной цепной реакции у детей разного возраста с функциональными нарушениями органов пищеварения на фоне общей характеристики микроэкологического пейзажа кишечника. Выявлены дисбиотические изменения в кишечном биотопе, сопровождающиеся дефицитом бифидобактерий и селекцией оппортунистических микроорганизмов. Показано снижение распространенности популяций *B. longum*, *B. catenulatum* и появление редких видов бифидобактерий, *B. dentium* и *B. angulatum*. Уменьшение видового разнообразия бифидобактерий у детей с функциональными нарушениями органов пищеварения свидетельствовало о нестабильности микроэкосистемы кишечника. Исследование бифидобактериального профиля при различных патологических состояниях будет способствовать ранней диагностике и терапии заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз кишечника, бифидобактерии, полимеразная цепная реакция.

Изучение структуры микробиоты человека, взаимодействий микроорганизмов в рамках микробиоценозов различных биотопов и с организмом человека в целом, оценка роли микробиоты в возникновении заболеваний в последние годы привлекает пристальное внимание ученых. Исследования в этой области растут в геометрической прогрессии. В 2008 году Национальный институт здоровья США инициировал проект микробиома человека (Microbiome Human Project, НМР) с целью выявления его связи со здоровьем и/или болезнью [21]. Эти исследования обнаружили основополагающее влияние микробиоты на состояние здоровья человека. Дисбаланс микробиоты кишечника связан со многими патологическими состояниями, включая воспалительные заболевания кишечника, аллергию и ожирение [16, 17]. Самыми многочисленными и наиболее

хорошо изученными являются микроорганизмы толстой кишки, где преобладают бактерии рода *Bifidobacterium*. Бифидобактериям принадлежит ведущая роль в нормализации микробиоценоза кишечника и поддержании гомеостаза человеческого организма [9]. Это связано с широким спектром функций, выполняемых бифидобактериями в кишечнике, в том числе с защитой от экспансии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Дефицит бифидобактерий является одним из основных патогенетических факторов длительных кишечных дисфункций у детей и взрослых [22]. Более того, многочисленные исследования показали, что целый ряд заболеваний сопровождается дефицитом бифидобактерий, в связи с чем для их профилактики и лечения необходимо достижение баланса микроэкосистемы кишечника. Характеристика видового разнообразия бифи-

Немченко У.М. – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии, e-mail: lav0467@mail.ru

Попкова С.М. – д.б.н., руководитель лаборатории микроэкологии, e-mail: smporkova@gmail.com

Ракова Е.Б. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории микроэкологии, e-mail: lenova_@mail.ru

Рычкова Л.В. – д.м.н., зав.отделом педиатрии

Сердюк Л.В. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории микроэкологии, e-mail: radugarose@yandex.ru

Иванова Е.И. – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии, e-mail: ivanova.iem@gmail.com

Савелькаева М.В. – гастроэнтеролог, врач высшей категории

Джигоев Ю.П. – к.б.н., старший научный сотрудник, e-mail: alanir07@mail.ru

добактерий, их качественное и количественное соотношение в кишечнике человека являются важным индикатором степени влияния внешних дестабилизаторов (продуктов техногенного загрязнения, некачественных продуктов питания, лекарственных средств). Обнаружена корреляция между видовым составом бифидобактерий и наличием заболеваний кишечника у детей [15].

Функциональные нарушения (ФН) органов пищеварения в детском возрасте занимают значительное место в структуре патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Учитывая анатомо-физиологические особенности детского организма, можно с уверенностью утверждать, что в той или иной степени кишечные дисфункции возникают практически у всех детей раннего возраста и являются функциональным, в какой-то мере «условно» физиологическим состоянием периода адаптации и созревания ЖКТ ребенка [12]. Среди ФН у детей наиболее распространены, согласно II Римским критериям (1999), расстройства, проявляющиеся абдоминальной болью, нарушениями дефекации и билиарного тракта. Принятый на XI Конгрессе детских гастроэнтерологов России (2005) рабочий протокол диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения у детей включает в себя, кроме лечебных мероприятий по терапии ФН органов пищеварения, рекомендации по нормализации микрофлоры, так как эти заболевания сопровождаются дисбиозом кишечника. Изменение флоры кишечника тесно связано с ослаблением иммунитета, изменением систем адаптации; у детей с дисбиозами чаще всего диагностируются функциональная диспепсия (86,7 %), рахит (49,7 %), анемия (32,6 %).

Анализ возрастной динамики заболеваемости органов пищеварения показал, что наиболее часто она регистрируется у 5–6-летних детей и в подростковом возрасте: в 13–17 лет у лиц мужского пола, в 12–16 лет – женского [2]. Это может быть связано с одной из важнейших особенностей растущего организма, которая проявляется в наличии определенных периодов роста и развития, когда происходит депрессия генов и переключение генной регуляции фенотипа, особенно функций иммунокомпетентных клеток. Такие изменения генетического контроля Ю.Е. Вельтищевым были названы «критическими» периодами [11]. Исследования, проведенные Г.Г. Онищенко с соавторами [5], выявили коррелятивную связь в становлении микробиоценоза ЖКТ с возрастными физиологическими изменениями в организме ребенка. Именно в это время, когда организм ребенка наиболее уязвим, происходят существенные нарушения в составе микробиоценоза, сопровождающиеся, как правило, клиническими

проявлениями и требующие профилактики и терапии препаратами пробиотической направленности с учетом особенностей видового состава бифидобактерий [5]. В настоящее время широкое внедрение в практику микробиологических исследований генетических методов, основанных на амплификационной технологии (ПЦР) дает возможность осуществлять детекцию видов бифидобактерий, что, в свою очередь, позволяет более эффективно решать задачи изучения особенностей комбинационного разнообразия видовых ассоциаций в биоценозах детей в норме, при патологии, а также в возрастной перспективе [19].

Таким образом, цель данной работы состояла в определении спектра видового разнообразия бифидобактерий на фоне общей характеристики статуса кишечной микробиоты у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась группа детей, состоящая из 166 человек, проживающих в г. Иркутске и проходивших обследование на дисбиоз кишечника в Иркутском Центре диагностики и профилактики дисбактериозов Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Функциональные нарушения со стороны ЖКТ у этих детей сопровождались изменением моторной функции, функциональными запорами, коликами не менее 12 недель за последние 12 месяцев. В качестве контрольной группы были обследованы 32 практически здоровых ребенка сопоставимого возраста. Все дети не имели в анамнезе инфекционных заболеваний ЖКТ и не получали антибактериальные препараты в течение 6 месяцев, предшествовавших обследованию. Выполненная работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие субъектов исследования, осуществлена с информированного согласия пациентов согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ № 266 от 19.06.2003, соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Материал был собран в течение 2008–2010 гг. Для оценки видового спектра бифидобактерий в возрастном аспекте дети с ФН были разделены в соответствии с наиболее уязвимыми периодами роста и развития [4, 7] на четыре группы: 1-я группа ($n = 51$) – дети от 0 до 6 месяцев; 2-я группа ($n = 45$) – от 1 года до 2 лет; 3-я группа ($n = 47$) – от 4 до 6 лет; 4-я группа ($n = 23$) – от 12 до 15 лет. Бактериологическое исследование качественного и количественного состава содержимого кишечника проводили по стандартным методикам

Таблица 1

Структура олигонуклеотидных праймеров, использованных для идентификации бифидобактерий

Наименование праймера	Последовательность праймеров	Ген	ПЦР-фрагменты (н.о.)	Вид бифидобактерий, к которому специфичны праймеры
BiLON-F BiLON-R	5-ТТCCAGTTGATCGCATGGTC-3 5-GGGAAGCCGTATCTCTACGA-3	16S pPHK	831	<i>B. longum</i>
BiBIF-F BiBIF-R	5-CCACATGATCGCATGTGATTG-3 5-CCGAAGGCTTGCTCCCAA-3	16S pPHK	278	<i>B. bifidum</i>
BiINF-F BiINF-R	5-ТТCCAGTTGATCGCATGGTC-3 5-GGAAACCCCATCTCTGGGAT-3	16S pPHK	828	<i>B. infantis</i>
BiCATg-F BiCATg-R	5-CGGATGCTCCGACTCCT-3 5-CGAAGGCTTGCTCCCGAT-3	16S pPHK	285	<i>B. catenelatum</i>
BiADO-F BiADO-R	5-CTCCAGTTGGATGCATGTC-3 5-CGAAGGCTTGCTCCAGT-3	16S pPHK	279	<i>B. adolescentis</i>
BiBRE-F BiBRE-R	5-CCGGATGCTCCATCACAC-3 5-ACAAAGTGCCTTGCTCCCT-3	16S pPHK	288	<i>B. breve</i>
BiANG-F BiANG-R	5-CAGTCCATCGCATGGTGGT-3 5-GAAGGCTTGCTCCCAAAC-3	16S pPHK	275	<i>B. angulatum</i>
BiDEN-F BiDEN-R	5-ATCCCGGGGGTTCGCCT-3 5-GAAGGCTTGCTCCCGA-3	16S pPHK	387	<i>B. dentium</i>

Примечание. F – форвард, прямой праймер; R – реверс, обратный праймер.

[6, 7, 10] с использованием питательных сред производства ФГУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии (Оболensk) и ЗАО Научно-исследовательский центр фармакотерапии (Санкт-Петербург), идентификационных тест-систем Himedia (Индия). Степень нарушения популяционного состава микроорганизмов кишечника определялась по классификациям В.Б. Гриневич (2003) и предлагаемой отраслевым стандартом (ОСТ-2003).

Бактериальную ДНК бифидобактерий выделяли с использованием комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» (ФГУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора). Молекулярно-генетический анализ проводили методом ПЦР с использованием видоспецифичных праймеров на основе гена 16S rPHK [19] с помощью коммерческого набора AmpliSens-200-1 (ФГУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора) (табл. 1). Положительным контролем для типирования бифидобактерий служил стандартный маркер длин фрагментов ДНК (ZipRuler Express DNA Ladder Set, длина фрагментов от 200 до 20000 пар нуклеотидов Fermentas, Литва). В качестве отрицательного контроля использовали пробу, в реакционной смеси которой отсутствовала искомая ДНК.

Статистическая обработка данных произведена при помощи лицензированных прикладных программ «MS Excel for Windows» и

«Statgraphics» с учетом конкретных целей решавшейся задачи. Вычислялись основные показатели параметрических методов вариационной статистики при критическом значении уровня значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что практически у всех обследованных детей, как у здоровых, так и у больных, выявлялись отклонения в составе микроорганизмов кишечной микробиоты относительно общепатологических нормативов [6]. Но структура выраженности дисбиозов имела некоторые различия. У здоровых детей преобладала более легкая степень дисбиоза за счет уменьшения доли II и отсутствия случаев выраженных нарушений III степени. Хотя частота регистрации зубиоза в группе условно здоровых была несколько ниже, но эти различия не были статистически значимыми (рис. 1). В более ранних исследованиях нами показано, что у здоровых детей, проживающих в Иркутске, был выявлен дефицит бифидобактерий, что является одним из критериев определения степени дисбиоза [8].

Возрастная динамика патологических изменений микробиоты кишечника у детей с ФН показала, что наиболее грубые дисбиотические нарушения характерны для детей от 0 до двух лет. У детей первых месяцев жизни наблюдался не

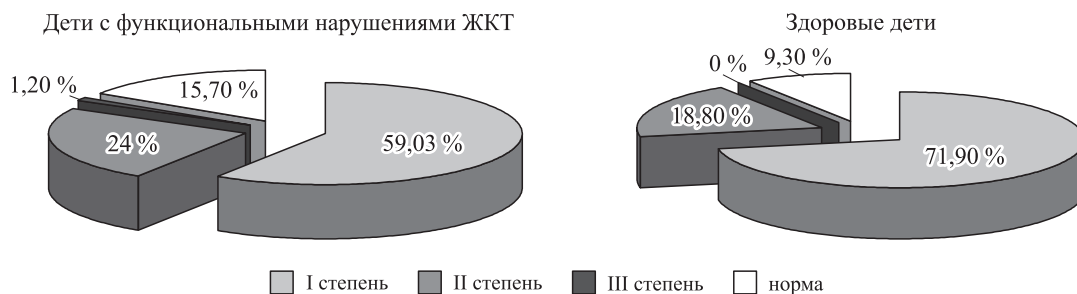


Рис. 1. Структура кишечного дисбиоза (%) у детей с функциональными нарушениями ЖКТ и у здоровых детей

только дефицит бифидофлоры (у 49,01 % обследованных), но и снижение популяционной плотности бифидобактерий до $8,9 \pm 1,3$ lg КОЕ/г. На этом неблагоприятном фоне наблюдалась пролиферация условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) семейств Enterobacteriaceae (74,5 %) и Staphylococcus. Доминирующее место среди них занимали *Klebsiella* spp. (47,0 %) и *S. aureus* (52,9 %). У каждого четвертого ребенка в высоких концентрациях регистрировалась *Escherichia coli* с атипичными свойствами. У детей 1–2 лет (2-я группа) дисбиотические нарушения проявлялись как дефицитом бифидобактерий, лактобацилл (у 24,4 и 8,9 % обследованных соответственно), так и снижением их плотности (до $7,6 \pm 1,00$ и $6,08 \pm 0,63$ lg КОЕ/г соответственно). Представители УПМ семейства Enterobacteriaceae определялись также с высокой частотой (у 64,4 % в титре $5,48 \pm 1,03$ lg КОЕ/г), атипичные эшерихии высевались у 40 %, коагулазоположительные стафилококки – у 26,7 % обследованных детей. В старших возрастных группах дисбиотические изменения регистрировались в меньшей степени, но также характеризовались снижением плотности бифидобактерий ($7,3 \pm 0,99$ lg КОЕ/г у детей 4–6 лет, $7,21 \pm 0,99$ lg КОЕ/г в группе лиц 12–15 лет), наличием атипичных эшерихий, повышенным содержанием УПМ.

В результате видового генотипирования 166 культуральных образцов, полученных от детей с ФН, в 159 пробах было выявлено 8 видов бифидобактерий. Доминировали, обнаруживаясь примерно с одинаковой частотой, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. longum* (табл. 2), кроме того, определялись минорные виды бифидобактерий *B. adolescentis*, *B. breve*, *B. dentium*, *B. infantis*, *B. angulatum*. Сравнительный анализ видового состава бифидобактерий, изолированных от здоровых и детей с ФН, выявил следующие ключевые различия: 1) безусловное доминирование *B. catenulatum* у здоровых детей, 2) сниже-

ние частоты детекции *B. longum*, *B. catenulatum*, *B. adolescentis*, *B. infantis* у детей с ФН по сравнению с относительно здоровыми, 3) появление редких видов, *B. dentium* и *B. angulatum*, у детей с ФН (см. табл. 2).

Анализ видовой структуры бифидобактерий в зависимости от возраста показал, что у детей с ФН до 6 мес. доминирующим таксоном был *B. bifidum*, вторым по частоте встречаемости – *B. longum*. Частота регистрации остальных видов бифидобактерий была значительно меньше, а наиболее физиологичные для этого возраста *B. breve* и *B. infantis* определялись только у 27,6 и 9,8 % детей соответственно (рис. 2).

В группах детей более старшего возраста доминирующими были *B. bifidum*, *B. longum*, *B. catenulatum*, причем в каждой возрастной группе наблюдались свои особенности. Так, *B. catenulatum* доминировал среди детей 1–2 лет, *B. longum* – у детей 4–6 лет. У подростков 12–15 лет *B. bifidum* и *B. catenulatum* определялись с

Таблица 2

Сравнительная характеристика видовой приоритетности бифидобактерий (%) у детей с функциональными нарушениями ЖКТ и условно здоровых детей

Вид бифидобактерий	Дети с ФН	Здоровые дети
<i>B. bifidum</i>	$53,0 \pm 3,9$	$33,0 \pm 3,7$
<i>B. catenulatum</i>	$47,6 \pm 3,9$	100,0*
<i>B. longum</i>	$45,8 \pm 3,9$	$76,0 \pm 3,4^*$
<i>B. adolescentis</i>	$16,7 \pm 2,9$	$48,0 \pm 3,9^*$
<i>B. breve</i>	$13,8 \pm 2,7$	$29,0 \pm 3,6$
<i>B. infantis</i>	$9,0 \pm 2,3$	$48,0 \pm 3,9^*$
<i>B. angulatum</i>	$4,8 \pm 1,7^*$	0
<i>B. dentium</i>	$12,04 \pm 2,6^*$	0

Примечание. Данные суммарные; персистенция в моно-видовом варианте и в составе ассоциаций; * – коэффициент доверительной вероятности, $p = 0,01$.

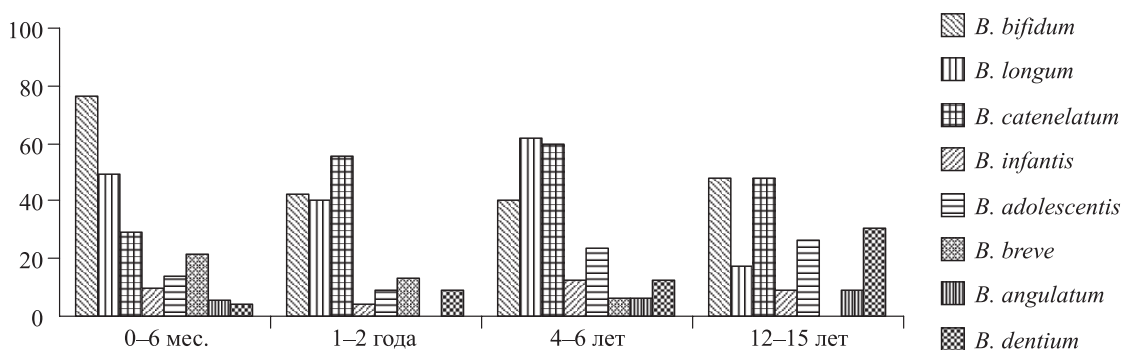


Рис. 2. Возрастная динамика видовой архитектуры бифидобактерий у детей с функциональными нарушениями органов пищеварения

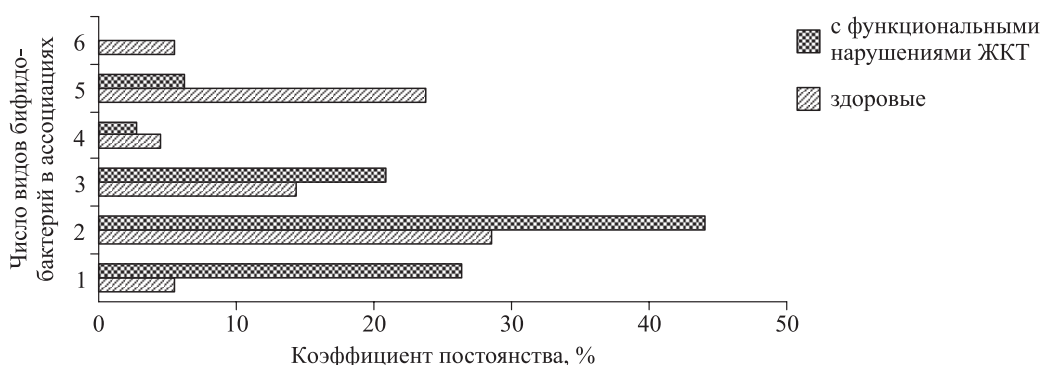


Рис. 3. Компонентность (сложность) ассоциаций бифидобактерий в кишечной микробиоте детей с функциональными нарушениями ЖКТ по сравнению со здоровыми

равной частотой, на третьем и четвертом месте находились *B. dentium* и *B. adolescentis*. Полученные данные по возрастному видовому профилю бифидобактерий у детей с ФН также отличны от предложенных другими исследователями ориентиров для здоровых детей. Так, у детей в возрасте до 1 мес. чаще встречались *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*. У детей более старшего возраста бифидофлора в основном была представлена *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. catenulatum* и *B. bifidum* [1, 3].

Следует отметить, что бифидобактерии в большинстве случаев вегетировали в виде ассоциаций. В то же время если видовые композиции встречались практически у всех здоровых детей (95,2 %), то у детей с функциональными нарушениями ЖКТ – в 73,6 % случаев. Основу всех видовых ассоциаций составлял доминирующий вид, и встречались сочетания доминирующего вида с преобладающими. Так, у здоровых детей лидировала композиция *B. catenulatum* + *B. longum* (76 %), в то время как у детей с ФН, в связи со снижением распространенности этих видов, она встречалась лишь в 19,9 % случаев. Причем интересен тот факт, что в контрольной

группе определялось безусловное доминирование одной ассоциации с большим отрывом по частоте встречаемости относительно других. Так, следующие по рейтингу сочетания *B. bifidum* + *B. longum* и *B. catenulatum* + *B. longum* встречались с одинаковой, но значительно меньшей относительно лидеров частотой. Напротив, у больных детей явного доминирования какой-либо ассоциации не наблюдалось, а преобладающие видовые сочетания распределялись более равномерно: *B. bifidum* + *B. catenulatum* (22,3 %), *B. bifidum* + *B. longum* (20,4 %), *B. catenulatum* + *B. longum* (19,9 %). Сравнительный анализ композиционного состава ассоциаций показал, что у здоровых детей моновидовая персистенция бифидобактерий встречалась крайне редко; была обнаружена тенденция к многокомпонентности видовых композиций и увеличению видового разнообразия бифидобактерий в составе ассоциаций. Напротив, у «больных» бифидобактерии достаточно часто вегетировали в моновидовом варианте (26,45 %), а встречаемость многокомпонентных видовых композиций снижалась, т. е. разнообразие видов бифидобактерий в биотопе регрессировало (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования выявили изменения в кишечном микробиоценозе детей с функциональными нарушениями органов пищеварения. Во всех возрастных группах наблюдалось угнетение индигенной флоры. Причем, если у детей первого года жизни дефицит бифидобактерий был обусловлен, по-видимому, особенностями процессов сукцессии кишечного тракта, то сохранившийся недостаток микроорганизмов данного рода у каждого третьего ребенка в более старшем возрасте свидетельствовал об устойчивости этого тревожного явления, ведущего к стойкому нарушению микрoэкологического баланса. Такая тенденция была выявлена нами ранее на региональном уровне у здоровых детей и подтверждена в настоящем исследовании. Так, дефицит бифидобактерий был зафиксирован у здоровых детей контрольной группы [8]. Очевидно, поэтому явных статистически достоверных отличий по степени дисбаланса в кишечной микробиоте детей с ФН относительно условно здоровых детей не выявлено. Но все же появление случаев выраженного дисбиоза (3-я степень) явилось тревожным сигналом. Следовательно, необходимо более глубокое изучение структуры микробиоты, а именно – на уровне видовых особенностей и ассоциативного потенциала бифидобактерий. Рядом ученых предложена классификация людей на основе их энтеротипов (enterotypes) по трем различным кластерам бактерий в кишечнике на уровне родов, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Энтеротипы разных людей могут дифференцированно реагировать на диету, лекарственные препараты, в том числе и пробиотические. Тем не менее некоторые исследователи говорят о чрезмерном упрощении проблемы и необходимости более детальной классификации [24]. По нашему мнению, в составе основных параметров энтеротипа необходимо учитывать видовую композицию бифидобактерий для определения статуса нормы и патологии. Выявленные особенности видового спектра бифидобактерий при ФН, а именно уменьшение популяций *B. longum* и *B. catenulatum*, появление редких видов (*B. dentium* и *B. angulatum*), отмечены другими исследователями при целиакии (К 90.0 по МКБ-10) [15].

Также обращает на себя внимание высокий уровень детекции *B. dentium* (26,08 %) у подростков. По данным ряда авторов, *B. dentium* является единственным оппортунистическим микроорганизмом рода *Bifidobacterium*, он был обнаружен в высоких титрах в дентине кариозных повреждений у детей [22] и вызывал кариес зубов [14]. Этот вид обладает более высокой, чем у других

бифидобактерий, биохимической, катаболистической, ферментативной, адгезивной активностью, что способствует выживанию его в полости рта. Определение *B. dentium* в кишечнике, по нашему мнению, может свидетельствовать о высоком риске развития кариеса у детей.

Видовое разнообразие бифидобактерий в составе ассоциаций у детей с ФН достоверно ниже, чем у здоровых. Известно, что чем выраженнее разнообразие видов, тем стабильнее микрoэкосистема, ее способность к поддержанию гомеостаза и более эффективному противостоянию болезни. Такой подход разделяют и другие исследователи, которые считают, что для достижения гомеостаза кишечного микробиома необходимо изучать факторы, влияющие на его композиционный состав [18]. Основная цель молекулярной экологии – добиться понимания связи разнообразия и сложности микробных сообществ со здоровьем человека [13, 20]. Низкое видовое разнообразие связано с нестабильностью в экосистеме и подразумевает большую предрасположенность к изменению состава микробиоты под влиянием внешних воздействий. А нестабильность микрoэкосистемы может способствовать риску воспалительных заболеваний кишечника [23].

Недостаточная эффективность пробиотикотерапии, возможно, связана со слабой осведомленностью об истинном видовом составе доминирующих микроорганизмов кишечника – бифидобактерий. Поэтому особое значение приобретает необходимость изучения видового спектра бифидобактерий у детей с функциональными нарушениями ЖКТ, нуждающихся в коррекции дисбиотических состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что у детей с функциональными нарушениями органов пищеварения наблюдаются качественные и количественные изменения в составе нормальной микрофлоры. Маркерами этих изменений могут быть снижение популяционной плотности бифидофлоры, изменение ее видового состава и ассоциативного потенциала. Насыщенность информации, простота сбора материала и анализа являются ключевыми особенностями микробиоты, что делает ее перспективным кандидатом для ранней диагностики заболеваний. Для этой цели также важно, что бактериальные клетки реагируют на изменения параметров среды очень быстро и активно. Таким образом, целевая (microbiota-targeted) диагностика и терапия могут открыть совершенно новый подход в профилактике и лечении функциональных нарушений ЖКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жиленкова О.Г. Селекция производственно перспективных штаммов бифидобактерий, выделенных от детей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2011.
2. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии // Педиатрия. 2011. 90. (2). 6–13.
3. Кулагина Е.В., Шкопоров А.Н., Кафарская Л.И. и др. Изучение видового и штаммового разнообразия в популяциях бифидобактерий кишечной микрофлоры матерей и детей грудного возраста с помощью молекулярно-генетических методов // Бюл. экспер. биол. мед. 2010. 150. (7). 70–73.
4. Леванова Л.А. Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири, коррекция дисбиотических состояний: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
5. Онищенко Г.Г., Алешикин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. М., 2002.
6. Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 № 70.
7. Ракова Е.Б. Современная структура кишечного микробиоценоза у детского населения Иркутской области: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2010.
8. Ракова Е.Б., Попкова С.М., Немченко У.М. и др. Особенности микроэкологических ценотивов у детей, проживающих в условиях техногенного прессинга // Гигиена и санитария. 2011. (4). 22–26.
9. Сидоренко А.В., Новик Г.И., Акимов В.Н. Использование методов геносистематики в классификации и идентификации бактерий рода *Bifidobacterium* // Микробиология. 2008. 77. (3). 293–302.
10. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника. Информационное письмо. СПб., 2002. 15 с.
11. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста (руководство для врачей). М.: Медицина, 1996. 384 с.
12. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: пособие для врачей. М., 2001. 16–17.
13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3-х т. М.: Грант, 1998, 2001.
14. Becker M.R., Paster B.J., Leys E.J. et al. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries // J. Clin. Microbiol. 2002. 40. 1001–1009.
15. Collado M.C., Donat E., Ribes-Koninckx C. et al. Imbalances in faecal and duodenal *Bifidobacterium* species composition in active and non-active coeliac disease // BMC Microbiol. 2008. 8. PMC2635381.
16. Damman C.J., Miller S.I., Surawicz C.M., Zisman T.L. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation // Am. J. Gastroenterol. 2012. 107. (10). 1452–1459.
17. Kallus S.J., Brandt L.J. The intestinal microbiota and obesity // J. Clin. Gastroenterol. 2012. 46. (1). 16–24.
18. Lee Y.K. Effects of diet on gut microbiota profile and the implications for health and disease // Biosci. Microbiota Food Health. 2013. 32. (1). 1–12.
19. Matsuki T., Watanabe K., Fujimoto J. et al. Quantitative PCR with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers for analysis of human intestinal bifidobacteria // Appl. Environ. Microbiol. 2004. 70. (1). 167–173.
20. Paliy O. The golden age of molecular ecology // J. Phylogen. Evolution Biol. 2013. 1. e105.
21. Peterson J., Garges S., Giovanni M. et al. The NIH human microbiome project // Genome Res. 2009. 19. (12). 2317–2323.
22. Sharma R., Young C., Mshvildadze M. et al. Intestinal microbiota: Does it play a role in diseases of the neonate? // NeoRev. 2009. 10. 166–179.
23. Weber T.K., Polanco I. Gastrointestinal microbiota and some children diseases: a review // Gastroenterol. Res. Pract. 2012. 2012. PMC3503313
24. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes // Science. 2011. 334. (6052). 105–108.

BIFIDOBACTERIUM SPECIES RANGE AND MICROBIAL LANDSCAPE OF THE LARGE INTESTINE IN CHILDREN WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF THE DIGESTIVE SYSTEM

**Ul'yana Mikhajlovna NEMCHENKO, Sofiya Markovna POPKOVA,
Elena Borisovna RAKOVA, Lyubov' Vladimirovna RYCHKOVA,
Lyudmila Viktorovna SERDYUK, Elena Innokent'evna IVANOVA,
Marina Vladimirovna SAVEL'KAEVA, Yuriy Pavlovich DZHIOEV**

*Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems of SB RAMS
664025, Irkutsk, Timiryazev str., 16*

Summary: The main objective of this work was to study bifidobacteria species range by means of method of polymerase chain reaction in different age children with functional gastro-intestinal tract disorders. General intestine microecological characteristics in children were studied too. Disbiotic changes in the intestinal biotope were accompanied by bifidobacteria deficiency and opportunistic microorganisms selection. Reduction of *B.longum* and *B.catenulatum* populations, the appearance of bifidobacteria rare species *B. dentium* и *B. angulatum* were shown. Decrease in bifidobacteria species diversity in children with functional gastro-intestinal tract disorders indicated instability in gut microecosystem. The study of bifidobacterial profiles in different pathologies will contribute to the early diagnosis and diseases treatment.

Key words: intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, bifidobacteria, polymerase-chain reaction.

Nemchenko U.M. – junior researcher of the laboratory for microecology, e-mail: lav0467@mail.ru

*Popkova S.M. – doctor of biological sciences, head of the laboratory for microecology,
e-mail: smpopkova@gmail.com*

*Rakova E.B. – candidate of biological sciences, researcher of the laboratory for microecology,
e-mail: lenova_@mail.ru*

Rychkova L.V. – doctor of medical sciences, head of department of pediatrics

*Serdyuk L.V. – candidate of biological sciences, researcher of the laboratory for microecology,
e-mail: radugarose@yandex.ru*

Ivanova E.I. – junior researcher of the laboratory for microecology, e-mail: ivanova.iem@gmail.com

Savel'kaeva M.V. – gastroenterologist, doctor of highest category

Dzhioev Yu.P. – candidate of biological sciences, senior researcher, e-mail: alanir07@mail.ru

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИМПУЛЬСНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ И ХЛОРИДНЫХ НАТРИЕВЫХ ВАНН

Елена Николаевна МАРКОВА¹, Юрий Алексеевич НИКОЛАЕВ¹,
Игорь Михайлович МИТРОФАНОВ¹, Владимир Яковлевич ПОЛЯКОВ¹,
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА^{1,2}, Нина Анатольевна ДОЛГОВА¹

¹ ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

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

Проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение за 90 больными артериальной гипертензией. Пациенты были рандомизированы на три группы по 30 человек. Больные первой группы на фоне базовой антигипертензивной терапии получали сеансы электросон-терапии, второй – хлоридных натриевых ванн, третьей – электросон-терапии и соляных ванн. Показано, что двухнедельное курсовое применение трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн приводит к стабилизации показателей артериального давления и улучшению качества жизни. Как изолированное, так и комбинированное с хлоридными натриевыми ваннами применение трансцеребральной импульсной электротерапии при артериальной гипертензии целесообразно при наличии сниженных показателей психологического компонента качества жизни и в случаях наличия сочетанного болевого синдрома. Пациентам с артериальной гипертензией со сниженными физическими компонентами качества жизни наиболее эффективно назначение двухнедельного курса хлоридных натриевых ванн.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, электросон, хлоридные натриевые ванны.

Согласно определению ВОЗ, «здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов». В этой связи качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, является одним из ключевых понятий в современной медицине, позволяющих дать глубокий многоплановый анализ физиологических, психологических, эмоциональных и социальных проблем больного человека. На основании рекомендаций ВОЗ КЖ рассматривают как показатель степени комфортности, который служит надежным индикатором и обеспечивает мониторинг ранних и отдаленных результатов лечения [7, 8, 13–15].

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается одной из наиболее распространенных причин высокой инвалидности и смертности. Несмотря на широкий спектр имеющихся современных антигипертензивных препаратов, по-прежнему низка приверженность пациентов к лекарственной терапии и недостаточна ее эффективность [3]. Вместе с тем обоснованность применения лечебных физических факторов в схемах терапии пациентов со многими соматическими заболеваниями не вызывает сомнений [9]. В современной физиотерапии сердечно-сосудистых заболеваний одним из подходов в лечении является использование технологий комбинированных физиотерапевтических методов лечения

Маркова Е.Н. – врач-физиотерапевт первой квалификационной категории клиники
Николаев Ю.А. – д.м.н., и.о. заместителя директора по клинической и научной работе,
руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний

Митрофанов И.М. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний

Поляков В.Я. – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: postatgem@mail.ru

Долгова Н.А. – главный врач клиники, e-mail: novdolgova@yandex.ru

АГ [6, 18], к числу которых относятся электросон [11] и бальнеотерапия, в частности, хлоридные натриевые (соляные) ванны (ХНВ) [12]. Однако на сегодняшний день остается не ясным влияние данных видов физиотерапии, а также их сочетанного применения на качество жизни больных АГ.

Цель исследования – оценить влияние трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн на показатели КЖ у больных АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение за 90 больными (51 женщина и 39 мужчин), с диагнозом АГ 1–2 стадии, 1–2 степени по критериям ВНОК (2010) [12]. Средний возраст пациентов составил $46,8 \pm 5,2$ года, средний стаж заболевания по анамнестическим данным – $6,5 \pm 3,5$ года. Все включенные в обследование лица дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Средние показатели трехкратного измерения артериального давления (АД) до начала курса лечения составляли: систолическое АД (САД) – $154,7 \pm 15,8$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $93,3 \pm 8,8$ мм рт. ст. Критерии исключения из выборки: наличие АГ 3 степени, злокачественное течение гипертонии, нарушение мозгового кровообращения независимо от сроков транзиторной ишемической атаки и инсульта, сердечная недостаточность 2–3 ст., арахноидит в анамнезе, эпилепсия, тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, язвенная болезнь в стадии обострения.

Методом случайной выборки все пациенты были рандомизированы на три группы по 30 человек, сопоставимые по возрасту, длительности анамнеза заболевания и клинико-функциональным характеристикам и получавшие одинаковую базисную, медикаментозную, антигипертензивную терапию (b-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики). Пациенты первой группы на фоне антигипертензивной терапии получали процедуры электросон-терапии. Для сеансов электросна использовали аппарат «ЭС–10–5» (Малоярославский приборный завод, Россия), частота прямоугольных импульсов 10–20 Гц, длительность каждого импульса 0,5 мс, сила тока 7–8 мА, по глазнично-

сосцевидной методике, продолжительность процедуры 30–40 мин, ежедневно, в первой половине дня, на курс 10 сеансов. Пациенты второй группы на фоне антигипертензивной терапии получали сеансы ХНВ при минерализации 30 г/дм³, температуре воды 36–37 °С, по 10 мин, ежедневно, во второй половине дня, на курс 10 ванн. Пациенты третьей группы получали сеансы электросон-терапии и соляных ванн, чередуя через день в вышеуказанных режимах, по 8 сеансов каждого вида лечения. Обследование пациентов включало ежедневное измерение АД и частоты сердечных сокращений в утреннее и вечернее время. АД измеряли аускультативно-манжеточным способом, максимальное АД фиксировали по первому тону, минимальное – по 5-й фазе Короткова (исчезновение тонов), прибавляя к этой величине 5 мм рт. ст. КЖ больных оценивали с помощью валидизированного опросника Medical Outcomes Survey SF-36. Определяли отношение пациентов к своему здоровью, а также показатели, характеризующие физическую (PF – физическая работоспособность, RP – физическое состояние, BP – боль, GH – общее здоровье) и психологическую (VT – энергичность, SF – социальная роль, RE – эмоциональное состояние, MH – психическое здоровье) составляющие КЖ в баллах.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионного пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (2007). Характер распределения оценивался при помощи критериев Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Для большинства исследованных шкал гипотеза о соответствии выборочных распределений теоретическому нормальному была отвергнута. Результаты представлены в виде среднего арифметического и выборочного стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнительного анализа различий между группами применяли критерий Крускала–Уоллеса (Kruskal–Wallis test) с последующим использованием множественных сравнений (Kruskal–Wallis Multiple Comparisons), а для анализа различий между повторными наблюдениями – критерий Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). Анализ эффективности гипотензивной терапии был проведен с использованием z-критерия. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного курсового лечения у пациентов 1-й группы, получавших на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии сеансы трансцеребральной импульсной

электротерапии, САД снизилось с $157,6 \pm 13,2$ до $122,6 \pm 9,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – с $94,3 \pm 8,9$ до $80,8 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). У больных, дополнительно принимавших сеансы соляных ванн (2-я группа), произошло уменьшение величины САД с $154,6 \pm 15,8$ до $127,1 \pm 11,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – с $91,5 \pm 8,4$ до $83 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). У пациентов, получавших сочетанное немедикаментозное лечение (3-я группа), САД снизилось с $152,8 \pm 17,6$ до $122,1 \pm 8,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – с $94,3 \pm 9,2$ до $80,3 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При межгрупповом анализе достоверных различий показателей АД выявлено не было.

Показатели КЖ у больных обследованных групп до начала лечения достоверных различий не имели (см. таблицу). По окончании курса лечения во всех группах отмечается их достоверное улучшение по всем восьми шкалам физического и психологического компонентов здоровья. В 1-й группе, пациенты которой дополнительно к медикаментозной антигипертензивной терапии получали сеансы трансцеребральной импульсной электротерапии, выявлено достоверное повышение уровней оценки физической работоспособности (PF) на 35 %, физического состояния (RP) – на 28 %, по шкале интенсивности боли (BP) – на 27,7 %, оценка пациентами своего общего здоровья (GH) улучшилась на 37,7 %, жизненная активность (VT) повысилась на 33,3 %, показатели психического здоровья (MH) возросли на 41,3 %, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), – на 29,4 %. Показатель социального функционирования (SF) увеличился на 3,9 %. Во 2-й группе, пациенты которой дополнительно к стандартному

медикаментозному лечению получали сеансы соляных ванн, улучшение по шкалам физического и ролевого функционирования составило 27 и 30 % соответственно, повысились оценка общего состояния и показатели по шкале жизненной активности – на 23 %, показатели психического здоровья улучшились на 26,4 %. Меньшие изменения выявлены по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и социального функционирования (17 и 12 % соответственно). Показатель интенсивности боли уменьшился только на 6,9 %. У пациентов, получавших сочетанное немедикаментозное лечение (3-я группа), произошло значимое повышение показателей по шкалам физического функционирования – на 32,9 %, ролевого функционирования – на 32,3 %, общего состояния здоровья – на 40 %, интенсивности боли – на 26,4 %, жизненной активности – на 33,3 %, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, – на 32,4 % и психического здоровья – на 38,1 %. Изменения по шкале социального функционирования были минимальны и идентичны таковым в первой группе (4,1 %).

Сравнительный анализ различий показателей КЖ между группами по окончании курса терапии выявил достоверную разницу между 1-й группой, пациенты которой дополнительно к лечению получали сеансы электросон-терапии, и 2-й, где на фоне медикаментозного антигипертензивного лечения пациенты получали сеансы соляных ванн. У больных 2-й группы уменьшились показатели BP на 22,1 %, GH на 5,8 %, VT на 16 %, RE на 16,4 %, MH на 16,9 %, показатель SF увеличился на 6,3 %. Достоверные различия в величинах показателей КЖ наблюдались и между 2-й и 3-й группами: у пациентов, получавших сочетанное

Таблица

Показатели качества жизни у больных АГ в зависимости от вида физиотерапевтического лечения

Шкала QL	Группа 1 (электросон)		Группа 2 (соляные ванны)		Группа 3 (электросон + ванны)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PF	$59,2 \pm 8,6$	$91,1 \pm 5,6^{**}$	$64,0 \pm 8,2$	$88,6 \pm 6,6^{**}$	$61,9 \pm 7,0$	$91,0 \pm 7,1^{**}$
RP	$67,7 \pm 7,5$	$93,8 \pm 6,2^{**}$	$65,1 \pm 8,0$	$93,1 \pm 5,1^{**}$	$63,7 \pm 5,1^{\#}$	$94,1 \pm 5,7^{**}$
BP	$65,2 \pm 7,8$	$90,4 \pm 8,3^{**}$	$65,5 \pm 5,7$	$70,4 \pm 4,8^{**,\#}$	$64,9 \pm 5,5$	$88,2 \pm 6,7^{**,\wedge}$
GH	$57,4 \pm 7,1$	$91,2 \pm 5,1^{**}$	$56,5 \pm 7,9$	$85,9 \pm 6,8^{**,\#}$	$54,1 \pm 8,0$	$90,3 \pm 6,4^{**,\wedge}$
VT	$62,1 \pm 7,4$	$93,0 \pm 4,7^{**}$	$60,2 \pm 8,4$	$78,0 \pm 7,8^{**,\#}$	$60,9 \pm 8,1$	$91,4 \pm 4,7^{**,\wedge}$
SF	$74,6 \pm 5,8$	$77,7 \pm 5,2^*$	$73,0 \pm 8,7$	$83,0 \pm 8,5^{**,\#}$	$77,1 \pm 7,1$	$80,4 \pm 7,5^{**}$
RE	$66,2 \pm 7,7$	$93,8 \pm 4,9^{**}$	$64,9 \pm 9,9$	$78,4 \pm 8,3^{**,\#}$	$62,7 \pm 3,7^{\#}$	$92,8 \pm 4,7^{**,\wedge}$
MH	$52,8 \pm 6,5$	$90,1 \pm 5,6^{**}$	$55,0 \pm 4,1$	$74,8 \pm 8,5^{**,\#}$	$49,8 \pm 7,4$	$80,5 \pm 7,9^{**,\#,\wedge}$

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей до лечения (* – при $p < 0,001$, ** – при $p < 0,0001$), группы 1 (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,0001$) и группы 2 (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,0001$).

немедикаментозное лечение, были достоверно выше, чем у больных 2-й группы, величины показателей ВР (на 20,1 %), ГН (на 4,8 %), VT (на 14,6 %) и RE (на 15,5 %). Различия по результатам, полученным по окончании лечения между 1-й и 3-й группами, заключались в улучшении показателя по шкале МН на 10,6 % у пациентов 1-й группы по сравнению с обследованными 3-й группы.

Таким образом, величина показателей КЖ после проведенного курса лечения у пациентов 1-й и 3-й групп имела одинаковую положительную направленность как в физическом, так и в психологическом компонентах здоровья. Наименьшие изменения в этих группах претерпел показатель социального функционирования. У больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп показатель интенсивности боли, а также показатели, характеризующие психологический компонент здоровья, носили менее выраженную положительную направленность, будучи в среднем в 1,5–2 раза ниже.

Известно, что у больных АГ снижено КЖ [2, 19]. Между тем КЖ является одной из «конечных точек» для оценки эффекта лечения различных медикаментозных средств и лечебных физических факторов [10, 13, 16]. Полученные нами результаты указывают на улучшение КЖ больных АГ в ходе проведенной курсовой немедикаментозной терапии: повышались показатели, характеризующие психологический и физический компоненты здоровья, улучшался показатель интенсивности боли в обследованных группах, где дополнительно к стандартному медикаментозному лечению проводились сеансы трансцеребральной импульсной электротерапии. Механизм лечебного эффекта электросна заключается в воздействии на подкорково-стволовые образования мозга (гипоталамус, гипофиз, ретикулярная формация, внутренняя область моста мозга) [5, 17]. В результате происходит угнетение импульсной активности аминергических нейронов голубого пятна и ретикулярной формации, что приводит к снижению восходящих активирующих влияний на кору мозга и усилению внутреннего торможения, вследствие чего уменьшается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы с формированием гипотензивного, антидепрессантного и обезболивающего эффектов [1].

Особенность эффекта ХНВ на организм обусловлена оседанием на коже минеральных солей и образованием «соляного плаща», который является источником длительного воздействия на рецепторы кожи и рефлекторно на весь организм. В результате термического и химического раздражения кожи происходит активация механизмов

терморегуляции, нормализация периферического кровообращения (повышается тонус периферических вен и снижается тонус артерий) и, как следствие, оптимизация состояния центральной и периферической гемодинамики [4], что, вероятно, обуславливает преимущественное улучшение физического компонента здоровья по сравнению с психологическим.

Таким образом, показана эффективность включения в схему лечения больных АГ трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн – как изолированно, так и в сочетании. Кроме нормализации показателей АД выявлено улучшение показателей КЖ, что может служить основой для дифференцированного назначения физиотерапевтического лечения больным АГ и тем самым обеспечить персонализированный подход. На наш взгляд, следует осуществлять мониторинг показателей КЖ после применения трансцеребральной импульсной электротерапии и ХНВ с целью определения устойчивости достигнутых результатов немедикаментозной терапии у больных АГ.

ВЫВОДЫ

Двухнедельное курсовое применение трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн у больных артериальной гипертензией приводит к стабилизации показателей АД и улучшению компонентов качества жизни.

Как изолированное, так и сочетанное применение трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн у больных артериальной гипертензией наиболее эффективно при наличии сниженных показателей психологического компонента качества жизни и сочетанного болевого синдрома.

Двухнедельное курсовое применение хлоридных натриевых ванн целесообразно проводить больным артериальной гипертензией со сниженными физическими компонентами качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова В.А., Лебедев В.П., Рычкова С.В. Стимуляция эндорфинных структур мозга – новый немедикаментозный способ лечения // Журн. невропатол. психиатрии. 1996. 96. (2). 101–104.
2. Аронов Д.М., Оганов Р.Г. Кардиологическая реабилитация в России – проблемы и перспективы // Рос. кардиол. журн. 2001. (3). 4–9.
3. Блинова В.В., Скворцов Ю.И., Мартынова Е.Ю. Оптимизация диспансерного наблюдения

- за больными артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Саратовский науч.-мед. журн. 2010. 6. (2). 325–328.
4. Дзизинский А.А., Абрамович С.Г., Федотченко А.А. Состояние сосудистой реактивности и центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при лечении хлоридными натриевыми ваннами // Вопр. курортологии. 1988. (6). 23.
5. Ломарев М.П. Структурно-функциональные перестройки в головном мозге человека при лечебных транскраниальных электрических воздействиях импульсным и постоянным током: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1995.
6. Маркова Е.Н., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. Влияние трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн на показатели липидного обмена у больных артериальной гипертензией // Атеросклероз. 2013. 9. (1). 36–41.
7. Новик А.А. Качество жизни – квинтэссенция парадигмы паллиативной помощи в онкологии // Паллиативная медицина и реабилитация. 2002. (1). 9–15.
8. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева, 2002. 320 с.
9. Пономаренко Г.Н. Клиническое значение специфических эффектов лечебных физических факторов // Мед. акад. журн. 2002. (4). 91–100.
10. Пономаренко Г.Н., Лецев А.Л., Морозов С.Л. и др. Качество жизни как предмет научных исследований в физиотерапии // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2004. (4). 38–43.
11. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия больных гипертонической болезнью // Физиотерапевт. 2008. (6). 33–42.
12. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Секция артериальной гипертонии ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М., 2010.
13. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни – предмет научных изысканий в пульмонологии // Терапевт. арх. 2000. (3). 36–41.
14. Шестаков В.П. Научное обоснование системы оценки контроля качества медико-социальной реабилитации инвалидов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
15. Brene S., Bjornebekk A., Aberq E. et al. Running is rewarding and antidepressive // Physiol. Behav. 2007. 92. 136–140.
16. Deschenes M.R., Holdren A.N., McCoy R.W. Adaptations to short-term muscle unloading in young and aged men // Med. Sci. Sports Exerc. 2008. 40. (5). 856–863.
17. Hughes A.J., Daeil S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992. 55. 181–184.
18. Noda A., Yasuma F., Okada T., Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Clin. Cardiol. 1998. 21. (4). 271–276.
19. Shaw J.E., Zimmet R.Z., George K., Alberti M. Metabolic syndrome – do we really need a new definition? // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2005. 3. (3). 191–193.

LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH HYPERTENSION IN THE APPLICATION OF PULSE ELECTROTHERAPY AND SODIUM CHLORIDE BATH

**Elena Nikolaevna MARKOVA¹, Yuri Alekseevich NIKOLAEV¹,
Igor` Mikhaylovich MITROFANOV¹, Vladimir Yakovlevich POLYAKOV¹,
Tatyana Ivanovna POSPELOVA¹, Nina Anatolievna DOLGOVA¹**

¹ *Center of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS
630117 Novosibirsk, Timakov str., 2*

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

The survey, treatment and case follow-up of 90 patients with arterial hypertension have been conducted. Patients were randomized into three groups of 30 people. The patients of the first group received procedures of electrosleep therapy against the background of base antihypertensive therapy, the patients of the second group – sessions of sodium chloride bath and the third group – electrosleep therapy sessions and salt bath. It has been shown that the two-week course of application of trans-cerebral pulse electrotherapy and sodium chloride baths leads to blood pressure stabilization and life quality improvement. The application of both isolated trans-cerebral pulse electrotherapy and combined with sodium chloride baths at arterial hypertension is appropriate in case of presence of lower indicators of life quality psychological component and associated pain syndrom. The administration of two weeks course of sodium chloride bath is the most effective for hypertensive patients with reduced life quality physical components.

Key words: hypertension, quality of life, electrosleep, sodium chloride baths.

Markova E.N. – physiotherapist of the first qualifying category

*Nikolaev Yu.A. – doctor of medical sciences, acting deputy director on clinical and scientific work,
head of the laboratory for pathogenesis and somatic diseases*

*Mitrofanov I.M. – doctor of medical sciences, leading researcher of the laboratory for pathogenesis
and somatic diseases*

Polyakov V.Ya. – doctor of medical sciences, senior researcher of the laboratory for pathogenesis and somatic diseases

*Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher of the laboratory for pathogenesis
and somatic diseases, head of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: postatgem@mail.ru*

Dolgova N.A. – chief physician, e-mail: novdolgova@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ НА ГОДОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Алексей Николаевич СУМИН, Екатерина Викторовна КОРОК,
Руслан Анфальевич ГАЙФУЛИН, Сергей Васильевич ИВАНОВ,
Ольга Леонидовна БАРБАРАШ

*ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Цель исследования – оценить гендерное влияние на распространенность мультифокального атеросклероза (МФА) и годовые результаты коронарного шунтирования (КШ) у больных ИБС. Материал и методы. В исследование включены 662 пациента, подвергшихся плановым операциям КШ. Результаты хирургических вмешательств оценивались через год. Все пациенты разделены на 2 группы – женщины ($n = 130$) и мужчины ($n = 532$). Результаты. Наличие МФА у пациентов обеих групп прослеживалось с одинаковой частотой – 25,4 % среди женщин и 24,8 % среди мужчин ($p = 0,892$). Поражение брахиоцефальных артерий несколько чаще встречалось у женщин (в 18,5 % случаев, у мужчин – в 12,4 %, $p = 0,070$), а брюшной аорты и артерий нижних конечностей преобладало у мужчин (соответственно 6,9 и 14,9 %, $p = 0,017$). Общее число сердечно-сосудистых событий в течение года составило 10,8 % у женщин и 7,3 % у мужчин ($p = 0,19$). Ишемический инсульт у женщин возникал чаще, чем у мужчин (соответственно 4,6 и 1,1 %; $p = 0,007$). Независимыми предикторами смертности от сердечно-сосудистых причин являлись: снижение фракции выброса левого желудочка ($p = 0,04$), острая почечная недостаточность в послеоперационном периоде ($p = 0,01$), инфаркт миокарда – многососудистое поражение коронарных артерий ($p = 0,02$), инсульт – женский пол ($p = 0,03$), сахарный диабет ($p = 0,03$), МФА ($p = 0,02$). Заключение: у женщин после КШ чаще, чем у мужчин, развивались стенозы каротидных артерий и инсульт ($p = 0,007$). Женский пол, наличие сахарного диабета и МФА служат независимыми предикторами развития инсульта в течение года после КШ.

Ключевые слова: гендерные особенности, коронарное шунтирование, мультифокальный атеросклероз.

В настоящее время преобладает мнение, что коронарное шунтирование (КШ) у женщин приводит к большему числу осложнений и повышенной смертности по сравнению с мужчинами. Эта закономерность прослеживается не только для непосредственных, но и для отдаленных результатов [4, 16]. Однако данная точка зрения подтверждается не всеми исследователями: в недавней работе [9] не выявлено гендерного влияния на развитие комбинированной конечной точки у больных после коронарных операций. Также при анализе сопоставимой по возрасту выборки женщин и мужчин, подвергнутых операции КШ, не отмечено влияния пола пациента на периоперационную летальность [2, 3]. В связи с этим

продолжается поиск факторов, объясняющих наличие (или отсутствие) гендерных различий результатов коронарных операций [2, 13, 17], а также способов снижения негативных влияний гендерных факторов на результаты операций [7, 11].

Следует отметить, что практически не уделяется внимания гендерным различиям в распространенности мультифокального атеросклероза (МФА) у больных ИБС, хотя в последнее время показано неблагоприятное прогностическое значение этого фактора как у больных атеротромбозом различной локализации [5], так и при операции КШ [1]. Также не изучено влияние МФА и пола на структуру сердечно-сосудистых событий

Сумин А.Н. – д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, e-mail: an_sumin@mail.ru

Корок Е.В. – научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, e-mail: korok-82@mail.ru

Гайфулин Р.А. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения, e-mail: rus_gayf@mail.ru

Иванов С.В. – д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, e-mail: ivansv@cardio.kem.ru

Барбараш О.Л. – д.м.н., проф., директор, e-mail: olb61@mail.ru

после КШ. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было оценить гендерное влияние на распространенность МФА и годовые результаты коронарного шунтирования у больных ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 662 пациента, подвергшихся плановым операциям коронарного шунтирования в клинике ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН за период с 1 февраля 2009 г. по 31 января 2010 г. Результаты хирургических вмешательств оценивались через год посредством беседы с пациентом по телефону либо при его визите в клинику. В зависимости от половой принадлежности были сформированы 2 группы: 1-я группа – женщины ($n = 130$, медиана для возраста 63 года), 2-я группа – мужчины ($n = 532$, медиана для возраста 57 лет).

Исследуемые группы были сопоставлены по основным антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности МФА и атеротромботических событий в анамнезе, получаемой терапии, данным лабораторного и инструментального обследования. До проведения операции КШ всем больным выполняли коронароангиографию и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Атеросклеротическое поражение каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, брюшной аорты верифицировали с применением цветного дуплексного сканирования на аппарате «Aloka 5500» («Hitachi Aloka Medical», Япония). Ангиографические исследования экстракраниальных и артерий нижних конечностей выполняли в случае выявления стенозов более 50 % по данным ультразвукового исследования. Критерием МФА являлось значимое поражение (стенозы более 50 %) двух и более артериальных бассейнов. Из лабораторных показателей оценивали уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина.

В качестве неблагоприятных событий после КШ учитывали госпитальную летальность, периоперационный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острую или декомпенсацию хронической сердечной (СН) и дыхательной недостаточности (ДН), острую почечную недостаточность (ОПН), синдром полиорганной недостаточности, пневмонии, требовавшие пролонгированной инотропной терапии, искусственной вентиляции легких, а в некоторых случаях внутриаортальной баллонной

контрапульсации (ВАБК), пароксизмы фибрилляции предсердий.

При анализе периоперационного этапа, помимо оценки риска вмешательства по шкале Euroscore, учитывали длительность искусственного кровообращения (ИК), длительность пережатия аорты, процент выполнения операций без ИК, количество накладываемых шунтов, проведение венстрикулопластики при операции КШ. В группах оценивали развитие в течение года после КШ таких осложнений, как летальный исход, инфаркт миокарда, ОНМК, повторная реваскуляризация, а также комбинированную конечную точку с включением всех вышеперечисленных осложнений. Дополнительно проведен анализ влияния различных дооперационных и периоперационных факторов на развитие неблагоприятных событий в течение года.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена локальным этическим комитетом. Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), сравнивали их с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ([LQ, UQ]). При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку использовали критерий Манна – Уитни. Связь возможных факторов с вероятностью возникновения неблагоприятных событий оценивали в модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включались переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял менее 0,1. Многофакторный анализ выполняли методом пошагового исключения. Первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении исследуемых групп отмечено, что женщины были старше мужчин и имели более высокую медиану индекса массы тела (табл. 1). Группа мужчин превосходила группу женщин по количеству среди них курильщиков и инфарктов миокарда в анамнезе. При этом боль-

Таблица 1

Гендерные особенности (общая характеристика больных)

Показатель	Женщины (n = 130)	Мужчины (n = 532)	p
Возраст, Ме [LQ; UQ], лет	63 [59; 68]	57 [52; 62]	< 0,001
Индекс массы тела, Ме [LQ; UQ], кг/м ²	29,4 [26,7; 33,1]	28,1 [25,3; 30,9]	< 0,001
Курение, n (%)	11 (8,5)	314 (59,0)	< 0,001
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	82 (63,1)	398 (74,8)	0,007
Артериальная гипертензия, n (%)	125 (96,2)	466 (87,6)	0,004
Инсульт в анамнезе, n (%)	15 (11,5)	37 (7,0)	0,081
Сахарный диабет, n (%)	34 (26,2)	79 (14,8)	0,002
Нарушения ритма, n (%)	21 (16,6)	99 (18,6)	0,514
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (0,8)	9 (1,7)	0,439
Содержание общего холестерина, Ме [LQ; UQ], ммоль/л	5,5 [4,6; 6,5]	5,3 [4,5; 6,4]	0,220
Содержание глюкозы, Ме [LQ; UQ], ммоль/л	5,5 [5,0; 7,3]	5,5 [5,1; 6,3]	0,412
Содержание креатинина (Ме [LQ; UQ], мкмоль/л	85 [76; 94]	95 [86; 105]	< 0,001
ФВЛЖ, Ме [LQ; UQ] (%)	61 [52; 65]	60 [48; 64]	0,060
Прием аспирина, n (%)	114 (87,7)	491 (92,3)	0,093
Прием β-блокаторов, n (%)	119 (91,5)	487 (91,5)	0,999
Прием ИАПФ, n (%)	109 (83,8)	437 (82,1)	0,646
Прием статинов, n (%)	114 (87,6)	449 (84,4)	0,345
Наличие МФА, n (%)	33 (25,4)	132 (24,8)	0,892
Поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	24 (18,5)	66 (12,4)	0,070
Поражение брюшной аорты, артерий нижних конечностей, n (%)	9 (6,9)	79 (14,9)	0,017
Стенозы в 2 бассейнах, n (%)	33 (25,4)	119 (22,4)	0,463
Стенозы в 3 бассейнах, n (%)	–	13 (2,4)	0,071
Стенозы одной коронарной артерии, n (%)	30 (23,1)	156 (29,3)	0,155
Стенозы двух коронарных артерий, n (%)	57 (43,8)	252 (47,4)	0,470
Стенозы трех коронарных артерий, n (%)	43 (33,1)	124 (23,3)	0,021

шее количество лиц, страдающих артериальной гипертензией, отмечено среди женщин. Группы не различались по распространенности нарушений ритма и хронической обструктивной болезни легких; ишемические инсульты и сахарный диабет в анамнезе чаще встречались среди женщин, чем среди мужчин. Анализ лабораторных данных показал, что содержание креатинина было выше у мужчин, при этом по уровню глюкозы и общего холестерина группы не различались. По данным ЭхоКГ, фракция выброса левого желудочка была несколько больше у женщин, чем у мужчин, хотя данные не достигли статистической значимости ($p = 0,060$). Пациентам проводилась стандартная терапия, направленная на улучшение прогноза для жизни у больных с риском коронарных событий. По частоте назначения β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов и аспирина группы различий не имели. Наличие МФА в обеих группах прослеживалось с одинаковой частотой, при этом поражение

брахиоцефальных артерий несколько чаще встречалось у женщин ($p = 0,070$), а брюшной аорты и артерий нижних конечностей – у мужчин ($p = 0,017$). Поражение двух коронарных артерий преобладало среди других вариантов распространенности коронарного атеросклероза в обеих группах. Прогностически неблагоприятное трехсосудистое поражение чаще прослеживалось у женщин, чем у мужчин (см. табл. 1).

По количеству операций в условиях ИК и на работающем сердце, выполненных вентрикулопластик, наложенных шунтов, времени ИК и пережатия аорты, длительности инотропной поддержки достоверных различий между группами не выявлено (табл. 2). По данным предоперационного обследования, риск вмешательства по шкале EuroScore у женщин был выше, у них также чаще прослеживалась декомпенсация хронической СН в периоперационном периоде. По уровню периоперационной летальности группы достоверных различий не имели.

Таблица 2

Данные периоперационного периода в выделенных группах

Показатель	Женщины (n = 130)	Мужчины (n = 532)	p
КШ в условиях ИК, n (%)	104 (80,0)	445 (83,7)	0,321
КШ на работающем сердце, n (%)	26 (20,0)	87 (16,4)	0,321
Вентрикулопластика, n (%)	2 (1,5)	23 (4,3)	0,135
Время ИК, Ме [LQ; UQ] (мин)	94 [74; 107]	92 [75; 107]	0,748
Время пережатия аорты, Ме [LQ; UQ], мин	59 [48; 74]	59,5 [46; 72]	0,611
EuroSCORE, Ме [LQ; UQ], баллы	3 [1; 4]	1 [0; 3]	<0,001
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (2,3)	5 (0,9)	0,200
ОНМК, n (%)	1 (0,8)	5 (0,9)	0,854
ОПН, n (%)	4 (3,1)	17 (3,2)	0,944
Пневмония, n (%)	6 (4,6)	45 (8,5)	0,140
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	2 (1,5)	13 (2,4)	0,534
СН, n (%)	17 (13,1)	39 (7,3)	0,034
Фибрилляция предсердий, n (%)	28 (21,5)	85 (16,0)	0,130
ДН, n (%)	3 (2,3)	6 (1,1)	0,297
Кровотечение, n (%)	1 (0,8)	16 (3,0)	0,140
Использование ВАБК, n (%)	3 (2,3)	5 (0,9)	0,200
Длительная инотропная поддержка, n (%)	14 (10,8)	40 (7,5)	0,224
Госпитальная летальность, n (%)	2 (1,5)	4 (0,8)	0,396

Структура вмешательств на некоронарных артериальных бассейнах как до, так и после операции КШ представлена на рис. 1. Достоверных различий в группах по частоте выполнения сосудистых операций отмечено не было. В результате годовичного наблюдения по уровню госпитальной, общей летальности и смертности от сердечно-сосудистых причин различий между группами не выявлено (соответственно $p = 0,962$ и $p = 0,304$), так же как и по частоте развития инфаркта миокарда ($p = 0,297$) (рис. 2). При этом ишемический инсульт за анализируемый период чаще возникал у женщин, чем у мужчин ($p = 0,007$). Повторные

реваскуляризации в течение года проводились у 7 мужчин ($p = 0,188$).

Однофакторный логистический регрессионный анализ показал связь развития комбинированной конечной точки со следующими показателями: возрастом, временем ИК, множественным поражением коронарных артерий, наличием инфаркта миокарда в анамнезе, баллами по EuroScore, а также осложнениями послеоперационного периода – инсультом и ОПН (табл. 3). При множественном регрессионном анализе независимое влияние на развитие комбинированной конечной точки оказывали: время ИК (отношение

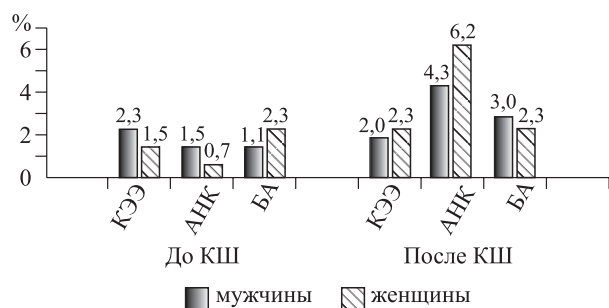


Рис. 1. Структура сосудистых операций до и после КШ. КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; АНК – артерии нижних конечностей; БА – брюшная аорта

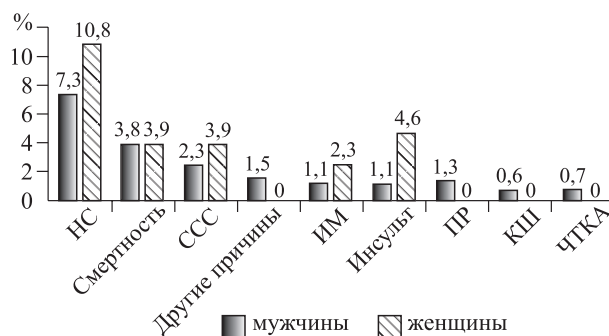


Рис. 2. Отдаленные результаты у больных, перенесших операцию КШ. НС – неблагоприятные события; ССС – сердечно-сосудистая смертность; РР – повторная реваскуляризация; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

Таблица 3

Предикторы неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у больных, перенесших коронарное шунтирование (однофакторный анализ)

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Все неблагоприятные события		
Время ИК	1,01 (1,00–1,02)	0,01
Возраст	1,79 (1,01–3,17)	0,04
Множественное поражение коронарных артерий	1,68 (1,14–2,47)	0,01
Баллы по EuroScore	1,20 (1,05–1,36)	0,01
ОНМК в постоперационном периоде	5,93 (1,06–33,27)	0,04
ОПН в постоперационном периоде	2,84 (0,92–8,80)	0,07
Постинфарктный кардиосклероз	2,35 (1,00–5,58)	0,05
Сердечно-сосудистая смертность		
β-Блокаторы	0,14 (0,04–0,47)	0,01
Статины	0,36 (0,14–1,06)	0,06
Постинфарктный кардиосклероз	3,83 (1,36–10,8)	0,02
Содержание общего холестерина	1,29 (1,00–1,69)	0,01
Фракция выброса левого желудочка	0,96 (0,93–0,99)	0,03
Баллы по шкале EuroSCORE	1,26 (1,06–1,49)	0,01
Время ИК	1,02 (1,01–1,03)	0,01
Время пережатия аорты	1,02 (1,00–1,03)	0,01
ОПН в послеоперационном периоде	6,95 (2,15–22,49)	0,01
Инфаркт миокарда		
Количество шунтов	4,97 (1,64–15,04)	0,02
Множественное поражение коронарных артерий	5,01 (1,47–17,12)	0,01
СН в постоперационном периоде	5,66 (1,37–23,34)	0,02
ДН в постоперационном периоде	10,08 (1,12–90,64)	0,04
Длительная инотропная поддержка	5,90 (1,43–24,36)	0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения		
Мужской пол	0,23 (0,07–0,74)	0,01
Хроническая сердечная недостаточность	2,64 (1,02–6,86)	0,04
Сахарный диабет	3,58 (1,11–11,53)	0,03
Мультифокальный атеросклероз	4,02 (1,25–12,96)	0,02
ОНМК в постоперационном периоде	11,73 (1,26–109,30)	0,03
Кровотечение в постоперационном периоде	8,47 (1,70–42,16)	0,01
Повторная реваскуляризация миокарда		
Прием статинов	0,20 (0,04–0,93)	0,04

шансов ОШ 1,10; 95 % доверительный интервал ДИ 1,01–1,19; $p = 0,04$), инсульт в периоперационном периоде (ОШ 7,49; 95 % ДИ 1,19–47,02; $p = 0,03$) и множественное поражение коронарных артерий (ОШ 1,54; 95 % ДИ 1,03–2,31; $p = 0,03$).

На смертность от сердечно-сосудистых причин влияли многочисленные факторы (см. табл. 3). Вероятность ее возникновения снижали прием β-блокаторов и статинов, повышали – наличие инфаркта миокарда в анамнезе, увеличение уровня холестерина, длительность операции и развитие ОПН в послеоперационном периоде.

При этом независимыми предикторами являлись снижение фракции выброса левого желудочка (ОШ 0,96; 95 % ДИ 0,91–0,99; $p = 0,04$) и развитие ОПН в послеоперационном периоде (ОШ 5,59; 95 % ДИ 1,40–22,34; $p = 0,01$). Риск развития инфаркта миокарда в течение года, по данным однофакторного анализа, был ассоциирован с количеством наложенных шунтов, множественным поражением коронарных артерий, возникновением СН и ДН в раннем послеоперационном периоде, необходимостью длительной инотропной терапии. При множественном регрессионном

анализе риск развития инфаркта миокарда увеличивался при многососудистом поражении коронарных артерий (ОШ 5,02; 95 % ДИ 1,36–18,54; $p = 0,02$).

Потребность в повторной реваскуляризации миокарда была связана с отсутствием приема статинов (см. табл. 3). Предикторами возникновения инсульта в течение анализируемого периода были женский пол, наличие хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, мультифокального атеросклероза, ОНМК и кровотечения в периоперационном периоде. При множественном регрессионном анализе независимое влияние на риск развития инсульта после КШ в течение года имели женский пол ($p = 0,03$), наличие сахарного диабета (ОШ 4,24; 95 % ДИ 1,11–16,16; $p = 0,03$), МФА (ОШ 4,59; 95 % ДИ 1,27–16,63; $p = 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании не отмечено гендерных различий в смертности и суммарной частоте сердечно-сосудистых событий в течение года после коронарного шунтирования. Выявлены различия в структуре осложнений: у женщин инсульты прослеживались чаще, чем у мужчин. Также женский пол, наличие сахарного диабета и МФА являлись независимыми предикторами развития инсульта в течение года после КШ по данным многофакторного логистического регрессионного анализа.

По вопросу гендерных различий в результатах КШ не существует однозначного ответа, но преобладает мнение, что женский пол ассоциирован с большим числом осложнений и смертностью непосредственно после КШ [4, 16]. Об этом же свидетельствует включение женского пола как фактора риска летального исхода кардиальных операций в шкалу EuroScore. Результаты метаанализов и крупных регистровых исследований подтверждают данную точку зрения. Так, в метаанализе 20 исследований отмечено, что послеоперационная смертность была существенно выше у женщин (ОШ 1,77; 95 % ДИ 1,67–1,88), чем у мужчин. Такая же тенденция сохранялась и при оценке средне- и долгосрочного прогноза после КШ [4].

В то же время встречаются и другие данные. Например, не выявлено гендерного влияния на развитие комплексной конечной точки (инфекция, инсульт, ОПН, летальный исход) при оценке непосредственных результатов кардиальных операций [9]. Среди пациентов моложе 65 лет смертность женщин была статистически недостоверно выше, чем у мужчин сопоставимого возраста [2]. В сопоставимых группах периоперационная

смертность у женщин встречалась не чаще, чем у мужчин, различия в непосредственных результатах КШ касались только инфекционных раневых, неврологических осложнений, частоты рестернотомий и длительности стационарного лечения [3]. Показано, что женский пол не является независимым фактором риска летального исхода при КШ. Наличие сахарного диабета повышает риск КШ у женщин существенно больше, чем у мужчин. Именно сочетание повышенной распространенности сахарного диабета и более старшего возраста женщин по сравнению с мужчинами объясняет их повышенную смертность при КШ [8]. В настоящем исследовании также не удалось выявить гендерных различий в частоте сердечно-сосудистых событий и смертности в течение года.

Среди возможных причин этих различий могут быть следующие: у женщин по сравнению с мужчинами меньше диаметр коронарных артерий, больше сопутствующих заболеваний, выше средний возраст, большая степень поражения коронарных артерий, чаще встречается сахарный диабет [8], стенозы в некоронарных артериальных бассейнах, КШ чаще проводится в срочном порядке [2, 4, 16]. Помимо этого у женщин хуже функциональное состояние в предоперационном периоде, что дополнительно негативно влияет на исходы КШ [12].

Нельзя не учитывать, что и другие факторы, такие как морфологические изменения в сосудистой стенке и бляшках, уровень субклинического воспаления, имеют существенные гендерные различия. При изучении состояния инфаркт-несвязанных артерий у больных с острым коронарным синдромом было показано, что мужчины до 65 лет имели большее число фиброатером, количество стенозов и объем бляшки, чем женщины той же возрастной группы. А у пациентов старше 65 лет различий уже не отмечалось, атеросклеротические бляшки были протяженнее, с большим процентом стенозов, с более частым выявлением признаков некроза и кальциноза по сравнению с более молодыми пациентами [14]. При атеросклерозе каротидных артерий у женщин отмечались меньшая распространенность тромботических бляшек, меньшая площадь некротического ядра бляшки и геморрагического пропитывания. Также у женщин была ниже концентрация воспалительных и макрофагальных пенящихся клеток в покрышке бляшки [15]. При одинаковой степени выраженности стенозов коронарных артерий значения фракционного резерва кровотока у женщин были выше, чем у мужчин (соответственно $0,75 \pm 0,18$ и $0,71 \pm 0,17$, $p = 0,001$). Доля функционально значимых стенозов ($FFR \leq 0,80$) была ниже у женщин, чем у мужчин, как для стенозов

коронарных артерий от 50 до 70 % (соответственно 21,1 и 39,5 %, $p < 0,001$), так и для стенозов от 70 до 90 % (соответственно 71,9 и 82,0 %, $p = 0,019$) [10]. У женщин выявлены более заметные изменения в состоянии микроциркуляторного русла, чем у мужчин [6]. Кроме того, у женщин отмечается нарушение метаболизма оксида азота в эндотелиальных клетках маммарных артерий по сравнению с мужчинами сопоставимого возраста, что может способствовать ухудшению результатов КШ [13].

В настоящем исследовании показано, что существуют гендерные различия в поражении некоронарных сосудистых бассейнов – у женщин чаще поражаются брахиоцефальные артерии, у мужчин – артерии нижних конечностей. Соответственно, в структуре осложнений после КШ у женщин чаще встречаются инсульты, чем у мужчин. Потенциально это может быть одним из факторов, негативно влияющих на прогноз у женщин.

Для нивелирования отрицательного влияния гендерных различий на результаты КШ предлагаются различные диагностические и тактические подходы. Например, при использовании бимаммарного шунтирования отмечается схожая госпитальная летальность у женщин и у мужчин (соответственно 3,4 и 3,7 %, $p = 0,832$), а также схожая 20-летняя выживаемость (соответственно $30,1 \pm 3,6$ и $31,3 \pm 3,6$ %, $p = 0,790$) [11]. Также показано, что проведение операций на работающем сердце у женщин способствует существенному снижению кратко- и среднесрочной смертности после КШ [7].

Данные настоящей работы позволяют предположить, что еще одним из резервов улучшения результатов КШ у женщин может быть активное выявление у них стенозов в некоронарных артериальных бассейнах (прежде всего каротидных). Учитывая более высокий риск развития у них инсультов, своевременная коррекция каротидных стенозов (до операции КШ, либо одномоментно с ней, либо после нее, в зависимости от выраженности морфологических изменений и клинической картины), вполне вероятно, может способствовать нивелированию гендерных различий в среднесрочных результатах операции КШ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании в течение года общее число сердечно-сосудистых событий составило 10,8 % у женщин и 7,3 % у мужчин ($p = 0,19$). Не отмечено гендерных различий в общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин, частоте инфарктов миокарда и

повторных реваскуляризации миокарда. У женщин чаще выявляли стенозы каротидных артерий и развивался инсульт после КШ (4,6 %), чем у мужчин (1,1 %, $p = 0,007$). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, женский пол, наличие сахарного диабета и мультифокального атеросклероза служат независимыми предикторами развития инсульта в течение года после КШ. Активное выявление и при необходимости коррекция стенозов каротидных артерий у больных перед проведением КШ (или после него) способны нивелировать гендерные различия в частоте осложнений после КШ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараи Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. (2). 52–56.
2. Серчелик А., Фетцер Д.В., Туркмен С. и др. Сравнительная оценка факторов риска и госпитальных результатов у пациентов мужского и женского пола, подвергнувшихся коронарному шунтированию // Кардиология. 2012. (11). 12–16.
3. Al-Alao B.S., Parissis H., McGovern E. et al. Gender influence in isolated coronary artery bypass graft surgery: a propensity match score analysis of early outcomes // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012. 60. (7). 417–24.
4. Alam M., Bhandari S.J., Kayani W.T. et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men // Am. J. Cardiol. 2013. 112. (3). 309–317.
5. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // JAMA. 2010. 304. (12). 1350–1357.
6. Campbell D.J., Somaratne J.B., Jenkins A.J. et al. Differences in myocardial structure and coronary microvasculature between men and women with coronary artery disease // Hypertension. 2011. 57. (2). 186–192.
7. Eifert S., Kilian E., Beiras-Fernandez A. et al. Early and mid term mortality after coronary artery bypass grafting in women depends on the surgical protocol: retrospective analysis of 3441 on- and off-pump coronary artery bypass grafting procedures // J. Cardiothorac. Surg. 2010. 5. 90.
8. Gulbins H., Ennker I.C., Malkoc A., Ennker J.C. Female gender does not increase perioperative risk in coronary bypass surgery // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. 58. (7). 403–7.

9. Herman C.R., Buth K.J., Légaré J.F. et al. Development of a predictive model for major adverse cardiac events in a coronary artery bypass and valve population // J. Cardiothorac. Surg. 2013. 8. (1). 177.

10. Kim H.S., Tonino P.A., De Bruyne B. et al. The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy // JACC Cardiovasc. Interv. 2012. 5. (10). 1037–1042.

11. Kurlansky P.A., Traad E.A., Dorman M.J. et al. Bilateral internal mammary artery grafting reverses the negative influence of gender on outcomes of coronary artery bypass grafting surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2013. 44. (1). 54–63.

12. Lehmkuhl E., Kendel F., Gelbrich G. et al. Gender-specific predictors of early mortality after coronary artery bypass graft surgery // Clin. Res. Cardiol. 2012. 101. (9). 745–751.

13. Mannacio V., Di Tommaso L., Antignano A. et al. Endothelial nitric oxide synthase expression in

postmenopausal women: a sex-specific risk factor in coronary surgery // Ann. Thorac. Surg. 2012. 94. (6). 1934–1939.

14. Ruiz-García J., Lerman A., Weisz G. et al. Age- and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study // EuroIntervention. 2012. 8. 929–938.

15. Sangiorgi G., Roversi S., Biondi Zoccai G. et al. Sex-related differences in carotid plaque features and inflammation // J. Vasc. Surg. 2013. 57. 338–344.

16. Saxena A., Dinh D., Smith J.A. et al. Sex differences in outcomes following isolated coronary artery bypass graft surgery in Australian patients: analysis of the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons cardiac surgery database // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012. 41. (4). 755–762.

17. Schwann T.A., Engoren M., Bonnell M. et al. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients // Ann. Thorac. Surg. 2012. 94. (5). 1485–1491.

INFLUENCE OF GENDER CHARACTERISTICS ON 1 YEAR OUTCOMES AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT

Aleksey Nikolaevich SUMIN, Ekaterina Viktorovna KOROK, Ruslan Anfalevich GAYFULIN, Sergey Vasilevich IVANOV, Olga Leonidovna BARBARASH

*Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases of SB RAMS
650002, Kemerovo, Sosnovy bulvar, 6*

Objective: To assess the influence of gender characteristics on the incidence of PolyVD and on 1 year outcomes after CABG in CAD patients. Material and methods. 662 patients underwent elective CABG were enrolled in the study. The outcomes were assessed 1 year after the procedure. All the patients were divided into 2 groups: Group 1 – females ($n = 130$), Group 2 – males ($n = 532$). Results. The incidence of PolyVD was equal in both groups – 25.4 % and 24.8 % ($p = 0.892$). Lesions of the brachiocephalic arteries prevailed in the female group (18.5 % vs. 12.4 %, $p = 0.070$), while lesions of the abdominal aorta and lower extremity arteries were more likely found in the male group (6.9 % vs. 14.9 %, $p = 0.017$). The total number of cardiovascular events within a year was 10.8 % for females and 7.3 % for males ($p = 0.19$). Ischemic stroke was more common among females (4.6 % vs. 1.1 %, $p = 0.007$). The independent predictors of cardiovascular mortality were as following: decrease of left ventricular ejection fraction ($p = 0.04$), acute renal failure in the postoperative period ($p = 0.01$), myocardial infarction – multivessel coronary artery disease ($p = 0.02$); stroke – females ($p = 0.03$), diabetes ($p = 0.03$), PolyVD ($p = 0.02$). Conclusion. Carotid artery stenosis and a stroke following CABG ($p = 0.007$) were more likely found in females. Female gender, diabetes mellitus and PolyVD appeared to be independent predictors of stroke within a year following CABG.

Key words: gender features, coronary artery bypass grafting, polyvascular disease.

Sumin A.N. – doctor of medical sciences, head of multifocal atherosclerosis department, e-mail: an_sumin@mail.ru

Korok E.V. – researcher of the laboratory of blood circulation pathology, e-mail: korok-82@mail.ru

Gayfulin R.A. – candidate of medical sciences, researcher of the laboratory of interventional diagnosis and treatment methods, e-mail: rus_gayf@mail.ru

Ivanov S.V. – doctor of medical sciences, head of laboratory of reconstructive surgery of multifocal atherosclerosis, e-mail: ivansv@cardio.kem.ru

Barbarash O.L. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: olb61@mail.ru

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ, В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

**Маргарита Маиловна ГЕВОРГЯН, Юрий Алексеевич НИКОЛАЕВ,
Татьяна Владимировна КОЗАРУК, Наталья Петровна ВОРОНИНА,
Игорь Васильевич ОБУХОВ, Владимир Яковлевич ПОЛЯКОВ,
Анна Павловна КОШЕЛЕВА**

*ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

На базе клиники ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск) обследовано 110 пациентов 20–60 лет с артериальной гипертензией (АГ) II–III стадии, I–II степени, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы (ГБС). Пациенты рандомизированы на две группы, к первой отнесены больные АГ, сочетанной с патологией ГБС, постоянно проживающие в умеренных широтах (г. Новосибирск), ко второй – пациенты некоренных национальностей, работающие на промышленных предприятиях г. Мирного Республики Саха (Якутия) и постоянно проживающие на Севере. Изучали особенности изменения состояния вегетативной нервной системы (ВНС) и их взаимосвязи с клинико-биохимическими параметрами. У пациентов с АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающих на Севере, выявлены более выраженные изменения состояния ВНС и клинико-биохимических показателей, а также более высокие степени взаимосвязи между ними, чем у больных, проживающих в средних широтах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, заболевания гепатобилиарной системы, вегетативная нервная система, биохимические показатели, Север.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной ранней инвалидности и смертности населения [3], при этом распространенность артериальной гипертензии (АГ) у пришлых жителей Севера выше, чем у жителей средних широт [3, 13]. Заболевания гепатобилиарной системы (ГБС) также часто встречаются у населения. По данным научного прогнозирования, их распространенность в ближайшие 15–20 лет в мире возрастет по крайней мере на 30–50 % за счет увеличения числа болезней, в основе которых лежат стрессовые, дискинетические, метаболические и другие механизмы [11]. Вместе с тем показано взаимно отягчающее влияние сердечно-сосудистой патологии и заболеваний

ГБС, и особое значение придается системным сосудистым нарушениям, изменениям системы гемостаза, иммунологическим нарушениям, гормональным, психическим расстройствам, метаболическому синдрому, нарушениям клеточных мембран [6–8]. Выявленные механизмы развития дизадаптивных реакций у пришлого населения Севера могут обуславливать более быстрое прогрессирование заболеваний, которое характеризуется более длительными обострениями и рецидивирующим течением [8, 13].

Известно, что вегетативная нервная система (ВНС) регулирует работу как сердечно-сосудистой системы, так и желудочно-кишечного тракта [1]. Традиционно вегетативная регуляция рас-

Геворгян М.М. – к.б.н., зав. клинико-биохимической лабораторией

Николаев Ю.А. – д.м.н., и.о. зам. директора по лечебной и научной работе, руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний, главный научный сотрудник, e-mail: nicol@soramn.ru

Козарук Т.В. – врач клинико-биохимической лаборатории

Воронина Н.П. – д.б.н., врач клинико-биохимической лаборатории

Обухов И.В. – к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики

Поляков В.Я. – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Кошелева А.П. – научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний, e-mail: kuzik86@mail.ru

смачивается как баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами. Ранее показано, что АГ, протекающая в условиях адаптации к неблагоприятным условиям Севера, отличается специфичностью патогенетических механизмов на уровне биоритмов сердечно-сосудистой системы – особенностями вегетативного регулирования, циркадного ритма артериального давления [8, 10]. В то же время недостаточно изучены особенности изменения ВНС при АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, как у пациентов умеренных широт, так и у пришлых жителей Севера во взаимосвязи с клинико-биохимическими показателями. В связи с этим целью данной работы было сравнение состояния вегетативной нервной системы и клинико-биохимических показателей и выявление их взаимосвязи у больных с сочетанными нозологиями в зависимости от региона проживания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск) обследовано 110 пациентов с АГ II–III стадии, I–II степени, сочетанной с заболеваниями ГБС. Для верификации диагноза эссенциальной АГ использованы рекомендации экспертов ВОЗ (1999 г.), Всероссийского научного общества кардиологов (2008, 2010) [2]. Включение пациентов в исследование осуществлялось на основании добровольного информированного согласия. Все пациенты разделены на две группы, к первой (68 человек) отнесены больные АГ, сочетанной с патологией ГБС, постоянно проживающие в умеренных широтах (г. Новосибирск), ко второй (42 человека) – пациенты некоренных национальностей, работающие на промышленных предприятиях г. Мирного Республики Саха (Якутия) и постоянно проживающие на Севере, средний стаж проживания на Севере составил $12,0 \pm 1,1$ года. Все обследованные были в возрасте от 20 до 60 лет, в первой группе средний возраст составлял $54,2 \pm 1,0$ года, во второй – $58,7 \pm 4,43$ года ($p > 0,5$). Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей (в пересмотре 59-й Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации, Сеул, 2008 г.). Для исследования использовался архивный метод, включавший анализ всех выявленных в ходе клинического обследования диагнозов у каждого больного, нозологических форм, групп и классов МКБ-10, независимо от того, был ли данный диагноз основным или сопутствующим (АГ – I10–

I14; болезни ЖВС – K80–K87). Обследование включало определение следующих показателей: пола, возраста, веса, роста, индекса массы тела (ИМТ), вычисленного по формуле: $ИМТ = m/l^2$, где m – масса тела (кг), l – рост (м).

Состояние ВНС оценивали на аппарате «ВНС-микро» («Нейрософт», Россия) с выделением трех волновых характеристик. Ритмограммы сердца анализировали методом измерения вариабельности ритма сердца (ВРС). Метод ВРС основывается на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R-R между нормальными синусовыми кардиоциклами с определением трех основных частотных компонентов (пиков): VLF, LF и HF. VLF регистрируются в диапазоне 4–80 мГц, определяют функционирование симпатического звена ВНС. LF – колебания низкой частоты – отражают различные стороны барорецепторной функции, имеющей в своем составе как симпатические, так и парасимпатические механизмы. Указанные флуктуации заключены в частотном диапазоне от 50 до 180 мГц. HF – колебания высокой частоты – связаны с парасимпатической нервной системой. Они ассоциируются преимущественно с тропной активацией вегетативного аппарата и ограничены частотным диапазоном от 180 до 500 мГц. С помощью анализа ВРС рассчитывали коэффициенты: R-R max (мс) – максимальное время между соседними интервалами R-R; SDNN (мс) – среднее квадратичное отклонение всех интервалов R-R; RMSSD – квадратный корень суммы квадратов разниц между последовательными интервалами R-R; pNN50 (%) – значения интервалов R-R длительностью более 50 мс, деленное на общее число интервалов R-R; CV (%) – коэффициент вариации, рассчитанный по формуле $SDNN/RRNN \times 100 \%$; RRNN (мс) – среднее значение интервалов R-R; TP (мс²) – общая мощность в диапазоне частот $\leq 0,4$ Гц; HF norm (n_u, нормализованные единицы) – нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, отражает относительный вклад HF-компонента в общую мощность за вычетом VLF-компонента; LF norm (n_u) – нормализованная мощность в диапазоне низких частот, отражает относительный вклад LF-компонента в общую мощность за вычетом VLF-компонента; %LF – доля низкочастотного компонента кардиоритма в общем спектре ритма сердца; %HF – доля высокочастотного компонента кардиоритма в общем спектре ритма сердца [5, 16].

Количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопрот-

теидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), с расчетом коэффициента атерогенности ($K_{ат} = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}$), концентрацию глюкозы, общего билирубина, С-реактивного белка (СРБ), общего белка, мочевой кислоты определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия).

Характер распределения исследуемых параметров оценивали графическим способом, а также с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении исследуемого признака оценку межгрупповых различий проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Соответственно использовали методы корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Выявленные различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ показателей спектральной характеристики сердечного ритма у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, в зависимости от региона проживания выявил некоторые особенности (табл. 1). У пациентов, проживающих на Севере, были статистически значимо снижены, по сравнению с пациентами г. Новосибирска, временные показатели: R-R max – на 11,4 %, SDNN – на 33,3 %, RMSSD –

в 2,9 раза, pNN50 – в 3 раза, CV – на 40 %, общая мощность спектра TP – на 37 %. Установлено, что у этих больных спектральные параметры VLF были меньше на 51,7 %, LF – в 3,3 раза и HF – в 7,9 раза, %HF – в 2,1 раза. В то же время мощность низкочастотного компонента LF norm была статистически значимо выше на 35,7 % по сравнению с группой пациентов, проживающих в средних широтах. Известно, что данный параметр является показателем уровня активности вазомоторного центра и отражает относительную симпатическую активность. При определении коэффициента LF/HF для оценки симпатовагального баланса ВНС обнаружен более высокий дисбаланс между симпатической и парасимпатической системами в сторону его смещения с доминированием симпатического отдела ВНС у больных АГ, сочетанной с ГБС, что свидетельствует о дизадаптивных перестройках в условиях Севера [7].

При сравнительном анализе величин клинико-биохимических показателей у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающих на Севере и в средних широтах, были выявлены следующие особенности (табл. 2). Общее количество лейкоцитов в периферической крови и концентрация в сыворотке крови СРБ у больных обеих групп превышали референсные значения, что может свидетельствовать о наличии хронического воспалительного процесса при сочетанной патологии вне зависимости от региона проживания. У больных-северян по сравнению с пациентами

Таблица 1

Показатели спектральной характеристики сердечного ритма у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, в зависимости от региона проживания (M ± m), Me (Q1; Q3)

Показатель	Больные АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающие в средних широтах (n = 68)	Больные АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающие на Севере (n = 42)
R-R max, мс	1030,6 ± 44,91	924,7 ± 57,03**
SDNN, мс	54,8 ± 5,63	34 ± 6,4**
RMSSD, мс	52,5 ± 6,46	21,4 ± 7,62**
pNN50, %	7,6 ± 1,37	2,4 ± 2,27*
CV, %	6,4 ± 0,55	4 ± 0,69**
TP, мс ²	1827 (890; 3442)	1092 (401; 2793) ***
VLF, мс ²	713 (402; 1252)	470 (230; 1188) ***
LF, мс ²	469 (166; 1271)	142 (133; 762) ***
HF, мс ²	421 (110; 1600)	53 (34; 843) ***
LF norm, nu	53 ± 1,74	71,9 ± 5,42**
HF norm, nu	47 ± 1,74	28,1 ± 5,42**
%LF	30,7 ± 7,0	27,7 ± 1,0*
%HF	28,4 ± 1,73	13,6 ± 4,29**

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначено статистически значимое отличие от величины соответствующего показателя лиц, проживающих в средних широтах: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Таблица 2

Клинико-биохимические показатели у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, в зависимости от региона проживания ($M \pm m$), $Me (Q1; Q3)$

Показатель (содержание)	Больные АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающие в средних широтах ($n = 68$)	Больные АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающие на Севере ($n = 42$)
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,0 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,3^{**}$
СРБ, мг/л	$5,9 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,6^{**}$
Общий белок, ммоль/л	$73 \pm 0,44$	$74,4 \pm 0,57^{**}$
Мочевая кислота, ммоль/л	$306,3 \pm 8,9$	$281,0 \pm 50,0^*$
Триглицериды, ммоль/л	$1,7 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,6^*$

Таблица 3

Взаимосвязи клинико-биохимических показателей и спектральных характеристик сердечного ритма у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, в зависимости от региона проживания

Сравниваемая пара показателей	Коэффициент корреляции у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающих в средних широтах ($n = 68$)	Коэффициент корреляции у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающих на Севере ($n = 42$)
СРБ и СОЭ	0,36*	–
Содержание ТГ и ЛПВП	–0,42*	–0,83*
Содержание ТГ и Кат	0,66*	0,94*
Содержание ХС и ЛПНП	0,93*	0,92*
Содержание ХС и общего билирубина	–	0,55*
Содержание ТГ и общего билирубина	–	0,42*
Кат и содержание общего билирубина	–	0,59*
Содержание тромбоцитов и общего билирубина	–	0,66*
Содержание лейкоцитов и лимфоцитов	–0,37*	–
Содержание гемоглобина и СОЭ	–	–0,76*
ИМТ и содержание глюкозы	0,23*	0,84*
R-R max и HF	0,59*	0,86*
R-R max и LF norm	–0,39*	–0,96*
R-R max и HF norm	0,39*	0,96*
SDNN и RMSSD	0,977*	0,914*
SDNN и RRNN	0,420*	0,435*
%HF и %LF	0,23*	0,58*
%VLF и %LF	–0,634*	–0,933*
R-R max и %HF	0,47*	0,86*
Содержание ЛПНП и LF norm	–	–0,9*
Содержание ЛПНП и HF norm	–	0,9*
Содержание ЛПВП и HF	–	0,83
Содержание эритроцитов и %LF	–	–0,82*
Содержание эритроцитов и %VLF	–	0,93*
Содержание эритроцитов и %HF	–	0,86*
ИМТ и CV	–0,20*	–0,81*
ИМТ и TP	–0,24*	–0,82*

Примечание. * – уровень значимости коэффициентов корреляции $p < 0,05$.

средних широт отмечено статистически значимое увеличение содержания общего белка и триглицеридов на 17,6 %. Показано, что у пациентов с АГ и ГБС, проживающих на Севере, в отличие от больных средних широт определяется более сильная (в 3,65 раза) положительная взаимосвязь ИМТ с глюкозой ($r = 0,84$) (табл. 3), что свидетельствует о высоком сопряжении изменений липидного и углеводного обмена, происходящих у северян.

При сравнительном анализе взаимосвязи показателей липидного обмена (содержания ТГ и ХС, ХС и ЛПНП, концентрации ТГ и Кат) была установлена более высокая степень их сопряжения у пациентов с АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающих на Севере, по сравнению с пациентами средних широт (см. табл. 3), что свидетельствует о более выраженных изменениях липидного обмена. Показано, что для северян характерны достоверные, более сильные (в 1,47 раза) прямые корреляции содержания ТГ и Кат и более выраженная (в 1,97 раза) обратная взаимосвязь концентраций в сыворотке крови ТГ и ЛПВП. Выявлены сильные прямые взаимосвязи содержания общего ХС и ЛПНП у пациентов обеих групп. Достоверная корреляция между показателями пигментного и липидного обмена отсутствовала у больных, проживающих в средних широтах, тогда как в группе северян определили достоверную тесную связь содержания общего билирубина и общего ХС, ТГ и Кат. Это, вероятно, связано с более напряженной перестройкой липидного обмена на северный характер метаболизма [7] при наличии у больных АГ сочетанной гепатобилиарной патологии.

У больных артериальной гипертензией, проживающих на Севере, по сравнению с пациентами средних широт была установлена сильная отрицательная корреляционная связь между концентрацией гемоглобина и СОЭ, что свидетельствует о существовании вклада влияния гипоксии в северных широтах на увеличенное содержание гемоглобина [4] и, как следствие, более быстрого снижения СОЭ.

В группе больных АГ с заболеваниями ГБС, проживающих на Севере, выявлена более сильная корреляция R-R max с HF norm (положительная) и с LF norm (отрицательная) по сравнению больными, проживающими в средних широтах. Данные взаимосвязи отражают повышение трофотропной роли парасимпатического отдела ВНС в системах регуляции. Это также дополняется одновременным повышением активности симпатического отдела ВНС у больных с сочетанной патологией на Севере по сравнению с пациентами средних широт, проявляющимся более выра-

женным (в 1,5–2,5 раза) сопряжением следующих показателей: %HF и %LF, R-R max и %HF. Отрицательные корреляционные связи между %VLF и %LF получены для пациентов, проживающих на Севере, что тоже свидетельствует о региональных особенностях и может являться одним из звеньев в формировании данного коморбидного состояния при адаптации к условиям Севера [8].

При анализе взаимосвязи величин показателей ВНС с клинико-биохимическими параметрами у больных, проживающих на Севере, в отличие от пациентов средних широт выявлены достоверные взаимосвязи между спектральными параметрами кардиоритмов и концентрацией ЛПНП, ЛПВП, ИМТ, содержанием эритроцитов в крови. Так, содержание ЛПНП прямо связано с HF norm и обратно – с LF norm, количество эритроцитов положительно связано с %VLF и %HF и отрицательно – с %LF, что свидетельствует о тесной взаимосвязи состояния ВНС с липидным обменом у больных с сочетанными нозологиями, проживающих на Севере. Увеличение содержания липидов в сыворотке крови активирует иммунную систему и воздействует на эндотелий сосудов, а прогрессирование АГ связано с формированием эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическим поражением сосудов [4]. В свою очередь атеросклероз является результатом комбинации дисфункции эндотелия и воспаления в стенке сосудов [15]. Нами получены данные о наличии у больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, хронического воспалительного процесса. Изменения липидного обмена и сосудистой стенки, которые патогенетически связаны с функциональным состоянием лимфоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов, рассматриваются в некоторых исследованиях с позиций воспалительной этиологии артериальной гипертонии и атеросклероза [14].

Как известно, содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в сыворотке крови увеличивается с удлинением стажа проживания на Севере [12]. Полученные данные на популяции г. Норильска указывают на то, что у коренного населения Севера, видимо, имеется закрепленный в эволюции значительный сдвиг энергетического обмена в сторону преимущественного использования липидов. Однако то, что для коренных жителей Севера является нормой, может быть предпосылкой для развития патологии у пришлого населения [9]. Основой формирования дизадаптивных, а в последующем – патологических расстройств на Севере становится северный экологически обусловленный стресс [7, 9].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, проживающих на Севере, по сравнению с больными средних широт наблюдаются более выраженные изменения показателей сердечного ритма, его частотных и спектральных параметров, заключающиеся в достоверном снижении временных показателей и мощности высокочастотного компонента суммарной мощности спектра сердечного ритма. В то же время мощность низкочастотного компонента была больше на 35,7 %, что свидетельствует о высокой активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у больных в условиях Севера.

2. У больных АГ, сочетанной с заболеваниями ГБС, на Севере по сравнению с пациентами средних широт статистически значимо увеличено в периферической крови общее количество лейкоцитов, концентрация в сыворотке крови общего белка и триглицеридов. У больных обеих групп уровень СРБ превышал референсные значения, что свидетельствует о системном воспалении при сочетанной патологии вне зависимости от региона проживания.

3. Взаимосвязи между клинико-биохимическими показателями и параметрами состояния вегетативной нервной системы у больных АГ, сочетанной с патологией ГБС, проживающих на Севере, имеют более высокую статистически значимую степень сопряжения, чем у больных, проживающих в средних широтах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М., 2001. 752 с.
2. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. М.: Медицина. 2008. 34 с.
3. Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Особенности течения артериальной гипертензии в северных регионах страны // Клинич. мед. 2008. (5). 42–44.
4. Коваленко Е.В. Ассоциация метаболических нарушений с артериальной гипертензией у жителей Крайнего Севера. Возможности медикаментозной коррекции: дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2010.

5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново, 2000. 200 с.

6. Николаев Ю.А., Геворгян М.М., Козарук Т.В. и др. Особенности и взаимосвязь клинико-биохимических и иммунологических показателей у больных артериальной гипертензией на Севере, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы // Бюл. СО РАМН. 2012. (4). 66–70.

7. Николаев Ю.А., Дарянина С.А., Пальцев А.И. и др. Эпидемиология, патогенез, профилактика и лечение артериальной гипертензии у пришлого населения на Севере. Новосибирск, 2005. 200 с.

8. Николаев Ю.А., Маянская Н.Н., Митрофанов И.М. и др. Динамика гормональных изменений, функциональной активности нейтрофилов при артериальной гипертензии в зависимости от длительности проживания на Севере // Бюл. СО РАМН. 2004. (1). 76–82.

9. Панин Л.Е. Человек в экстремальных условиях Арктики // Бюл. СО РАМН. 2010. (3). 92–98.

10. Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Обухов И.В., Геворгян М.М. Особенности клинико-функциональных показателей у больных артериальной гипертензией, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы, в условиях Севера // Вестн. новых мед. технологий. 2013. (2). 395–399.

11. Руководство по гастроэнтерологии / Ред. Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. М., 2010. 864 с.

12. Старцева О.Н., Белоусов В.В., Фролова О.В. Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера // Клинич. лабораторн. диагностика. 2007. (8). 22–24.

13. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. (1). 3–11.

14. Huang A.L., Vita J.A. Effects of systemic inflammation on endothelium dependent vasodilation // Trends Cardiovasc. Med. 2006. (16). 15–20.

15. Juonala M., Viikari J.S., Kahonen M.J. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 52. 293–299.

16. Malik M., Bigger J.T., Camm A.J et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Eur. Heart J. 1996. 17. 354–381.

THE RELATIONSHIP OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM CONDITION WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE NORTH

**Margarita Mailovna GEVORGYAN, Yuri Alekseevich NIKOLAEV,
Tatyana Vladimirovna KOZARUK, Natalya Petrovna VORONINA,
Igor Vasilevich OBUKHOV, Vladimir Yakovlevich POLYAKOV,
Anna Pavlovna KOSHELEVA**

*Research Center of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS
630117 Novosibirsk, Timakov str., 2*

110 patients with hypertension of stage II–III, I–II degree combined with hepatobiliary system disease (HBS) were examined at the Clinic of Research Center of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS (Novosibirsk). All patients were divided into two groups. Hypertension patients with concomitant pathology of HBS permanently residing in temperate latitudes (Novosibirsk) were assigned to the first group; patients of non-indigenous nationalities working in the industrial enterprises of Mirny town of the Republic of Sakha (Yakutia) and residing in the North were assigned to the second group. Age surveyed ranged from 20 to 60 years. The features of change of the autonomic nervous system (ANS) state and their correlation with clinical and biochemical status were studied. More pronounced changes in the ANS state and clinical-biochemical parameters were revealed in hypertensive patients with concomitant HBS diseases living in the North. As well the higher degree relationship between clinical-biochemical parameters and spectral characteristics of heart rate were determined compared with those living in the mid-latitudes.

Key words: arterial hypertension, hepatobiliary system disease, vegetative nervous system, biochemical indices, the North.

Gevorgyan M.M. – candidate of biological sciences, head of the clinical and biochemical laboratory,
e-mail: gevorgyanmm@ngs.ru

Nikolaev Yu.A. – doctor of medical sciences, deputy director on medical and scientific work, head of laboratory
for somatic diseases pathogenesis, chief researcher, *e-mail: nicol@soramn.ru*

Kozaruk T.V. – physician of the clinical and biochemical laboratory

Voronina N.P. – doctor of biological sciences, physician of the clinical and biochemical laboratory

Obukhov I.V. – candidate of medical sciences, head of the functional diagnostics laboratory

Polyakov V.Ya. – doctor of medical sciences, senior researcher of laboratory for somatic diseases pathogenesis,
e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Kosheleva A.P. – researcher of laboratory for somatic diseases pathogenesis, *e-mail: kuzik86@mail.ru*

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОГРАНИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЙ СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА С КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ ИБС

**Алексей Николаевич СУМИН, Анна Викторовна ЩЕГЛОВА,
Наталья Васильевна ФЕДОРОВА, Елена Александровна ЖУЧКОВА,
Ольга Леонидовна БАРБАРАШ**

*ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН
650002, г. Кемерово, Сосновый бор, 6*

Цель исследования – изучить взаимосвязь пограничных значений сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с клинико-инструментальными показателями у больных ИБС. Обследовали 356 человек в возрасте 33–81 год, в клинике НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, планирующих на коронарное шунтирование. Пациентам проводили исследование жесткости периферических артерий с оценкой сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с помощью прибора VaSera VS-1000. Были выделены три группы: 125 пациентов со значением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса $< 8,0$, 106 пациентов со значением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса $8,0–9,0$ и 125 пациентов со значением индекса $> 9,0$. Эти группы были сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования. Показано, что больные ИБС с пограничными значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса по распространенности факторов риска занимают промежуточное положение между пациентами с нормальными и с патологическими значениями данного показателя. У лиц с пограничными и патологическими значениями индекса чаще выявляются стенозы каротидных артерий $\geq 30\%$. В то же время распространенность коронарного атеросклероза и структурные показатели эхокардиографии не различалась в трех изученных группах.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, коронарный атеросклероз.

Степень эластичности артерий активно изучается в последние годы в клинических исследованиях, отмечается ее взаимосвязь с тяжестью поражения и прогнозом [1, 5, 13, 29, 30]. Например, повышенная жесткость артерий у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциирована с высоким уровнем высокочувствительного тропонина в плазме [29], у больных с хронической обструктивной болезнью легких – с более выраженными нарушениями, выявляемыми при спирометрии [5], при хронической сердечной недостаточности – со снижением фракции выброса левого желудочка [30]. В эпидемиологических исследованиях изучение жесткости артерий используется в оценке кардиоваскулярного риска [22],

известно повышение ее жесткости у курящих больных, при артериальной гипертензии, гиперлипидемиях. С другой стороны, воздействие на эти факторы риска способствует нормализации эластичности сосудистой стенки [6, 16, 19, 25], поэтому данный показатель целесообразно использовать для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Наиболее часто применяемый маркер жесткости артерий – оценка скорости распространения пульсовой волны – зависит от уровня артериального давления [28], что затрудняет его использование при динамическом наблюдении. Этому недостатка лишен такой новый показатель, как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), который предложено

Сумин А.Н. – д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, e-mail: an_sumin@mail.ru

*Щеглова А.В. – младший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения,
e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru*

*Федорова Н.В. – лаборант-исследователь лаборатории патологии кровообращения,
e-mail: fedonv@cardio.kem.ru*

Жучкова Е.А. – младший научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики.

Барбараш О.Л. – д.м.н., проф., директор, e-mail: olb61@mail.ru

употреблять как в эпидемиологических исследованиях, так и у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 4, 20]. В первоначальных работах к патологическим значениям относили СЛСИ, равный 9,0 и более, к нормальному – менее 9,0 [24, 28]. В последнее время предложено выделять и пограничные значения СЛСИ (8,0–9,0) [27], однако до настоящего времени не проводилось целенаправленного изучения клинических характеристик обследуемых с такими показателями СЛСИ. Это и послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучить взаимосвязь пограничных значений сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с клинико-инструментальными показателями у больных ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 732 последовательно поступивших для обследования и лечения пациента (585 мужчин (80 %) и 147 женщин (20 %) в возрасте от 33 лет до 81 года, в среднем $59 \pm 8,2$ года) в клинику НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН для подготовки к плановому оперативному вмешательству на коронарных артериях (КА) за период с 20 марта 2011 г. по 20 марта 2012 г. У 545 (74,5 %) пациентов проводили исследование жесткости периферических артерий с оценкой СЛСИ с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Данный показатель позволяет оценить жесткость сосудов вне зависимости от уровня растягивающего артериального давления (АД), действующего на стенку артерии в момент регистрации пульсовой волны, и отражает истинную жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий. Расчет индекса осуществлялся автоматически на основе регистрации плетизограмм четырех конечностей, электрокардиограммы, фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hil). Патологическими считали значения СЛСИ, равные 9,0 и выше. Также оценивали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей считали значения менее 0,9.

В окончательный анализ не вошли пациенты с выраженным клапанным поражением сердца (101 человек), со снижением сократительной способности миокарда – фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 30 % (9 человек), с наличием ритма фибрилляции предсердий на момент исследования (39 человек) и установленным электрокардиостимулятором (5 человек), пациенты с высокой ампутацией нижних конечностей (2 че-

ловека). В ускоренном порядке прооперировано 25 пациентов, в экстренном – трое, они не успели пройти обследование. Учитывая тот факт, что наличие стенозов артерий нижних конечностей может снижать значения СЛСИ, в исследования не включали пациентов с поражением периферических артерий. Критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей было значение ЛПИ менее 0,9 (129 человек). Таким образом, анализируемая выборка составила 356 (48,6 %) человек. Для дальнейшего изучения были выделены три группы: I группа ($n = 125$) – пациенты со значением СЛСИ $< 8,0$, II группа ($n = 106$) – пациенты со значением СЛСИ 8,0–9,0 и III группа ($n = 125$) – пациенты со значением СЛСИ $> 9,0$. Эти группы были сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования.

Всем больным проводили коронароангиографию (КАГ), рутинное цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Ангиографические исследования осуществляли на установках «Cogoscor» (Siemens, Германия) и «Innova-3100» (General Electric, США), оснащенных программой для проведения количественного анализа. Инвазивные процедуры выполняли, используя феморальный или радиальный артериальный доступы на усмотрение хирурга. Ангиографическую картину КА изучали в нескольких проекциях для лучшей визуализации поражений и возможности количественной оценки стенозов с помощью штатной программы количественного анализа. Ультразвуковую доплерографию периферических артерий проводили на аппарате «SONOS-2500» (Hewlett Packard, США) электронным линейным датчиком 2,5 МГц в режиме двумерной эхокардиографии. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) измеряли по переднезадней стенке общей сонной артерии с обеих сторон. Об утолщении КИМ свидетельствовала величина $\geq 0,9$ мм. Признаком мультифокального атеросклероза считали наличие стенозов некоронарных артерий по данным ультразвукового обследования (в одном из вариантов учитывали стенозы 30 % и более, в другом – 50 % и более). Эхокардиографию проводили с помощью прибора «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США) методом двумерной эхокардиографии с оценкой размеров и объемов левых отделов сердца, ФВЛЖ. В пробе крови, взятой натощак, оценивали уровень глюкозы, креатинина,

общего холестерина. Высчитывали скорость клубочковой фильтрации по методу MDRD.

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, подписывали при поступлении в стационар одобренную локальным этическим комитетом учреждения форму информированного согласия. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me[LQ; UQ]). Сравнение проводилось с использованием теста Краскела–Уоллеса и последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса для малых выборок. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом среди всех обследованных 78,4 % составили мужчины (табл. 1), но в группе с пограничным СЛСИ число мужчин было наибольшим,

а в группе с патологическим СЛСИ – наименьшим, хотя различия не достигали статистической значимости. Пациенты с пограничным СЛСИ были старше, чем больные с нормальным значением СЛСИ ($p < 0,05$), но моложе больных с патологическим СЛСИ ($p < 0,05$). Группы были сопоставимы по росту, весу и индексу массы тела. По частоте инфарктов миокарда, инсультов и транзиторных ишемических атак в анамнезе, выраженности коронарной недостаточности группы также между собой не различались. Артериальная гипертензия и сахарный диабет чаще выявлялись у пациентов третьей группы, чем в других группах, в первом случае достоверно ($p = 0,01$ для тренда), во втором различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,052$). Неожиданной была частота курения в группах – она была наибольшей среди больных с нормальным СЛСИ и наименьшей в группе с патологическим СЛСИ ($p = 0,03$). Возможно, эти различия объясняются относительным преобладанием женщин в группе со значениями СЛСИ $> 9,0$.

Не удалось найти межгрупповых различий и по показателям липидного спектра, индексу атерогенности, уровню глюкозы и креатинина. Ско-

Таблица 1

Основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	СЛСИ < 8,0 ($n = 125$)	СЛСИ 8,0–9,0 ($n = 106$)	СЛСИ > 9,0 ($n = 125$)	p
Возраст, лет	55 (50; 59)	57,5 (54; 62)*	62 (55; 69)*#	< 0,001
Мужчины, n (%)	101(80,8)	87(82,8)	91 (72,8)	0,16
Рост, см	170(164; 176)	172 (165; 176)	170 (164; 175)	0,15
Вес, кг	80 (68; 89)	80 (72; 90)	79,5 (73,0; 89,0)	0,77
ИМТ, кг/см ²	28,4 (24,9; 31,9)	27,9 (25,1; 31,0)	28,4 (26,6;30,9)	0,5
ПИКС, n (%)	11 (15,9)	8 (15,7)	10 (17,0)	0,9
АГ, n (%)	102 (81,6)	89 (84,0)	111 (93,6)*#	0,01
ОНМК, n (%)	5 (4,0)	7 (6,6)	10 (8,0)	0,41
ТИА в анамнезе, n (%)	1 (0,8)	1 (0,9)	1 (0,8)	0,99
Стенокардия 0 ФК, n (%)	22(17,9)	16 (15,1)	26 (20,8)	0,53
Стенокардия I ФК, n (%)	6 (4,9)	3 (2,8)	2 (1,6)	0,32
Стенокардия II ФК, n (%)	44 (35,8)	36 (34,0)	39 (31,2)	0,74
Стенокардия III ФК, n (%)	48 (39)	50 (47,2)	53 (42,4)	0,46
Стенокардия IV ФК, n (%)	3 (2,4)	1 (0,9)	5 (4,0)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	14 (11,2)	16 (15,1)	28 (22,4)	0,052
Курение, n (%)	49 (39,2)	37 (34,9)	30 (24,0)*	0,03
ЧКВ в анамнезе, n (%)	15 (12)	7 (6,6)	9 (7,2)	0,26
КШ в анамнезе, n (%)	0	1 (0,94)	1 (0,8)	0,57
КЭЭ в анамнезе, n (%)	2 (1,6)	2 (1,9)	3 (2,4)	0,89

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с I группой; # – $p < 0,05$ по сравнению с II группой; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия.

Таблица 2

Основные лабораторные и инструментальные данные

Показатель	СЛСИ < 8,0 (n = 125)	СЛСИ 8,0–9,0 (n = 106)	СЛСИ > 9,0 (n = 125)	p
Содержание ОХС, ммоль/л	4,1 (2,8; 5,2)	4,91 (4,05; 6,05)	5,0 (4,2; 6,0)	0,68
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,81; 1,22)	0,96 (8,84; 1,17)	1,01 (0,83; 1,2)	0,74
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	2,95 (2,42; 3,7)	2,88 (2,21; 3,76)	2,94 (2,18; 3,7)	0,82
Содержание ТАГ, моль/л	1,86 (1,3; 2,64)	1,72 (1,37; 2,16)	1,66 (1,19; 2,3)	0,23
ИА	4,1 (2,8; 5,2)	4,3 (3,4; 5,5)	3,9 (2,7; 5,3)	0,53
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,5 (5,0; 6,4)	5,5 (5,1; 6,4)	5,5 (5,02; 6,2)	0,8
Содержание креатинина, мкмоль/л	77 (64,5; 93,5)	75 (63; 91)	79 (66; 90)	0,61
СКФ MDRD, мл/(мин × 1,73 м ²)	86,4 (69,0; 104,5)	85,5 (72,2; 107,0)	80,0 (63,5; 96,2)	0,052
КДР, см	5,7 (5,3; 6,02)	5,5 (5,1; 5,8)	5,5 (5,3; 6,2)	0,011
КСР, см	3,8 (3,5; 4,6)	3,7 (3,3; 4,3)	3,8 (3,5; 4,6)	0,22
КДО, мл	157,0(135,0; 180,0)	147,0(127,0; 176,0)	154,0(135,0; 192,0)	0,3
КСО, мл	63,0 (51,0; 9,0)	58,0 (44,0; 79,0)	62,0 (51,0; 84,0)	0,11
ЛП, см	4,2 (3,8; 4,5)	4,01 (3,8; 4,3)	4,3 (4,0; 4,5)	0,005
ПП, см	4,0 (3,75; 4,35)	4,05 (3,9; 4,4)	4,25 (3,9; 4,5)	0,28
ФВЛЖ, %	60,0 (50,0; 63,0)	62,0 (55,0; 65,0)	60,0 (52,0; 64,0)	0,02
Толщина КИМ, мм	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,23

Примечание. ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТАГ – триглицериды; ИА – индекс атерогенности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КИМ – комплекс интима-медиа.

рость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, практически не различалась при нормальных и пограничных значениях СЛСИ, но имела тенденцию к снижению при патологическом СЛСИ ($p = 0,052$). По данным эхокардиографии выявлены различия между группами по размерам левого предсердия ($p = 0,005$ для тренда), конечно-диастолическому размеру ($p = 0,011$ для тренда) и фракции выброса ($p = 0,02$ для тренда) левого желудочка, однако межгрупповые сопоставления не выявили различий с требуемым уровнем статистической значимости. При проведении цветного дуплексного сканирования утолщение КИМ более 0,9 мм в общей сонной артерии отмечено у 98 % больных, при этом величина показателя была одинаковой в обеих группах (табл. 2).

При сопоставлении результатов коронарной ангиографии (см. рисунок) по наличию значимых поражений ствола левой коронарной артерии и количеству пораженных магистральных коронарных артерий достоверных различий между группами выявлено не было. Операцию коронарного шунтирования ранее переносило относительно небольшое количество пациентов (0,6 % среди всех больных). Также по частоте предшествующего стентирования коронарных артерий, рекон-

структивных операций на сонных артериях групп между собой не различались (см. табл. 1).

По числу пораженных артериальных бассейнов выявлены различия между группами. В целом по выборке наличие артериальных стенозов 30 % и более в одном из периферических бассейнов выявлено у 114 (32 %) пациентов, поражение двух и более периферических бассейнов – у 25 (7 %) больных. Межгрупповой анализ по количеству поражений различных сосудистых бас-

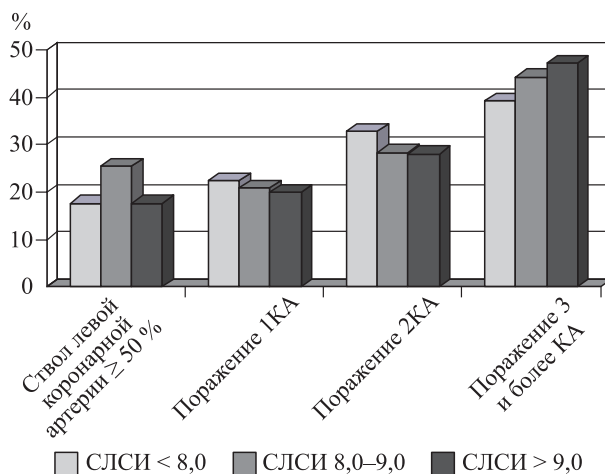


Рис. Тяжесть поражения коронарных артерий

Таблица 3

Тяжесть поражения некоронарных артериальных бассейнов

Показатель	СЛСИ < 8,0 (n = 125)	СЛСИ 8,0–9,0 (n = 106)	СЛСИ > 9,0 (n = 125)	<i>p</i>
Наличие стенозов $\geq 30\%$ каротидных артерий, <i>n</i> (%)	12 (9,6)	22 (20,75) *	26 (20,8) *	0,026
Наличие стенозов $\geq 50\%$ каротидных артерий, <i>n</i> (%)	14 (11,2)	13 (12,26)	21 (16,8)	0,39
Поражение каротидных артерий с двух сторон, <i>n</i> (%)	14 (11,2)	11 (10,38)	19 (15,2)	0,47
Наличие стенозов $\geq 30\%$ артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	15 (12,0)	13 (12,26)	11 (8,8)	0,63
Наличие стенозов $\geq 50\%$ артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	7 (5,6)	2 (1,89)	8 (6,4)	0,23
Поражение артерий нижних конечностей с двух сторон, <i>n</i> (%)	15 (12,0)	7 (6,6)	11 (8,8)	0,36
Наличие МФА, стеноз артерий $\geq 30\%$, <i>n</i> (%)	38 (30,4)	41 (38,68)	58 (46,4) *	0,03
Наличие МФА, стеноз артерий $\geq 50\%$, <i>n</i> (%)	17 (13,6)	14 (13,21)	28 (22,4)	0,09
Поражение 1-го артериального бассейна $\geq 50\%$, <i>n</i> (%)	108 (86,4)	92 (86,79)	97 (77,6)	0,09
Поражение 2-х артериальных бассейнов $\geq 50\%$, <i>n</i> (%)	10 (8,0)	8 (7,55)	22 (17,6) * #	0,019
Поражение 3-х артериальных бассейнов $\geq 50\%$, <i>n</i> (%)	7 (5,6)	6 (5,66)	6 (4,8)	0,9
Поражение 1-го артериального бассейна $\geq 30\%$, <i>n</i> (%)	86 (68,8)	65 (61,32)	66 (52,8) *	0,03
Поражение 2-х артериальных бассейнов $\geq 30\%$, <i>n</i> (%)	30 (24,0)	33 (31,13)	51 (40,8) *	0,016
Поражение 3-х артериальных бассейнов $\geq 30\%$, <i>n</i> (%)	9 (7,2)	8 (7,55)	8 (6,4)	0,93

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с I группой; # – $p < 0,05$ по сравнению со II группой; МФА – мультифокальный атеросклероз.

сейнов представлен в табл. 3. Поражение только одного сосудистого бассейна чаще встречалось у пациентов с СЛСИ < 8,0, наиболее редко – у больных с СЛСИ > 9,0 ($p < 0,05$). Обратная тенденция наблюдалась при оценке поражений двух сосудистых бассейнов ($p = 0,016$ для тренда). С увеличением СЛСИ возрастал процент выявления мультифокального атеросклероза со стенозом артерий $\geq 30\%$ ($p = 0,03$ для тренда), при этом различия между группами I и III были статистически значимы. При учете стенозов некоронарных артериальных бассейнов $\geq 50\%$, различия в частоте пораженных сосудистых бассейнов между группами с разными значениями СЛСИ были менее выраженными. Можно отметить также, что стенозы каротидных артерий $\geq 30\%$ одинаково часто встречались у больных с пограничным и патологическим СЛСИ, что было достоверно выше, чем у больных с нормальным СЛСИ. Для артерий нижних конечностей не удалось выявить таких закономерностей, возможно, вследствие того, что больные с проявлениями периферического атеросклероза (т.е. при ЛПИ < 0,9) были исходно исключены из анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе изучена клиническая характеристика больных ИБС с пограничными значениями СЛСИ. Показано, что по распро-

странности факторов риска и наличию мультифокального атеросклероза они занимают промежуточное положение между пациентами с нормальными и патологическими значениями СЛСИ. В то же время распространенность коронарного атеросклероза и структурные показатели эхокардиографии не различалась в трех изученных группах.

До настоящего времени считается, что у больных ИБС при повышенной жесткости артерий выявляется большая распространенность коронарного атеросклероза. Так, при проведении КАГ у 119 больных с наличием стенозов КА > 50 % скорость распространения пульсовой волны была выше, чем среди пациентов со стенозами менее 50 % ($13,15 \pm 2,14$ и $12,13 \pm 1,17$ м/с соответственно, $p = 0,004$). При одновариантном логистическом регрессионном анализе только скорость пульсовой волны была ассоциирована с наличием стенозов КА более 50 % (относительный риск 2,68; 95 % доверительный интервал ДИ 1,01–7,15; $p = 0,043$) [3]. При оценке СЛСИ у больных сахарным диабетом 2 типа его значения позитивно коррелировали с кальциевым индексом коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии ($r = 0,303$; $p < 0,0001$) [20]. Позже была отмечена связь СЛСИ не только с числом пораженных коронарных артерий, но и со степенью и протяженностью стенозов КА [21]. В недавней работе обнаружена положительная

корреляционная зависимость между СЛСИ и выраженностью поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX ($r = 0,537$; $p < 0,001$). Значения СЛСИ 8,6 и выше были предиктором средней степени или тяжелого поражения КА по шкале SYNTAX (площадь под кривой = 0,877, 95 % ДИ 0,805–0,929) со специфичностью 68,9 % и чувствительностью 93,5 % [11].

Тем не менее в настоящем исследовании не удалось проследить связи между СЛСИ и числом пораженных коронарных артерий. Надо сказать, что подобные данные получены и в другой работе со сходным дизайном, в которой обследовались пациенты перед коронарным шунтированием [26]. По-видимому, это более тяжелая категория пациентов по сравнению с больными, проходившими плановую коронароангиографию, и у них нивелируется взаимосвязь между жесткостью артериальной стенки и числом пораженных коронарных артерий. Подтверждением данного предположения являются данные М.С. Chaе и соавторов [9], которые при проведении плановой КАГ отмечали различия в скорости пульсовой волны между больными с наличием стенозов КА и их отсутствием, но не между больными с поражением одной, двух и трех КА [9]. В настоящем исследовании даже выделение группы с пограничными значениями СЛСИ не позволило выявить различия между группами по выраженности коронарного атеросклероза. Несомненно, это ограничивает возможности использования СЛСИ в качестве неинвазивного маркера степени поражения коронарного русла у данной категории пациентов.

При оценке связи между СЛСИ и распространенностью атеросклероза в некоронарных артериальных бассейнах получены противоречивые результаты. С одной стороны, существуют сведения о корреляции между СЛСИ и толщиной КИМ в общей популяции [15], выявлена взаимосвязь между значениями СЛСИ и наличием каротидного атеросклероза [14]. Хотя есть данные, что у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей скорость распространения пульсовой волны выше, чем в контроле ($p = 0,002$) [8], но при наличии критической ишемии нижних конечностей отмечается снижение данного показателя [7]. При оценке СЛСИ пациенты со значениями ЛПИ менее 0,9 просто исключаются. Поэтому вызывает сомнение возможность сколько-нибудь достоверно оценивать распространенность периферического атеросклероза с помощью показателей жесткости сосудистой стенки как СЛСИ, так и скорости распространения пульсовой волны. В настоящем исследовании эти закономерности подтверждены только при выявлении стенозов

каротидных артерий ≥ 30 % в группах с пограничным и патологическим СЛСИ. Это вполне согласуется с недавно опубликованной работой, в которой в наибольшей степени коррелировали с наличием каротидного атеросклероза значения СЛСИ $\geq 8,0$ [12].

Традиционно считается, что существует связь между степенью эластичности артерий и диастолической функцией левого желудочка [10], что выглядит логичным, поскольку повышение жесткости, скорее всего, происходит одновременно как в артериях, так и в миокарде. Так, жесткость артерий коррелировала с уровнем внутрижелудочкового давления, оцениваемого неинвазивно с помощью показателей тканевого Допплера, в популяционном исследовании в Корее [18]. При этом СЛСИ оказался наиболее точным маркером диастолической дисфункции по сравнению с другими параметрами жесткости сосудов [17]. Связь же между жесткостью артерий и структурными изменениями камер сердца менее очевидна. В одной из работ [30] показана обратная корреляционная связь между динамикой СЛСИ и ФВЛЖ у больных, лечившихся по поводу острой сердечной недостаточности. Авторы объясняли наличие такой взаимосвязи тем, что СЛСИ в какой-то степени отражает уровень постнагрузки для левых отделов сердца. В настоящей работе не удалось показать убедительной связи между СЛСИ и структурными изменениями камер сердца, хотя тенденция к возрастанию размеров левого предсердия у больных с патологическим СЛСИ может косвенно отражать наличие у них диастолической дисфункции левого желудочка.

Клиническое значение настоящего исследования видится нам прежде всего в том, что в нем дополнительно проанализирована значимость пограничных значений СЛСИ. Это позволит в будущем более точно интерпретировать изменения данного показателя на фоне лечебно-профилактических воздействий. Действительно, на фоне коррекции факторов риска отмечается улучшение эластичности сосудистой стенки у лиц с отсутствием выраженного атеросклеротического поражения. Например, 12-недельная программа по модификации образа жизни у больных с ожирением с использованием диеты и аэробных тренировок способствовала не только уменьшению веса, но и снижению скорости распространения пульсовой волны. При этом происходило снижение концентрации в плазме крови асимметричного диметиларгинина – эндогенного ингибитора синтеза оксида азота, что могло быть важным механизмом, опосредующим влияние модификации образа жизни на эластичность сосудистой стенки [19]. Сходным влиянием на жесткость артерий

обладали физические тренировки у лиц с артериальной гипертензией [6], а также антигипертензивная [25] и гиполипидемическая [16] терапия. Кроме того, недавно показано, что прогрессирование жесткости аорты связано с прогрессированием коронарного атеросклероза [23]. Все это делает обоснованной оценку в динамике СЛСИ не только у лиц с факторами риска, но и у больных ИБС, что позволит отслеживать эффективность лечебных и реабилитационных программ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ИБС перед выполнением операции коронарного шунтирования нормальные значения СЛСИ выявлены в 35,1 % случаев, пограничные – в 29,8 % случаев, патологические – в 35,1 % случаев. Показано, что больные ИБС с пограничными значениями СЛСИ по распространенности факторов риска занимают промежуточное положение между пациентами с нормальными и с патологическими значениями СЛСИ. У больных с пограничными и патологическими значениями СЛСИ чаще выявляются стенозы каротидных артерий ≥ 30 %. В то же время распространенность коронарного атеросклероза и структурные показатели эхокардиографии не различались в трех изученных группах. Выделение больных с пограничными значениями СЛСИ целесообразно для динамического наблюдения за лечебными и профилактическими вмешательствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов С.Г., Балахонова Т.В., Махмудова Х.А. и др. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2013. 53. (5). 13–19.
2. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Сергацкая Н.В., Томашевская Ю.А. Диагностическая и клиническая значимость метода оценки артериальной жесткости – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса // Терапевт. арх. 2010. 82. (9). 68–72.
3. Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Барина И.В. и др. Оценка жесткости магистральных артерий – новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза // Терапевт. арх. 2009. 81. (4). 8–13.
4. Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза // Рос. кардиол. журн. 2012. 2. (94). 27–33.
5. Aykan A.C., Gökdeniz T., Boyacı F. et al. Assessment of arterial stiffness in chronic obstructive

pulmonary disease by a novel method : Cardio-ankle vascular index // Herz. 2013. [Epub ahead of print]. doi 10.1007/s00059-013-3902-3.

6. Beck D.T., Martin J.S., Casey D.P., Braith R.W. Exercise training reduces peripheral arterial stiffness and myocardial oxygen demand in young prehypertensive subjects // Am. J. Hypertens. 2013. 26. (9). 1093–1102.

7. Brand M., Woodiwiss A.J., Michel F., Booyesen H.L. et al. A mismatch between aortic pulse pressure and pulse wave velocity predicts advanced peripheral arterial disease // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2013. 46. (3). 338–346.

8. Catalano M., Scandale G., Carzaniga G. et al. Increased aortic stiffness and related factors in patients with peripheral arterial disease // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2013. 15. (10). 712–716.

9. Chae M.J., Jung I.H., Jang D.H. et al. The brachial ankle pulse wave velocity is associated with the presence of significant coronary artery disease but not the extent // Korean Circ. J. 2013. 43. (4). 239–245.

10. Chow B., Rabkin S.W. Brachial-ankle pulse wave velocity is the only index of arterial stiffness that correlates with a mitral valve indices of diastolic dysfunction, but no index correlates with left atrial size // Cardiol. Res. Pract. 2013. 2013. ID 986847.

11. Gökdeniz T., Turan T., Aykan A.Ç. et al. Relation of epicardial fat thickness and cardio-ankle vascular index to complexity of coronary artery disease in nondiabetic patients // Cardiology. 2013. 124. (1). 41–48.

12. Hu H., Cui H., Han W. et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis // Hypertens. Res. 2013. 36. (4). 334–341.

13. Ishisone T., Koeda Y., Tanaka F. et al. Comparison of utility of arterial stiffness parameters for predicting cardiovascular events in the general population // Int. Heart J. 2013. 54. (3). 160–165.

14. Izuhara M., Shioji K., Kadota S. et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis // Circ. J. 2008. 72. (11). 1762–1767.

15. Kadota K., Takamura N., Aoyagi K. et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis // Circ. J. 2008. 72. (2). 304–308.

16. Kanaki A.I., Sarafidis P. A., Georgianos P.I. et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia // Am. J. Hypertens. 2013. 26. (5). 608–616.

17. Kim H., Kim H.S., Yoon H.J. et al. Association of cardio-ankle vascular index with diastolic heart function in hypertensive patients // Clin. Exp. Hypertens. 2013. [Epub ahead of print]. doi 10.3109/10641963.2013.804544.

18. Kim H.L., Im M.S., Seo J.B. et al. The association between arterial stiffness and left ventricular filling pressure in an apparently healthy Korean population // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2013. 9. 11. (1). 2.
19. Maeda S., Miyaki A., Kumagai H. et al. Lifestyle modification decreases arterial stiffness and plasma asymmetric dimethylarginine level in overweight and obese men // *Coron. Artery Dis*. 2013. 24. (7). 583–588.
20. Mineoka Y., Fukui M., Tanaka M. et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus // *Heart Vessels*. 2012. 27. (2). 160–165.
21. Miyoshi T., Doi M., Hirohata S. et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease // *J. Atheroscler. Thromb*. 2010. 17. (3). 249–258.
22. Mohammed M., Zito C., Cusmà-Piccione M. et al. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Arterial stiffness changes in patients with cardiovascular risk factors but normal carotid intima-media thickness // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013. 14. (9). 622–628.
23. Oberoi S., Schoepf U.J., Meyer M. et al. Progression of arterial stiffness and coronary atherosclerosis: longitudinal evaluation by cardiac CT // *Am. J. Roentgenol*. 2013. 200. (4). 798–804.
24. Shirai K., Hiruta N., Song M. et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives // *J. Atheroscler. Thromb*. 2011. 18. (11). 924–938.
25. Shirai K., Utino J., Saiki A. et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI) // *Curr. Hypertens. Rev*. 2013. 9. (1). 66–75.
26. Sugimoto T., Yamamoto K., Takizawa K. et al. Assessment of pulse wave velocity as a marker of post-operative cardiovascular risk in off-pump coronary artery bypass grafting patients // *Kyobu Geka*. 2010. 63. (7). 531–535.
27. Sun C.K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness // *Integr. Blood Press. Control*. 2013. 30. (6). 27–38.
28. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness // *Hypertens. Res*. 2008. 31. (7). 1347–1355.
29. Yiu K.H., Zhao C.T., Chen Y. et al. Association of subclinical myocardial injury with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus // *Cardiovasc. Diabetol*. 2013. 12. 94.
30. Zhang C., Ohira M., Izuka T. et al. Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. A retrospective study // *Int. Heart J*. 2013. 54. (4). 216–221.

CORRELATION OF BORDERLINE VALUES OF CARDIO-VASCULAR ANKLE INDEXES WITH CLINICAL AND INSTRUMENTAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Aleksey Nikolaevich SUMIN, Anna Viktorovna SHCHEGLOVA, Natalia Vasilevna FEDOROVA, Elena Aleksandrovna ZHUCHKOVA, Olga Leonidovna BARBARASH

*Institute for Integrated Problems of Cardio-Vascular Diseases of SB RAMS
650002, Kemerovo, Sosnovyi bulvar, 6*

The purpose of the study was to examine the interconnection between boundary values of cardio-ankle vascular index and clinical and instrumental parameters in patients with coronary artery disease. 356 people aged 33–81 years old scheduled for coronary artery bypass grafting were examined in the Clinic. The patients underwent peripheral arterial stiffness assessment of cardio-ankle vascular index with an instrument VaSera VS-1000. Three groups were defined: I group ($n = 125$) – patients with the value of cardio-ankle vascular index < 8.0 , II group ($n = 106$) – patients with the value of cardio-ankle vascular index $8.0–9.0$, and group III ($n = 125$) – patients with the index value > 9.0 . These groups were compared by the key demographic, anthropometric indicators, by the presence of atherosclerotic risk factors, comorbidities, the prevalence of atherothrombotic events in history, according to laboratory and instrumental examination. It has been shown that patients with coronary artery disease with borderline values by the prevalence of risk factors occupy the intermediate position compared with patients with normal and pathological values of cardio-ankle vascular index. In patients with borderline and pathological index values the stenosis of the carotid arteries have been more often revealed $\geq 30\%$. At the same time, the prevalence of coronary atherosclerosis and structural indicators of echocardiography did not differ in the three groups studied.

Key words: coronary artery bypass surgery, cardio-ankle vascular index, coronary atherosclerosis.

*Sumin A.N. – doctor of medical sciences, head of the department of multifocal atherosclerosis,
e-mail: an_sumin@mail.ru*

Shcheglova A.V. – junior researcher of laboratory of blood circulation pathology, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru

Fedorova N.V. – laboratory researcher of laboratory of blood circulation pathology, e-mail: fedonv@cardio.kem.ru

*Zhuchkova E.A. – junior researcher of laboratory of ultrasonic and electrophysiological methods of diagnosis,
e-mail: zhucea@cardio.kem.ru*

Barbarash O.L. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: olb61@mail.ru

СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЯ СРЕДНЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА В ЭРИТРОЦИТАХ С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ирина Александровна УРВАНЦЕВА¹, Константин Юрьевич НИКОЛАЕВ^{2,3},
Людмила Викторовна САЛАМАТИНА¹, Елена Владимировна МИЛОВАНОВА¹,
Алексей Александрович СЕИТОВ¹, Алевтина Андреевна НИКОЛАЕВА¹

¹ БУ ХМАО – Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
628400, г. Сургут, ул. Губкина, 1

² ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Целью исследования было изучение ассоциаций между средней концентрацией гемоглобина в эритроците (МСНС) и клиническими, а также гендерными характеристиками при остром инфаркте миокарда. МСНС определена у 250 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, средний возраст $53,3 \pm 8,9$ года. Общий анализ крови с определением МСНС проводили на гематологическом анализаторе Sysmex xt-4000i. При ковариационном анализе выявлено, что наиболее значимо ($p < 0,001$) связаны с МСНС содержание гемоглобина ($F = 4339$), гематокрит ($F = 3505$), фатальные события на фоне хронической анемии ($F = 81,4$), мужской пол в сочетании с онкологическим заболеванием ($F = 51,5$), мужской пол ($F = 40,4$), онкологические заболевания ($F = 40,0$), фатальные события ($F = 36,2$) и хроническая анемия ($F = 18,9$).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, гендерные и клинические характеристики, фатальные события.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС, mean corpuscular hemoglobin concentration) – показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином. В гематологических анализаторах МСНС определяется автоматически. Этот параметр также рассчитывается по формуле: гемоглобин (г/дл) $\times 100$ / гематокрит (%). Снижение МСНС характерно для гипохромных железодефицитных анемий, повышение – для гиперхромных. Кроме этого уменьшение МСНС наблюдают при заболеваниях, сопровождающихся нарушением синтеза гемоглобина [1]. При пятилетнем наблюдении за пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обнаружено, что низкая величина МСНС (гипохромия)

прямо связана с высоким риском возникновения смертей и госпитализаций по поводу ХСН [10]. В доступной литературе мы не обнаружили информацию о связях МСНС с клиническими характеристиками и осложнениями острого инфаркта миокарда (ОИМ). При этом известны данные о том, что низкий уровень гемоглобина (не более 12,1 г/дл) является независимым предиктором неблагоприятных событий при остром коронарном синдроме [6], а высокий гематокрит — фактором риска развития ОИМ [5, 11]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение ассоциаций средней концентрации гемоглобина в эритроците с клиническими и гендерными характеристиками при остром инфаркте миокарда.

Урванцева И.А. – к.м.н., главный врач, e-mail: post@okd.ru

Николаев К.Ю. – д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии, проф. кафедры внутренних болезней, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Саламатина Л.В. – д.м.н., проф., e-mail: post@okd.ru

Милованова Е.В. – к.м.н., врач-кардиолог, e-mail: post@okd.ru

Сеитов А.А. – врач-кардиолог, e-mail: post@okd.ru

Николаева А.А. – д.м.н., проф., главный научный сотрудник, e-mail: nikolaev@sibmail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 250 пациентов (208 мужчин и 42 женщины), средний возраст $53,3 \pm 8,9$ года (женщины были старше, чем мужчины: $60,9 \pm 8,7$ и $51,8 \pm 8,1$ года соответственно, $p < 0,001$), проходивших в 2011 г. лечение в БУ ХМАО – Югры Округной кардиологической диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» по поводу ОИМ с подъемом сегмента ST. Всем пациентам при поступлении проводился анализ жалоб, анамнестических данных, опрос по курению и употреблению алкоголя, определение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела). Обследование выполнено через 4,5 ч (медиана) и 2,1 и 8,3 ч (25-я и 75-я процентиля) от начала ОИМ. На автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex xt-4000i (Sysmex, Япония) осуществляли общий анализ крови с определением МСНС, а также проводилось биохимическое исследование на биохимическом анализаторе

Cobas c 311 (Roche Diagnostics Gmb, Германия). Ультразвуковое исследование сонных артерий и эхокардиографию выполняли на приборе Philips iE33 (Philips Healthcare, Нидерланды). У всех пациентов проведен анализ клинического течения догоспитального и госпитального этапов ОИМ. Исследования выполнены с информированного согласия испытуемых, в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.) и одобрены локальным этическим комитетом по месту их проведения.

Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова, в случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовали t -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), 25-ю и 75-ю процентиля. Связь между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). При оценке каче-

Таблица 1

Характеристика сопутствующих заболеваний и коморбидной патологии у пациентов с ОИМ, n (%)

Сопутствующее заболевание и коморбидная патология	Все пациенты с ОИМ	Мужчины с ОИМ	Женщины с ОИМ
Артериальная гипертония	183 (73,2)	143 (68,8)	40** (95,2)
Хронический бронхит	9 (3,6)	9 (4,3)	0 (0)
Туберкулез легких	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)
Язвенная болезнь желудка	20 (8,0)	19 (9,1)	1 (2,4)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	18 (7,2)	17 (8,2)	1 (2,4)
Эрозивный гастрит	3 (1,2)	3 (1,4)	0 (0)
Желчно-каменная болезнь	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)
Хронический гепатит	4 (1,6)	4 (1,9)	0 (0)
Стеатогепатит	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)
Постинфарктный кардиосклероз	35 (14,0)	29 (13,9)	6 (14,3)
Постоянная форма ФП	3 (1,2)	1 (0,5)	2 (4,8)
Дисциркуляторная энцефалопатия	21 (8,4)	14 (6,7)	7 (16,7)
Атеросклероз сонных артерий	14 (5,6)	9 (4,3)	5 (11,9)
Атеросклероз сосудов НК	5 (2,0)	5 (2,4)	0 (0)
Ранее перенесенные ОНМК	13 (5,2)	8 (3,8)	5* (11,9)
Мочекаменная болезнь	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)
Хроническая болезнь почек	2 (0,8)	2 (1,0)	0 (0)
Сахарный диабет 2 типа	41 (16,4)	26 (12,5)	15** (35,7)
Диффузный токсический зоб	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (2,4)
Диффузный узловой зоб	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,4)
Онкологическое заболевание	9 (3,6)	5 (2,4)	4* (9,5)
Хроническая анемия	10 (4,0)	5 (2,4)	5* (11,9)

Примечание. НК – нижние конечности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. Здесь и в табл. 2, 3 отличие от величины соответствующего показателя у мужчин с ОИМ статистически значимо: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$.

ственных признаков использовали критерий χ^2 . Для исследования сопряженности МСНС с клинико-лабораторными показателями применяли ковариационный анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто у пациентов с ОИМ встречалась артериальная гипертония, причем чаще она диагностировалась у женщин, чем у мужчин. На втором месте был сахарный диабет 2 типа, которым также в большей степени страдали женщины, чем мужчины (табл. 1). На третьем месте среди выявленных сопутствующих заболеваний и коморбидной патологии находился постинфарктный кардиосклероз. Отмечено, что у женщин с ОИМ чаще, чем у мужчин, отмечались онкологические заболевания и хроническая анемия (см. табл. 1). Обострений сопутствующих хронических

воспалительных заболеваний у пациентов с ОИМ при поступлении в стационар не наблюдалось.

Из осложнений, диагностируемых у обследованных пациентов с ОИМ, наиболее часто встречались реперфузионный синдром, атрио-вентрикулярная блокада и кровотечения (табл. 2). Фатальные события чаще отмечались у женщин, чем у мужчин. Кроме этого для женщин с ОИМ в большей степени, чем для мужчин, были характерны пароксизмы фибрилляций предсердий, тромбозы периферических артерий и кровотечения (см. табл. 2). Величина МСНС оказалась существенно выше у пациентов мужского пола по сравнению с женщинами ($p < 0,001$, табл. 3). Кроме этого у больных мужчин выявлено более высокое, чем у женщин, содержание эритроцитов, гемоглобина, креатинина, гематокрит и активность аланинаминотрансферазы, а у женщин были выше СОЭ и содержание глюкозы.

При проведении корреляционного анализа в выборке всех пациентов с ОИМ нами обнару-

Таблица 2

Осложнения острого инфаркта миокарда, n (%)

Осложнение	Все пациенты с ОИМ	Мужчины с ОИМ	Женщины с ОИМ
Фатальные события	16 (6,4)	9 (4,3)	7* (16,7)
Кардиогенный шок	19 (7,6)	15 (7,2)	4 (9,5)
Реперфузионный синдром	45 (18,0)	38 (18,3)	7 (16,7)
Сердечная астма	10 (4,0)	6 (2,9)	4 (9,5)
Отек мозга	2 (0,8)	2 (1,0)	0 (0)
Отек легких	19 (7,6)	15 (7,2)	4 (9,5)
Плевральный выпот	15 (6,0)	14 (6,7)	1 (2,4)
Пневмония	3 (1,2)	3 (1,4)	0 (0)
Острая энцефалопатия	15 (6,0)	11 (5,3)	4 (9,5)
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (1,6)	3 (1,4)	1 (2,4)
Ранняя постинфарктная стенокардия	26 (10,4)	21 (10,1)	5 (11,9)
Рецидив инфаркта миокарда	7 (2,8)	6 (2,9)	1 (2,4)
Пароксизм фибрилляции предсердий	23 (9,2)	15 (7,2)	8* (19,0)
Фибрилляция желудочков	16 (6,4)	11 (5,4)	5 (11,9)
Желудочковая тахикардия	3 (1,2)	3 (1,4)	0 (0)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	14 (5,6)	9 (4,3)	5 (11,9)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	8 (3,2)	6 (2,9)	2 (4,8)
Атриоventрикулярная блокада	29 (11,6)	24 (11,5)	5 (11,9)
Тромбоз левого желудочка	5 (2,0)	5 (2,4)	0 (0)
Тромбоз стента	4 (1,6)	3 (1,4)	1 (2,4)
Тромбоз периферических артерий	4 (1,6)	1 (0,5)	3* (7,1)
Аневризма левого желудочка	13 (5,2)	12 (5,8)	1 (2,4)
Гидроперикард	3 (1,2)	2 (1,0)	1 (2,4)
Кровотечение	27 (10,8)	15 (7,2)	12** (28,6)

Таблица 3

Показатели общего и биохимического анализов крови у пациентов с ОИМ, Ме (25–75 процентиля)

Показатель	Все пациенты с ОИМ	Мужчины с ОИМ	Женщины с ОИМ
Содержание лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	10,5 (8,5–12,7)	10,4 (8,5–12,7)	10,6 (8,6–13,8)
Содержание эритроцитов, $10^{12}/\text{л}$	4,4 (4,0–4,7)	4,4 (4,1–4,7)	4,1 (3,5–4,5)
Содержание гемоглобина, г/дл	13,5 (12,3–14,4)	13,6 (12,8–14,5)	12,1** (10,4–13,3)
Гематокрит, %	38,7 (35,7–41,2)	39,2 (36,5–41,8)	34,9** (31,5–38,7)
Содержание тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	230 (194–268)	230 (192–266)	228 (196–283)
СОЭ, мм/ч	14 (8–26)	12 (7–25)	20* (12–32)
МСНС, г/дл	34,8 (34,1–35,3)	34,9 (34,2–35,3)	34,2** (33,3–34,7)
Содержание общего белка, г/л	66 (62–69)	66 (62–70)	65 (58–69)
Содержание креатинина, мкмоль/л	86 (74–98)	87 (76–99)	75* (67–96)
Содержание мочевины, ммоль/л	5,1 (4,1–6,2)	5,1 (4,2–6,1)	5,0 (3,9–7,5)
Содержание ОБ, мкмоль/л	13,7 (12,4–16,2)	14,0 (12,4–16,3)	12,9 (11,2–16,3)
Активность АлАТ, ЕД/л	44 (32–62)	46 (36–63)	32** (27–39)
Активность АсАТ, ЕД/л	96 (45–212)	97 (48–228)	94 (36–158)
Содержание калия, ммоль/л	4,4 (4,1–4,8)	4,3 (4,0–4,8)	4,5 (4,2–4,8)
Содержание натрия, ммоль/л	139 (137–141)	139 (137–141)	139 (137–141)
Содержание глюкозы, ммоль/л	6,2 (5,4–8,0)	6,1 (5,4–7,4)	7,9* (5,6–10,9)
Содержание ОХ, ммоль/л	4,9 (4,2–5,8)	4,9 (4,2–5,9)	4,6 (4,3–5,7)
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,6 (1,2–2,5)	1,6 (1,3–2,5)	1,8 (1,1–2,4)
Содержание холестерина ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,3)	1,1 (1,0–1,3)	1,4 (0,9–1,7)
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л	2,8 (2,0–3,9)	2,9 (2,1–4,2)	2,6 (1,6–3,2)

Примечание. АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаргатаминотрансфераза; ОБ – общий билирубин; ОХ – общий холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

жены достоверные ассоциации МСНС с мужским полом ($r = +0,238$, $p < 0,001$), возрастом ($r = -0,133$, $p = 0,035$), фатальными событиями ($r = -0,135$, $p = 0,033$), размером левого предсердия ($r = -0,129$, $p = 0,048$), систолическим давлением в легочной артерии ($r = -0,180$, $p = 0,009$), наличием аневризмы левого желудочка ($r = -0,159$, $p = 0,015$), содержанием гемоглобина ($r = +0,395$, $p < 0,001$), гематокритом ($r = -0,231$, $p < 0,001$), СОЭ ($r = -0,224$, $p = 0,001$), содержанием мочевины ($r = -0,260$, $p < 0,001$), хронической анемией ($r = -0,177$, $p = 0,005$) и онкологическими заболеваниями ($r = -0,220$, $p < 0,001$).

Для определения степени значимости ассоциаций между зависимой переменной с интервальной шкалой (МСНС) и набором количественных и качественных показателей (независимые переменные) использовался ковариационный анализ. Выявлено, что наиболее значимо ($p < 0,001$) связаны с МСНС содержание гемоглобина ($F = 4339$), гематокрит ($F = 3505$), фатальные события на фоне хронической анемии ($F = 81,4$), мужской пол в сочетании с онкологическим заболеванием ($F = 51,5$), мужской пол ($F = 40,4$), онкологические заболевания ($F = 40,0$), фатальные события

($F = 36,2$) и хроническая анемия ($F = 18,9$). Кроме этого статистически значимые ассоциации ($p < 0,05$) отмечены между МСНС и размером левого предсердия ($F = 8,4$), систолическим давлением в легочной артерии ($F = 8,0$), сочетанием мужского пола с аневризмой левого желудочка ($F = 7,7$), мочевиной крови ($F = 5,3$), фатальными событиями у мужчин ($F = 5,0$) и хронической анемией при онкологических заболеваниях ($F = 4,8$).

Известно, что синдром высокой вязкости крови, определяемый по увеличению гематокрита, встречается у 49 % пациентов с ОИМ уже в первые часы заболевания. Причем у таких больных в 75 % случаев отмечается неэффективность проводимого тромболизиса [2]. Кроме этого высокий гематокрит прямо связан с возникновением ОИМ, с подъемом сегмента ST, с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла [4], а также с массивным тромбозом коронарного русла при ОИМ [9]. Таким образом, повышение гематокрита при ОИМ и, как следствие этого, снижение МСНС являются предпосылками для осложненного течения этого заболевания. По данным M. Fornal et al., средняя концентрация гемоглобина в эритроците при артериальной

гипертонии, одном из основных факторов риска ОИМ, тесно связана с толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий и содержанием ИЛ-6. Авторы полагают, что поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии ассоциировано с нарушениями эритропоэза [7]. Известно, что МСНС снижается при различных онкологических заболеваниях и может использоваться в качестве предиктора успешности лечения онкологических пациентов [3, 8]. Обнаруженные в нашем исследовании наиболее значимые ($p < 0,001$) обратные ассоциации показателя МСНС с фатальными событиями, хронической анемией и онкологическими заболеваниями отражают не только хорошо известные нарушения эритропоэза при анемиях и онкологической патологии, но и связь гипохромии с неблагоприятным краткосрочным прогнозом при ОИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ОИМ мужчин величина МСНС существенно выше, чем у женщин. Обнаружены связи между насыщенностью эритроцитов гемоглобином и клинико-лабораторными характеристиками ОИМ.

ВЫВОДЫ

1. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците при остром инфаркте миокарда прямо ассоциирована с мужским полом, возрастом и обратно связана с фатальными событиями, размером левого предсердия, систолическим давлением в легочной артерии, наличием аневризмы левого желудочка, содержанием гемоглобина, гематокритом, скоростью оседания эритроцитов, содержанием мочевины, хронической анемией, онкологическими заболеваниями.

2. По результатам ковариационного анализа обнаружено, что при остром инфаркте миокарда наиболее значимо ($p < 0,001$) связаны с МСНС содержание гемоглобина, гематокрит, фатальные события на фоне хронической анемии, мужской пол в сочетании с онкологическим заболеванием, мужской пол, онкологические заболевания, все фатальные события и хроническая анемия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., 2007. 789 с.
2. Соколова И.Н. Изменения реологических свойств крови при применении тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
3. Akinbami A, Popoola A, Adediran A. et al. Full blood count pattern of pre-chemotherapy breast cancer patients in Lagos, Nigeria // *Caspian J. Intern. Med.* 2013.4. (1). 574–579.
4. Cecchi E., Liotta A.A., Gori A.M. et al. Comparison of hemorheological variables in ST-elevation myocardial infarction versus those in non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* 2008. 102. (2). 125–128.
5. Cheng T.O. High hematocrit value is a risk factor for myocardial infarction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999. 117. (1). 199–200.
6. Correia L.C. Souza A.C., Sabino M. et al. Hemoglobin level adds prognostic value to the global registry of acute coronary events score in non-ST elevation acute coronary syndromes // *Cardiology.* 2012. 121. (4). 213–219.
7. Fornal M., Wizner B., Cwynar M. et al. Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. [Epub ahead of print]. doi 10.3233/CH-131745.
8. Harrop R., Trasare P., de Belin J. et al. Analysis of pre-treatment markers predictive of treatment benefit for the therapeutic cancer vaccine MVA-5T4 (TroVax) // *Cancer Immunol. Immunother.* 2012. 61. (12). 2283–2294.
9. Inoue F., Hashimoto T., Tabuse H., Saito Y. Hematocrit as an indicator for coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* 2003. 42. (6). 241–247.
10. Simbaqueba C., Shrestha K., Patarroyo M. et al. Prognostic implications of relative hypochromia in ambulatory patients with chronic systolic heart failure // *Conquest. Heart Fail.* 2013. 19. (4). 180–185.
11. Toss F., Nordström A., Nordström P. Association between hematocrit in late adolescence and subsequent myocardial infarction in Swedish men // *Int. J. Cardiol.* 2013. 168. (4). 3588–3593.

ASSOCIATIONS OF THE AVERAGE CORPUSCULAR HEMOGLOBIN CONCENTRATION IN RED CELLS WITH CLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**Irina Aleksandrovna URVANTSEVA¹, Konstantin Yurevich NIKOLAEV^{2,3},
Lyudmila Viktorovna SALAMATINA¹, Elena Vladimirovna MILOVANOVA¹,
Aleksej Aleksandrovich SEITOV¹, Alevtina Andreevna NIKOLAEVA²**

¹ *Regional Cardilogic Health Centre «Diagnostic and Cardio-vascular Surgery Center»
628400, Lenin avn., 69/1, Surgut, KMAO-Yugra*

² *Institute of Internal and Prevention Medicine of SB RAM
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

³ *Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

The aim was to examine the association between the mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC) and clinical gender characteristics in acute myocardial infarction. Material and Methods: MCHC has been determined in 250 patients with acute myocardial infarction (AMI) with ST-segment elevation, mean age of 53.3 ± 8.9 years. The general blood test with MCHC determination was conducted with the hematology analyzer Sysmex xt-4000i. Results and Discussion: It was detected during the analysis of covariance that the most significant ($p < 0.001$) associations of MCHC were with hemoglobin ($F = 4339$), hematocrit ($F = 3505$), fatal events in combination with chronic anemia ($F = 81.4$), male gender in combination with cancer ($F = 51.5$), male gender ($F = 40.4$), cancer ($F = 40.0$), fatal events ($F = 36.2$) and chronic anemia ($F = 18.9$).

Key words: myocardial infarction, mean corpuscular hemoglobin concentration, gender and clinical characteristics, fatal events.

Urvantseva I.A. – candidate of medical sciences, head physician, e-mail: post@okd.ru

Nikolaev K. Yu. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency treatment, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Salamatina L.V. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: post@okd.ru

Milovanova E.V. – candidate of medical sciences, doctor-cardiologist, e-mail: post@okd.ru

Seitov A.A. – doctor-cardiologist, e-mail: post@okd.ru

Nikolaeva A.A. – doctor of medical sciences, professor, chief researcher, e-mail: nikolaev@sibmail.ru

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПРОТЕАСОМ В ТКАНЯХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Евгений Лхамациренович ЧОЙНЗОНОВ^{1,2}, Людмила Викторовна СПИРИНА¹,
Ирина Викторовна КОНДАКОВА¹, Светлана Юрьевна ЧИЖЕВСКАЯ¹,
Дмитрий Александрович ШИШКИН¹, Денис Евгеньевич КУЛЬБАКИН¹

¹ НИИ онкологии СО РАМН
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Цель: изучить тотальную химотрипсинподобную активность протеасом и активность пулов протеасом в тканях плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от особенностей клинического течения заболевания с целью выявления показателей, значимых для прогноза выживаемости больных. Материал: 66 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом (T₂₋₃N₀₋₂). Методы. Активность протеасом исследовалась флуориметрическим методом. Разделение на пулы протеасом осуществляли методом высаливания. Проведен однофакторный анализ общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости с помощью теста Гехана-Вилкоксона и логрангового теста в зависимости от химотрипсинподобной активности протеасом. Результаты. Установлено, что высокая общая активность протеасом и высокая активность пула 26S-протеасом в опухолевой ткани являются признаком хорошего прогноза 2-летней общей выживаемости больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

Ключевые слова: плоскоклеточные карциномы головы и шеи, прогноз заболевания, протеасомы.

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПКГШ) характеризуется бессимптомным течением, поздним обращением больных в специализированные учреждения, ранним возникновением метастазов и рецидивов, высокой смертностью уже на первом году после постановки диагноза [7, 11]. В значительной мере неудачи в лечении опухолей этой локализации связаны с неудовлетворительной оценкой прогноза течения заболевания и его исхода, основанного на использовании стандартных критериев, включающих клинические и морфологические характеристики опухолевого процесса.

Основной причиной летальности при ПКГШ являются местные рецидивы и метастазы в лим-

фатические узлы шеи. Распространенность опухолевого процесса – важный критерий прогноза и определения тактики лечения, однако далеко не всегда выявляется ее корреляция с эффективностью терапии и исходом заболевания [6]. Кроме того, известно, что около 25 % пациентов имеют скрытые метастазы в лимфатические узлы, которые не проявляются клинически, поэтому на ранних стадиях опухолевого процесса клинкоморфологические критерии часто малоинформативны. Для решения подобных практических задач возникает потребность в дополнительных молекулярных маркерах, которые могли бы отражать фактическое состояние опухолевой прогрессии и определять объективный прогноз развития

Чойнзонов Е.Л. – д.м.н., проф., академик РАН, директор, e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Спирина Л.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

Кондакова И.В. – д.м.н., проф., зав. лабораторией биохимии опухолей, e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Чижевская С.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Шишкин Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, e-mail: nii@ibmail.com

Кульбакин Д.Е. – младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

заболевания [2, 3]. В этой связи перспективным является изучение протеиназ, поскольку предполагается, что они играют важную роль в опухолевом росте [4, 5].

Эффективную регуляцию количества и функций многих белков в клетках осуществляют протеасомы, которые гидролизуют до 80 % внутриклеточных протеинов [8, 12]. Выделяют пулы 26S- и 20S-протеасом. Полный протеолиз происходит в 26S-протеасоме, в состав которой входят 20S-протеасома и один или два регуляторных субкомплекса 19S (PA700), которые распознают убиквитинированные белки, подлежащие протеолизу, разворачивают их и переносят внутрь 26S-протеасомы [8, 13, 17]. Имунные формы 26S-протеасом играют важную роль в продукции иммуногенных пептидов для их презентации главным комплексом гистосовместимости I класса [14]. Если же в роли регуляторной частицы выступает другой белковый комплекс, например, PA28, то такая ассоциация представляет собой активированную 20S-протеасому, которая деградирует малые, аномальные и короткоживущие белки [13, 17]. Ранее нами показано, что общая химотрипсинподобная активность протеасом и активность 26S и 20S пулов протеасом в тканях ПКГШ выше, чем в окружающей неизмененной ткани [9, 10]. Поражение регионарных лимфоузлов сопровождалось ростом активности протеасом. Возможно, химотрипсинподобная активность протеасом и активность пулов протеасом могут быть связаны с исходом заболевания у больных ПКГШ.

Целью работы явилось изучение активности протеасом в опухолевых тканях больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи для выявления показателей, значимых для прогноза общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 66 пациентов, средний возраст которых составил $57,1 \pm 1,7$ года, с морфологически верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака области головы и шеи $T_{2-3}N_{0-2}M_0$. В группу вошли 25 больных раком гортани и гортаноглотки, 23 пациента с опухолями ротовой полости и 18 человек с раком языка, которые ввиду одинакового гистологического строения опухоли составили общую группу больных ПКГШ. Мужчины были представлены в 83 % случаев (55 человек), женщины – в 27 % (11 человек). Стадию заболевания $T_2N_0M_0$ имели 22 пациента, $T_3N_{0-2}M_0$ – 44. У 54,5 % больных (36 человек) была стадия $T_{2-3}N_0M_0$, у 30 % (20 человек) – $T_{2-3}N_1M_0$, у 15,5% (10 человек) –

$T_{2-3}N_2M_0$. Высокодифференцированный рак верифицирован у 15, умеренно дифференцированный – у 42, низкодифференцированный – у 9 больных.

Все пациенты получали комбинированное лечение, включающее 2 курса неoadъювантной химиотерапии с интервалом 3–4 недели по схеме паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 6 мг/(мл × мин) и лучевую терапию. Больные раком гортани и гортаноглотки получали лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалами в 4 ч, с оценкой эффекта на суммарную очаговую дозу (СОД) 40 Гр по изоэффекту. Больным раком ротовой полости и раком языка проводили лучевую терапию на область первичного очага и зоны возможного регионарного метастазирования в стандартном режиме (5 раз в неделю, разовая очаговая доза 2,0 Гр) до СОД 40,0 Гр. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжали лучевую терапию до СОД 65 Гр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия или стабилизация, выполнялось хирургическое вмешательство. При наличии регионарных метастазов выполняли фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки. В дальнейшем с целью обнаружения признаков прогрессирования заболевания больные проходили обследование в течение первого года через 3 месяца и далее через каждые 6 месяцев.

Период динамического наблюдения за больными составил от 3 до 47 месяцев, средний срок – $16,6 \pm 1,5$ мес. У 10 пациентов в период от 8 до 26 месяцев после лечения выявлены рецидивы. Метастазы в регионарные лимфоузлы диагностированы у 3 больных в срок от 4 до 7 месяцев после лечения. Летальные исходы имели место у 18,2 % пациентов (12 человек).

Материал исследования составили операционные образцы опухолевой и неизменной ткани, находящейся на расстоянии не менее 2 см от границы опухоли, которые после забора замораживались и хранились при -80 °С.

Получение осветленных гомогенатов. Замороженную ткань (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-НСl буфера (рН 7,5), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ NaCl. Гомогенат центрифугировали 60 минут при 10000 g и 4 °С.

Фракционирование протеасом. Все процедуры проводили при 4 °С. Белки осветленных гомогенатов фракционировали с помощью сульфата аммония в два этапа. Фракцию, обогащенную 26S-протеасомами, получали добавлением

сульфата аммония до 40 % насыщения, фракцию 20S-протеасом – добавлением сульфата аммония до 70 % насыщения [1].

Определение активности протеасом. Химотрипсинподобную активность общего, 26S- и 20S-пулов протеасом определяли в осветленных гомогенатах опухолевых и неизмененных тканей, а также во фракциях протеасом, по гидролизу флуорогенного олигопептида N-сукцинил-Лей-Лей-Вал-Тир-7-амидо-4-метилкумарин (Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-MCA, Sigma, США), утилизирующегося химотрипсинподобными центрами протеасом [14], на флуориметре «Hitachi-850» (Япония) при длине волны возбуждения 380 нм и эмиссии 440 нм. Реакционная смесь для определения активности 20S протеасом содержала 20 мМ трис-HCl (pH 7,5), 1 мМ дитиотреитол, 30 мкМ Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-MCA. Для определения активности 26S-протеасом в реакционную смесь дополнительно вводили 5 мМ хлорида магния и 1 мМ АТФ. Реакцию проводили при 37 °С в течение 20 мин и останавливали 1%-м додецилсульфатом натрия. Для оценки активности примесных протеаз в образцах применяли специфический ингибитор протеасом – MG132 (Sigma, США). За единицу активности протеасом принимали количество фермента, при котором гидролизуется 1 нмоль Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-MCA в течение 1 мин. Удельную активность протеасом выражали в единицах активности на 1 мг белка. Содержание белка определяли по методу Лоури.

Статистическая обработка. Прогностическую значимость признаков в отношении общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости оценивали с использованием программы Survival Analysis Statistica 6.0. Кривые кумулятивной выживаемости строили по методу Каплан–Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценивали с помощью критерия Гехана–Вилкоксона и логрангового критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прогнозирование течения опухолевого процесса является важной задачей в практической онкологии. Склонность к раннему метастазированию данного вида рака во многом определяет его неблагоприятный прогноз. Нами проведен анализ прогностической значимости определения активности протеасом и активности пулов протеасом в тканях ПКГШ с помощью теста Гехана–Вилкоксона и логрангового критерия для оценки безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. В качестве порогового значения для разделения больных на подгруппы служили средние значения показателей. Показатели выживаемости оценивали с помощью построения кривых выживаемости по методу Каплана–Майера.

Для выявления информативных прогностических критериев проанализированы общая химотрипсинподобная активность протеасом и активность пулов протеасом. Как следует из табл. 1, наибольшую информативную ценность для общей выживаемости больных имели общая активность протеасом и активность 26S-пула протеасом. Следует отметить, что состав исследуемых групп больных в зависимости от порогового уровня показателей сопоставим по стадиям онкологического процесса. Имеющие различия в группах статистически не значимы, что позволило провести анализ выживаемости больных с учетом выбранного уровня показателей в ткани опухоли (табл. 2).

На основании проведенного анализа выявлена зависимость общей выживаемости от общей активности протеасом и активности 26S-пула протеасом. Так, общая выживаемость больных значительно выше у больных с общей активностью протеасом более 59,9×1000 Ед/мг белка и активностью 26S-пула протеасом более 20×1000 Ед/мг белка (рис. 1, 2). Зависимости безрецидивной и

Таблица 1

Однофакторный анализ прогностических параметров у больных ПКГШ

Активность протеасом, ×1000 Ед/мг белка		Выживаемость, <i>p</i>		
		безрецидивная	безметастатическая	общая
Общая активность	Менее 59,9	0,85	0,26	0,03
	Более 59,9			
Активность пула 26S	Менее 20,0	0,58	0,42	0,02
	Более 20,0			
Активность пула 20S	Менее 45,0	0,74	0,71	0,5
	Более 45,0			

Примечание. *p* – значимость различий; выделенным шрифтом обозначены значимые связи при *p* < 0,05.

Таблица 2

Распределение больных ПКГШ по стадиям онкологического процесса в зависимости от активности протеасом, кальпаинов, субъединичного состава протеасом

Активность протеасом, ×1000 ед/мг белка		T ₂ , n (%)	T ₃ , n (%)	T ₂₋₃ N ₀ , n (%)	T ₂₋₃ N ₁₋₂ , n (%)
Общая активность	Менее 59,9	16 (47 %)	18 (53 %)	21 (61 %)	13 (39 %)
	Более 59,9	4 (13 %)	26 (87 %)	18 (60 %)	12 (40 %)
Активность пула 26S	Менее 20,0	11 (32 %)	23(68 %)	22 (65 %)	12 (34 %)
	Более 20,0	9 (30 %)	21 (70 %)	17 (57 %)	13 (43 %)
Активность пула 20S	Менее 45,0	13 (42 %)	18 (58 %)	18 (58 %)	13 (42 %)
	Более 45,0	7 (21 %)	26 (79 %)	21 (63 %)	12 (37 %)

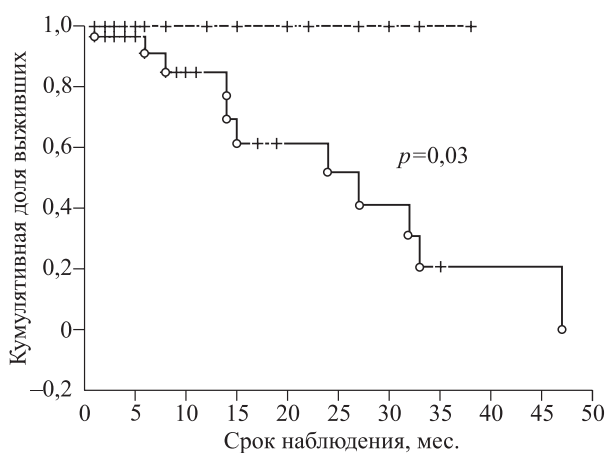


Рис. 1. Общая выживаемость больных ПКГШ при пороговом уровне общей активности протеасом менее 59,9 × 1000 ед/мг белка (сплошная линия) и более 59,9 × 1000 ед/мг белка (штриховая линия). Здесь и на рис. 2 кружками обозначены завершённые случаи, крестиками – цензурированные

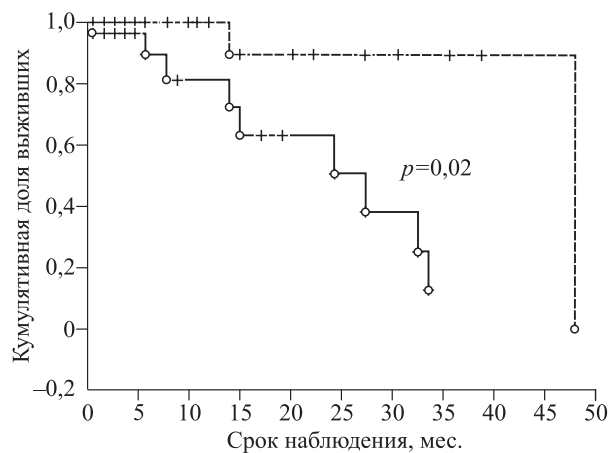


Рис. 2. Общая выживаемость больных ПКГШ при пороговом уровне активности 26S-протеасом менее 20,0 × 1000 ед/мг белка (сплошная линия) и более 20,0 × 1000 Ед/мг белка (штриховая линия)

безметастатической выживаемости от активности протеасом выявлено не было.

Таким образом, высокая общая активность и активность 26S-пула протеасом в опухолевой ткани связаны с повышением общей 2-летней выживаемости, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве новых молекулярных критериев прогноза течения ПКГШ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важность внутриклеточного специфического протеолиза в развитии злокачественных опухолей показана при новообразованиях различных локализаций [8, 9]. В ранее проведенных нами исследованиях выявлено участие протеасом на всех этапах опухолевого роста ПКГШ [12]. Отмечалось повышение активности 20S-протеасом с увеличением размеров опухоли и при наличии

лимфогенных метастазов. Следует отметить, что поражение регионарных лимфоузлов и рост опухоли были связаны с возрастанием активности 20S-протеасом, что может отражать тяжесть патологических изменений. Вероятно, накопление дефектных и аномальных белков и полипептидов в онкогенезе при активации неспецифического или частичного протеолиза в 20S-протеасомах служит толчком к прогрессированию заболевания.

Полученные в представленной работе данные показывают, что более агрессивный характер течения заболевания отмечается у больных ПКГШ с низкой общей активностью протеасом и активностью 26S-пула протеасом в ткани опухоли. Высокая общая активность протеасом при увеличении выживаемости больных, вероятно, связана с ростом активности специфического протеолиза при участии 26S-протеасом, контролирующих

основные процессы жизнедеятельности клетки, что позволяет, в свою очередь, сдерживать рост опухоли за счет увеличения деградации важных для опухолевого роста белков. Известно, что убиквитинзависимая протеасомная система принимает участие в разрушении многих регуляторных белков, в том числе молекул путей передачи сигналов от ростовых факторов и, частично, самих рецепторов ростовых факторов, а также белков-регуляторов клеточного цикла, таких как p27 и циклин E [15, 16]. Также многие белки, опосредующие программируемую клеточную гибель, являются субстратами для протеасом: опухолевый супрессор p53, ингибитор NF- κ B I κ B, белки семейства Bcl-2, белки, контролирующие активность каспаз (IAPs), и другие [18].

Вероятно, специфический внутриклеточный протеолиз играет важную роль в патогенезе ПКГШ, что определяет большую значимость показателей протеасомной системы для выживаемости больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате представленного исследования выявлены особенности активности протеасом в связи с течением заболевания, что определяет важный вклад внутриклеточного специфического протеолиза в развитие ПКГШ. Установлено, что высокая активность общего пула протеасом и 26S-пула протеасом являются признаком хорошего прогноза 2-летней общей выживаемости больных ПКГШ. Данный факт служит предпосылкой внедрения этих показателей в практическую онкологию в качестве дополнительных прогностических показателей течения заболевания, что позволит оптимизировать тактику ведения больных и сроки динамического наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамова Е.Б., Астахова Т.М., Ерохов П.А. и др.* Множественность форм протеасомы и некоторые подходы к их разделению // Изв. РАН. Сер. биол. 2004. (2). 150–156.
2. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.* Постгеномные технологии в прогнозе метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Рос. биотерапевт. журн. 2011. (3). 31–36.
3. *Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.* Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Вопр. онкологии. 2012. 58. (1). 26–32.
4. *Клишио Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.* Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сиб. онкол. журн. 2003. (2). 62–70.

5. *Кондакова И.В., Клишио Е.В., Савенкова О.В. и др.* Матриксные металлопротеиназы 2 и 9 и их тканевые ингибиторы как факторы метастазирования злокачественных новообразований головы и шеи // Биомед. химия. 2008. 54. (5). 555–560.

6. *Любаев В.Л., Айдарбекова А.А.* Эффективность хирургических вмешательств при лечении регионарных метастазов у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Сиб. онкол. журн. 2006. (2). 11–15.

7. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 479 с.

8. *Спирина Л.В., Кондакова И.В.* Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопр. онкологии. 2008. 54. (6). 690–694.

9. *Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др.* Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сиб. онкол. журн. 2009. (5). 49–52.

10. *Спирина Л.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. и др.* Активность и субъединичный состав в плоскоклеточных карциномах головы и шеи // Бюл. эксперим. биол. мед. 2010. 149. 89–92.

11. *Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д. и др.* Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск: НТЛ, 2003. 296 с.

12. *Чойнзонов Е.Л., Спирина Л.В., Кондакова И.В. и др.* Роль внутриклеточных протеиназ в регуляции экспрессии транскрипционных факторов NF-1, NF- κ B и фактора роста сосудов при лимфогенном метастазировании плоскоклеточных карцином головы и шеи // Бюл. СО РАМН. 2012. (6). 15–21.

13. *Шарова Н.П., Астахова Т.М., Карпова Я.Д. и др.* Множественные формы протеасом как объекты для разработки новых противоопухолевых лекарств // Онкохирургия. 2011. 3. (2). 37–42.

14. *Ben-Shahar S., Komlosch A., Nadav E. et al.* 26S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate // J. Biol. Chem. 1999. 274. 21963–21972.

15. *Glasgow E., Mishra L.* Transforming growth factor-beta signaling and ubiquitinators in cancer // Endocr. Relat. Cancer. 2008. 15. 59–72.

16. *Kudo Y., Takata T., Ogawa I. et al.* p27Kip1 Accumulation by inhibition of proteasome function induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma cells // Clin. Cancer Res. 2000. 6. 916–923.

17. *Mani A., Gelmann E.P.* The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer // J. Clin. Oncol. 2005. 23. (21). 4776–4789.

18. *Tu Y., Chen C., Pan J. et al.* The ubiquitin proteasome pathway (UPP) in the regulation of cell cycle control and DNA damage repair and its implication in tumorigenesis // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2012. 5. (8). 726–738.

PROGNOSTIC VALUE OF PROTEASOME ACTIVITY DETERMINATION IN SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF HEAD AND NECK

Evgeny Lkhamatsyrenovich CHOYNZONOV^{1,2}, Lyudmila Viktorovna SPIRINA¹,
Irina Viktorovna KONDAKOVA¹, Svetlana Yurevna CHIZHEVSKAYA¹,
Dmitri Aleksandrovich SHISHKIN¹, Denis Evgenevich KULBAKIN¹

¹ Institute for Oncology of SB RAMS
634050, Tomsk, Kooperativny str., 5

² Siberian State Medical University of Minzdrav of Rissia
634050, Tomsk, Moskovski trakt, 2

The aim of the study was to investigate the prognostic value of chymotrypsine-like proteasome activity in head and neck carcinomas. Material: 66 patients with head and neck cancer (T₂₋₃N₀₋₂). Methods: Proteasome and calpain activity was determined using specific fluorogenic substrate. Salt fractionation with ammonium sulfate was performed for proteasome pool division. The univariate analysis of overall, recurrence-free and metastasis-free survival according to the Gehan-Wilcoxon and log-rank tests has been conducted. Results. The connection between the total proteasome activity rate, 26S proteasome activity and overall survival was revealed. It has been determined that the high total proteasome activity and 26S proteasome activity were the factors of 2-years good prognosis for the patients with epidermoid carcinoma of head and neck.

Key words: squamous cell carcinoma of head and neck, prognosis, proteasome activity.

Choyznzonov E.L. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, director,
e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Spirina L.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of tumor biology,
e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

Kondakova I.V. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of tumor biochemistry,
e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Chizhevskaya S.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher of head and neck cancer department,
e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Shishkin D.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of head and neck cancer department,
e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Kulbakin D.Yu. – junior researcher of head and neck cancer department, e-mail: nii@oncology.tomsk.ru

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ^{1,2}, **Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН**^{1,2,3},
Ольга Юрьевна АНИКЕЕВА^{1,3}, **Евгений Сергеевич ПОЛОВНИКОВ**^{1,3},
Александр Сергеевич КУДРЯВЦЕВ², **Инеcса Викторовна БЕРКАСОВА**^{1,2},
Георгиев Николаевич ЧАГИН²

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630117, г. Новосибирск, Красный пр., 52

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

³ ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

С целью оценки встречаемости гистологических типов опухолей в отделах средостения у жителей Новосибирской области, возможностей различных видов оперативных вмешательств при данной патологии и безопасного анестезиолого-реанимационного сопровождения проанализированы данные операций 141 пациента с опухолью средостения. Опухоли переднего средостения были у 130 человек, заднего средостения – у 10, переднего и заднего средостения – у 1. Интраоперационно осложнения возникли у 2 пациентов (кровотечение при ранении сосудов средостения), в послеоперационном периоде – у 16. Умерло 4 человека. В большинстве случаев удаленные опухоли представляли собой тимомы (опухоли вилочковой железы).

Ключевые слова: опухоли средостения, тимома, миастения, торакоскопия при опухолях средостения, лечение опухолей средостения, анестезия при операциях на средостении.

Опухоли средостения являются сложными в диагностике и лечении, поскольку часто имеют длительный бессимптомный период роста и клинические проявления в виде компрессии органов средостения возникают при больших размерах опухоли [2–4, 8, 11]. Так называемый медиастиальный компрессионный синдром представляет серьезную проблему для ведения периоперационного периода, поскольку сопряжен прежде всего с угрожающей трахеобронхиальной обструкцией, существенно увеличивая анестезиолого-операционный риск [11].

Различают несколько типов опухолей средостения в зависимости от типов ткани, из которой они могут развиваться: эпителиальные мезенхимальные, лимфопролиферативные, нейрогенные и герминоклеточные опухоли [2, 4, 5, 8, 11, 14, 17]. С учетом гистогенеза опухолей возможно возникновение более ста их морфологических вариантов. В то же время топография сердца, крупных сосудов, трахеи, пищевода не позволяет произвести точную дооперационную диагностику, верифицировать диагноз и определить лечебную тактику. Точных сведений о частоте встречаемо-

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

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

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

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

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

Беркасова И.В. – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, e-mail: ness-24@inbox.ru

Чагин Г.Н. – врач-хирург отделения торакальной хирургии

сти различных новообразований средостения в настоящее время нет. Согласно данным ряда авторов [8, 12], она составляет 2 случая на 1 миллион населения, или 0,5–7 % от всех опухолей. Наибольший удельный вес из общего количества опухолей данной локализации имеют тимомы и загрудинный зоб [9, 12, 13, 16].

Из классических исследований хорошо известно, что клиническая диагностика новообразований средостения крайне затруднительна [2, 5, 6, 18], а частота отдельных симптомов, описываемая различными авторами, варьирует от 20 до 80 % [2, 4, 18]. Не в полной мере оправдались надежды, возлагавшиеся на компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), безусловно, расширившие диагностические возможности [9, 12, 15], однако не позволяющие выбрать метод лечения каждого конкретного больного [14]. Именно поэтому большинство исследователей считает возможным установление заключительного диагноза только после морфологической верификации [3, 14, 18]. Доступ и объем оперативного вмешательства не всегда может быть определен по данным проведенных исследований и меняется при выполнении ревизии средостения и оценке размеров опухоли и ее связи с окружающими структурами [7, 8].

В связи с вышеизложенным анестезиолог также стоит перед решением сложной проблемы жизнеобеспечения пациента, в частности, выбора препаратов для анестезии с учетом наличия у ряда пациентов миастенического синдрома, точки сосудистого доступа и поддержания адекватной вентиляции легких при медиастинальном компрессионном синдроме. Данное обстоятельство усложняется тем, что у большинства пациентов расстройства дыхания носят скрытый характер и проявляют себя только во время анестезии, причем возможно развитие асфиксии, не поддающейся устранению обычными методами интенсивной терапии [1, 10].

Цель исследования – оценка встречаемости различных гистологических типов опухолей в различных отделах средостения у жителей Новосибирской области, возможностей различных видов оперативных вмешательств при данной патологии и безопасного анестезиолого-реанимационного сопровождения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета в отделении торакальной хирургии Государственной Новосибирской областной клинической

больницы и отделении радиохирургии и онкологии Новосибирского НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина в период с 1995 по 2013 г. на лечении находился 141 пациент с новообразованиями средостения (49 мужчин и 92 женщины) в возрасте от 13 до 78 лет (в среднем 47,3 года). Все пациенты были жителями Новосибирской области.

В основном больные (125 человек) поступали в лечебные учреждения с установленным диагнозом для оперативного лечения, 16 пациентов госпитализированы в стационар для дообследования и определения тактики лечения.

У 37 пациентов с опухолями средостения (26,24 %) были жалобы на слабость, кашель, подъемы температуры тела, боли в грудной клетке, одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке, отечность верхней половины туловища, верхних конечностей, лица. Эти жалобы заставили пациентов обратиться за медицинской помощью самостоятельно. У большинства пациентов (104 случая) опухоль средостения выявлялась случайно при прохождении очередного медицинского осмотра при выполнении рентгено- или флюорографического исследования органов грудной клетки.

Признаки миастенического синдрома, проявляющиеся различной степенью мышечной слабости и требующие приема пациентами антихолинэстеразных препаратов (калимин, прозерин) или глюкокортикостероидных гормонов, были у 63 пациентов (44,68 %).

При выполнении оперативного вмешательства проводили общую ингаляционную анестезию на основе севорана в стандартной концентрации 1 МАК – 50 с введением наркотических анальгетиков (фентанил). Миоплегию осуществляли с помощью миорелаксанта рокурония бромид (Эсмерон®, Schering-Plough, США), для устранения остаточной нейромышечной блокады использовали антагонист рокурония бромид сугаммадекс (Брайдан®, Schering-Plough). Проприетарность дыхательных путей и одноплегочную вентиляцию при торакоскопических оперативных вмешательствах обеспечивали интубацией трахеи двухпросветной эндотрахеальной трубкой.

При рентгенографии органов грудной клетки у 104 пациентов (73,8 %) выявлены признаки объемного образования средостения: изменение формы средостения, сглаживание дуг по контурам, образующим сердце и крупные сосуды, появление дополнительных теней. С целью более точной оценки локализации, размеров образования, сдавления или прорастания соседних органов 125 пациентам выполняли МРТ или КТ исследование органов грудной клетки. При наличии синдрома

Таблица 1

Локализация опухоли в средостении

Локализация	Число пациентов	
	<i>n</i>	%
Переднее средостение	130	92,2
Заднее средостение	10	7,1
Переднее и заднее средостение	1	0,7
Всего	141	100,0

верхней полый вены, явлений дыхательной недостаточности, подозрении на сдавление и прорастание трахеи и главных бронхов в обязательном порядке проводили фибротрехеобронхоскопию (67 пациентов). Распределение пациентов в зависимости от локализации патологического процесса в средостении представлено в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Крайне тяжелое состояние потребовало предоперационной подготовки в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии у шести (4,2 %) пациентов. Оперативные вмешательства выполнялись всем пациентам и были направлены на полное или частичное удаление опухоли либо биопсию новообразования с целью его гистологической верификации для проведения последующего лечения. Сведения о способе доступа у пациентов с опухолями средостения представлены в табл. 2. Выбор доступа зависел от локализации опухоли и степени распространенности опухолевого процесса, результатов КТ или МРТ исследования средостения.

При локализации опухоли только в переднем средостении предпочтение отдавалось частичной или полной продольной стернотомией (до 2006 г.), при локализации в переднем средостении с «вы-

стоянием» в одну из плевральных полостей – торакотомии со стороны наибольшего выступа опухоли. Такой доступ, по нашему мнению, предпочтительней использовать при возможном врастании или прорастании легочной ткани и сосудов корня легкого с целью определения возможной резектабельности. Кроме того, при необходимости его легко трансформировать в доступ с поперечной стернотомией или clamshell-доступ.

Анестезиологическое сопровождение данных оперативных вмешательств осуществляли с учетом признаков медиастинального компрессионного синдрома. При наличии признаков синдрома верхней полый вены для обеспечения сосудистого доступа устанавливали центральный венозный катетер в бедренную вену. Признаки компрессии или смещения трахеобронхиального дерева у 29 пациентов по результатам МРТ органов грудной клетки, фибробронхоскопии или клинических признаках вентиляционных нарушений (ортопноэ, сухой кашель, усиливающийся в положении на спине, одышка) являлись показанием для интубации трахеи армированной эндотрахеальной трубкой под местной анестезией при помощи фибробронхоскопа в условиях седации с последующим обеспечением общей ингаляционной анестезии на основе севорана или тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких. Интубационная трубка должна быть заведена за зону сдавления опухолевым образованием, а при необходимости – в свободный от поражения главный бронх с обеспечением однолегочной искусственной вентиляции легких.

Начиная с 2006 г. в клинике начала широко применяться торакоскопия, что существенно уменьшило количество стернотомий как более травматичного доступа. При небольших новообразованиях средостения (до 10 см), отсутствии срощений с сосудами средостения и корня, легкого для удаления, мы применяли торакоскопические вмешательства. В случае невозможности удаления опухоли и необходимости получения материала из опухоли средостения также использовали данный вид операции. Сведения об объеме оперативного вмешательства представлены в табл. 3. Полностью удалить опухоль удалось у 56 пациентов при стернотомии, у 16 – при торакотомии, у 35 – при торакоскопии, у одного – при чрездвуплевральном доступе, у одного – при цервикотомии и у трех – при VATS-вмешательстве. Частичное удаление опухоли из стернотомного доступа осуществлено у трех пациентов и у пяти – при использовании торакотомного доступа.

Следует отметить, что не во всех случаях КТ позволила получить полноценную картину распространения опухолевого процесса, поскольку

Таблица 2

Оперативный доступ при опухолях средостения

Вид операции	Число пациентов	
	<i>n</i>	%
Полная продольная стернотомия	51	36,2
Частичная продольная стернотомия	17	12,1
Торакотомия	18	12,8
Торакотомия с частичной стернотомией	1	0,7
Clamshell-доступ	1	0,7
VATS-вмешательства	3	2,1
Торакоскопия	49	34,8
Цервикотомия	1	0,7
Итого	141	100

Таблица 3

Объем оперативного вмешательства при опухолях средостения

Вид операции	Число пациентов	
	<i>n</i>	%
Полное удаление опухоли	114	74,0
Частичное удаление опухоли	8	5,2
Биопсия опухоли	19	12,3
Резекция перикарда	4	2,6
Пульмонэктомия	3	1,9
Резекция легкого	2	1,3
Стентирование пищевода	1	0,6
Протезирование сосудов средостения	2	1,3
Иссечение грудной стенки	1	0,6
Итого	154	100

Примечание. Части пациентов выполнялось несколько вмешательств.

исследование выполнялось без контрастирования сосудов. В частности, в 15 наблюдениях (10,6 %) объем вмешательства был изменен до диагностического (2 случая) или, наоборот, расширен (13 человек), в последнем случае – вследствие прорастания или врастания опухоли в сосуды корня легкого, перикард, легочную ткань или грудную стенку.

При применении торакоскопии в трех случаях была произведена конверсия, причинами которой служили ранение верхней полой вены при выделении опухоли, врастание ее в грудную стенку или ткань легкого. Во всех случаях выполнена торакотомия слева. Еще в одном наблюдении в процессе удаления опухоли переднего средостения из торакотомного доступа произошло повреждение подключичной артерии из-за прорастания ее опухолью. Как и в случае с повреждением верхней полой вены, выполнено протезирование поврежденного сосуда синтетическим протезом. В обоих наблюдениях врастание опухоли в стенку сосуда не было подтверждено данными компьютерного исследования органов грудной клетки.

Пульмонэктомия выполнена трем пациентам (2,1 %) наряду с удалением опухоли. Необходимость в пульмонэктомии при вмешательстве возникла при прорастании сосудов корня легкого опухолью (один пациент), врастании в ткань легкого и компрессии легочной ткани (2 случая). В одном наблюдении вмешательство было закончено торакостомией из-за выраженной диффузной кровоточивости грудной стенки и неуверенности в стойком гемостазе. Стентирование пищевода нитиноловым полностью покрытым стентом с антирефлюксным кла-

паном выполнено пациентке с гигантской опухолью заднего средостения, распространяющейся от верхней апертуры грудной клетки до диафрагмы, занимающей больше трети правого гемиторакса, и компрессией пищевода в его средней и нижней трети с дисфагией.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 16 пациентов (11,3 %): у четырех человек (2,8 %) произошло нагноение послеоперационной раны, у пяти (3,5 %) – миастенический криз, у трех (2,1 %) – пневмония, у двух (1,4 %) – внутриплевральное кровотечение, у двух (1,4 %) – остеомиелит грудины, передний медиастинит. Лечение миастенического криза осуществлялось в условиях реанимации. Во всех случаях удалось добиться стабилизации состояния. Внутриплевральное кровотечение возникло через 12 и 24 ч после выполненного оперативного вмешательства, его источником являлись сосуды грудной стенки. Проведена реторакотомия, кровотечение остановлено. При наличии медиастинита всем пациентам выполнялось снятие швов, ревизия и дренирование переднего средостения.

Летальный исход был у четырех пациентов (2,8 %), его причиной послужили прогрессирование полиорганной недостаточности на фоне пневмонии (3 случая) и прогрессирование основного заболевания (лимфома с остеомиелитом грудины и передним медиастинитом, один случай).

Морфология опухолей переднего средостения представлена в табл. 4. В переднем средостении, на долю которого пришлось наибольшая часть неоплазий, присутствовали самые разнообразные по гистологическому строению опухоли. В основном это были тимомы и лимфомы, в еди-

Таблица 4

Морфология удаленных опухолей переднего средостения

Вид опухоли	Число пациентов	
	<i>n</i>	%
Лимфогранулематоз	4	3,1
Тератома	4	3,1
Тимома	89	67,9
Тимолипома	1	0,8
Гиперплазия вилочковой железы	10	7,6
Киста вилочковой железы	1	0,8
Болезнь Кастельмана	1	0,8
Саркоидоз	2	1,5
Эктопия щитовидной железы в средостение	1	0,8
Лимфома	18	13,7
Итого	131	100,0

ничных случаях – тератома, лимфогранулематоз, саркоидоз, киста вилочковой железы, тимолипома, болезнь Кастанельмана. У одного пациента с опухолью в переднем и заднем средостении по данным гистологического исследования получена лимфома. При патоморфологическом исследовании удаленных опухолей заднего средостения почти вся патология представлена опухолями периферической нервной системы (невриномы), лишь в одном наблюдении обнаружена лимфома.

ВЫВОДЫ

Данные по встречаемости опухолей средостения на территории Новосибирской области и их гистологической структуре согласуются с данными литературы.

Появление специфического симптомокомплекса при опухолях средостения указывает на прогрессирование заболевания и может служить признаком нерезектабельности опухоли.

Обязательным в предоперационном обследовании данной категории пациентов должно быть КТ или МРТ исследование органов грудной клетки с контрастированием.

Тактика лечения пациента и выбор оперативного доступа должны строиться на основании данных проведенного дообследования и являются индивидуальными.

Анестезиолого-реанимационное сопровождение необходимо проводить с учетом особенностей заболевания: наличия миастенического или медиастинального компрессионного синдромов. Для обеспечения проходимости дыхательных путей и вентиляции в течение операции при угрозе возникновения компрессионного синдрома считаем необходимым выполнять интубацию трахеи при помощи фибробронхоскопа под местной анестезией с седацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко В.В., Красноярский А.Г. Новые подходы к предоперационной подготовке и борьбе с послеоперационными осложнениями у больных с компрессионным синдромом, обусловленным новообразованиями средостения // *Международ. мед. журн.* 2009. (4). 58–61.

2. Вишневецкий А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения. М., 1977. 399 с.

3. Гришин Н.А., Бутенко Ф.В., Вашикмадзе Л.А., Лукин В.В. Малоинвазивная хирургия в лечении злокачественных новообразований. Современные тенденции // *Эндоскопическая хирургия.* 2005. (1). 37–38.

4. Дедков И.П., Захарычев В.Д. Первичные новообразования средостения. Киев, 1982. 175 с.

5. Неймарк И.И. Опухоли и кисты средостения. Барнаул, 1981. 196 с.

6. Пищик В.Г., Яблонский П.К. Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения // *Вестн. СПб. ун-та.* 2008. (2). 101–108.

7. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Место видеоторакоскопии в современной торакальной клинике // *Вестн. хирургии.* 2003. (1). 110–114.

8. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Опухоли и кисты средостения // *Респираторная медицина: Руководство. Т. 2 / Ред. А.Г. Чучалин. М., 2007. 484–495.*

9. Altay C., Erdoğan N., Karasu S. et al. CT and MRI findings of developmental abnormalities and ectopia varieties of the thyroid gland // *Diagn. Interv. Radiol.* 2012. 18. (4). 335–343.

10. Duwe B.V., Sterman D.H., Musani A.I. Tumors of the mediastinum // *Chest.* 2005. 128. 2893–2909.

11. Davidescu M., Motaş N., Bluoss C. et al. Neurogenic tumors of the posterior mediastinum // *Chirurgia (Bucur).* 2011. 106. (2). 199–203.

12. Ettinger D.S., Riely G.J., Akerley W. et al. Thymomas and thymic carcinomas: Clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013. 11. (5). 562–576.

13. Gonzalez M., Ris H.B., Krueger T., Jayet P.Y. Management of anterior mediastinal masses in adults // *Rev. Mal. Respir.* 2012. 29. (2). 138–148.

14. Hoerbelt R., Keunecke L., Grimm H. et al. The value of a noninvasive diagnostic approach to mediastinal masses // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. 75. (4). 1086–1090.

15. Lisowska A., Knapp M., Sobkowicz B. et al. Pathological mass in media mediastinum – diagnostic difficulties // *Kardiol. Pol.* 2011. 69. (7). 725–727.

16. Michels G., Drebber U., Pfister R. Thymoma – an important differential diagnosis of mediastinal tumours // *Acta Clin. Belg.* 2012. 67. (4). 304–305.

17. Negri G., Bandiera A., Carretta A. et al. Unusual presentation of mediastinal neurogenic tumours // *Case Rep. Surg.* 2013. 2013. ID 414260.

18. Singh G., Rumende C.M., Amin Z. Thymoma: Diagnosis and treatment // *Acta Med. Indones.* 2011. 43. (1). 74–78.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF MEDIASTINUM TUMORS

**Yurii Vladimirovich CHIKINEV^{1,3}, Evgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN^{1,2,3},
Olga Yur'evna ANIKEEVA^{1,2}, Evgeniy Sergeevich POLOVNIKOV^{1,2},
Aleksandr Sergeevich KUDRYAVTSEV³, Inessa Viktorovna BERKASOVA^{1,3},
Georgii Nikolaevich CHAGIN³**

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

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

³ *Research Institute of Circulation Pathology n.a. Acad. EN Meshalkin, Oncology Center and radiosurgery
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15*

The aim of the study: assessment of occurrence of different histological types of tumors in different parts of the mediastinum in residents of Novosibirsk region, the capabilities of different types of surgical interventions at this pathology and safe anesthetic and intensive care support. Materials and Methods: the data on surgeries of 141 patients with the mediastinum tumor were analyzed. Tumors of the anterior mediastinum were revealed in 130 patients, the posterior mediastinum – in 10, the anterior and posterior mediastinum – in 1. Results: Intraoperative complications occurred in 2 patients (bleeding when injured vessels of the mediastinum). Postoperative complications occurred in 16 patients. 4 patients died. In most cases, excised tumor was a tumor of the thymus gland (thymoma).

Key words: tumors of mediastinum, thymoma, myasthenia, thoracoscopy at tumors of mediastinum, treatment of tumors of mediastinum, anesthesia during operations on mediastinum.

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

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

Anikeeva O.Yu. – candidate of medical sciences, the head of department of radiotherapy, assistant of department of oncology, e-mail: o_anikeeva@nricp.ru

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

Kudryavtsev A.S. – thoracic surgeon, oncologist of department of radiotherapy, e-mail: kydas@mail.ru

Berkasova I.V. – candidate of medical sciences, assistant of department of anesthesiology and critical care, anesthesiologist-resuscitator of department of anesthesiology and critical care, e-mail: ness-24@inbox.ru

Chagin G.N. – thoracic surgeon of department of thoracic surgery

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНЕМИИ, ОСЛОЖНЯЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬ

Елена Владимировна УДУТ¹, Лариса Степановна СОТНИКОВА²,
Яна Вадимовна БУРМИНА¹, Лариса Аркадьевна МИРОШНИЧЕНКО¹,
Елена Владиславовна СИМАНИНА¹, Глеб Николаевич ЗЮЗЬКОВ¹,
Вадим Вадимович ЖДАНОВ¹, Александр Васильевич ЧАЙКОВСКИЙ¹,
Лариса Александровна СТАВРОВА¹

¹ ФГБУ НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга СО РАМН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

² ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Цель исследования. Изучить динамику показателей периферического звена эритрона женщин с анемией, осложняющей беременность, и без нее на фоне монотерапии препаратом железа и комбинированной терапии препаратом железа совместно с релиз-активными антителами к эритропоэтину. Материал и методы. Проведено исследование и сравнительная оценка показателей периферического звена эритрона у 195 беременных с умеренной и тяжелой степенью анемии и без нее на фоне монотерапии препаратом железа феррум лек и его комбинации с препаратом поэтам в течение 8-недельного курса лечения. Результаты и обсуждение. Показано, что комплексная терапия анемии беременных, включающая прием поэтама, эффективнее, чем традиционный способ лечения, и способствует более раннему восстановлению уровня гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците. Активация костно-мозгового эритропоэза, выраженная в большей степени при сочетанном воздействии, проявляется возрастанием числа ретикулоцитов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения релиз-активных разведенных антител к эритропоэтину дополнительно к приему препаратов железа при противоанемической терапии беременных.

Ключевые слова: анемия, релиз-активность, эритропоэтин, феррум лек, периферическое звено эритрона, эритроциты, гемоглобин.

Анемия является одним из наиболее частых осложнений беременности [4]. Возникающие при данном синдроме изменения способствуют развитию акушерских осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода и новорож-

денного [6]. Основными причинами развития анемии беременных являются как недостаточное удовлетворение повышенной потребности организма матери и плода в веществах, необходимых для кроветворения, так и нарушение синтеза эри-

Удут Е.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии, e-mail: evu8@mail.ru

Сотникова Л.С. – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, e-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Бурмина Я.В. – аспирант лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии, e-mail: burminay@gmail.com

Мирошниченко Л.А. – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии, e-mail: laarmi@rambler.ru

Симанина Е.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии, e-mail: laarmi@rambler.ru

Зюзьков Г.Н. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии, e-mail: zgn@pharm.tsu.ru

Жданов В.В. – д.м.н., проф., зав. лабораторией патологической физиологии и экспериментальной терапии, e-mail: zvv@pharm.tsu.ru

Чайковский А.В. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологической физиологии, e-mail: thav_pharm@mail.ru

Ставрова Л.А. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии, e-mail: galao@sibmail.com

тропоэтина, поэтому лечение данной нозологии требует длительной терапии с использованием не только препаратов железа, но и стимуляторов гемопоза [2]. Побочные эффекты рекомбинантного эритропоэтина значительно ограничивают возможность его применения в акушерской практике [9]. В то же время существует ряд биологических препаратов на основе сверхмалых доз антител, обладающих релиз-активностью. В частности, показано, что релиз-активный модификатор эндогенной молекулы рекомбинантного эритропоэтина человека за счет стимуляции образования эритроидных клеток в костном мозге повышает содержание эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови как в условиях равновесного кроветворения, так и при угнетении эритропоэза [8, 10, 11]. Исходя из вышеизложенного весьма актуальным представляется перспектива использования данного препарата в лечении анемии беременных. Цель исследования – оценить эффективность применения релиз-активных разведений антител к эритропоэтину в комплексном лечении анемии, осложняющей беременность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучали показатели периферического звена эритрона у 195 женщин с анемией, осложняющей беременность, в срок гестации от 20 до 34 недель [7]. Диагноз анемии умеренной степени тяжести устанавливался на основании регистрации уровня гемоглобина ниже 110 г/л и эритроцитов ниже $3,9 \times 10^{12}/л$, тяжелой степени – при содержании гемоглобина менее 70 г/л и эритроцитов менее $2,6 \times 10^{12}/л$ [4, 7]. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга СО РАМН и выполнялось с письменного согласия пациенток. В зависимости от тяжести анемии и проводимого лечения были выделены 4 клинические группы: первая группа – 60 женщин с анемией умеренной степени тяжести, получавшие монотерапию препаратом железа феррум лек («Lek», Любляна, Словения) по 1 жевательной таблетке 2 раза в день на протяжении 8 недель; вторая группа – 60 женщин с анемией умеренной степени тяжести, получавшие препарат железа совместно с препаратом поэтам (НПФ «Матери Медика Холдинг», Москва) по 1 таблетке 3 раза в день; третья и четвертая группы – по 30 женщин с тяжелой степенью анемии, получавшие терапию по аналогичным схемам. В группу контроля вошли 15 женщин с физиологическим течением беременности в срок гестации от 20 до 34 недель. На гематологическом автоматическом анализаторе «Abacus» (Diatron, Австрия) до лечения, через 1, 2, 3, 4, 6 и 8 недель

после начала терапии определяли количество эритроцитов, ретикулоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, ширину распределения эритроцитов по объему, среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю корпускулярную концентрацию гемоглобина в эритроците [3]. Обработку результатов проводили методом вариационной статистики, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с использованием t -критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни [1] и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов закономерно выявил у женщин, включенных в исследование, существенные изменения параметров функционирования периферического звена эритрона, характеризующие клинико-гематологический синдром – анемию. При сравнении изучаемых показателей у женщин с физиологическим и осложненным анемией течением беременности установлено, что до начала лечения уровень гемоглобина, число эритроцитов и величина гематокрита в группах с умеренной и тяжелой степенью анемии были в среднем на 40,51 и 68,7 г/л, 0,9 и $1,9 \times 10^{12}/л$, 9,02 и 18,65 % ниже фона соответственно (рис. 1, а, б; 2, а). Средний объем эритроцита, среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците также достигали статистически значимой разницы с контрольными показателями, снижаясь на 15,65 и 22,72 мкм³, 6,01 и 11,71 пг, 21,3 и 64,73 г/дл соответственно (см. рис. 2). Гетерогенность эритроцитов по объему в группах женщин с умеренной и тяжелой степенью анемии до лечения была в среднем на 3,20 и 11,21 % выше, чем в контрольной группе. Таким образом, в обеих группах изменения со стороны эритрона носили характер микроцитарной гипохромной анемии с явлениями анизоцитоза [3, 5]. Уровень ретикулоцитов у женщин с тяжелой степенью анемии превышал контрольное значение, достигая 10,65 ‰ (при 8,20 ‰ в контроле) (см. рис. 1, в), что свидетельствует о регенеративном характере анемии.

Основным критерием эффективности проводимого лечения мы считали показатели динамики гемоглобина и эритроцитов. Сравнительный анализ показал, что у беременных с умеренной степенью анемии уже после недели приема препаратов число зрелых эритроидных клеток статистически значимо превысило таковое до лечения. При этом

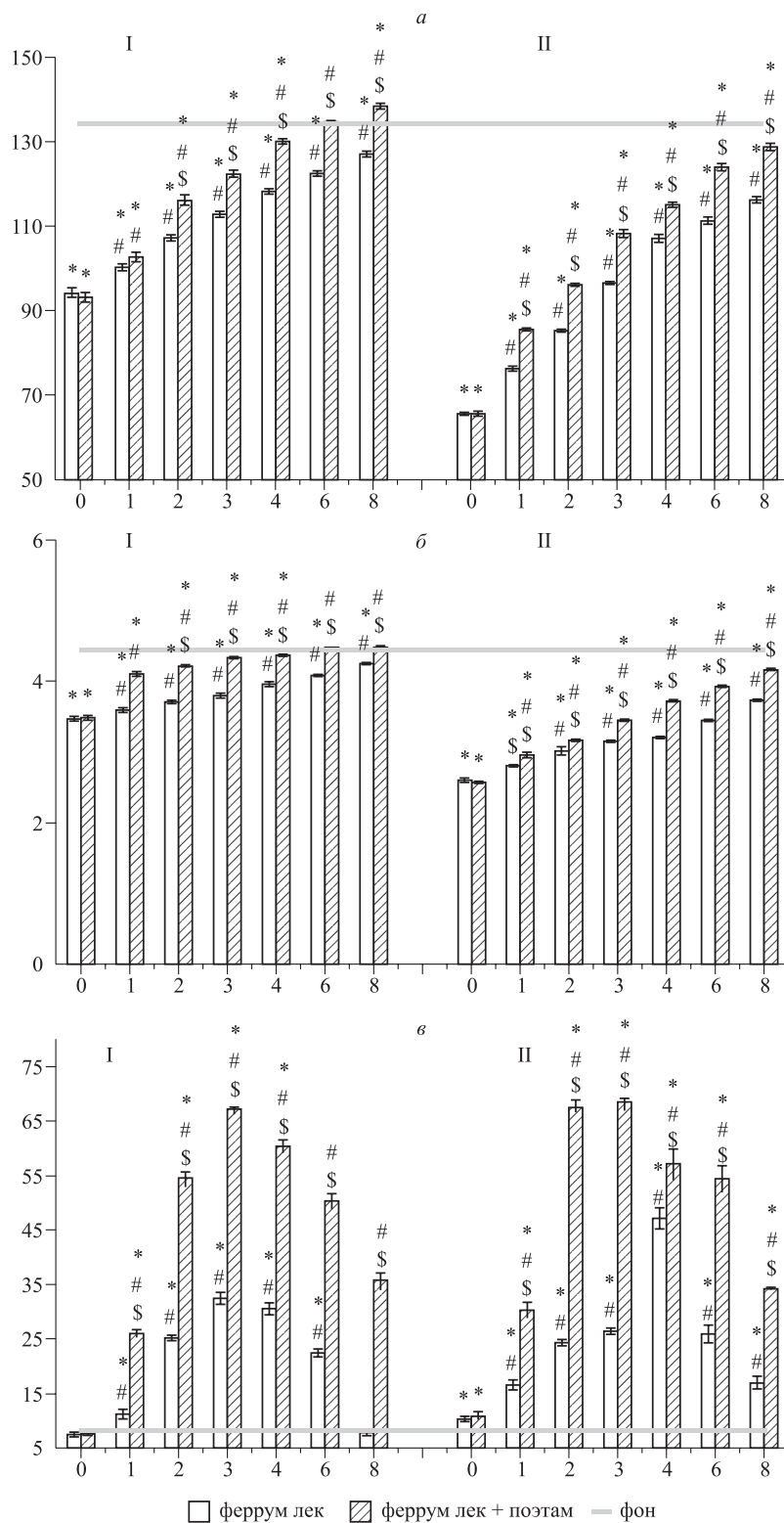


Рис. 1. Уровень гемоглобина (А, г/л), содержание эритроцитов (Б, $\times 10^{12}/л$) и ретикулоцитов (В, %) в периферической крови женщин с анемией, осложняющей беременность, умеренной (I) и тяжелой (II) степени до лечения (0) и через 1, 2, 3, 4, 6 и 8 недель монотерапии препаратом феррум лек (белые столбики) либо терапии препаратом феррум лек совместно с поэтамом (заштрихованные столбики). Здесь и на рис. 2 сплошной линией обозначен фоновый уровень исследуемого параметра, по оси абсцисс – сроки исследования (недели), по оси ординат – величины изучаемых параметров; * – статистически значимые различия по сравнению с фоном, # – по сравнению с данными до лечения, \$ – между терапевтическими группами ($p \leq 0,05$)

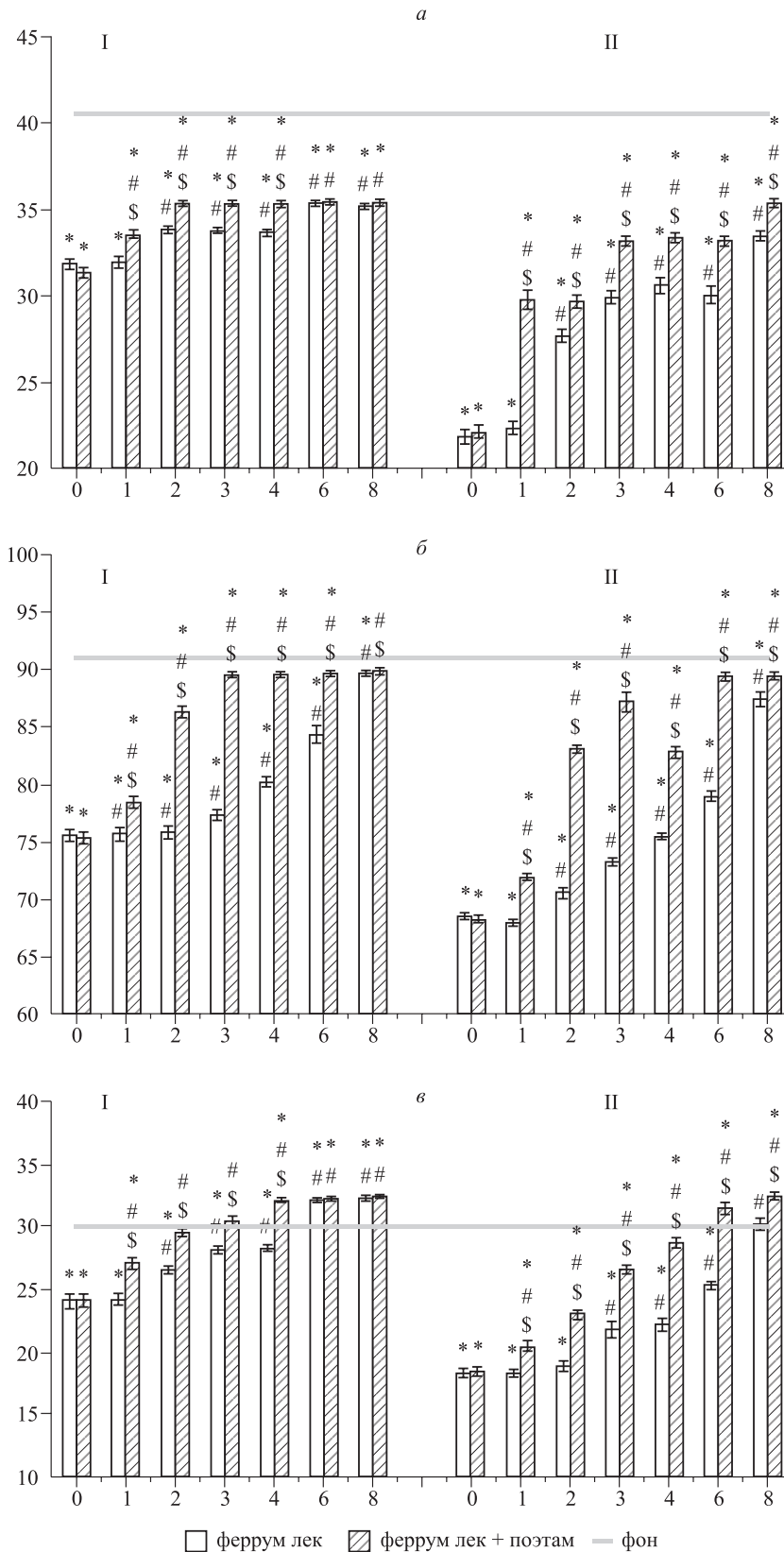


Рис. 2. Уровень гематокрита (А, %), средний объем эритроцитов (Б, фл) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (В, пг) в периферической крови женщин с анемией, осложняющей беременность, умеренной (I) и тяжелой (II) степени до лечения (0) и через 1, 2, 3, 4, 6 и 8 недель монотерапии препаратом феррум лек (белые столбики) либо терапии препаратом феррум лек совместно с поэтам (заштрихованные столбики)

в группе женщин, принимавших релиз-активный препарат дополнительно к препарату железа, в соответствующие сроки наблюдения прирост количества эритроцитов превосходил величины, регистрируемые в группе, получавшей монотерапию, и после 6 недели достиг уровня контрольных значений (см. рис. 1, б, I). Уровень гемоглобина изменялся аналогично, а после окончания терапии (8 неделя) в группе с релиз-активным препаратом даже превысил контроль, оставаясь при этом в пределах нормальных величин, в то время как в группе женщин, получавших только феррум лек, величины описываемых показателей были достоверно ниже контроля во время всего периода наблюдения (см. рис. 1, а, I).

У женщин с тяжелой степенью анемии содержание эритроцитов и гемоглобина оставалось ниже контроля на всем протяжении периода наблюдения, однако уже с первой недели лечения было статистически значимо выше в группе женщин, принимавших сочетанную терапию (см. рис. 1, а, б, II).

Помимо содержания эритроцитов и гемоглобина нас интересовали и другие взаимосвязанные эритроцитарные параметры: гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците. Известно, что величина гематокрита при неосложненной беременности может снижаться вследствие увеличения объема циркулирующей крови, преимущественно за счет прироста объема плазмы, опережающего увеличение массы эритроцитов [5]. Уменьшение количества зрелых эритроидных клеток у женщин с анемией закономерно приводит к более выраженному падению гематокрита, а лечение, направленное на восстановление клеточности эритроидного ростка, должно нормализовать данный показатель, однако это справедливо только для тех случаев, когда размер эритроцитов в норме. В случае микроцитарной анемии величина гематокрита будет снижена даже при нормальном количестве эритроцитов. При сравнительной оценке вышеперечисленных показателей у женщин с умеренной степенью анемии было выявлено, что у дополнительно принимавших поэтам средний объем эритроцитов уже после первой недели терапии статистически значимо превысил таковой до лечения ($78,40 \pm 0,49$ мкм³ при исходном $75,37 \pm 0,54$ мкм³) и к 8 неделе приема препаратов достиг уровня контрольных значений ($89,87 \pm 0,31$ мкм³ при фоновом значении $91,12 \pm 0,80$ мкм³), тогда как в группе женщин, получавших монотерапию, увеличение объема эритроцитов началось лишь на 3 неделе исследования (см. рис. 2, б, I). Величина гематокрита у

дополнительно принимавших поэтам превысила исходную также после первой недели лечения, а в группе монотерапии – после второй недели приема препаратов ($33,57 \pm 0,19$ и $33,83 \pm 0,19$ л/л соответственно при исходном $31,85 \pm 0,28$ л/л) (см. рис. 2, а, I).

В группах женщин с тяжелой степенью анемии средний объем эритроцитов достоверно превысил таковой до лечения на первой неделе совместного приема феррум лек и поэтам и лишь на 2 неделе монотерапии препаратом железа, оставаясь ниже контроля на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2, б, II). Межгрупповые различия заключались в статистически значимо большем объеме эритроцитов в группе комбинированной терапии. Однако несмотря на то что средний объем эритроцитов в группах сочетанной и монотерапии приближался к нормальному на 2, 4 неделе при умеренной и на 2, 8 неделе лечения при тяжелой степени анемии соответственно, а после 4 недели терапии у дополнительно принимавших поэтам происходила и нормализация числа эритроцитов, величина гематокрита, независимо от степени тяжести анемии и способа ее лечения, оставалась достоверно ниже контрольной на протяжении всего периода наблюдения. Данный факт может свидетельствовать о том, что снижение гематокрита при анемии беременных обусловлено механизмами, не связанными с изменением клеточности эритроидного ростка.

Динамика среднего содержания гемоглобина и его средней концентрации в эритроците отражают нарушения усвоения железа эритробластами и повреждение синтеза гема. Величина первого показателя в группах женщин, дополнительно принимавших релиз-активный препарат, уже после первой недели лечения достоверно превысила исходную ($27,12 \pm 0,42$ и $20,43 \pm 0,40$ пг при $24,10 \pm 0,52$ и $18,47 \pm 0,32$ пг до лечения соответственно), тогда как на фоне монотерапии оно оставалось на первоначальном уровне до 3 недели. Кроме того, при приеме поэтам с феррум лек и на фоне монотерапии при умеренной степени анемии она достигала контрольной ($30,11 \pm 0,47$ пг) на 2 и 7 неделе лечения, а при тяжелой степени анемии – на 7 и 8 неделе соответственно (см. рис. 2, в). Следует отметить, что при схожей динамике к восстановлению до 21 дня исследования средняя концентрация гемоглобина в эритроците на фоне монотерапии препаратом железа была выше, чем при включении в схему лечения релиз-активной формы антител. После 4 недели лечения данный параметр в группе сочетанной терапии возрос, сохраняя превосходство над группой монотерапии до конца исследования

при умеренной степени анемии и не отличаясь от нее при анемии тяжелой степени.

В свою очередь увеличение количества эритроцитов является закономерной реакцией костно-мозгового кроветворения в ответ на стимулирующее воздействие. Действительно, при анализе гематологических показателей следует отметить, что на фоне проводимой терапии у беременных в группах с умеренной степенью анемии и в группе с тяжелой степенью анемии при приеме препарата железа совместно с релиз-активным препаратом уже после первой недели лечения наблюдался интенсивный выход в кровь молодых форм эритроцитов с максимальным приростом на 21 день. При этом в группе женщин с умеренной степенью анемии, получавших монотерапию, число ретикулоцитов к окончанию исследования снизилось до исходного уровня, в то время как в группе с дополнительным включением в терапию позтама, хоть и наблюдалась аналогичная тенденция к снижению, уровень ретикулоцитов после 8 недели лечения оставался в 4,80 раза выше исходного (см. рис. 1, в, I). В группе женщин с тяжелой степенью анемии при лечении только препаратом феррум лек максимальный подъем ретикулоцитов наблюдался на 4 неделе терапии, постепенно снижаясь к 8 неделе лечения (см. рис. 1, в, II).

При сравнении эффективности комбинированной терапии установлено, что прирост числа ретикулоцитов в группе женщин с умеренной степенью анемии на все сроки исследования был выше, чем в группе с анемией тяжелой степени (максимально на 290 % после 4 недели лечения). Этот феномен соответствует изменению количества эритроцитов: к 8 неделе лечения в группе женщин с тяжелой степенью анемии их число увеличилось на 30 %, тогда как в группе женщин с умеренной степенью – на 63 % по сравнению с данным показателем до лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что включение в схему лечения анемии беременных релиз-активных форм антител к эндогенному эритропоэтину дополнительно к препарату железа позволяет повысить эффективность терапии. Сочетанная фармакологическая коррекция нарушений, характеризующих анемию, осложняющую беременность, в более ранние сроки по сравнению с монотерапией препаратом железа нормализует уровень эритроцитов, гемоглобина,

средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроците. Лечение сопровождается возрастанием в периферической крови числа ретикулоцитов, что свидетельствует об активации эритроидного ростка гемопоэза, в большей степени при комплексном воздействии. Эффект от комбинированной терапии значительно выражен при лечении анемии умеренной степени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
2. Демихов В.Г., Демихова Е.В., Климовская Е.В. и др. Роль провоспалительных цитокинов и эстрогенов в мультифакторном патогенезе анемий беременных // Цитокины и воспаление. 2011. (3). 7–9.
3. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2 т. Т. I. / Ред. В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
4. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодefицитные состояния у беременных и родильниц // Акушерство и гинекология. 2012. (1). 137–142.
5. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Ред. В.И. Кулаков, В.Н. Прилепская, В.Е. Радзинский. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 1029 с.
6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодefицитные состояния в акушерстве и гинекологии. Грани проблемы. Современное лечение // Рус. мед. журн. 2011. 19. (1). 24–34.
7. Международная классификация болезней МКБ-10. Т. 1. Ч. 2 / Ред. А.Г. Трушевская. М.: Медицина, 2010. 741 с.
8. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // Успехи физиол. наук. 2013. 44. (3). 54–76.
9. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. 282. (5). 577–580.
10. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Udud E.V. et al. Specific activities of Poetam preparation (superlow-doses of antibodies to erythropoietin) and recombinant erythropoietin // Bull. Exp. Biol. Med. 2006. 142. (3). 320–323.
11. Epshtein O.I., Dygai A.M., Zhdanov V.V. et al. A comparative study of stimulation of erythropoiesis during renal anemia with the preparation of antibodies against erythropoietin in ultralow doses and Recormon // Bull. Exp. Biol. Med. 2007. 143. (6). 699–702.

EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY OF ANEMIA COMPLICATING PREGNANCY

Yelena Vladimirovna UDUT¹, Larisa Stepanovna SOTNIKOVA²,
Yana Vadimovna BURMINA¹, Larisa Arkad'yevna MIROSHNICHENKO¹,
Yelena Vladislavovna SIMANINA¹, Gleb Nikolaevich ZYUZ'KOV¹,
Vadim Vadimovich ZHDANOV¹, Aleksandr Vasil'yevich CHAYKOVSKIY¹,
Larisa Aleksandrovna STAVROVA¹

¹ Institute of Pharmacology n.a. E.D. Gol'dberg of SB RAMS
Tomsk, 634028, Tomsk, Lenin av., 3

² Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
Tomsk, 634050, Moscow highway, 2

Study objective. To study the dynamics of the peripheral unit of erythron data of women with anemia complicating pregnancy, and without it under iron preparation monotherapy and combined therapy with iron in conjunction with release-active antibodies to erythropoietin. Materials and methods. The investigation and comparative assessment of peripheral unit of erythron indicators in 195 pregnant women with the moderate and severe degree of anemia and without it under monotherapy with Ferrum Lek alone and in combination with the Poetam preparation during the 8-week course of treatment have been carried out. Results and discussion. It was shown that the complex therapy of anemia of pregnancy with Poetam is more effective than the traditional method of treatment and promotes the earlier increase of red blood cells, hemoglobin, mean corpuscular volume and mean content of hemoglobin level. Activation of bone marrow erythropoiesis more expressed under combined action manifested in the increase of the number of peripheral blood reticulocytes. The data obtained shows the usefulness of prescription of release-active dilutions of antibodies to erythropoietin additionally to iron therapy of anemia of pregnant women.

Key words: anemia, release activity, eritropoietin, Ferrum Lek, peripheral link erythron, erythrocytes, hemoglobin.

Udut Ye.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of pathological physiology and experimental therapy, e-mail: evu8@mail.ru

Sotnikova L.S. – doctor of medical sciences, professor of the chair for obstetrics and gynecology of faculty training and postgraduate training, e-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Burmina Ya.V. – postgraduate student of laboratory of pathological physiology and experimental therapy, e-mail: burminay@gmail.com

Miroshnichenko L.A. – doctor of medical sciences, senior researcher of laboratory of pathological physiology and experimental therapy, e-mail: laarmi@rambler.ru

Simanina Ye.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of pathological physiology and experimental therapy, e-mail: laarmi@rambler.ru

Zyuz'kov G.N. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of Pathological physiology and experimental therapy, e-mail: zgn@pharm.tsu.ru

Zhdanov V.V. – doctor of medical sciences, professor; head of the laboratory of pathological physiology and experimental therapy, e-mail: zvv@pharm.tsu.ru

Chaykovskiy A.V. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of pathological physiology and experimental therapy, e-mail: thav_pharm@mail.ru

Stavrova L.A. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of pathological physiology and experimental therapy, e-mail: galao@sibmail.com

ВИТРЕКТОМИЯ НА ВОЗДУХЕ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛЬНОЙ ТРАКЦИОННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ ПРИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Александр Владимирович ТЕРЕЩЕНКО, Юрий Александрович БЕЛЫЙ,
Юлия Анатольевна ЮДИНА

*Калужский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России,
248007, г. Калуга, ул. им. Святослава Федорова, 5*

Цель исследования – разработка методики витректомии в среде «воздух» при прогрессировании ретинопатии недоношенных после лазерного лечения с развитием локальной тракционной отслойки сетчатки. Материал и методы. 30 пациентам (42 глаза) в возрасте 7–11 недель жизни, у которых через 2–3 недели после лазерного лечения по поводу III стадии ретинопатии недоношенных и задней агрессивной ретинопатии недоношенных наблюдали прогрессирование заболевания, выполнена ранняя витректомия в среде воздуха. Результаты и обсуждение. Преимуществом витректомии в среде «воздух» является улучшение визуализации и стабилизация поверхности сетчатки, что способствует достижению наиболее благоприятных анатомических результатов.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, прогрессирование ретинопатии недоношенных после лазерного лечения, локальная тракционная отслойка сетчатки, витректомия в среде «воздух».

Несмотря на высокую эффективность лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС) в лечении ретинопатии недоношенных (РН), достигающую 60–98 %, количество случаев прогрессирования заболевания после ее выполнения может достигать 40 %, что обуславливает необходимость проведения витреальной хирургии для предотвращения неблагоприятных исходов [1, 6].

С точки зрения современных исследователей, витректомию следует проводить при первых признаках прогрессирования РН после ЛКС и, в первую очередь, для предотвращения развития отслойки сетчатки (ОС). В пользу ранней витреальной хирургии свидетельствует и факт быстрого прогрессирования процесса до самых тяжелых стадий заболевания (IVб и V стадий РН), при которых витреальная хирургия, как правило, не приводит к удовлетворительным функциональным результатам [2, 4, 5].

Так, согласно имеющимся публикациям, благоприятные во многих случаях анатомические результаты проведенного хирургического вмешательства на поздних стадиях РН не позволяют достичь соответствующих функциональных результатов лечения в отдаленном послеоперационном периоде. По данным ряда авторов, у 20–25 % детей отсутствует предметное зрение, а при исходных IVб и V стадиях РН количество детей с

отсутствием предметного зрения достигает 80 % и более. Поэтому в последние годы отмечается устойчивая тенденция к проведению ранних витреальных вмешательств при IVа стадии РН и при ее задней агрессивной форме после неэффективной ЛКС [3, 7].

Кроме того, ряд авторов придерживаются мнения о целесообразности выполнения витреальной хирургии либо при наличии признаков прогрессирования заболевания после ЛКС, но без ОС, либо когда развитие отслойки не сопровождается распространением фиброваскулярной ткани до базиса стекловидного тела (СТ) [2, 4]. В таких случаях для достижения максимальных анатомических результатов очень важна хорошая визуализация и стабилизация сетчатки в ходе хирургического вмешательства.

В этом плане представляет интерес техника проведения витректомии в среде «воздух», которая применяется в хирургии ОС, пролиферативной витреоретинопатии, диабетической тракционной ОС, но до сих пор не использовалась в хирургическом лечении РН [8].

Цель исследования – разработка методики витректомии в среде «воздух» при прогрессировании ретинопатии недоношенных после лазерного лечения с развитием локальной тракционной отслойки сетчатки.

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

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

Юдина Ю.А. – научный сотрудник, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал составили 30 пациентов (42 глаза) с РН в возрасте 7–11 недель жизни (постконцептуальный возраст – 37–43 недели), у которых через 2–3 недели после ЛКС по поводу III стадии РН (29 глаз) и задней агрессивной РН (13 глаз) наблюдали признаки дальнейшего прогрессирования заболевания, выразившиеся в усилении сосудистой активности в заднем полюсе глаза (табл. 1), усилении отека сетчатки в области центральной ямки, разрастании фиброваскулярной ткани вдоль вала и в СТ с образованием витреоретинальных тракций, формировании локальной тракционной ОС протяженностью не более 4-часовых меридианов. От всех родителей получено добровольное информированное согласие на выполнение лечебно-диагностических мероприятий.

Всем пациентам выполняли комплексное диагностическое обследование, включавшее, помимо стандартных методов, цифровую ретиноскопию с использованием цифровой ретиальной педиатрической видеосистемы «RetCam-3» («Massie Research Laboratories Inc», США) и цифровую морфометрию в программе «ROP-MORPHOMETRY» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2009613950 от 24.07.2009, Калужский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»).

Всем пациентам была выполнена ранняя лентосберегающая 3-портовая витрэктомия с использованием систем 25g на аппарате «Constellation» (Alcon, США) (частота – от 2500 до 5000 резов в минуту, вакуум – от 50 до 200 мм рт. ст.) по следующей технике. На начальном этапе отсепарировывали конъюнктиву от лимба с 3 до 9 часов. В участках планируемых склеротомий в нижневисочном, верхневисочном и верхненосовом ква-

дрантах проводили диатермокоагуляцию склеры. В 1,5 мм от лимба выполняли клапанные склеральные разрезы при помощи троакаров 25–27 g. В темпоральном сегменте в области проекции угла глазной щели через участок склеротомии подшивали канюлю для подачи жидкости. 3-портовую витрэктомия проводили, последовательно удаляя витреоретинальные тракции: первым этапом удаляли тракции, идущие от вала к хрусталику, вторым – от вала к плоской части цилиарного тела, затем – круговые тракции, идущие вдоль вала, с освобождением вала от фиброваскулярной ткани, заключительный этап – удаление задних кортикальных слоев СТ в макулярной области.

Соблюдая вышеуказанную последовательность, в сбалансированном солевом растворе (среде BSS) удаляли основную массу стекловидного тела в центральной области и в области вала. При этом старались максимально дифференцировать незрелую фиброваскулярную ткань и удалить ее. В ходе операции проводили максимальную подводную диатермокоагуляцию новообразованных сосудов во избежание геморрагических осложнений и для снижения риска пролиферативной активности. Далее проводили обмен «вода – воздух», после чего в среде воздуха удаляли остатки задних кортикальных слоев, идущие вдоль вала и на крайней периферии, тем самым полностью исключая тангенциальные тракции вокруг вала (рис. 1). Затем удаляли остатки жидкости в области диска зрительного нерва. С использованием высокой частоты (5000 резов в минуту) и минимального вакуума (50–100 мм рт. ст.) проводили удаление остатков задних кортикальных слоев СТ в области макулы, постепенно перемещая наконечник витреотома от макулы к валу. При этом, выжидая время, старались максимально удалить жидкость («подсушить» сетчатку). В среде воздуха при необходимости проводили

Таблица 1

Динамика морфометрических показателей при прогрессировании РН после ЛКС с формированием локальной тракционной отслойки сетчатки, $M \pm m$ ($n = 42$)

Морфометрический показатель	Срок после лазерной коагуляции сетчатки	
	одна неделя	две недели
Диаметр артерий, мкм	74,62 ± 2,03	81,01 ± 4,09
Диаметр вен, мкм	135,52 ± 4,87	149,54 ± 5,22
КИ артерий	1,131 ± 0,014	1,004 ± 0,003
Толщина сетчатки в области центральной ямки, мкм	184 ± 7	240 ± 3

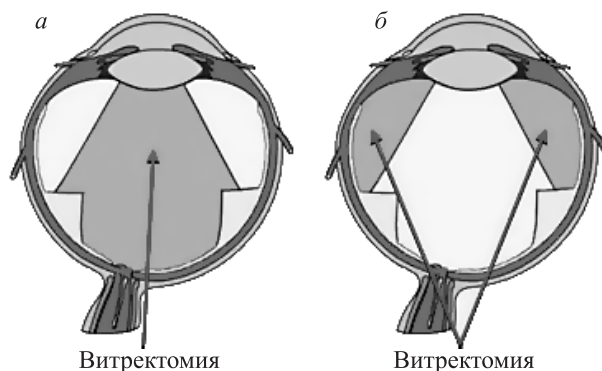


Рис. 1. Схема объема витрэктомии в среде BSS и в среде воздуха

дополнительную лазеркоагуляцию участков васкуляризированной сетчатки, уделяя при этом особое внимание участкам со стороны локальной отслойки сетчатки. Завершали операцию наложением узловых швов 8-00 викрил на участки склеротомий и на конъюнктиву. В полость глаза с использованием иглы 30g транссклерально клапанно вводили 1 мм³ 20 % газа SF₆, достигая легкого гипертонуса.

Сроки наблюдения – до 6 месяцев.

Для характеристики вариационных рядов использовали среднее значение (*M*) и ошибку среднего (*m*). Уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в помощью непараметрического критерия Фридмана принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из интраоперационных осложнений необходимо выделить незначительные кровотечения из новообразованных сосудов в ходе удаления фиброваскулярной ткани (30 глаз, 71,4 %), купированные проведением дополнительной под-

водной диатермокоагуляции, вымыванием и удалением сгустков крови и созданием гипертонуса.

В послеоперационном периоде анатомические результаты ранней витрэктомии оценивались по прилеганию сетчатки. Полное прилегание сетчатки было достигнуто в 40 глазах (95,2 %), частичное – в двух (4,8 %). Регресс заболевания характеризовался отсутствием экстраретинальной пролиферации (рис. 2). Позитивная динамика процесса подтверждалась зафиксированной и статистически значимой нормализацией морфометрических критериев (табл. 2). По всем показателям, кроме коэффициента извитости артерий (КИ), отмечена статистически достоверная положительная динамика. Диаметр артерий и вен наиболее значимо уменьшался к 2-м месяцам после оперативного вмешательства (*p* < 0,05). Толщина сетчатки через неделю после операции снижалась на 36 % по сравнению с дооперационной (*p* < 0,05).

В ходе анализа результатов хирургического лечения определены показания к проведению ранней витрэктомии при появлении признаков прогрессирования РН после лазеркоагуляции

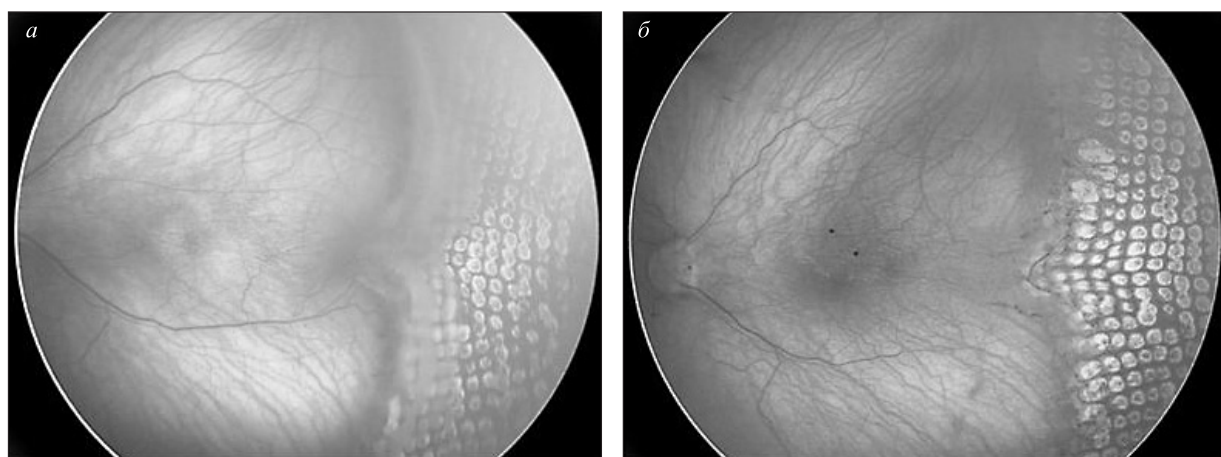


Рис. 2. Глазное дно пациента В., возраст 9 недель (постконцептуальный возраст – 39,0 недель): а – состояние после паттерновой ЛК, локальная тракционная отслойка сетчатки, б – состояние после витрэктомии

Таблица 2

Морфометрические показатели эффективности ранней витрэктомии при локальной тракционной отслойке сетчатки (группа 1), *M* ± *m* (*n* = 42)

Морфометрический показатель	До витрэктомии	Срок после витрэктомии				<i>p</i>
		1 неделя	1 месяц	2 месяца	6 месяцев	
Диаметр артерий, мкм	81,01 ± 4,09	79,92 ± 3,25	68,02 ± 2,02	42,28 ± 0,85	41,76 ± 1,07	0,026
Диаметр вен, мкм	149,54 ± 5,22	145,07 ± 3,20	132,31 ± 3,05	73,12 ± 1,50	70,02 ± 1,35	0,018
КИ артерий	1,004 ± 0,003	1,009 ± 0,003	1,018 ± 0,004	1,019 ± 0,002	1,019 ± 0,002	0,03
Толщина сетчатки в области центральной ямки, мкм	240 ± 3	152 ± 5	140 ± 3	131 ± 6	116 ± 7	<0,005

сетчатки, к которым следует отнести усиление сосудистой активности в заднем полюсе глаза по данным цифровой морфометрии, а также разрастание фиброваскулярной ткани вдоль вала на 6 и более часовых меридианов с образованием витреоретинальных тракций в стекловидное тело.

В соответствии с полученными данными, оптимальным сроком проведения ранней ленсберегающей витрэктомии является 2–3 недели после лазерной коагуляции сетчатки при появлении вышеуказанных признаков прогрессирования процесса, что обеспечивает максимальную эффективность хирургического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными проблемными вопросами проведения витреальной хирургии при прогрессировании РН после лазерного лечения являются сроки и объем хирургического вмешательства [2–6]. Результаты проведенных нами исследований убедительно свидетельствуют об эффективности выполнения в этих случаях ранней ленсберегающей витрэктомии. Данное обстоятельство доказывается тем, что практически во всех глазах было достигнуто полное прилегание сетчатки. Учитывая, что процесс быстро прогрессирует, с нашей точки зрения, нет смысла занимать выжидательную позицию и констатировать переход в терминальные стадии болезни, при которых витреальная хирургия не приводит к удовлетворительным функциональным результатам [1, 7]. Проведение ранней витреальной хирургии позволяет не только устранить тракции со стороны фиброваскулярной ткани на сетчатку, но и затормозить рост новообразованных сосудов. Отсутствие тракции позволяет пигментному эпителию абсорбировать субретинальную жидкость и достичь полного прилегания сетчатки в послеоперационном периоде.

Полученные нами данные убедительно указывают на целесообразность использования в ходе ранней витреальной хирургии системы 25 g. При проведении витрэктомии на ранних сроках прогрессирования РН после лазерной коагуляции мы сохраняли хрусталик, так как это способствует развитию зрительных функций в позднем послеоперационном периоде.

Ранняя витрэктомия на этапе формирования локальной тракционной отслойки сетчатки, когда еще не произошло разрастания и созревания фиброваскулярной ткани, позволяет проводить ее в среде воздуха, что обеспечивает расширение поля зрения и делает интерфейс СТ более четким по сравнению с проведением операции в среде BSS (коэффициент отражения 1,00 для воздуха

и 1,33 для BSS). Два этих аспекта визуализации в значительной степени облегчают достижение полного удаления остатков стекловидного тела, что увеличивает шансы на успех операции. Поверхностное натяжение воздуха (72 мН/м) при работе со СТ в непосредственной близости от поверхности сетчатки позволяет динамически стабилизировать ее и идентифицировать остатки СТ, а в сочетании с использованием витреотома 25 g добиться безопасной и предельно точной витрэктомии.

Известно, что определяющими факторами в благоприятном анатомо-функциональном исходе витреальной хирургии являются конфигурации отслойки сетчатки и распространенность фиброваскулярной ткани при прогрессировании РН [2–6]. Поэтому если фиброваскулярная ткань не фиксируется к цилиарному телу и периферии сетчатки, а тракционная отслойка определяется только в области демаркационного вала, то проведение витрэктомии с удалением тракций и измененного СТ приводит к хорошим функциональным результатам в отдаленном послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущества проведения витрэктомии в среде «воздух» включают улучшение визуализации как периферии сетчатки, так и интерфейса «воздух – стекловидное тело», а также стабилизацию поверхности сетчатки при работе в непосредственной близости к базису стекловидного тела. Это дает возможность использовать предлагаемую методику как дополнительный инструмент в ходе витреоретинальной хирургии при прогрессировании РН после лазерной коагуляции у детей с локальной тракционной отслойкой сетчатки для достижения наиболее благоприятных анатомических результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.В., Трояновский Р.Л. Хирургическое лечение поздних стадий ретинопатии недоношенных – последний шанс видеть. Анализ анатомических результатов // Вестн. офтальмологии. 2012. (4). 12–25.
2. Azuma N., Ito M., Yokoi T. et al. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity // JAMA Ophthalmol. 2013. 131. (10). 1309–1313.
3. Kychenthal A., Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity // Retina. 2008. 28. (3). 65–68.

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

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

6. Prenner J., Capone A., Trese M. Visual outcome after lens-sparing vitrectomy for stages 4A retinopathy of prematurity // Ophthalmology. 2004. 111. 2271–2273.

7. Singh R., Reddy D.M., Barkmeier A.J. et al. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity // Br. J. Ophthalmol. 2012. 96. (11). 1395–1398.

8. Voleti V., Gee C., Devin F., Hubschman J. Vitrectomy under air // Retina. 2012. 32. (9). 1981–1982.

VITRECTOMY IN AIR AT THE SURGICAL TREATMENT OF LOCAL TRACTIONAL RETINAL DETACHMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATUREITY

Aleksandr Vladimirovich TERESHCHENKO, Yuriy Aleksandrovich BELYIY,
Yuliya Anatolevna YUDINA

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

Purpose. To design vitrectomy technique in air for retinopathy of prematurity progressing after the laser treatment with local tractional retinal detachment forming. Material and methods. 30 patients (42 eyes) 7–11 weeks aging, who had the progression of the disease 2–3 weeks after laser treatment for stage III retinopathy of prematurity and aggressive posterior retinopathy of prematurity, underwent early vitrectomy in air. Results and discussion. The advantages of vitrectomy in air are the improved visualization and stabilization of the retina surface that contributes to the most favorable anatomic results.

Key words: retinopathy of prematurity, retinopathy of prematurity progressing after the laser treatment, local tractional retinal detachment, vitrectomy in air.

*Tereshchenko A.V. – candidate of medical sciences, director of the branch, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru
Belyiy Yu.A. – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific work,
e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru
Yudina Yu.A. – researcher, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru*

ФЛУОРЕСЦЕИНОВАЯ ИРИДОАНГИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ

Малгожата Збигневна ФРАНКОВСКА-ГЕРЛАК¹, Виктория Вениаминовна АГАФОНОВА,
Рашида Сардаровна КЕРИМОВА², Владислав Александрович СОЛОМИН¹,
Анна Викторовна ШАЦКИХ¹, Наталья Будаевна ХАЛУДОРОВА¹,
Вероника Станиславовна ЧУБАРЬ¹

¹ Московский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А

² Национальный центр офтальмологии им. З.А. Алиевой
AZ1114, г. Баку, ул. Джавадхана 32/15, 6-й мкр. район

При проведении флуоресцеиновой иридоангиографии (ФИАГ) 20 пациентам с катарактой на фоне различных стадий псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) обнаружены сосудистые нарушения радужки и увеличение временных параметров ФИАГ по сравнению с параметрами контроля. Выявленные сосудистые нарушения были менее выражены у пациентов с ранними клиническими проявлениями ПЭС по сравнению с пациентами с развитым ПЭС. ФИАГ позволяет обнаружить сосудистые нарушения в радужке уже на ранних стадиях ПЭС и подтверждает его двустороннее течение.

Ключевые слова: псевдоэксфолиативный синдром, флуоресцеиновая иридоангиография.

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) представляет собой системный ассоциированный с возрастом дистрофический процесс. Глаз – единственное место клинических проявлений ПЭС, которые характеризуются асимметрией течения процесса [1, 3, 4, 7, 11–13]. В настоящее время отсутствует единая теория патогенеза ПЭС. Благодаря возможностям электронной микроскопии предложена теория стресс-индуцированного эластолиза и патологии базальных мембран, согласно которой накопление псевдоэксфолиативного материала способствует истончению и нарушению целостности базальной мембраны сосудов глаза с последующим повреждением эндотелия [5, 7, 8]. Эти нарушения приводят к повышенной прони-

цаемости сосудов, развитию ишемии и гипоксии в переднем отделе глаза.

Для оценки состояния сосудов переднего отдела глаза, а именно радужной оболочки, информативным и объективным методом является флуоресцеиновая иридоангиография (ФИАГ) [6, 9, 10]. Доказано, что в норме стенки сосудов радужной оболочки непроницаемы для красителя [3, 10]. В литературе существуют единичные данные об уменьшении числа радиальных артерий радужки, просачивания флуоресцеина по зрачковому краю при выраженной стадии ПЭС [5, 12], но четких данных о наличии, характере и объеме изменений сосудов радужной оболочки при ПЭС нет.

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

Агафонова В.В. – д.м.н.

Керимова Р.С. – к.м.н., врач-офтальмолог, старший лаборант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Соломин В.А. – врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии

Шацких А.В. – к.м.н., зав. лабораторией патологической анатомии и гистологии глаза Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем

Халудорова Н.Б. – врач-офтальмолог приемного отделения

Чубарь В.С. – врач-офтальмолог, аспирант отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

Цель исследования – определить сосудистые нарушения в радужной оболочке у пациентов с различными клиническими проявлениями псевдоэкзофолиативного синдрома с помощью флуоресцеиновой иридоангиографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование кровообращения переднего отдела глаза проводилось на 40 глазах 20 пациентов в возрасте от 66 до 82 лет ($74,5 \pm 8,0$ года), страдающих катарактой на фоне различных стадий ПЭС. Пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили пациенты (20 глаз) на фоне клинически выраженного ПЭС (II–III стадия по классификации Е.Б. Ерошевской) на одном глазу [2], 2-ю – 20 парных глаз пациентов 1-й группы (0–I стадия ПЭС). В исследование не включались пациенты с глаукомой, миопией и гиперметропией высоких степеней, увеитами, травмами, оперативными вмешательствами на глазах в анамнезе и с сахарным диабетом. У всех обследованных больных выявлены помутнения хрусталика различной степени выраженности.

ФИАГ осуществляли с помощью аппарата фирмы HRA Heidelberg Engineering GmbH (Германия), который без добавочных внешних линз можно использовать для проведения ангиографии радужки. Для этих целей устанавливали контроль оптики порядка +40 дптр и уменьшали дистанцию между камерой и глазом до настройки фокуса. Условием отбора было наличие у пациентов светлой и слабо пигментированной радужки, так как степень флуоресценции ее сосудов тесно связана со степенью пигментации переднего пограничного листка [3]. При наличии сильной пигментации радужки ФИАГ мало информативна. Для контрастирования внутривенно вводили 5 мл 10 % раствора флуоресцеина натрия. Затем выполняли серийную съемку с частотой 2 кадра в секунду в течение первых 30 с. Последующие 14 кадров проводили с интервалом в 2 с, затем 6 кадров с интервалом в 10 с в течение каждой последующей второй и третьей минут от начала введения. Для каждого глаза проводили отдельное исследование.

Анализ флуоресцеиновых ангиограмм переднего сегмента глаза проводили визуально по снимкам. Для оценки микроциркуляции радужки использовали следующие критерии: состояние ангиоархитектоники (извитость, количество радиальных артерий), наличие зон гипофлуоресценции (зоны ишемии) и гиперфлуоресценции (наличие или отсутствие проницаемости сосудов), также оценивали временные параметры, предложенные В.Я. Кишкиной (время «рука –

радужка», определяющее начало артериальной фазы; время полного контрастирования зрачкового края радужки, определяющее начало венозной фазы), в качестве контроля были использованы значения возрастной нормы В.Я. Кишкиной [3].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На всех глазах пациентов с выраженными клиническими признаками ПЭС (группа 1) выявлены нарушения архитектоники сосудов радужки (потеря извитости), уменьшение количества радиальных артерий, секторальные зоны гипоперфузии (зоны ишемии), экстравазация контрастного вещества через стенки радиальных сосудов в строму радужки (гиперперфузия – признак повышенной проницаемости сосудов – цилиарная иридопатия), выход флуоресцеина из задней камеры глаза в переднюю («феномен зрачкового тока»). Согласно работе D. Friedburg и соавт., «феномен зрачкового тока» свидетельствует о повышении проницаемости сосудов цилиарного тела [9]. В то же время существуют работы, которые рассматривают наличие данного признака как вариант нормы вследствие выполняемой цилиарным телом функции ультрафильтрации внутриглазной жидкости [8].

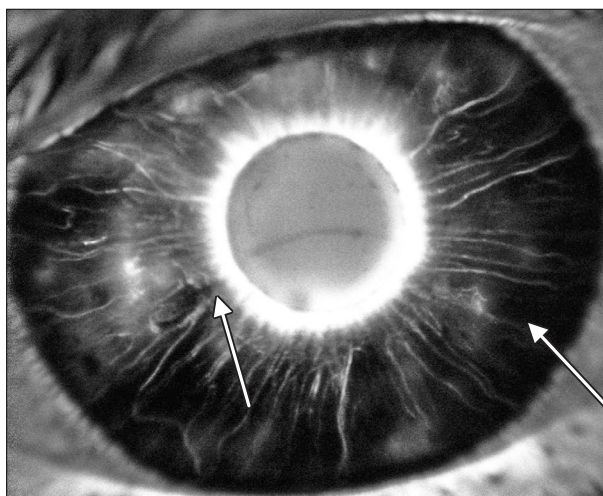


Рис. 1. ФИАГ пациента Л. группы 1, 63 года: экстравазация контрастного вещества через стенки радиальных сосудов в строму радужки, симптом «затмения солнца», зоны ишемии (гипоперфузии)

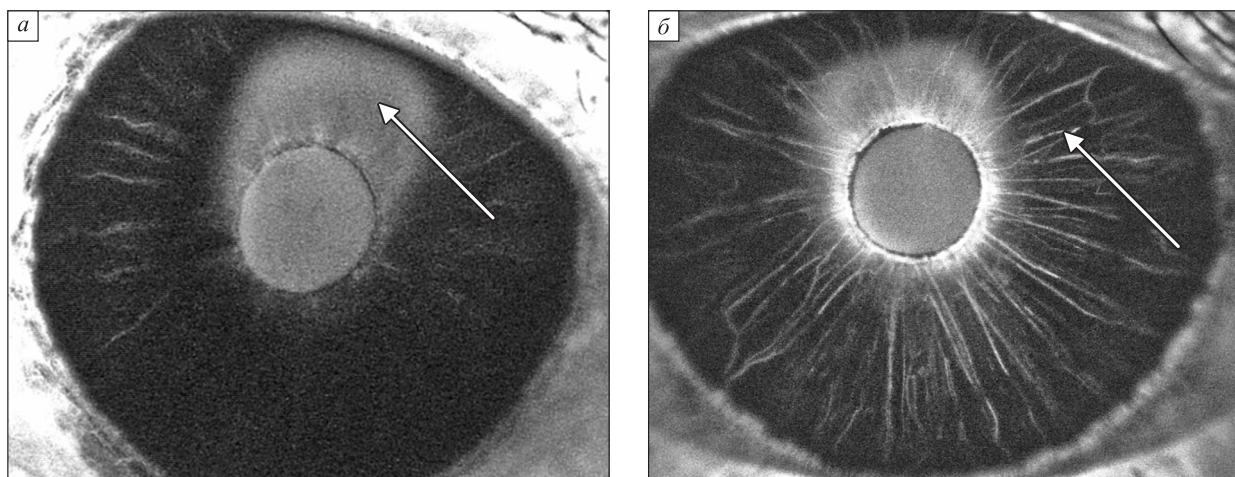


Рис. 2. ФИАГ пациентов группы 2: а – пациент С., 81 год, б – пациент Ф., 65 лет, феномен «зрачкового тока»

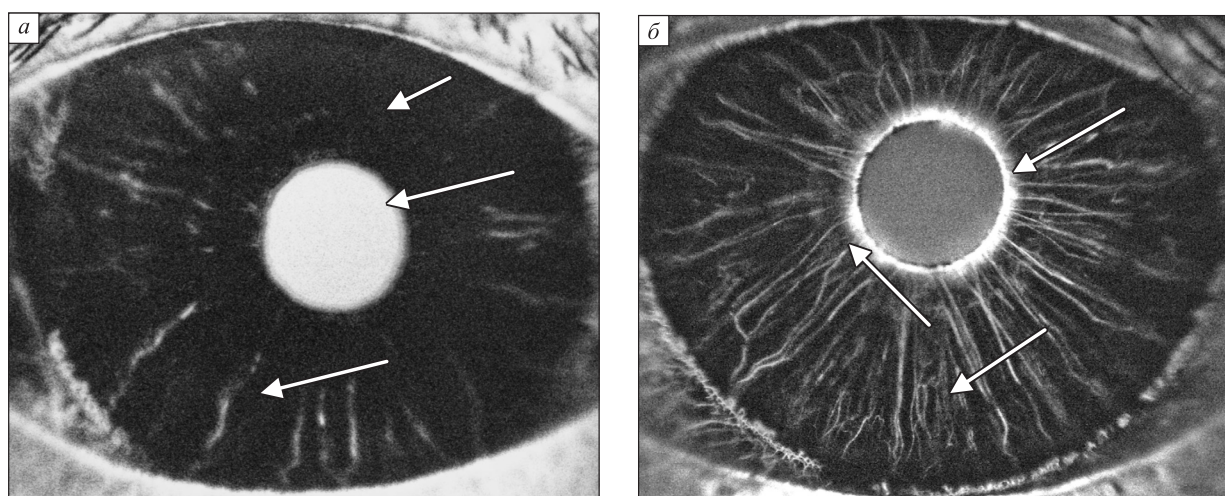


Рис. 3. ФИАГ пациентов группы 2: а – пациент В., 63 года, б – пациент Х., 62 года, извитость сосудов радужки сохраняется, секторальные зоны ишемии (гипоперфузии), неполное просачивание контрастного вещества через стенки сосудов зрачковой зоны радужки, полное прокрашивание зрачкового края радужки – симптом «затмения солнца»

В 100 % случаев отмечалось просачивание контрастного вещества через стенки сосудов в зрачковой зоне радужки с полным ее прокрашиванием. Данный признак нами был назван симптомом «затмения солнца» и наблюдался во время венозной фазы ФИАГ (рис. 1).

У пациентов группы 1 время артериальной фазы (от времени введения контрастного вещества до его появления в радиальных сосудах радужки) составило $18,7 \pm 0,6$ с, а венозной фазы (время от появления флуоресцеина в радиальных сосудах радужки до окрашивания сосудов зрачкового кольца) – $28,3 \pm 1,1$ с, что было меньше временных показателей возрастной нормы (соответственно $13,3 \pm 2,7$ и $17,0 \pm 1,2$ с) ($p < 0,05$). Феномен «зрачкового тока», не свойственный

здоровым людям, обнаруживался в среднем на $62,2 \pm 0,1$ с исследования (рис. 2).

На парных глазах исследуемых пациентов с ранними клиническими признаками ПЭС (группа 2) в исследовании с помощью ФИАГ характерным было наличие очаговых изменений архитектоники сосудов радужки и зон гипоперфузии, которые были обнаружены в 35 % случаев (рис. 3). В отличие от 1-й группы, в 40 % случаев было выявлено неполное прокрашивание зрачкового края, в то время как полное прокрашивание зрачкового края (симптом «затмения солнца») – лишь в 60 % случаев (см. рис. 3). Также наблюдалось просачивание контрастного вещества через стенки сосудов цилиарного тела, выход флуоресцеина из задней камеры глаза в переднюю. Об-

наруженные признаки сосудистых нарушений во 2-й группе были менее выражены, чем в группе 1 (см. рис. 3).

Во 2-й исследуемой группе артериальная и венозная фазы составили $16,2 \pm 1,3$ и $24,5 \pm 1,7$ с соответственно, что отличалось от временных показателей возрастной нормы ($p < 0,05$) (см. рис. 2, 3). Феномен «зрачкового тока» обнаруживался в среднем на $43,3 \pm 1,1$ с исследования (см. рис. 2).

Таким образом, методом ФИАГ были определены признаки васкулопатии в сосудах радужной оболочки глаз пациентов 1-й и 2-й групп с различными стадиями ПЭС, характеризовавшиеся нарушением их архитектоники, очаговой ангиопатией с нарушением микроциркуляции в области зрачкового кольца, секторальными зонами задержки флуоресцеина, экстравазацией красителя, особенно в зрачковой зоне радужки, и увеличением временных параметров по сравнению с параметрами контроля. Выявленный симптом «затмения солнца» у пациентов групп 1 и 2 является признаком очаговой ангиопатии зрачкового края радужки и служит доказательством нарушения микроциркуляции у пациентов не только с выраженными признаками ПЭС, но и на его ранней стадии. Секторальные зоны задержки флуоресцеина представляют собой дополнительный фактор, подтверждающий наличие нарушений гемодинамики в переднем сегменте глаза, которые ведут к гипоксии и ишемии. Обнаруживаемый на всех исследуемых глазах выход флуоресцеина из задней камеры глаза в переднюю через зрачок («феномен зрачкового тока») свидетельствует о нарушении гематофтальмического барьера и микроциркуляции в области цилиарного тела даже на самых ранних стадиях глазных проявлений ПЭС.

ВЫВОДЫ

Для различных стадий псевдоэкзофоллиативного синдрома характерными являются изменения архитектоники сосудов радужной оболочки в виде локального нарушения извитости сосудов, уменьшения количества радиальных артерий, появления зон гипо- и гиперперфузии, прокрашивания зрачкового края и увеличения продолжительности временных параметров.

Флуоресцеиновая иридоангиография служит информативным методом, позволяющим выявить сосудистые нарушения в радужной оболочке уже на ранних стадиях псевдоэкзофоллиативного синдрома.

ФИАГ-исследование подтверждает двустороннее течение псевдоэкзофоллиативного синдрома в глазу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова В.В., Шацких А.В., Баринов Э.Ф. и др. Клинико-морфологические доказательства двустороннего течения псевдоэкзофоллиативного синдрома в глазу // Практич. мед. 2012. (4). 237–240.
2. Ерошевская Е.Б. Интраокулярная коррекция афакии у больных первичной открытоугольной глаукомой: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара, 1997.
3. Кишкина В.Я. Флуоресцентная ангиография глаза и ее роль в офтальмохирургии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1989.
4. Никольская В.В. Флуоресцентные ангиографические исследования переднего сегмента глаза при некоторых общих сосудистых заболеваниях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
5. Подгорная Н.Н. Псевдоэкзофоллиативный синдром как проявление старческого амилоидоза с преимущественным поражением переднего отдела глаза (ангиографические исследования) // Ерошевские чтения. Самара, 2002. 623–625.
6. Пурескин Н.П. Флуоресцентная серийная микроангиография различных отделов глаза и ее возможности в ранней диагностике ряда сосудистых заболеваний органа зрения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1976.
7. Тахчиди Х.П., Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.З. и др. Клинико-морфологические признаки начальных глазных проявлений ПЭС // Офтальмохирургия. 2011. (1). 59–65.
8. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Толчинская А.И. Интраокулярная коррекция в хирургии осложненных катаракт. М.: Новое в медицине, 2007. 176 с.
9. Friedburg D., Wigger H., Schultheib K. Fluoreszenz-angiographic der iris bei diabetikern // Klin. Monatsbl. Augenheilk. 1973. 162. 218–223.
10. Khalil A.K., Kubota T, Tawara A., Inomata H. Early changes in iris blood vessels in exfoliation syndrome // Curr. Eye. Res. 1998. 7. 1124–1134.
11. Naumann G.O., Schlötzer-Schrehardt U., Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations // Ophthalmology. 1998. 105. 6. 951–968.
12. Ringvold A., Davanger M. Iris neovascularisation in eyes with pseudoexfoliation syndrome // Br. J. Ophthalmol. 1981. 65. 138–141.
13. Schlötzer-Schrehardt U., Koca M., Naumann G.O.H., Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome: ocular manifestation of a systemic disorder? // Arch. Ophthalmol. 1992. 110. 1752–1756.

THE IRIS FLUORESCIN ANGIOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF VASCULAR CHANGES IN PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME

**Malgozhata Zbignevna FRANKOVSKA-GERLAK¹, Viktoria Veniaminovna AGAFONOVA,
Rashida Sardarovna KERIMOVA², Vladislav Aleksandrovich SOLOMIN¹,
Anna Victorovna SHATSKIKH¹, Natalia Budaevna KHALUDOROVA¹,
Veronika Stanislavovna CHUBAR¹**

¹ *The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
127486, Moscow, Beskudnikovskiy Boulevard, 59 a*

² *National Center of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva
AZ1114, Baku, Javadkhan str., 32/15*

The vascular disorders of the iris and increase in the time parameters in comparison with control parameters were revealed by carrying out the iris fuorescein angiography to 20 patients with a cataract and various stages of pseudoexfoliation syndrome (PES). The revealed vascular disorders were less expressed at patients with early clinical manifestations of the pseudoexfoliation syndrome in comparison with patients with developed PES. The iris fuorescein angiography allows revealing vascular disorders in the iris already at the early stages of PES and confirms its bilateral course.

Key words: pseudoexfoliation syndrome, iris fluorescein angiography.

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

Agafonova V.V. – doctor of medical sciences

Kerimova R.S. – candidate of medical sciences, ophthalmologist, senior laboratory technician of the department of retina and optic nerve pathology

Solomin V.A. – ophthalmologist of the department for laser surgery

Shatskikh A.V. – candidate of medical sciences, head of laboratory of pathological anatomy and histology

Khaludorova N.B. – ophthalmologist, e-mail: chordatympani@rambler.ru

Chubar V.S. – ophthalmologist, postgraduate student of the department of lens surgery and intraocular correction