

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЛИМФЫ И СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС

Александр Федорович ПОВЕЩЕНКО^{1,2}, Николай Борисович ОРЛОВ¹,
Олег Васильевич КАЗАКОВ¹, Ольга Владимировна ПОВЕЩЕНКО^{1,2},
Валентина Ивановна ЧЕПИК, Ирина Иннокентьевна КИМ^{1,2},
Наталья Анатольевна БОНДАРЕНКО^{1,2}, Татьяна Владимировна МИЛЛЕР¹,
Дмитрий Николаевич СТРУНКИН¹, Любовь Михайловна УЗВАРИК¹,
Алексей Васильевич КАБАКОВ¹, Татьяна Владимировна МОСКАЛЬЧУК¹,
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

Проведено исследование клеточного состава лимфы и концентрации в лимфе и сыворотке крови, а также кон-
дичионной среде клеток лимфы, цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ГМ-КСФ, интерферона γ ,
ФНО- α у 3- и 9-месячных крыс Вистар в норме. Обнаружены возрастные и гендерные различия концентрации
про- и противовоспалительных цитокинов в лимфе и сыворотке крови. При проведении сравнительного иссле-
дования цитокинового профиля лимфы и сыворотки крови крыс Вистар установлено, что содержание цитоки-
нов в лимфе выше, чем в сыворотке.

Ключевые слова: цитокины, лимфа, сыворотка крови.

Цитокины представляют собой систему, кото-
рая регулирует функции организма, обеспечивает
развитие защитных реакций и поддерживает го-
меостаз при различных воздействиях. В настоя-
щее время важная роль системы цитокинов как
факторов внутренней среды организма в нор-
мальных условиях на разных этапах онтогенеза
организма, а также как прогностических факто-
ров при развитии социально значимых болезней
не вызывает сомнений. Понятие функциональ-
ной активности иммунокомпетентных клеток
включает в себя способность к межклеточному

взаимодействию, уровень пролиферации и сте-
пень дифференцировки, способность к активной
секреции (цитокинов, иммуноглобулинов, анти-
генов гистосовместимости) [3].

Согласно недавним исследованиям, цитоки-
ны могут быть выделены в новую самостоятель-
ную систему регуляции функций организма, су-
ществующую наряду с нервной и гормональной
регуляцией [2]. От гормонов цитокины отличает
то, что они синтезируются и секретируются раз-
нообразными типами клеток и, соответственно,
контролируют все их многообразие, при этом об-

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

Орлов Н.Б. – к.м.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: nbo@ngs.ru

Казakov О.В. – к.б.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Повещенко О.В. – к.м.н., зав. лабораторией, e-mail: PoveschenkoOV@yandex.ru

Чепик В.И. – научный сотрудник

Ким И.И. – научный сотрудник, e-mail: kii5@yandex.ru

Бондаренко Н.А. – аспирант, e-mail: bond802888@yandex.ru

Миллер Т.В. – аспирант, e-mail: tmw87@mail.ru

Стрункин Д.Н. – к.м.н.

Узварик Л.М. – младший научный сотрудник, e-mail: lubluba@yandex.ru

Кабаков А.В. – аспирант, e-mail: Doctor03-85@ngs.ru

Москальчук Т.В. – аспирант, e-mail: reitert@mail.ru

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

лабая не только эндокринной, но и выраженной паракринной и аутокринной активностью. Универсальность цитокинов состоит в способности проявлять биологическую активность как дистантно, так и при межклеточном контакте. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в его развитии. В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию, их действие проявляется на системном уровне, что приводит к развитию острофазового ответа на уровне организма. Цитокины как факторы лимфатической и лимфоидной систем играют важную роль в онтогенезе организма на разных его этапах. Цитокиновый профиль лимфы остается практически не изученным, при том что лимфа является важнейшей частью внутренней среды организма.

Цель работы – изучить особенности клеточного состава центральной лимфы у крыс Вистар 3- и 9-месячного возраста, определить количественные характеристики и особенности цитокинового профиля крови и лимфы на различных этапах онтогенеза (провести сравнительное исследование цитокинов лимфы и крови крыс Вистар в инфантильном (3 мес.), зрелом (9 мес.) возрасте, изучить гендерные особенности цитокинового профиля лимфы).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на самцах и самках крыс Вистар массой 150–200 г в количестве 9–10 животных в каждой исследуемой группе. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, работу проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Забой выполняли одновременно в утренние часы.

Для гистологических исследований лимфу забирали из грудного лимфатического протока [1] и готовили мазки на обезжиренных предметных стеклах. На мазки наносили раствор по Майн-Грюнвальду на 4–6 мин, после чего дифференцировали в 70%-м растворе этилового спирта под контролем микроскопа. Подсчет клеточных элементов в мазках лимфы производили шаговым способом при увеличении в 450 раз на масляной иммерсии. Для получения достоверных результатов считали 200 клеток. Выделение клеточных элементов в лимфе проводили согласно Международной гистологической номенклатуре [4].

Клетки лимфы выделяли из осадка после центрифугирования лимфы, культивировали в течение 72 ч в питательной среде RPMI-1640 с

добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Биолот, Россия), 160 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия), 2 ммоль L-глутамин (ICN, США) в CO₂-инкубаторе при 37 °C и 5 % CO₂. После инкубирования собирали кондиционную среду, разливали по аликвотам и хранили при –70 °C до использования. Для исследования концентрации цитокинов в лимфе, сыворотке крови и кондиционной среде клеток лимфы использовали тест-систему Bio-Plex Pro Rat Cytokones 9-Plex Assay (Bio-Rad, США).

Результаты представлены в виде медианы и квартилей, Me (Q₁; Q₃), средних значений и ошибки средних значений ($M \pm m$). Ввиду малого объема выборки для проверки гипотезы о наличии или отсутствии различий между опытными и контрольной группами животных использовали критерий Манна – Уитни. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования содержания цитокинов в сыворотке крови и лимфе самцов и самок крыс Вистар 3- и 9-месячного возраста представлены в табл. 1. Сравнение концентраций цитокинов в сыворотке крови самцов 3- и 9-месячного возраста показало, что содержание ИЛ-1β было достоверно выше у 3-месячных самцов. Концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1α и ИЛ-1β в сыворотке крови 9-месячных самок выше, чем у самцов того же возраста. Содержание ИЛ-10 больше в сыворотке крови самцов в возрасте 3 мес. по сравнению с 9-месячными самцами, тогда как содержание ИЛ-4 выше в сыворотке крови 9-месячных самцов.

Исследование уровня цитокинов в сыворотке крови самцов и самок 9-месячного возраста показало, что содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1α и ИЛ-1β достоверно выше у самок. У самок также больше концентрация в сыворотке крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а ИЛ-4 – меньше.

При исследовании концентрации цитокинов в лимфе 3-месячных самцов обнаружено меньше ИЛ-1α и больше ГМ-КСФ по сравнению с их содержанием в лимфе самцов 9-месячного возраста.

Исследование клеточного состава центральной лимфы (табл. 2) показало, что у крыс-самцов 9-месячного возраста по сравнению с крысами-самцами 3-месячного возраста численность средних лимфоцитов уменьшена (на 35,5 %), а малых – увеличена (на 13,5 %). При этом отмечается возрастание количества палочкоядерных нейтрофилов (в 4,5 раза) и макрофагов (на 39,6 %), что

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови и лимфе крыс Вистар, Me (Q_1 ; Q_3)

Содержание цитокина, пг/мл	Сыворотка крови			Лимфа		
	3-месячные самцы	9-месячные самцы	9-месячные самки	3-месячные самцы	9-месячные самцы	9-месячные самки
ИЛ-1 α	4,6 (3,3; 6,4)	3,6 (1,8; 5,0)	6,9 (6,7; 7,8)	10,1 (4,6; 16,4)	24,9 (15,7; 37,1) [^] ##	12,3 (6,5; 14,8) ^{&}
ИЛ-1 β	27,8 (14,3; 41,2)	2,2 (1,8; 3,5) ^{**}	50,6 (46,6; 54,6) ^{##}	148,5 (98,8; 200,9) [*]	147,2 (98,2; 202,3) [#]	180,7 (176,7; 367,3) ^{**}
ИЛ-2	2,1 (1,8; 3,4)	2,1 (1,8; 2,4)	2,7 (1,8; 3,5)	979,5 (662,5; 1296,4) ^{**}	361,7 (243,5; 1127,6) ^{##}	1354,5 (532,0; 2058,0) ^{**}
ИЛ-4	6,4 (4,6; 6,4)	9,4 (6,4; 12,4) [*]	2,2 (2,1; 3,40) ^{##}	18,1 (4,6; 19,4)	9,5 (5,8; 9,5)	9,5 (5,8; 15,9) [*]
ИЛ-6	2,6 (1,8; 4,1)	2,6 (2,1; 3,5)	2,2 (2,1; 3,4)	4,8 (3,7; 5,3)	5,6 (4,7; 6,4)	2,1 (1,5; 4,2)
ИЛ-10	259,2 (106,6 411,9)	59,0 (42,2 75,8) ^{**}	121,2 (106,6; 135,8) ^{##}	223,7 (203,8; 275,6)	217,2 (177,1; 283,2)	190,8 (149,3; 73,8)
ГМ-КСФ	2,6 (1,0; 4,1)	2,6 (1,0; 4,1)	2,6 (1,8; 3,4)	46,6 (10,7; 87,8) ^{**}	9,5 (6,1; 9,5) ^{##}	15,6 (8,7; 174,0) ^{**}
Интерферон γ	2,8 (1,8; 4,2)	3,6 (1,1; 6,4)	3,6 (1,9; 4,6)	139,6 (132,7; 141,5) ^{**}	89,2 (34,8; 209,2) ^{##}	152,4 (128,0; 246,3) ^{**}
ФНО- α	2,7 (1,8; 4,3)	4,4 (2,9; 6,4)	3,2 (2,1; 4,3)	2,2 (1,9; 3,5)	2,7 (2,2; 3,1)	2,7 (1,3; 3,2)

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей: сыворотки крови самцов 3 мес. (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$), сыворотки крови самцов 9 мес. (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,001$), лимфы самцов 3 мес. (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,001$), лимфы самцов 9 мес. (& – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$).

может иметь прямое отношение к повышенному содержанию ИЛ-1 α в лимфе самцов 9-месячного возраста.

В лимфе крыс-самок 3-месячного возраста содержалось меньше сегментоядерных нейтрофилов (на 25 %) и макрофагов (на 68,7 %), чем у 3-месячных крыс-самцов (см. табл. 2), в то время как количество моноцитов было в 2,9 раза больше.

В лимфе 9-месячных самок достоверно меньше ИЛ-1 α по сравнению с самцами того же возраста, причем в кондиционной среде клеток лимфы самок также достоверно меньше ИЛ-1 α , чем в кондиционной среде самцов ($6,0 \pm 2,2$ и $12,2 \pm 5,1$ пг/мл соответственно, $p = 0,015$). Результаты сравнительного исследования свидетельствуют о более высоком содержании цитокинов в лимфе по сравнению с сывороткой крови (см. табл. 1).

Исследование клеточного состава лимфы крыс-самок 9-месячного возраста выявило уменьшение численности средних лимфоцитов (на 29,5 %), палочкоядерных нейтрофилов (на 56,6 %), макрофагов (на 79 %) и увеличение количества малых лимфоцитов (на 14,2 %) и моноцитов (в 2,2 раза) по сравнению с крысами-самцами 9-месячного возраста (см. табл. 2). По сравнению с крысами-самками 3-месячного возраста в их лимфе содержалось меньше средних (на 49,4 %) и больше малых (на 23,3 %) лимфоцитов (см. табл. 2), также отмечалось снижение количества сегментоядерных нейтрофилов (на 83 %) и моноцитов (на 40,8 %).

Полученные результаты сравнительного исследования клеточного состава лимфы выявили возрастные и гендерные различия. При этом отмечается и некоторые сходство: у самок по сравнению с самцами одного с ними возраста в лимфе значительно увеличивается количество моноцитов и снижается численность макрофагов; в лимфе как самцов, так и самок 9-месячного возраста по сравнению с 3-месячными крысами увеличивается количество малых лимфоцитов; у самцов и самок крыс 3-месячного возраста в лимфе преобладают зрелые формы нейтрофилов (сегментоядерные), а у 9-месячных животных – незрелые (палочкоядерные).

Известно, что с возрастом часто появляется дисрегуляция иммунных функций, что приводит к ухудшению здоровья и увеличению чувствительности к различным заболеваниям. Исследования цитокинового профиля лимфы и сыворотки крови проводятся для идентификации маркеров старения. Результаты, полученные разными исследователями, противоречивы. Так, в работе [9] показано увеличение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пожилых

Таблица 2

Лейкоцитарная формула центральной лимфы крыс Вистар ($M \pm m$), %

	3- месячные самцы	3-месячные самки	9-месячные самцы	9-месячные самки
Большие лимфоциты	$5,1 \pm 0,21$	$5,0 \pm 0,45$	$5,4 \pm 0,14$	$4,9 \pm 0,15$
Средние лимфоциты	$27,3 \pm 1,1$	$24,5 \pm 1,3$	$17,6 \pm 0,29^{**}$	$12,4 \pm 0,47^{**}$
Малые лимфоциты	$60,1 \pm 2,14$	$63,2 \pm 2,0$	$68,2 \pm 1,09^{**}$	$77,9 \pm 1,51^{**}$
Нейтрофилы палочкоядерные	$0,2 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,12^{**}$	$0,4 \pm 0,06$
Нейтрофилы сегментоядерные	$0,8 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,03^{**}$	—	$0,1 \pm 0,008^{\bullet}$
Моноциты	$1,7 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,7^{**}$	$1,3 \pm 0,05$	$2,9 \pm 0,2^{**}$
Макрофаги	$4,8 \pm 0,34$	$1,5 \pm 0,3^{**}$	$6,7 \pm 0,17^{**}$	$1,4 \pm 0,4^*$

Примечание. ** – отличия достоверны в сравнении с 3-месячными самцами при $p < 0,05$; * – отличия достоверны в сравнении с 9-месячными самцами при $p < 0,05$; ** – отличия достоверны в сравнении с 3-месячными самцами при $p < 0,05$; • – отличия достоверны в сравнении с 3-месячными самками при $p < 0,05$.

животных, не обнаруженное в нашем исследовании. Forsey R.J. и соавт. установили, что у пожилых людей содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не изменяется, а концентрация TGF значительно увеличивается [7]. Нами обнаружены гендерные различия цитокинового профиля лимфы, другими же авторами таких различий не выявлено [7].

Вероятно, роль различных цитокинов проявляется на разных этапах развития лимфатической и лимфоидной систем. Можно предположить, что отдельные цитокины так же, как ГМ-КСФ регулирует дифференцировку и пролиферацию гранулоцитов и макрофагов, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, относящихся к разным росткам кроветворения [6]. Соответственно уровень цитокинов на разных этапах развития лимфоидных клеток различен.

Внимание к изучению лимфатической системы и клеточного состава лимфы обусловлено той причиной, что она, являясь одним из основных звеньев гомеостаза и гуморального транспорта, вовлекается во все патологические процессы, вне зависимости от их этиологии и патогенеза. Следует отметить, что одним из основных свойств лимфы, как и крови, характеризующих их реологические особенности, является вязкость оттекающей от периферии лимфы, которая может изменяться при нарушении лимфообразования, а также зависит от ряда факторов – эластичности форменных элементов, pH среды, температуры, количества форменных элементов в плазме. Реологические свойства лимфы также характеризуются всевозможными изменениями вязкости плазмы лимфы, состава ее белков [5]. Некоторые цитокины в плазме крови и лимфе могут быть связаны с белками-переносчиками и различными ингибиторами, а цитокины при этом могут не об-

ладать биологической активностью, но выявляться иммунохимически с помощью специфических антител. Определение уровней цитокинов в лимфе и сыворотке крови имеет ряд сложностей из-за наличия неспецифических факторов связывания, которыми являются различные сывороточные белки. Присутствие цитокинов в лимфе и плазме крови здоровых доноров можно объяснить тем, что они могут появляться в циркуляции в результате некоторых нормальных физиологических процессов жизнедеятельности организма, в процессе онтогенеза организма либо под влиянием стрессорных факторов неинфекционной природы, в ряде случаев – проявлением вялотекущих скрытых воспалительных процессов.

Все цитокины существуют в виде растворимых форм и секретируются во внеклеточное пространство в активной форме, но отдельные из них способны нековалентно связываться и формировать комплексы с мембранами клеток. В такой форме, например, существуют ИЛ-1 и ФНО. Цитокины – гормоноподобные молекулы (по биологическому действию) с коротким временем жизни, наделенные сигнальными функциями, обеспечивающими клеточную интеграцию, регуляцию роста, дифференцировку, продолжительность жизни и апоптоза клеток. В иммунной реакции участвуют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, и их количества находятся в определенном равновесии. В частности, существенный избыток провоспалительных или существенный недостаток противовоспалительных цитокинов может приводить к хроническим воспалениям. Действия цитокинов однонаправленного характера мультиплицируются, а разнонаправленного уравниваются. При этом они каскадно индуцируют синтез друг друга и трансмодулируют поверхностные рецеп-

торы друг к другу. Продукция цитокинов является маркером дифференцировки, пролиферации определенных типов клеток. Если преобладают ИЛ-4, Т-лимфоциты становятся Т-хелперами и начинают синтезировать ИЛ-4, 5, 6, 7, 10. Последнее активируют пролиферацию В-лимфоцитов с синтезом соответствующих иммуноглобулинов. Если преобладают, например, ИЛ-10, синтез воспалительных цитокинов тормозится.

Пожилые более восприимчивы к бактериальным и вирусным инфекциям и неоплазии, чем молодые взрослые, что связано с нарушенной иммунной реактивностью и снижением продукции ИЛ-2 и растворимого рецептора интерлейкина-2. Интерферон- γ , цитокин Т-хелперов-1 (Th1), секретируется лимфоцитами пожилых людей в существенно меньших количествах, в то время как цитокины Т-хелперов-2 (Th2), ИЛ-4 и ИЛ-10, – в больших по сравнению молодыми донорами. Снижение продукции интерферона- γ коррелирует с уменьшением числа Т-клеток CD45RO+/CD8+, что свидетельствует о нарушении баланса Th1/Th2 в пожилом возрасте в сторону преобладания функции Th2. Лейкоциты пожилых людей продуцируют более высокие количества ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α после индукции липополисахаридом, чем лейкоциты молодых доноров. Напротив, *in vitro* индукция интерферона- α под влиянием вирусов уменьшается у пожилых людей по сравнению с молодыми [8].

Содержание цитокинов в плазме крови и лимфе отражает текущее функциональное состояние и развитие разных популяций (и субпопуляций) клеток, а также степень выраженности защитных реакций клеток и организма в целом. Продукция цитокинов изолированными клетками *in vitro* отражает их функциональное состояние. Спонтанный синтез цитокинов в культуре свидетельствует о том, что клетки уже активированы *in vivo*, либо является результатом методических манипуляций с ними *in vitro*. Индуцированная продукция цитокинов позволяет оценить потенциальные возможности активации клеток, что очень важно для оценки иммунологической реактивности. Сниженная индуцированная продукция цитокинов *in vitro* может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния. Поэтому оба варианта изучения уровней цитокинов в циркуляции либо

продукции клетками важны с точки зрения характеристики их функциональной активности.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружены возрастные и гендерные различия клеточного состава лимфы.
2. Обнаружены возрастные и гендерные различия содержания про- и противовоспалительных цитокинов в лимфе и сыворотке крови.
3. При проведении сравнительного исследования цитокинового профиля лимфы и крови крыс Вистар установлено, что содержание цитокинов в лимфе выше, чем в сыворотке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецов А.В. Новый способ забора лимфы у животных // Бюл. эксперим. биол. мед. 1993. (9). 329–331
2. Повещенко А.Ф., Абрамов В.В., Козлов В.А. Цитокины – факторы нейроэндокринной регуляции // Успехи физиол. наук. 2007. (3). 40–46.
3. Повещенко О.В., Колесников А.П., Ким И.И. и др. Способы выделения и условия культивирования мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека, полученной из различных источников // Бюл. СО РАМН. 2008. (5). 90–95.
4. Семченко В.В., Самусев Р.П., Моисеев М.В., Колосова З.Л. Международная гистологическая номенклатура. Омск: Омская государственная медицинская академия, 1999. 156 с.
5. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 432 с.
6. Cecchini M.G., Dominguez M.G., Mocci S. et al. Role of colony stimulating factor-1 in the establishment and regulation of tissue macrophages during postnatal development of the mouse // Development. 1994. 120. 1357–1372.
7. Forsey R.J., Thompson J.M., Ernerudh J. et al. Plasma cytokine profiles in elderly humans // Mech. Ageing Dev. 2003. 124. (4). 487–493.
8. Rink L., Cakman I., Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly // Mech. Ageing Dev. 1998. 102. (2–3). 199–209.
9. Xin D.L., Harris M.Y., Wade K.C. et al. Aging enhances serum cytokine response but not task-induced grip strength declines in a rat model of work-related musculoskeletal disorders // BMC Musculoskelet. Disord. 2011. 12. ID PMC3072947.

ONTOGENETIC AND GENDER FEATURES OF CYTOKINE PROFILE OF RAT LYMPH AND BLOOD SERUM

**Aleksandr Fedorovich POVESHCHENKO^{1,2}, Nikolai Borisovich ORLOV¹,
Oleg Vasil'evich KAZAKOV¹, Olga Vladimirovna POVESHCHENKO^{1,2},
Valentina Ivanovna CHEPIK¹, Irina Innokent'evna KIM^{1,2},
Nataliya Anatol'evna BONDARENKO^{1,2}, Tatiana Vladimirovna MILLER¹,
Dmitri Nikolaevich STRUNKIN¹, Lyubov Mikhailovna UZVARIK¹,
Aleksei Vasil'evich KABAKOV¹, Tatyana Vladimirovna MOSKALCHUK¹,
Vladimir Iosifovich KONENKOV^{1,2}**

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

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

The investigation of lymph cellular composition and cytokine profile (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, GM-CSF, interferon- γ , TNF α ,) of lymph, serum and conditioned medium of lymph cells of Wistar rats of 3 and 9 months age in norm have been carried out. The age and gender differences between the concentration of pro-and anti-inflammatory cytokines in the lymph and blood serum have been revealed. It was found that the concentrations of cytokines of investigated Wistar rats' lymph were significantly higher compared to serum.

Key words: cytokines, lymph, blood serum.

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

Orlov N.B. – candidate of medical sciences, leading researcher, e-mail: nbo@ngs.ru

Kazakov O.V. – candidate of biological science, leading researcher, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru

Poveshchenko O.V. – candidate of medical sciences, head of the laboratory, e-mail: PoveshchenkoOV@yandex.ru

Chepik V.I. – junior researcher

Kim I.I. – researcher, e-mail: kii5@yandex.ru

Bondarenko N.A. – postgraduate student, e-mail: bond802888@yandex.ru

Miller T.V. – postgraduate student, e-mail: tmw87@mail.ru

Strunkin D.N. – candidate of medical sciences, researcher

Uzvarik L.M. – junior researcher, e-mail: lubluba@yandex.ru

Kabakov A.V. – postgraduate student, e-mail: Doctor03-85@ngs.ru

Moskalchuk T.V. – postgraduate student, e-mail: reitert@mail.ru

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

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ И СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА

Мария Геннадьевна ПУСТОВЕТОВА, Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ,
Кристина Анатольевна ПИОНТКОВСКАЯ, Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН

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

Фиброз наряду с воспалением как типовой патологический процесс лежит в основе большинства легочных заболеваний. Молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе прогрессирования фиброзирования легочной ткани, находятся в процессе разработки и изучения. Эксперименты, проведенные *in vitro* и на экспериментальных моделях, подтвердили наличие индукторов легочного фиброза. Применение полученных данных допустимо в клинической практике, в том числе и на таких моделях трансформации легочной ткани как спонтанный пневмоторакс и буллезная болезнь легких.

Ключевые слова: фиброз легких, спонтанный пневмоторакс, трансформирующий фактор роста бета 1, гомотеин, оксид азота, эндотелин-1.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) затрагивает приблизительно 5 миллионов людей во всем мире. Механизмы его инициации и прогрессирования изучены не до конца, при этом заболевание рефрактерно к современной терапии [17]. Фибротическое ремоделирование легочной ткани также представляет собой ключевой процесс в течении других легочных заболеваний, включая саркоидоз и астму. Фиброз предположительно является дефектом в регуляции заживления ран и служит результатом чрезмерной продукции экстрацеллюлярных компонентов матрикса.

ИЛФ – прогрессирующее заболевание, патоморфологическим исходом которого является рубцевание легочной ткани, при этом в настоящий момент отсутствует эффективное предотвращение и лечение легочного фиброза. Патоморфологическим результатом процессов фиброзирования в легких является буллезная эмфизема. Фиброзирование легочной ткани – процесс необратимый, который можно только предупреждать или приостанавливать на ранних стадиях. Специфического лечения ИЛФ не существует. Методом выбора оперативного лечения буллезной трансформации легких являются операции типа «volume reduction» (резекция объема

легкого, паллиативное хирургическое лечение у пациентов с тяжелой эмфиземой, со сниженной толерантностью к физической нагрузке, выполняемая с целью улучшить легочную функцию, переносимость физической нагрузки и качество жизни больного). В случаях, когда фибротически трансформируется вся легочная ткань обоих легких, необходима трансплантация легочно-сердечного комплекса. Так как это лечение распространено крайне ограниченно (в связи с технической сложностью выполнения и значительной стоимостью), сообщений об отдаленных результатах такой трансплантации крайне мало. Однако учитывая, что молекулярно-биологические основы развития легочного фиброза изучены недостаточно, существует большая вероятность, что трансплантация легочно-сердечного комплекса не сможет решить проблемы необратимой трансформации ткани легких.

Фибробласты, ключевые эффекторные клетки в развитии легочного фиброза, *in vitro* дифференцируются в миофибробласты [19] и расцениваются как ключевой клеточный пусковой фактор фиброзирующих заболеваний [18]. В так называемой фибротической болезни регулирующим фактором является трансформирующий фактор

Пустоветова М.Г. – д.м.н., проф. кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, e-mail: patophysiology@mail.ru

Чикинев Ю.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и детской хирургии, e-mail: chikinev@inbox.ru

Пионтковская К.А. – аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: kristinapiontkovskaya@gmail.com

Дробязгин Е.А. – д.м.н., доцент кафедры госпитальной и детской хирургии, e-mail: evgenyidrob@yandex.ru

роста (TGF- β). Чрезмерная экспрессия TGF- β в измененном легком ведет к тяжелому, необратимому легочному фиброзу [20], в то время как его ингибирование *in vivo* подавляет развитие и прогрессирование легочного фиброза [16]. TGF- β стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, а также излишнюю продукцию экстрацеллюлярного матрикса. Активируемый пероксисомными пролифераторами рецептор γ (PPAR γ) – транскрипционный фактор, который регулирует адипогенез, сенситизацию тканей к инсулину, а также воспаление. Лиганд PPAR γ , 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овая кислота (CDDO), ингибирует TGF- β -стимулированную дифференцировку человеческих легочных фибробластов в миофибробласты, а также выработку α -актина, фибронектина, коллагена и недавно выявленного маркера миофибробластов калпонины [13]. Наряду с CDDO такими же функциями обладает 15-деокси- $\Delta^{12,13}$ -простагландин J₂ (15-d-PGJ₂) [13]. CDDO и 15-d-PGJ₂ содержат ненасыщенный α/β -кетон – электрофильный центр, который может формировать ковалентные связи с клеточными белками.

Одним из проявлений выраженного фиброза легких и буллезной трансформации является спонтанный пневмоторакс. Частота первичного спонтанного пневмоторакса варьирует в зависимости от пола и географического нахождения исследуемых. Так, на 100 000 населения в год в США среди мужчин она составляет 7,4, среди женщин – 1,2, а в Великобритании – соответственно 37 и 15,4 [6]. Причина различий не установлена. Возвратный, или рецидивирующий, пневмоторакс встречается в 25–55 % случаев с наибольшей частотой в течение первого года [16]. Например, исследование 153 пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом выявило в 54 % случаев повторный пневмоторакс [12]. Женский пол, высокий рост у мужчин, сниженная масса тела и неспособность отказаться от курения ассоциированы с повышенным риском рецидива пневмоторакса [11, 12, 14, 15].

Одной из особенностей характеристики пациента с первичным спонтанным пневмотораксом является курение. В некоторых руководствах указано, что курение не служит провоцирующим фактором при первичном спонтанном пневмотораксе [1, 3]. Однако повышение уровня гомоцистеина напрямую связано с курением, при этом все чаще появляются публикации о корреляции содержания гомоцистеина с развитием буллезной болезни легких [4]. Существуют данные о манифестации буллезной болезни легких через спонтанный пневмоторакс при гомоцистеинемии [4]. Помимо гомоцистеинемии причиной

первичного спонтанного пневмоторакса может служить эндометриоз легких («менструальный пневмоторакс»), синдром Марфана, курение, семейный анамнез. Однако гомоцистеин как метаболический маркер неблагоприятных событий в среде организма может являться не только первопричиной, но и следствием повреждения ткани легкого – в частности, при окислительном стрессе, сопряженном с патологией легких. Отдифференцировать гомоцистеинемия первичную от вторичной могут помочь тесты на выявление расстройств интеллекта, так как первичная гомоцистеинемия служит причиной отставания в умственном развитии [4].

Уровень гомоцистеина всегда повышен при хронических воспалительных заболеваниях. К увеличению содержания гомоцистеина также может приводить язвенная болезнь желудка, хроническая болезнь почек, резекция желудка, а также окислительный стресс (например, индуцированный повышением синтеза NO) [4].

Окислительный стресс приводит к увеличению продукции эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO), что в свою очередь, влечет за собой атонию стенок артерий мышечного типа и гипоксию тканей, а также ингибирование ферментов, нарушение структуры ДНК, индукцию процессов перекисного окисления липидов и нитрозирующий стресс, снижение антиоксидантного потенциала [9]. Повышение уровня ЭТ-1 сопровождается сужением сосудов и бронхов, пролиферацией фибробластов сосудистой стенки и бронхов, повышением митогенной активности гладкомышечных клеток и моноцитов [7]. Таким образом, маркеры эндотелиальной дисфункции сосудов указывают на возможность не только прогнозировать период реконвалесценции в постоперационном периоде, но и говорить об отдаленных результатах оперативного лечения и развития патологического процесса в легких (фиброз).

Многочисленные публикации о содержании метаболических маркеров ремоделирования легочной ткани (гомоцистеина, ЭТ-1, NO) при заболеваниях легких в основном касаются хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы [9–11]. Исследование уровня маркеров дисфункции эндотелия сосудов позволит определить возможность прогноза при различных видах оперативного лечения буллезной болезни легких, а также дать оценку эффективности различных видов оперативного лечения с позиции общей реактивности организма человека.

Нормальный уровень ЭТ-1 колеблется в пределах 1–10 пмоль/л. Его синтез происходит

в сердце, почках, центральной нервной системе, задней доле гипофиза, гладкомышечных клетках аорты, эндотелиальных клетках почек, гепатоцитах, эпителиальных клетках почек, астроцитах, клетках эндометрия, клетках бронхиальных желез, нейтрофилах, альвеолярных макрофагах [3]. Уровень ЭТ-1 высок у представителей африканской расы, лиц мужского пола и в пожилом возрасте [11, 12].

Прознотелин, ЭТ-1 и эндотелинпревращающий фермент локализируются в эпителии дыхательных путей, легочном эндотелии, гладкомышечных клетках бронхов и сосудов, бронхоальвеолярного пространства и легочной циркуляции. Серозные бронхиальные железы также экспрессируют ЭТ-1, эндотелинпревращающий фермент. Модуляцию индукции ЭТ-1 осуществляют интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли альфа, и через рецепторы ЭТА и ЭТВ, тромбосан А2 происходит констрикция паренхимы и воздухоносных путей, индуцируя таким образом увеличение массы гладкомышечных клеток [18].

Выработку ЭТ-1 стимулируют вазоактивные гормоны, факторы роста, гипоксия, модифицированные липопропротеиды низкой и очень низкой плотности, активные формы кислорода, эндотоксин, сдвиговое напряжение (создаваемое на поверхности эндотелия потоком крови < 5 дин/см²), тромбин, повышение уровня глюкозы, увеличение осмолярности. Продукция ЭТ-1 ингибируется NO (аутокринная регуляция) и его донорами, простаглицлинами, сильным напряжением сдвига (25 дин/см²) [6]. В эксперименте установлено, что мыши с дефектом ЭТ-1 имели дыхательную недостаточность и погибали в первые недели жизни [6]. К препаратам, снижающим уровень ЭТ-1, относятся статины, бета-блокаторы, вазодилаторы [2, 12].

ЭТ-1 стимулирует сужение сосудов и бронхов путем связывания с эндотелиновыми рецепторами А и В гладкомышечных клеток, индуцирует пролиферацию фибробластов сосудистой стенки и бронхов, повышает митогенную активность гладкомышечных клеток и моноцитов. Таким образом, суммарно ЭТ-1 можно назвать ростовым фактором, в то же время уровень ЭТ-1 может повышаться при обострении хронической обструктивной болезни легких, а также при условии, что пациент курит [6, 7]. Ангиогенез регулируется балансом между ангиогенными и ангиостатическими регуляторами роста кровеносных сосудов. VEGF является основным антигенным и провоспалительным фактором, повышает коэффициент проницаемости сосудов, провоцируя прогрессирование легочного фиброза [13]. Таким образом, ингибирование пути VEGF/VEGFR в легочном

фиброзе может иметь защитный эффект против ангиогенеза и фиброгенеза. Эндостатин обладает сильной антиангиогенной и противоопухолевой активностью, ингибируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, которые являются продуцентами VEGF [21].

NO синтезируется эндотелиоцитами, эпителиоцитами, нейтрофилами, макрофагами, фибробластами. При воспалении повышается активность индуцибельной NO-синтазы, NO образуется в большем количестве и реализуется его повреждающее действие: ингибирование ферментов, нарушение структуры ДНК, индукция процессов перекисного окисления липидов и нитрозирующего стресса, снижение антиоксидантного потенциала [7–9].

Избыток оксида азота, который синтезируют клетки рыхлой соединительной ткани, может быть причиной атонии стенки артерий мышечного типа, что приводит к гипоксии ткани и некротическим изменениям в миокарде и ткани мозга [12]. При этом NO угнетает синтез белка в клетках, митоз клеток и подавляет пролиферацию атипических клеток [5, 13, 15].

Таким образом, молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза легких и буллезной трансформации в последние годы активно изучаются *in vitro*, а также на экспериментальных моделях [13]. Клинические исследования среди пациентов позволяют оценивать вероятность дальнейшего прогрессирования ИЛФ, в том числе и среди оперированных по поводу буллезной трансформации легких. Учитывая то, что терапия эндостатином в экспериментальных моделях *in vivo* [21] способна останавливать прогрессирование фиброза, существует вероятность, что эту терапию необходимо назначать не только пациентам с прогрессирующим идиопатическим фиброзом, но и пациентам, у которых основным заболеванием является буллезная болезнь легких с манифестацией в виде спонтанного пневмоторакса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопов А.Л., Варламов В.В. Спонтанный пневмоторакс (хирургические аспекты) / Ред. Н.А. Яицкий. СПб., 2009. 20 с.
2. Бокша В.Г. Нарушение дыхательной функции при бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Киев: Здоров'я, 1991. 200 с.
3. Каминская Г.О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. (6). 3–11.
4. Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В., Чучалин А.Г. Изменение метаболизма оксида азота

при поллинозе и бронхиальной астме // Пульмонология. 2006. (4). 30–33.

5. Письменный А.К., Корымасов Е.А., Федорин И.М. Спонтанный пневмоторакс. Оптимизация хирургической тактики. Самара: Перспектива, 2002. 164 с.

6. Попов Е.В. Эндотелины: происхождение, физиологические эффекты и возможная роль в патологии // Туберкулез и болезни легких. 2010. (5). 3–13.

7. Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Миндубаев Р.З. и др. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2010. (3). 108–112.

8. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. М.: Бином, 2005. 464 с.

9. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелинзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе // Клинич. лабораторн. диагностика. 2009. (2). 3–16.

10. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике // Клинич. лабораторн. диагностика. 2008. (11). 25–34.

11. Bense L., Eklund G., Odont D. et al. Smoking and the increased risk of contracting pneumothorax // Chest. 1987. 92. 1009–1012.

12. Guo Y., Xie C., Rodriguez R.M., Light R.W. Factors related to recurrence of spontaneous pneumothorax // Respiriology. 2005. 10. 378–384.

13. Ferguson H.E., Kulkarni A., Lehmann G.M. et al. Electrophilic peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands have potent antifibrotic effects in human lung fibroblasts // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2009. 41. (6). 722–730.

14. Sadikot R.T., Greene T., Meadows K., Arnold A.G. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax // Thorax. 1997. 52. 805–809.

15. Kolb M., Bonniaud P., Galt T. et al. Differences in the fibrogenic response after transfer of active transforming growth factor- β 1 gene to lungs of «fibrosis-prone» and «fibrosis-resistant» mouse strains // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2002. 27. 141–150.

16. MacDuff A., Arnold A., Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline // Thorax. 2010. 65. ii18–ii31.

17. Meltzer E.B., Noble P.W. Idiopathic pulmonary fibrosis // Orphanet J. Rare Dis. 2008. 3. 8.

18. Phan S.H. The myofibroblast in pulmonary fibrosis // Chest. 2002. 122. (6, Suppl.). 286S–289S.

19. Sime P.J., Xing Z., Graham F.L. et al. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung // J. Clin. Invest. 1997. 100. 768–776.

20. Gu H., Mickler E.A., Cummings O.W. et al. Crosstalk between TGF- β 1 and complement activation augments epithelial injury in pulmonary fibrosis // FASEB J. 2014. doi: 10.1096/fj.13-247650.

21. Wan Y.Y., Tian G.Y., Guo H.S. et al. Endostatin, an angiogenesis inhibitor, ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats // Respir. Res. 2013. 14. (1). :56.

MOLECULAR-CELLULAR MECHANISMS OF PULMONARY FIBROSIS AND SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX

**Maria Gennadievna PUSTOVETOVA, Yuriy Vladimirovich CHIKINEV,
Kristina Anatolievna PIONTKOVSKAYA, Eugeny Alexandrovich DROBYAZGIN**

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

Fibrosis along with inflammation as the typical pathological processes is the most lung diseases basis. Molecular biological mechanisms underlying the progression of fibrosis in lung tissue are under the process of evaluating and studying. Experiments conducted in vitro and in animal models have confirmed the presence of pulmonary fibrosis inducers. Application of the data can be performed in clinical practice, including managing of lung tissue transformation in spontaneous pneumothorax and bullous lung disease.

Key words: lung fibrosis, spontaneous pneumothorax, transforming growth factor beta 1, homocysteine, nitric oxide, endothelin-1.

***Pustovetova M.G.** – doctor of medical sciences, professor of pathophysiology and clinical pathophysiology chair, head of the central research laboratory, e-mail: patophysiolog@mail.ru.*

***Chikinev Yu.V.** – doctor of medical sciences, professor, head of hospital and children's surgery chair, e-mail: chikinev@inbox.ru*

***Piontkovskaya K.A.** – postgraduate student of pathophysiology and clinical pathophysiology chair, e-mail: kristinapiontkovskaya@gmail.com*

***Droblyazgin E.A.** – doctor of medical sciences, associate professor of hospital and children's surgery chair, e-mail: evgenyidrob@yandex.ru*

ПРОТИВООТЕЧНЫЙ ЭФФЕКТ КОМПОЗИЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Александр Юрьевич ШАМАНАЕВ, Иван Сергеевич ИВАНОВ,
Анастасия Витальевна СИДЕХМЕНОВА, Марк Борисович ПЛОТНИКОВ

ФГБУ НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга СО РАМН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

Исследовали противоотечную активность композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана в условиях модели хронической венозной недостаточности, вызванной частичной окклюзией каудальной поллой вены. Животным опытной группы внутривенно вводили композицию дигидрокверцетина и арабиногалактана (50 и 250 мг/кг соответственно) один раз в сутки в течение двух недель. Противоотечный эффект композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана оценивали онкометрически и морфологически. Микроциркуляцию в тканях голени измеряли методом лазерной доплеровской флоуметрии. Венозное давление в поллой вене регистрировали прямым методом на аппарате для электрофизиологических исследований «Віорас». Показано развитие отека задних конечностей, венозной гипертензии и снижение уровня микроциркуляции в коже у крыс в условиях модели хронической венозной недостаточности. Установлено, что курсовое внутривенное введение композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана предотвращает увеличение объема задних конечностей и интерстициального пространства, снижает венозное давление и улучшает микроциркуляцию у крыс в условиях хронической венозной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, венозное давление, отек, микроциркуляция, дигидрокверцетин, арабиногалактан.

Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии хронических заболеваний вен нижних конечностей, до настоящего времени остается важной проблема одного из самых распространенных симптомов – отечного процесса [1]. Важнейшим механизмом развития отека при хронической венозной недостаточности (ХВН) является венозная гипертензия, приводящая к нарушению функционирования вен, капилляров и лимфатических сосудов [12]. Медикаментозная терапия данного симптома ХВН направлена на улучшение лимфооттока, снижение капиллярной проницаемости, восстановление микроциркуляции, т.е. коррекции реабсорбции жидкости из тканей [1, 11].

В настоящее время одними из самых эффективных флебопротекторов считаются флавоноиды (диосмин, рутин) и их производные (рутозиды) [2, 13]. Одним из перспективных флебопротекторов является флавоноид дигидрокверцетин, кото-

рый проявляет лимфокинетическую и капилляропротекторную активность [4, 6]. В эксперименте по исследованию тканевого кровотока показано, что при использовании дигидрокверцетина в композиции с арабиногалактаном повышается его способность усиливать микроциркуляцию [7].

В связи с этим целью данной работы явилось исследование противоотечной активности композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана у крыс с хронической венозной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 21 аутбредной крысе самца Вистар массой 300–350 г, полученных из вивария ФГБУ НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга СО РАМН. Животные содержались в пластиковых клетках в стандартных условиях со световым циклом 12:12 и свободным доступом к воде и пище. Исследования выпол-

Шаманаев А.Ю. – аспирант лаборатории фармакологии кровообращения, e-mail: shat_man@mail.ru

Иванов И.С. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения,
e-mail: ivanov.tomsk@gmail.com

Сидехменова А.В. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения,
e-mail: sidehtmenova@yandex.ru

Плотников М.Б. – д.б.н., проф., зав. лабораторией фармакологии кровообращения, e-mail: mbp2001@mail.ru

нены в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и иных целей.

ХВН моделировали путем ограничения кровотока в каудальной поллой вены в течение двух недель [8]. В первый день эксперимента у животных под эфирным наркозом проводили лапаротомию, выделяли участок каудальной поллой вены проксимальнее правой почечной вены и подводили под него лигатуру, после чего в бедренную вену вводили гепарин в дозе 250 ЕД/кг и осуществляли частичную окклюзию каудальной поллой вены (на 2/3) при помощи иглы с диаметром сечения 0,8 мм, которую прикладывали к вене в месте лигирования. После перевязки сосуда частично восстанавливали просвет сосуда, извлекая иглу. У ложнопериоперированных (ЛО) животных полностью повторяли оперативное вмешательство, но без этапа окклюзии сосуда. Начиная со второго дня эксперимента и до конца второй недели животные ежедневно получали исследуемую субстанцию. Композицию дигидрокверцетина и арабиногалактана вводили внутрижелудочно в дозе 300 мг/кг (50 мг дигидрокверцетина и 250 мг арабиногалактана) в виде взвеси в воде очищенной. Животные контрольной и ЛО групп получали воду очищенную в эквивалентном количестве. Последнее введение веществ осуществляли за час до измерения параметров.

На 14-е сутки у животных оценивали объем стопы задних конечностей онкометрическим методом [9], измеряли венозное давление и уровень микроциркуляции в поверхностных тканях голени. За день до измерения показателей задние конечности животных депилировали с внутренней стороны. Уровень микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием аппаратного комплекса для электрофизиологических исследований Вiorас

(США), в качестве единицы измерения микроциркуляции использовали ВPU (blood perfusion unit). Перед измерением венозного давления крыс наркотизировали диэтиловым эфиром, затем внутривенно вводили гепарин в дозе 250 ЕД/кг. Давление в каудальной поллой вены измеряли прямым методом с помощью датчика давления TSD104A аппаратного комплекса Вiorас. Доступ осуществлялся через бедренную вену.

После эвтаназии (передозировка эфирного наркоза) у животных забирали часть мышцы голени. Для гистологического исследования кусочки мышц фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, затем обезживляли в серии спиртов восходящей концентрации, заливали в парафин и изготавливали поперечные срезы толщиной 5 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На гистологических препаратах мышцы голени с помощью программы «Adobe Photoshop CS2» оценивали площадь интерстициального пространства по отношению к стандартной площади ткани (в %) в полях зрения при десятикратном увеличении.

Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты исследований представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы на 14-е сутки развивался отек задних конечностей, что выражалось в достоверном увеличении объема стоп на 9 % по сравнению с исходными значениями (табл. 1). Ограничение кровотока в каудальной поллой вене приводило к повышению венозного давления в 2,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ЛО животными (табл. 2). На фоне венозной гипертензии в группе контроля наблюдали снижение уров-

Таблица 1

Влияние курсового (14 сут) внутрижелудочного введения композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана (50 и 250 мг/кг соответственно) на объем стопы задних конечностей у крыс с хронической венозной недостаточностью

Группа животных	Исходный объем, мл		Объем на 14-е сутки, мл	
	Левая стопа	Правая стопа	Левая стопа	Правая стопа
ЛО ($n = 7$)	$2,01 \pm 0,09$	$1,99 \pm 0,11$	$2,00 \pm 0,05$	$2,01 \pm 0,05$
Контроль ($n = 7$)	$2,06 \pm 0,04$	$2,06 \pm 0,04$	$2,24 \pm 0,05^{*#}$	$2,25 \pm 0,04^{*#}$
Дигидрокверцетин и арабиногалактан ($n = 7$)	$2,01 \pm 0,05$	$2,00 \pm 0,05$	$2,02 \pm 0,06^{+}$	$2,01 \pm 0,06^{+}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы ЛО, + – контроля, # – исходных значений.

Таблица 2

Влияние курсового (14 сут) внутрижелудочного введения композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана (50 и 250 мг/кг соответственно) на венозное давление, микроциркуляцию и величину интерстициального пространства у крыс с хронической венозной недостаточностью

Группа животных	Венозное давление, мм рт. ст.	ВРУ, отн. ед.	Площадь интерстициального пространства по отношению к стандартной площади ткани, %
ЛО ($n = 7$)	$4,52 \pm 0,18$	743 ± 65	$32,9 \pm 0,9$
Контроль ($n = 7$)	$9,74 \pm 0,33^*$	$502 \pm 19^*$	$41,1 \pm 1,5^*$
Дигидрокверцетин и арабиногалактан ($n = 7$)	$8,14 \pm 0,32^{*+}$	$592 \pm 29^{*+}$	$36,5 \pm 0,6^+$

ня микроциркуляции в тканях голени на 32 % по сравнению с ЛО животными (см. табл. 2). При гистологическом исследовании выявлено увеличение интерстициального пространства на 25 % в контрольной группе ($p < 0,05$) (см. табл. 2, рисунки).

Таким образом, частичная окклюзия каудальной поллой вены приводит к отеку конечности, развитию венозной гипертензии, снижению уровня микроциркуляции в коже, т.е. модель воспроизводит характерные признаки ХВН у людей [8]. Известно, что отек при ХВН обусловлен на-

рушениями венозного и лимфатического оттока на макрогемодинамическом уровне, которые приводят к дезорганизации регионарной системы микроциркуляции [5]. Длительное повышение давления в венах нижних конечностей приводит к их расширению, патологическому депонированию крови и, как следствие, усилению транскапиллярной фильтрации [3]. Со временем из-за возросшего объема межтканевой жидкости происходит перегрузка и декомпенсация лимфатической системы нижних конечностей и развитие стойких отеков [12].

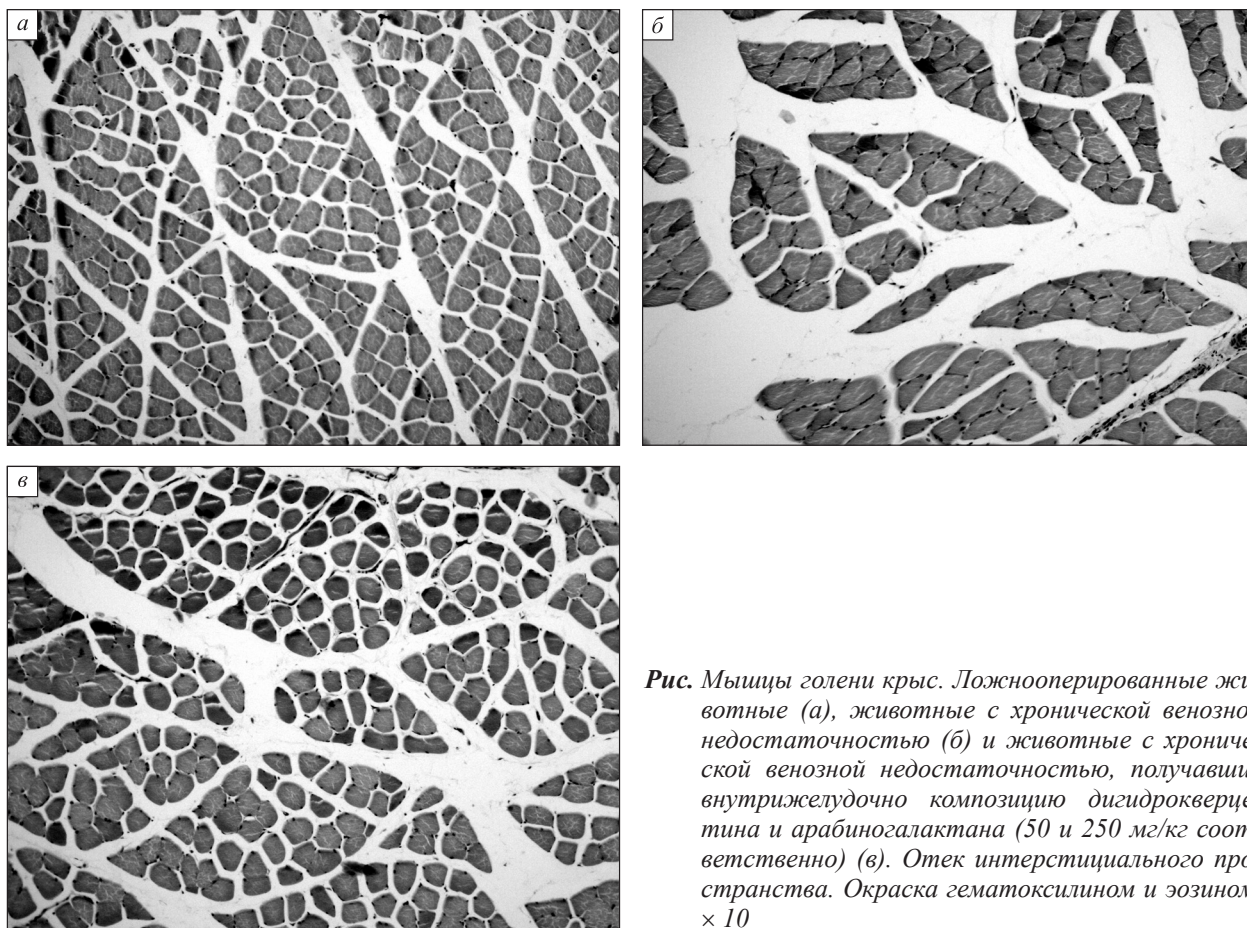


Рис. Мышцы голени крыс. Ложнооперированные животные (а), животные с хронической венозной недостаточностью (б) и животные с хронической венозной недостаточностью, получавшие внутрижелудочно композицию дигидрокверцетина и арабиногалактана (50 и 250 мг/кг соответственно) (в). Отек интерстициального пространства. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Введение композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана в условиях модели ХВН препятствовало формированию отека конечности (см. табл. 1). Так, объем стопы задних конечностей у крыс, получавших композицию дигидрокверцетина и арабиногалактана, был достоверно ниже по сравнению со значениями в контроле и значимо не отличался от величин у ЛО животных. Венозное давление в этой группе было достоверно ниже на 16 % по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Кроме того, наблюдалось улучшение микроциркуляции в поверхностных тканях голени у опытных животных (см. табл. 2). Уровень микроциркуляции в группе животных, получавших композицию дигидрокверцетина и арабиногалактана, был достоверно выше на 18 % по сравнению со значением у контрольных животных. По данным гистологического исследования, исследуемая композиция значимо ограничивала увеличение площади интерстициального пространства (см. табл. 2, рисунок).

Полученные данные свидетельствуют о перспективности разработки нового флеботропного лекарственного средства на основе композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Композиция дигидрокверцетина и арабиногалактана при курсовом введении крысам с моделью ХВН в проведенном нами исследовании продемонстрировала способность предотвращать увеличение объема задних конечностей и площади интерстициального пространства, снижать венозное давление и увеличивать микроциркуляцию в коже.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богачев В.Ю. Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Фармацевт. вестн. 2002. (12). 21–22.

2. Богачев В.Ю. Системная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Современное состояние вопроса // Рус. мед. журн. 2004. (17). 994–999.

3. Гороховская Г.Н., Юн В.Л. Отеки при хронической венозной недостаточности нижних конечностей: клинические проявления, медикаментозное и хирургическое лечение // Терапевт. арх. 2013. 85. (4). 93–96.

4. Иванов И.С., Сидехменова А.В., Анищенко А.М. и др. Фармакологическая активность композиции на основе дигидрокверцетина и липоевой кислоты // Бюл. сибирской мед. 2011. (1). 43–48.

5. Кириенко А.И., Григорян Р.А., Золотухин И.А. Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности // Consilium medicum. 2003. 5. (6). 361–366.

6. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. и др. Диквертин – новое антиоксидантное и капилляропротекторное средство // Хим.-фарм. журн. 1995. (9). 61–64.

7. Пат. 2421215 РФ. Композиция с повышенной фармакологической активностью на основе дигидрокверцетина и растительных полисахаридов (варианты) / А.В. Душкин, Ю.А. Колесник, В.А. Бабкин и др.; опубл. 15.04.2010.

8. Плотников М.Б., Иванов И.С., Сидехменова А.В. и др. Моделирование хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Биомедицина. 2013. (1). 55–66.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Часть первая. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.

10. Савельев В.С. Флебология. М., 2001. 660 с.

11. Стойко Ю.М. Флеботоники в терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Лечащий врач. 2005. (8). 46–50.

12. Bergan J.J., Geert M.D., Schmid-Schönbein G.W. et al. Chronic Venous Disease // N. Engl. J. Med. 2006. 355. (5). 488–498.

13. Lyseng-Williamson K.A., Perry C.M. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids // Drugs. 2003. 63. (1). 71–100.

ANTIEDEMATOUS EFFECT OF THE DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN COMPOSITION IN CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY MODEL

**Aleksandr Yur'yevich SHAMANAEV, Ivan Sergeevich IVANOV,
Anastasiya Vital'yevna SIDEKHMEENOVA, Mark Borisovich PLOTNIKOV**

*Institute of Pharmacology named after E.D. Gol'dberg of SB RAMS
634028, Tomsk, Lenina av., 3*

Antiedematous activity of the dihydroquercetin and arabinogalactan composition in animal model of chronic venous insufficiency induced by partial occlusion of the caudal vena cava was investigated. Course (14 days) intragastric administration of composition based on dihydroquercetin and arabinogalactan (50+250 mg/kg, respectively) was given. Antiedematous effect of the dihydroquercetin and arabinogalactan composition was evaluated by oncometry and morphological methods. Microcirculation in the tissues of the leg was measured by laser Doppler flowmetry. Venous pressure in the vena cava was recorded by the direct method on the apparatus for electrophysiological studies «Biopac». Edema of lower limbs, venous hypertension and reduction in cutaneous microcirculation was found on rat's model of chronic venous insufficiency. It was established that course intragastric administration of dihydroquercetin and arabinogalactan composition prevented increase in the hindlimb's circumference and area of the interstitial space, reduced venous pressure and improved microcirculation in rats with chronic venous insufficiency.

Key words: chronic venous insufficiency, venous pressure, edema, microcirculation, dihydroquercetin, arabinogalactan.

*Shamanaev A.Yu. – postgraduate student of the laboratory for pharmacology circulation, e-mail: sham_man@mail.ru
Ivanov I.S. – candidate of biological sciences, researcher of the laboratory for pharmacology circulation,
e-mail: ivanov.tomsk@gmail.com
Sidekhmenova A.V. – candidate of medical sciences, researcher of the laboratory for pharmacology circulation,
e-mail: sidehmenova@yandex.ru
Plotnikov M.B. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory for pharmacology circulation,
e-mail: mbp2001@mail.ru*

МЕЖИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПОВЕДЕНЧЕСКИХ СТРАТЕГИЯХ ШКОЛЬНИКОВ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ РАСПОЗНАВАНИЯ ЗВУКОВЫХ СТИМУЛОВ И ПАРАДИГМЫ «СТОП-СИГНАЛ»

Сергей Сергеевич ТАМОЖНИКОВ¹, Евгений Андреевич ЛЕВИН^{1,4},
Валентина Васильевна СТЕПАНОВА², Александр Николаевич САВОСТЬЯНОВ^{1,3,5}

¹ ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

² ГБОУ ДПО НСО Институт развития образования Новосибирской области
630111, г. Новосибирск, ул. Кропоткина, 126/2, МБОУ СОШ 17

³ ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский государственный университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

⁴ ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

⁵ ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

В настоящее время существует необходимость в развитии средств диагностики различных неврологических расстройств, связанных с ухудшением внимания у детей. Одним из методов объективной диагностики индивидуальных особенностей системы внимания является анализ поведенческих реакций в условиях селекции стимулов. Целью нашей работы было сопоставление поведенческих реакций у школьников младшего возраста в условиях решения задач на внимание и моторный контроль. Обследовано 56 первоклассников (средний возраст 7,5 года, 26 мальчиков). Обследование каждого ребенка проводилось дважды – в начале и в конце учебного года; использовались методики «odd-ball» с монотональными звуковыми тонами и полифоническими слогами в качестве стимулов, а также визуальная парадигма «стоп-сигнал» (ССП), позволяющие оценивать индивидуальные особенности моторного контроля. В парадигме «odd-ball» с монотональным стимулированием школьники показали три стратегии поведения – регулярную (реакция после задания), хаотическую (реакция не связана с заданием) и смешанную, тогда как в полифоническом условии различий в стратегиях поведения не было найдено. Индивидуальные отличия в реакциях в монотональном условии «odd-ball» статистически значимо коррелировали с показателями поведения в СПП. При повторном обследовании количество детей с хаотической и смешанной стратегиями поведения сократилось с 47 до 16 % от общего количества обследованных. Дети, проходившие школьное обучение по разным образовательным программам, показали различия в динамике развития когнитивных функций.

Ключевые слова: внимание, моторный контроль, младшие школьники, парадигма «odd-ball», парадигма «стоп-сигнал».

В последние десятилетия медиками и психологами отмечается увеличение числа поведенческих и неврологических расстройств, связанных с проблемами адаптации младших школьников к высокой учебной нагрузке [1, 6, 11, 13]. Чаще всего встречаются такие расстройства, как дефи-

цит внимания, детская гиперактивность, повышенная тревожность, эмоциональные депрессии, большая часть которых в той или иной мере связана с работой систем направленного внимания и регуляции целенаправленного поведения. Рассматриваемые системы включают совокупность

Таможников С.С. – аспирант 3 года обучения, младший научный сотрудник лаборатории «Механизмов регуляции памяти», e-mail: s.tam@physiol.ru

Левин Е.А. – к.б.н., старший научный сотрудник Центра ангионеврологии и нейрохирургии, e-mail: e.a.levin@gmail.com

Степанова В.В. – к.п.н., ведущий специалист, руководитель экспериментальной площадки «Школа развития индивидуальности «Росток», e-mail: stepanova.valent@yandex.ru

Савостьянов А.Н. – д.ф.н., к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции памяти, старший научный сотрудник лаборатории психологии здоровья, зав. лабораторией биомаркеров социального поведения, e-mail: alexander.savostyanov@gmail.com

корковых и подкорковых структур, активных в условиях селекции внешних сигналов, при принятии решений относительно направленности движения и при контроле над успешностью реализации движения [3, 5, 12, 15, 16]. Кроме того, часть расстройств может сопровождаться усилением процессов, связанных с произвольным вниманием, что интерпретируется как компенсаторная реакция, направленная на преодоление последствий нарушений [20, 21]. Однако к настоящему времени в мировой науке нет достаточно ясного понимания причин таких расстройств, а в Российской Федерации отсутствует общепринятая система их мониторинга у младших школьников. Анализ поведенческих реакций в различных экспериментальных условиях позволяет оценить индивидуальную специфику работы системы направленного внимания и выявить возможные патологии, связанные с вниманием как у взрослых людей [8], так и у младших школьников [18]. Это позволяет предположить, что анализ поведенческих реакций, наряду с использованием других методов тестирования, может быть использован для мониторинга психофизиологического состояния младших школьников в условиях повышенной когнитивной нагрузки.

Для тестирования внимания широко применяется парадигма «odd-ball», в которой испытуемые должны реагировать на целевой стимул и игнорировать нецелевой сигнал [4, 8, 10]. Для изучения индивидуальных особенностей системы тормозного контроля над поведением применяется экспериментальная парадигма «стоп-сигнал» (ССП) [2]. Поведенческие реакции и мозговая активность в условиях СПП были подробно изучены на различных группах взрослых испытуемых [14, 17] и у детей школьного возраста [7, 9]. Однако до настоящего времени не было исследований, сопоставляющих поведенческие реакции на одной выборке младших школьников в обеих экспериментальных парадигмах. Кроме того, не существует исследований, применяющих эти методики для сопоставления особенности мозговой активности у детей с разными стратегиями поведения в условиях различной когнитивной нагрузки, связанной со школьным образованием. В то же время такое сопоставление позволяет исследовать взаимосвязь двух различных систем мозга – системы регуляции поведения и системы направленного внимания.

Таким образом, целью нашего исследования является изучение индивидуальных особенностей возрастного развития системы внимания и регуляции целенаправленного поведения у младших школьников при помощи анализа поведенческих реакций в условиях селекции звуковых сиг-

налов и управления движением. Мы исследовали возрастную динамику когнитивных функций у детей в течение первого года школьного обучения, при этом одна часть детей обучалась в школе по стандартной образовательной программе, принятой в Российской Федерации, а другая проходила обучение по экспериментальной программе, апробируемой на базе гимназии «Росток» в г. Новосибирске. В нашем исследовании сравнивается эффект воздействия различных форм обучения детей на развитие у них когнитивных функций при адаптации к школе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось у двух групп младших школьников (всего 56 детей в возрасте 6–8 лет, 26 мальчиков), школьное обучение которых различалось стратегиями в становлении произвольных форм поведения. Контрольный класс (30 детей) находился в условиях формирования произвольных форм поведения через усвоение внешне заданного правила и оценки его усвоения, использовался фронтальный способ организации учебной деятельности. Такой подход к обучению в настоящее время соответствует образовательному стандарту Министерства образования и науки РФ и принят в качестве основного в большинстве российских школ. Экспериментальный класс (26 детей) работал в условиях становления произвольных функций поведения на основе свободной воли ребенка, учебная деятельность организовывалась на основе мотивационно значимых для ребенка форм деятельности, использовалась групповая форма обучения. Методика обучения детей, применяемая в экспериментальном классе, разработана В.В. Степановой. Данный подход в настоящее время апробируется и проверяется на базе экспериментальной образовательной площадки в школе «Росток», г. Новосибирск.

Первое обследование проведено в начале учебного года (сентябрь – начало декабря), второе – в конце учебного года (март – май). В исследовании применялись три экспериментальные методики.

1. Парадигма «odd-ball» при монотональном стимулировании. Парадигма «odd-ball» нацелена на определение индивидуальных особенностей функционирования системы направленного внимания [8]. В этом эксперименте испытуемый должен нажимать на кнопку после предъявления целевого стимула и игнорировать предъявление нецелевого стимула. Под монотональными сигналами понимаются простые звуки, отличающиеся друг от друга только по высоте тона. В нашем исследовании в качестве целевого сигнала приме-

нялся простой звуковой тон высотой в 1000 Гц, а нецелевым сигналом служил тон в 500 Гц, сила звука была установлена в 30 дБ для всех стимулов и испытуемых. Каждому ребенку подавалось всего 250 звуков из которых 50 было целевыми, задания были разделены на 5 презентационных сессий, по 50 предъявлений тонов в каждой. Порядок следования целевых и нецелевых сигналов в каждой сессии был рандомизирован. Перед каждой сессией ребенку повторялась инструкция и давались примеры целевого и нецелевого стимула.

2. Парадигма «odd-ball» при политональном стимулировании. Под политональными сигналами понимаются сложные звуки, включающие сразу несколько тонов (в нашем случае в качестве целевого сигнала использовались записи крика кошки «мяу», а как нецелевой сигнал применялось кваканье лягушки «ква»). Количество стимулов, пропорция целевого и нецелевого сигналов и разделение на сессии в этом условии были такими же, как и при монотональном стимулировании.

3. Парадигма «стоп-сигнал» при визуальном стимулировании. ССП [2, 17] была оформлена в виде компьютерной игры, где испытуемые должны были нажимать на одну из двух кнопок после появления двух зрительных целевых сигналов (кормить зайца морковкой или тигра мясом) или затормозить уже подготовленное движение, если после целевого сигнала следует запрещающий знак «Стоп». Отличие ССП от «odd-ball» состоит в том, что здесь испытуемому необходимо подавлять движение, которое уже начато. В этом обследовании вначале предъявлялось 15 целевых сигналов без стоп-сигнала (тренировочная сессия), затем каждому испытуемому подавалось 65 целевых сигналов, из которых 15 сопровождалось появлением стоп-сигнала (тестовая сессия). Порядок предъявления стоп-сигналов в тестовой сессии был рандомизирован. Временной интервал между появлением целевого и запрещающего сигналов варьировал от 50 до 600 мс.

В ходе обследования 50 % детей вначале участвовали в парадигмах «odd-ball», а затем в ССП, а другие 50 % получили обратный порядок заданий. Монофоническое стимулирование в тесте «odd-ball» всегда предшествовало полифоническому.

Для каждой задачи вычислялось среднее время реакции, процент правильных нажатий на целевой стимул, процент пропущенных нажатий и процент некорректных нажатий после нецелевого или запрещающего стимула. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – среднеквадратическое отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В предварительных обследованиях, сделанных на больших выборках взрослых испытуемых (более 150 человек в возрасте от 17 до 65 лет), мы не обнаружили ни одного испытуемого, который бы в данных условиях был неспособен различать предложенные звуковые тона. Однако большинство младших школьников при тех же параметрах сигналов не отличали высокий звуковой тон от низкого. В ходе первого обследования в начале учебного года распознавание монофонических сигналов большинством школьников (41 из 56) воспринималось как трудная, нерешаемая задача. Дети были несколько раз поставлены перед необходимостью выполнять задачу, решение которой большинству из них не удавалось. Часть из них субъективно воспринимало необходимость выполнять задачу как неприятную для себя ситуацию, что позволяет использовать данный тест в качестве модели когнитивного стресса, когда взрослый требует от ребенка выполнить задание, которое тот не в состоянии выполнить. При рассмотрении поведенческих параметров в тесте «odd-ball» на уровне отдельных проб выяснилось, что у некоторых детей часто встречаются аномально быстрые реакции (время реакции – единицы и десятки миллисекунд). Мы предположили, что такие дети нажимали на кнопку, по крайней мере часть времени тестирования, хаотично, без какой-либо связи с подаваемыми стимулами. Для того чтобы оценить минимальное время, необходимое для выполнения целенаправленной реакции, мы рассмотрели скорости реакции детей, имевших не менее 90 % верно выбранных реакций (их оказалось 9 из 40 обследованных на тот момент испытуемых). Минимальные латентности верных реакций составили, в порядке возрастания, 13, 26, 67, 204, 219, 274, 290, 416 и 455 мс. При этом у трех детей, у которых встречались слишком быстрые реакции, они были единичными: у двоих следующие по времени реакции имели латентности 236 и 243 мс, у одного – 56 мс, но затем уже 240 мс. Таким образом, можно заключить, что минимальное время целенаправленной реакции не должно составлять менее 200 мс, а все «реакции», имеющие меньшую латентность, сделаны случайным образом. Процент таких «реакций», включая и неверные (после незначимого стимула), в общем числе нажатий был использован в качестве оценки степени использования «стратегии хаотичных ответов» (СХО) во время тестирования. Эта величина стала дополнительной переменной, включенной в анализ показателей в тесте «odd-ball» – доля хаотических ответов (ДХО).

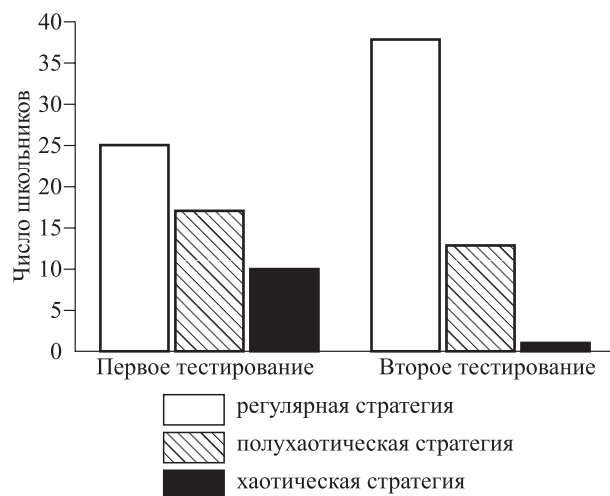


Рис. 1. Число школьников, использовавших регулярную, полухаотическую и хаотическую поведенческие стратегии в тесте «odd-ball» с монотональной стимуляцией при первом и втором тестировании

В таких условиях дети демонстрировали три стратегии поведения, обозначенные нами как «регулярная», «хаотичная» и «полухаотичная». Регулярная стратегия предполагала следование поставленной инструкции, даже если ребенок был не в состоянии выполнять задание. При первом обследовании 27 детей из обоих классов были отнесены к регулярной стратегии поведения. Школьники с хаотичной стратегией (10 детей при первом обследовании) выдавали серию случайных ответов, не связанных ни со стимулом, ни с инструкцией, а дети с полухаотичной стратегией (18 при первом обследовании) демонстрировали смешанный тип поведения; один ребенок не выполнял задание при первом обследовании, т.е. совсем не нажимал ни на какую кнопку (рис. 1). При аналогичных обследованиях, дополнительно проведенных на взрослых испытуемых, все взрослые участники показали «регулярную» стратегию поведения. Для теста «odd-ball» использование СХО было в наибольшей степени связано с долей правильных ответов ($F(2, 52) = 6,79, p = 0,002$), особенно в середине теста (рис. 2, а, б). Неожиданной оказалась относительно слабая связь между СХО и процентом нажатий после незначимого стимула ($F(2, 52) = 3,31, p = 0,044$) и более сильная связь ($F(2, 52) = 8,50, p = 0,0006$) с процентом пропущенных нажатий после значимого стимула (рис. 2, в, г). Возможно, часть детей, которым приписывается использование СХО, на самом деле не успевали реагировать на целевой стимул и нажимали на кнопку уже после предъявления следующего стимула. Действительно, А. Simpson и К. J. Riggs показали [19], что слишком частое

предъявление стимулов снижает успешность выполнения задания типа «go/no-go» детьми (правда, существенно более раннего возраста), приводя к поведенческим паттернам, сходным с характерными для нарушений тормозного контроля. В пользу такого предположения говорит то, что в группе с «полухаотическими» ответами время реакции больше, чем в группах с регулярными и чисто хаотическими реакциями (рис. 2, д, е). Впрочем, этот эффект не является статистически достоверным ($F(2, 52) = 1,31, p = 0,28$), поскольку скорость реакции значительно варьировала внутри каждой из групп. Наибольшая выраженность связи использования СХО со временем реакции и его разбросом в середине, а не в начале или конце тестирования вызвана, вероятно, тем, что в последних двух случаях эффект СХО «размывается» эффектами трудности «входа в задание» и утомления.

Тесты «odd-ball» с моно- и политональными стимулами были полностью идентичны (за исключением использовавшихся звуковых сигналов), однако результаты тестирования у них существенно различались (табл. 1). Доля верных реакций была значительно ниже в тесте с монотональными стимулами ($F(1, 49) = 112,9, p < 0,000001$), при этом индивидуальный разброс времени реакции, оценивавшийся с помощью величины стандартного отклонения, в этом тесте были достоверно больше ($F(1, 49) = 40,5, p < 0,000001$), чем в тесте с политональными стимулами. Время реакции при этом практически не различалось ($p = 0,87$). Таким образом, все дети успешно различали политональные звуки (минимальная доля правильных ответов составила 81 %, 90 % детей допустили менее 10 % ошибок), но почти все испытывали затруднения при различении монотональных стимулов (более чем у половины детей доля ошибочных ответов была выше 30 %, только 23 % детей допустили менее 10 % ошибок). Группы, выделенные на основании поведенческих стратегий в тесте с монотональными стимулами, различались и в политональном тесте, однако эти различия были слабее и имели несколько другой паттерн, чем для монотонального теста. Так, доля верных ответов ($F(2, 47) = 4,28, p = 0,020$) была минимальной в «полухаотической» группе (94,4 %), тогда как «регулярная» и «хаотическая» группы по этому показателю не различались (98,5 и 97,9 % соответственно). При этом эффект группы достоверно проявлялся для количества нажатий после незначимого стимула ($F(2, 47) = 4,67, p = 0,014$), но был статистически недостоверным для пропущенных нажатий после значимого стимула ($F(2, 47) = 1,44, p = 0,25$). Для времени реакции

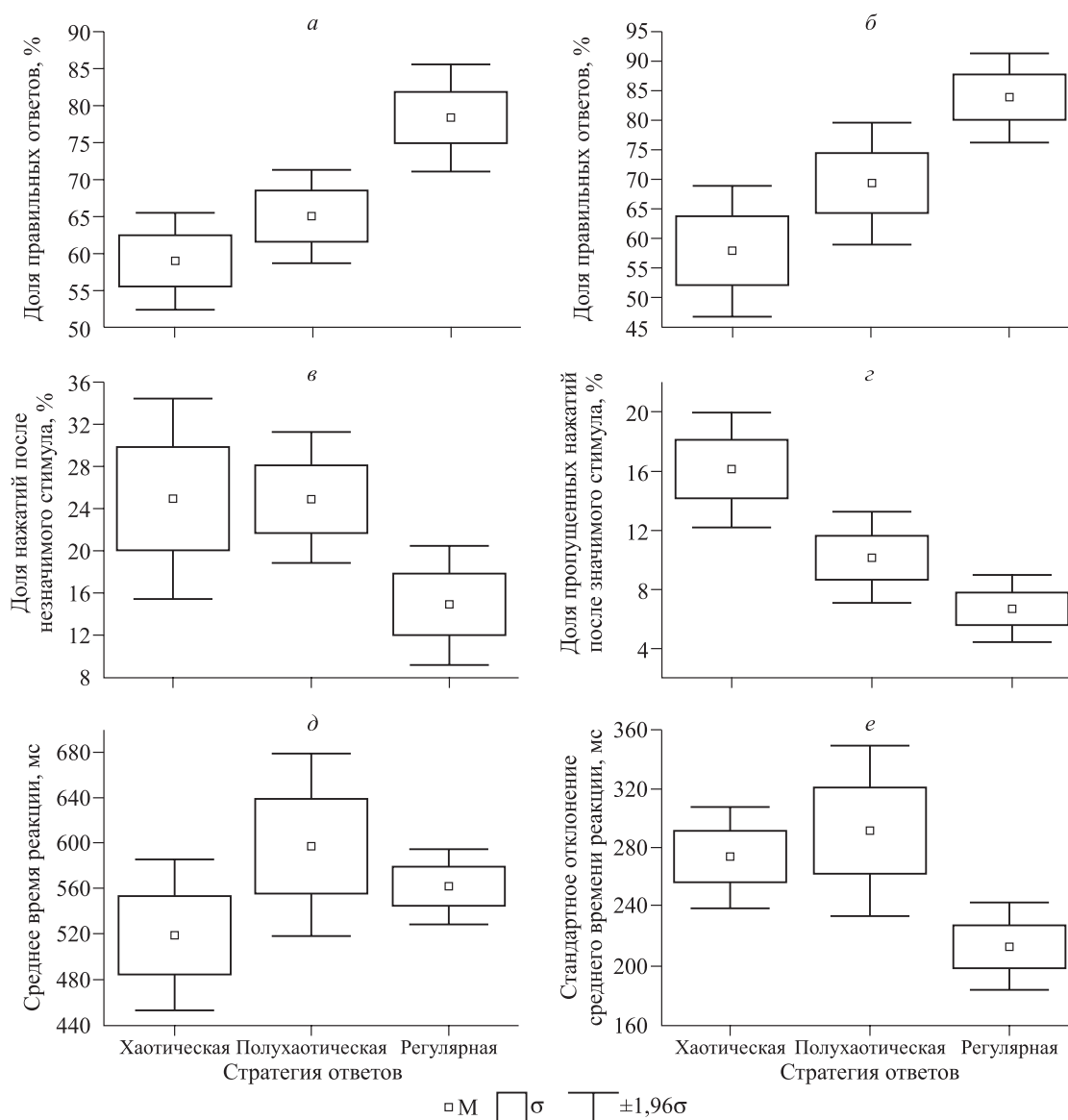


Рис. 2. Поведенческие показатели в тесте «odd-ball» с монотональной стимуляцией в группах школьников, использовавших регулярную, полухаотическую и хаотическую стратегии (а), доля правильных ответов по тесту в целом (б), доля правильных ответов в пробах 100–150 (середина теста) (в), доля нажатий после незначимого стимула (г), доля пропущенных нажатий после значимого стимула (д), среднее время реакции на значимые стимулы (е). Стандартное отклонение среднего (индивидуальный разброс) времени реакции на значимые стимулы

и его стандартного отклонения эффект группы проявлялся на уровне тенденции ($F(2, 47) = 2,88$, $p = 0,066$ и $F(2, 47) = 2,83$, $p = 0,069$ соответственно), при этом время реакции было минимальным в «полухаотической» группе (518 мс), а максимальным – в «хаотической» (639 мс); минимальные стандартные отклонения наблюдались в «регулярной» группе (140 мс), а максимальные – в «хаотической» (180 мс).

Стратегия ответов в монотональной парадигме «odd-ball» была также связана и с поведением в визуальной парадигме «стоп-сигнал», причем

эта связь была выражена существенно сильнее, чем для политонального теста «odd-ball». Эффект группы наблюдался для общего счета в тесте «стоп-сигнал» ($F(2, 48) = 12,2$, $p = 0,00005$): наибольшее количество очков набрали дети из «регулярной» группы (48,5), тогда как счет был достоверно меньше как в «полухаотической» (31,2, $p = 0,0007$, апостериорный тест Тьюки в сравнении с «регулярной» группой), так и в «хаотической» (31,0, $p = 0,008$) группе. Более детальный анализ успешных и ошибочных реакций показал, что этот эффект достоверно проявлял-

Таблица 1

Поведенческие показатели детей при первом и втором тестировании

	Оба класса		Экспериментальный класс		Обычный класс	
	1	2	1	2	1	2
Тест «odd-ball» монотональный						
Процент верных реакций	70 ± 18	73 ± 24	67 ± 16	68 ± 28	73 ± 20	78 ± 20
Среднее время реакции (ВР), мс	566 ± 126	594 ± 101	555 ± 113	581 ± 96	575 ± 137	606 ± 105
Индивидуальный разброс (стандартное отклонение) ВР, мс	250 ± 98	212 ± 102*	254 ± 94	231 ± 111	247 ± 103	196 ± 92*
Тест «odd-ball» политональный						
Процент верных реакций	97,1 ± 4,5	97,9 ± 4,7	95,8 ± 5,9	96,8 ± 6,4	98,2 ± 2,4	98,8 ± 2,3
Среднее время реакции, мс	560 ± 126	588 ± 135	597 ± 141	598 ± 125	529 ± 104	580 ± 145*
Индивидуальный разброс ВР, мс	152 ± 46	130 ± 48**	164 ± 58	135 ± 46**	142 ± 30	125 ± 49
Тест «стоп-сигнал»						
Общий счет	39 ± 15	44 ± 12**	31 ± 17 ^{##}	37 ± 10 ^{##}	46 ± 8,6	50 ± 9,8**
Среднее время реакции, мс	769 ± 56	891 ± 63**	778 ± 67	923 ± 64**	761 ± 45	862 ± 47**
Индивидуальный разброс ВР, мс	132 ± 21	132 ± 16	134 ± 23	135 ± 17	130 ± 19	130 ± 15
Шкала интеллекта Векслера						
Вербальный интеллект	105 ± 14	105 ± 14	108 ± 14	110 ± 10 #	102 ± 14	100 ± 16
Невербальный интеллект	118 ± 13	123 ± 14**	118 ± 13	124 ± 15*	118 ± 14	123 ± 14*
Общий уровень интеллекта	112 ± 13	115 ± 14	113 ± 13	120 ± 13*#	110 ± 14	110 ± 13

Примечание. Здесь и в табл. 2 цифрами 1 и 2 обозначены соответственно первое и второе тестирование. Показатели приведены в формате «групповое среднее ± стандартное отклонение»; * и ** – отличие от величины соответствующего показателя при первом тестировании статистически значимо при соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (двухвыборочный t -критерий для зависимых выборок); # и ## – отличие от величины соответствующего показателя в обычном классе статистически значимо при соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (двухвыборочный t -критерий для независимых выборок).

Таблица 2

Число детей, применявших различные поведенческие стратегии в тесте «odd-ball» с монотональным стимулированием при первом и втором тестировании

	Оба класса		Экспериментальный класс		Обычный класс	
	1	2	1	2	1	2
Число детей с регулярными реакциями	25	38	5	14	20	24
Число детей с полухаотическими реакциями	17	13	10	9	7	4
Число детей с хаотическими реакциями	10	1	9	1	1	0

ся в отношении доли верно выбранных реакций ($F(2, 48) = 8,85, p = 0,0005$) и количества пропущенных нажатий при отсутствии стоп-сигнала ($F(2, 48) = 6,81, p = 0,0025$), но не в отношении успешности торможения реакций после стоп-сигнала ($F(2, 48) = 0,026, p = 0,97$). Также выявлена тенденция ($F(2, 48) = 2,89, p = 0,065$) к меньшему разбросу времени реакции в «регулярной» группе (123 мс) по сравнению с «полухаотической» и «хаотической» группами (135 и 139 мс соответственно); для самого времени реакции эффект группы был недостоверным ($F(2, 48) = 0,28, p = 0,76$). При повторном обследовании наблюдались достоверные изменения в поведенческих

стратегиях детей на групповом уровне ($\chi^2 = 15,8, df = 2, p < 0,0004$). Они выражались в увеличении доли детей, применявших регулярную стратегию, и резком снижении доли детей, демонстрировавших хаотическое поведение (табл. 2), причем эти изменения ярко проявлялись в экспериментальном классе ($\chi^2 = 23,4, df = 2, p < 0,00001$) и были слабо выражены в обычном ($\chi^2 = 3,1, df = 2, p = 0,21$).

В табл. 1 показана динамика основных поведенческих показателей детей в тестах «odd-ball» и «стоп-сигнал», а также результатов тестирования по шкале интеллекта Векслера. Обращает на себя внимание достоверное улучшение показате-

лей невербального интеллекта в обоих классах и общего уровня интеллекта только в экспериментальном классе. При этом если на начало учебного года статистически значимых различий между классами не наблюдалось, то в конце учебного года показатели вербального интеллекта и общего уровня интеллекта были достоверно выше в экспериментальном классе, чем в занимавшемся по обычной программе. В монотональном тесте «odd-ball» увеличение доли верных реакций было небольшим и статистически незначимым в обоих классах, что свидетельствует в пользу того, что переход детей к более регулярной стратегии поведения объясняется скорее развитием механизмов самоконтроля, а не тонального слуха. Наблюдавшееся небольшое замедление скорости реакции (вероятно, из-за снижения доли ранних хаотических ответов) было недостоверным, но при этом уменьшился индивидуальный разброс времени реакции, что свидетельствует о лучшей концентрации внимания. В политональном тесте «odd-ball» доля правильных ответов уже при первом тестировании практически достигла «потолка» и не изменилась при втором тестировании. При этом среднее время реакции увеличилось в обычном классе и не изменилось в экспериментальном, тогда как индивидуальный разброс времени реакции достоверно уменьшился только в экспериментальном классе и по всей группе в целом. Наконец, в тесте «стоп-сигнал» общий счет увеличился в обоих классах, но достоверным это увеличение было только в обычном классе и во всей группе. Следует отметить, что данный показатель был изначально существенно ниже в экспериментальном классе по сравнению с обычным; при повторном тестировании разница сократилась, но осталась достоверной. Наблюдающееся в этом тесте в обоих классах замедление времени реакции связано главным образом с большей выраженностью стратегии ожидания возможного появления стоп-сигнала при повторном тестировании. Индивидуальный разброс времени реакции остался неизменным в обоих классах.

При повторном тестировании лишь один ребенок показал «хаотическое» поведение в монотональном тесте «odd-ball», поэтому при анализе взаимосвязей между поведенческими стратегиями и показателями в тесте «стоп-сигнал» его результаты были объединены с результатами детей с «полухаотическими» реакциями. Тип поведения в монотональном тесте «odd-ball» при повторном тестировании, как и при первичном, был связан с результатами в ССП. Общий счет в ССП был достоверно ($F(1, 51) = 15,2, p = 0,0003$) больше в «регулярной» (47,3), чем в «полухаотической» (35,1) группе. При этом группы перестали отличаться

в отношении доли верно выбранных реакций ($F(1, 51) = 0,89, p = 0,35$), достоверно различались по числу пропущенных нажатий при отсутствии стоп-сигнала ($F(1, 51) = 16,3, p = 0,0002$, в среднем 7,6 и 16,2 пропуска в «регулярной» и «полухаотической» группах соответственно) и показали одинаковую успешность торможения реакций после стоп-сигнала ($F(1, 51) = 0,19, p = 0,66$). В отличие от первичного тестирования, межгрупповое различие было выявлено для времени реакции ($F(1, 51) = 8,94, p = 0,004$, 875 мс в «регулярной» и 929 мс в «полухаотической» группе), но не проявлялось для стандартных отклонений времени реакции ($F(1, 51) = 0,27, p = 0,61$, 131 и 134 мс).

Таким образом, мы обнаружили, что при первом тестировании в начале учебного года более половины детей имели проблемы с монотональным слухом, т.е. не могли различать простые звуковые тона. При этом все обследованные были способны различать сложные звуки. Большинство детей в конце учебного года показало улучшение способности к различению простых тонов. В результате можно утверждать, что способность к восприятию звуков разного типа в ходе возрастного развития ребенка формируется не одинаково для монотонического и политонического слуха. Первоначально формируется способность к различению сложных звуков, а уже позднее возникает способность к различению простых тонов. При этом способность к различению стимулов с разной высотой тона может быть связана с восприятием эмоциональной просодики голоса собеседника, что существенно для формирования навыков межгрупповой коммуникации. Дети со слабым развитием монофонического слуха, которые в начале учебного года составляли большинство из обследованной выборки, могут испытывать трудности в понимании эмоциональной окраски голоса учителя или сверстников, что является одной из причин трудностей при адаптации к школе. В крайних формах дисфункции, связанные с нарушением восприятия эмоциональной просодики речи [18] или лицевых эмоций [21], ведут к появлению тяжелых форм детского аутизма. В более умеренных случаях возникает комплекс поведенческих и психосоматических проблем, связанных с неадекватностью поведения ребенка в школьном коллективе.

В условиях решения трудной для себя задачи по различению простых тонов дети показали различные стратегии поведения. Необходимо отметить, что выбор стратегии поведения был лишь отчасти связан со способностью различать тона. Хотя все школьники с хорошо развитым монофоническим слухом показали регулярную стра-

тегию, но не все дети с регулярной стратегией имели развитый монофонический слух. Так, 11 из 27 обследованных с регулярной стратегией поведения во время первого тестирования показали высокий процент ошибок при распознавании тона (более 30 %). Такие дети нажимали на кнопку после появления тона, даже если не могли его распознать и не давали случайных, хаотичных нажатий со слишком быстрой или слишком медленной скоростью реакции. Таким образом, они показали способность удерживать в своем сознании инструкцию по выполнению задачи, даже если задача оказывалась невыполнимой в силу неразвитости у них тонального слуха. Следовательно, регулярная стратегия поведения была связана как с развитием перцептивных возможностей, так и с особенностями более высоких уровней регуляции поведения, связанных с произвольно контролируемым вниманием.

Нами показано, что различия в стратегиях поведения у детей проявляются сразу в нескольких экспериментальных задачах. Дети, разделенные на подгруппы на основании поведенческих ответов в парадигме «odd-ball», продемонстрировали различия в поведении в ССП. Это еще раз подтверждает гипотезу, что в основе различий лежит индивидуальное расхождение не только на уровне сенсорных, но и на уровне более сложных когнитивных процессов, которые проявляются как в слуховых, так и в зрительных задачах. Дети с регулярной стратегией показали лучшие способности к контролю поведенческих реакций в условиях селективного выбора сложных зрительных стимулов. Однако мы не обнаружили различий между группами в способностях подавлять неадекватное поведение после появления запрещающих сигналов, что также говорит о различной скорости созревания нескольких механизмов, лежащих в основе регуляции поведения у детей.

При сравнении двух классов, обучавшихся по разным школьным программам, различия в количестве детей с хаотичной стратегией поведения были выявлены в начале, но не в конце первого года обучения. При первом тестировании в экспериментальном классе присутствовало достоверно большее количество детей с несформированным самоконтролем над поведением, чем в контрольном классе, тогда как при втором тестировании достоверных различий между классами по этому критерию не было. Большинство детей с СХО из экспериментального класса к концу первого учебного года перешло в группу с более регулярной стратегией (из «полухаотической» в «регулярную»), а из «хаотической» – в «полухаотическую» или «регулярную» группы), тогда как в контрольном классе процент таких детей был существен-

но меньше, а два ребенка продемонстрировали переход от регулярной к полухаотичной стратегии. Таким образом, если оценить эффективность обучения по показателю снижения степени хаотичности поведения в наших экспериментальных условиях, то экспериментальная программа показывает достоверные преимущества перед стандартной программой. Однако в настоящее время мы не можем с уверенностью утверждать, был ли такой эффект связан именно с преимуществами подхода к обучению или же он вызван неравномерностью в начальном составе детей, включенных в разные классы. Можно допустить, что хаотичное поведение в большинстве случаев сменяется регулярным без взаимосвязи с школьным обучением, просто в силу биологического взросления школьника. Тогда больший «прогресс» школьников из экспериментального класса может быть следствием того, что в нем случайно оказался больший процент детей с СХО в начале года, которые к концу года продемонстрировали улучшение в показателях когнитивного развития. Таким образом, мы имеем два альтернативных объяснения полученным результатам, что указывает на необходимость продолжения исследований на более обширных выборках школьников.

В рамках следующего этапа исследования мы планируем сопоставить поведенческие и ЭЭГ реакции детей, относящихся к разным группам по критерию поведения, в условиях когнитивного стресса с реакциями взрослых людей в тех же экспериментальных условиях. Кроме того, мы планируем провести более детальный анализ полученных экспериментальных данных для выявления дополнительных особенностей обследованных испытуемых, таких как зависимость поведения и ЭЭГ реакций от уровня тревожности, пола, наличия синдрома детской гиперактивности или последствий травмы. Проведенное исследование могло бы использоваться при мониторинге возрастного развития систем направленного внимания и моторного контроля у детей младшего школьного возраста, основанного на анализе поведенческих и ЭЭГ реакций в условиях различных игровых тестов.

ВЫВОДЫ

1. При анализе поведенческих данных при монотональном стимулировании в условиях «odd-ball» у детей обнаружены индивидуальные различия в работе системы внимания. Часть детей продемонстрировала «стратегию хаотичных ответов», которая выражается в поведенческих реакциях, не связанных с моментом появления заданий.

2. В условиях полифонического стимулирования в парадигме «odd-ball» различий между группами детей не обнаружено, тогда как межгрупповые различия были выявлены при обследовании на основании визуальной парадигмы «стоп-сигнал».

3. При повторном обследовании в конце учебного года общая группа детей показала эффект развития когнитивных функций, связанный с усилением способности к регуляции внимания и поведения и со снижением числа хаотичных ответов. Обнаружен «эффект программы», когда дети, обучавшиеся по экспериментальной программе, показали большую эффективность в когнитивном развитии по сравнению с контрольной группой.

Проект финансируется по гранту РНФ № 14-15-00202. Исследование выполнено на базе экспериментальной школы «Росток» в гимназии № 17 г. Новосибирска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV [Internet]. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994 [cited 2010 Mar 8]. 866 p. Available from: <http://www.psychiatryonline.com/DSMPDF/dsm-iv.pdf>
2. Band G.P., van der Molen M.W., Logan G.D. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure // *Acta Psychol. (Amst)*. 2003. 112. 105–142.
3. Bednark J.G., Reynolds J.N., Stafford T. et al. Creating a movement heuristic for voluntary action: electrophysiological correlates of movement-outcome learning // *Cortex*. 2013. 49. 771–780.
4. Ceroni R., Lepisto T., Soininen M. et al. Event-related potentials associated with sound discrimination versus novelty detection in children // *Psychophysiology*. 2004. 41. 130–141.
5. Chen C.Y., Muggleton N.G., Tzeng O.J. et al. Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex // *Neuroimage*. 2009. 44. 537–545.
6. Clinical practice guideline: management of sinusitis // *Pediatrics*. 2001. 108. (3). 798–808.
7. Dimoska A., Johnstone S.J. Effects of varying stop-signal probability on ERPs in the stop-signal task: do they reflect variations in inhibitory processing or simply novelty effects? // *Biol. Psychol.* 2008. 77. 324–336.
8. Escera C., Alho K., Winkler I., Naatanen R. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change // *J. Cogn. Neurosci.* 1998. 10. 590–604.
9. Gumenyuk V., Korzyukov O., Escera C. et al. Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children // *Neurosci. Lett.* 2005. 374. 212–217.
10. Heinze H.J., Munte T.F., Kutas M. et al. Cognitive event-related potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999. 52. 91–95.
11. Hoza B. Peer functioning in children with ADHD // *J. Pediatr. Psychol.* 2007. 32. 655–663.
12. Jenkinson N., Kuhn A.A., Brown P. Gamma oscillations in the human basal ganglia // *Exp. Neurol.* 2013. 245. 72–76.
13. Jensen P.S., Hinshaw S.P., Kraemer H.C. et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2001. 40. 147–158.
14. Knyazev G.G., Levin E.A., Savostyanov A.N. A failure to stop and attention fluctuations: an evoked oscillations study of the stop-signal paradigm // *Clin. Neurophysiol.* 2008. 119. 556–567.
15. Perry A., Stein L., Bentin S. Motor and attentional mechanisms involved in social interaction – evidence from mu and alpha EEG suppression // *Neuroimage*. 2011. 58. 895–904.
16. Savostyanov A.N., Liou M., Simak A.A. et al. An information system in the brain: Evidence from fMRI BOLD response // *Chin. J. Psychol.* 2012. 54. (1). 1–26.
17. Savostyanov A.N., Tsai A.C., Liou M. et al. EEG-correlates of trait anxiety in the stop-signal paradigm // *Neurosci. Lett.* 2009. 449. 112–116.
18. Shtyrov Y., Kujala T., Pulvermuller F. Interactions between language and attention systems: early automatic lexical processing? // *J. Cogn. Neurosci.* 2010. 22. 1465–1478.
19. Simpson A., Riggs K.J. Conditions under which children experience inhibitory difficulty with a «button-press» go/no-go task // *J. Exp. Child. Psychol.* 2006. 94. 18–26.
20. Tsai A.C., Savostyanov A.N., Wu A. et al. Recognizing syntactic errors in Chinese and English sentences: Brain electrical activity in Asperger's syndrome // *Res. Autism Spectr. Disorde.* 2013. 7. (7). 889–905.
21. Yang H.H., Savostyanov A.N., Tsai A.C., Liou M. Face recognition in Asperger syndrome: a study on EEG spectral power changes // *Neurosci. Lett.* 2011. 492. 84–88.

INTERINDIVIDUAL DIFFERENCES IN BEHAVIORAL STRATEGIES OF JUNIOR SCHOOLCHILDREN IN RECOGNITION OF AUDIO SIGNAL AND IN STOP-SIGNAL PARADIGM

Sergey Sergeevich TAMOZHNIKOV¹, Evgeny Andreevich LEVIN^{1,4},
Valentina Vasil'evna STEPANOVA², Aleksandr Nikolaevich SAVOSTYANOV^{1,3,5}

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

² *Novosibirsk Regional Institute for Education Development*
630111 Novosibirsk, Kropotkin str., 126/2

³ *Tomsk State University*
634050 Tomsk, Lenin av., 36

⁴ *Institute of Circulation Pathology n.a. academician E.N. Meshalkin of Minzdrav of Russia*
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

⁵ *Novosibirsk State University*
630090 Novosibirsk, Pirogov str., 2

Currently, there is need for the development of diagnostic tools for various neurological disorders associated with deterioration of attention in children. One of the methods of objective diagnostics of individual features of the attention system is the analysis of behavioral responses under selection of stimuli. The aim of our work was to compare the behavioral responses in junior schoolchildren in conditions of attention and motor control tasks. 56 first graders (mean age 7.5 years, 26 boys) were examined. Every examination was conducted twice, each child was observed at the beginning and the end of the school year. The attention system state was examined using odd-ball paradigm with either monophonic sound or polyphonic syllables as stimuli and a visual Stop Signal paradigm (SSP) that allows evaluating individual features of motor control. In odd-ball paradigm with monophonic stimulation schoolchildren have shown three behavioral strategies – regular (reactions after stimuli), chaotic (button presses are not related with stimuli and their timing) and semichaotic (mixed), whereas in polyphonic condition differences of behavior strategies were not found. Individual differences of reactions in monophonic odd-ball paradigm significantly correlated with indicators of behavior in the SSP. In the second observation, the proportion of children with chaotic and mixed behavioral strategies decreased from 47 % to 16 % of the total sample. Children who had different educational programs also had differences in the dynamics of cognitive functions development.

Key words: attention, motor control, younger schoolchildren, the paradigm of odd-ball, stop-signal paradigm.

Tamozhnikov S.S. – post-graduate student, junior researcher of the laboratory for mechanisms of memory regulation, e-mail: s.tam@physiol.ru

Levin E.A. – candidate of biological sciences, senior researcher of the center of angioneurology and neurosurgery, e-mail: e.a.levin@gmail.com

Stepanova V.V. – candidate of psychological sciences, leading expert of the scientific and practical center «Harmony» Smolensk, head of the Experimental Center «School of personality development» «Rostock», based on the regional center of information technologies, Novosobirsk, e-mail: stepanova.valent@yandex.ru

Savostianov A.N. – doctor of philosophic sciences, candidate of biological sciences., associate professor, senior researcher of laboratory for mechanisms of memory regulation, laboratory of health psychology, head of the laboratory of biomarkers social behavior, e-mail: alexander.savostyanov@gmail.com

КЛОНИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЕНОВ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I ЧЕЛОВЕКА В КЛЕТКАХ *ESCHERICHIA COLI* И МЕТИЛОТРОФНЫХ ДРОЖЖЕЙ *PICHIA PASTORIS*

Алексей Львович МАМАЕВ, Анатолий Борисович БЕКЛЕМИШЕВ

ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

В работе проведено клонирование и изучена экспрессия синтетических генов белка апо А-I человека в метилотрофных дрожжах *Pichia pastoris* X-33 и в клетках *E. coli* Rosetta 2(DE3). Показано, что в клетках дрожжей экспрессия гена белка апо А-I сопровождается лизисом клеток и накоплением в культуральной жидкости непротцессированного белка апо А-I, что связано, вероятно, с его амфифильными свойствами. Экспрессия гена зрелого белка апо А-I в клетках *E. coli* позволяет получить целевой белок, при этом выход апо А-I составляет 50 мг/л культуры. По своему размеру и способности реагировать с антисывороткой к нативному апо А-I рекомбинантный полипептид соответствует нативному белку.

Ключевые слова: Клонирование, экспрессия генов, аполипопротеин А-I, *Pichia pastoris* X-33, *E. coli* Rosetta 2(DE3), рекомбинантный белок, аффинная очистка.

Аполипопротеин А-I (апо А-I) человека является главным белком плазмы крови, участвующим в образовании липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Апо А-I состоит из одной полипептидной цепи из 243 аминокислотных остатков, его молекулярная масса составляет 28,3 кДа [12, 13]. Как главный структурный белок частиц ЛПВП, апо А-I является многофункциональным обменным протеином и имеет широкий спектр физиологических функций. Апо А-I участвует в регуляции метаболизма холестерина, а также регулирует уровень липидов в крови. Апо А-I обладает противовоспалительными, антиокислительными и противоопухолевыми свойствами [3, 9]. Недавно на поверхности гепатоцитов были идентифицированы рецепторы к апо А-I и ЛПВП [1, 7, 14]. Предполагается, что апо А-I может быть использован в качестве переносчика лекарственных средств к клеткам печени, что особенно важно для терапии рака печени.

Ранее единственным источником для получения препаратов апо А-I была человеческая сыворотка. Однако выделение и очистка апо А-I из сыворотки крови – достаточно сложная, трудоемкая и дорогостоящая процедура при небольшом выходе белка. Для крупномасштабной наработки апо А-I человека в исследовательских и, тем более, в терапевтических целях более перспективным подходом представляется получение апо А-I генно-инженерными методами. Известны попыт-

ки наработки рекомбинантного апо А-I в клетках *E. coli* [2, 8, 11], в клетках яичника китайского хомячка (CHO) [5, 6], а также в клетках насекомых (бакуловирусная система экспрессии) [10, 15]. Ни в одной из названных гетерологичных систем экспрессии не был достигнут высокий уровень синтеза рекомбинантного апо А-I.

В последние годы начала широко использоваться система экспрессии гетерологичных генов в метилотрофных дрожжах *Pichia pastoris*, которая позволяет получать большие количества целевых белков, секретируемых в культуральную среду, практически не загрязненную секретируемыми белками дрожжей [4]. Целью настоящего исследования было получение рекомбинантных штаммов *P. pastoris* и *E. coli*, продуцирующих апо А-I человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Реактивы. Акриламид, N,N'-метилден-бисакриламид, додецилсульфат натрия (SDS), персульфат аммония, N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, бромфеноловый синий, 2-меркаптоэтанол, ЭДТА, канамицин, агароза, изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозид (ИПТГ) корпорации «Sigma-Aldrich» (США). Дрожжевой экстракт, бакто-триптон, агар фирмы «Difco» (Великобритания). Ni-NTA-сефароза 6B-CL, набор для выделения ДНК из агарозного геля фирмы «Qiagen»

Мамаев А.Л. – научный сотрудник лаборатории генной инженерии, e-mail: alexeymamaev@inbox.ru

Беклемишев А.Б. – д.б.н., проф., зав. лаб. генной инженерии, e-mail: beklem@niibch.ru

(США). Набор для быстрого лигирования фрагментов ДНК с применением ДНК-лигазы фага T4 фирмы «Thermo Scientific» (США). Трихлоруксусная кислота, фенол, хлороформ, этиловый, изоамиловый и изопропиловый спирты, кислоты, щелочи, соли квалификации «ХЧ» или «ОСЧ» производства «Реахим» (Россия). Эндонуклеазы рестрикции XhoI, SalI, NdeI, BstXI – от компании «Сибэнзим» (РФ, Новосибирск).

Микроорганизмы. Штаммы *E. coli*: BL 21 (DE3) $\{F^- ompT gal dcm lon hsdS_B(r_B^- m_B^-) \lambda(DE3 [lacI lacUV5-T7 gene 1 ind1 sam7 nin5])\}$, NovaXGF' Zappers™ $\{mcrA \Delta(mcrC-mrr) endA1 recA1 \phi80dlacZDM15 DlacX74 araD139 \Delta(ara-leu)7697 galU galK rpsL nupG \lambda^- tonA F'[lacI^q Tn10] (Tet^R)\}$, поставленные фирмой EMD Biosciences (Германия) и Rosetta 2(DE3) $\{F^- ompT hsdS_B(r_B^- m_B^-) gal dcm (DE3) pRARE2 (Cam^R)\}$ фирмы Novagen (Германия). Штамм метилотрофных дрожжей дикого типа *P. pastoris* X-33 фирмы Invitrogen (США).

Плазмиды, гены. В работе использовались вектор pPICZαA, предназначенный для клонирования и экспрессии генов в клетках *P. pastoris* (Invitrogen), и три отличающихся по нуклеотидной последовательности варианта синтетического гена зрелого апо А-I человека в составе коммерческой плазмиды pJ201 фирмы DNA2.0 (США). Условные обозначения генов: ApoA1_1946/1, ApoA1_1946/21 и ApoA1_1946/15.

Клетки *E. coli* выращивали в среде LB (0,5 % дрожжевого экстракта, 1 % триптона и 0,5 % NaCl). Электрокомпетентные клетки этих штаммов трансформировали плазмидой и проводили отбор клонов на агаризованной среде LB (0,5 % дрожжевого экстракта, 1 % триптона, 0,5 % NaCl и 2 % агарозы) с антибиотиком канамицином (30 мкг/мл). Дрожжи *P. pastoris* выращивали в жидкой среде YPD (2 % пептона, 1 % дрожжевого экстракта и 2 % глюкозы) или агаризованной среде YPD (2 % пептона, 1 % дрожжевого экстракта, 2 % глюкозы и 2 % агарозы) без селективного антибиотика или с добавкой селективного антибиотика зеоцина (Invitrogen).

Конструирование рекомбинантных штаммов *P. pastoris* – продуцентов апо А-I. Каждый из двух вариантов гена зрелого апо А-I (1 и 21) был вырезан из плазмид pJ201:ApoA1_1946/1 и pJ201:ApoA1_1946/21 по сайтам рестрикции XhoI и SalI и встроен в плазмиду pPICZαA по тем же сайтам рестрикции при помощи ДНК-лигазы фага T4. Полученными лигазными смесями были трансформированы компетентные клетки NovaXGF' Zappers™, затем при помощи ПЦР отобраны клоны, содержащие плазмиды со вставками целевых генов. Выделены и наработаны в препаративных количе-

ствах две плазмиды: pPICZαA:ApoA1_1946/1 и pPICZαA:ApoA1_1946/21. Полученные плазмиды были гидролизованы рестриктазой BstXI и использованы для трансформации компетентных клеток *P. pastoris* X-33 посредством электропорации. Немедленно добавляли 1,0 мл стерильного охлажденного на льду 1М сорбитола, разбавленные клетки переносили в подготовленную стерильную пробирку. Инкубировали пробирку при 30 °С в течение 30 мин без встряхивания; добавляли 1,0 мл 1М сорбитола и продолжали инкубирование еще в течение часа. Высеивали на чашки с агаризованной YPD с высокой концентрацией зеоцина (2 мг/мл) и инкубировали в течение 72 ч при 30 °С. Было получено около 30 колоний каждого варианта с высокой устойчивостью к зеоцину. Клетки из этих колоний были проверены на предмет встройки гена апо А-I при помощи ПЦР.

Аналитическая наработка рекомбинантного апо А-I в клетках *P. pastoris*. Клетки из отдельных колоний высевали в пробирки с 5 мл бессолевого среды LB с 1 % глицерина (1 % дрожжевого экстракта, 2 % пептона, 1 % глицерина) и инкубировали при 30 °С на орбитальном шейкере в течение 2-х суток. Затем проводили индукцию в течение 3-х суток, добавляя в пробирки 10 % метанол до конечной концентрации 0,5 % через каждые 24 ч. Клетки осаждали центрифугированием, супернатанты анализировали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (PAGE). Пробы предварительно концентрировали в 10 раз, осаждая белки трихлоруксусной кислотой. Пробы для вестерн-блота наносили без концентрирования.

Конструирование рекомбинантного штамма *E. coli* – продуцента апо А-I. Плазмида pJ201:ApoA1_1946/15 содержала ген предшественника человеческого апо А-I, оптимизированный для экспрессии в системе *P. pastoris*. При помощи двухраундовой ПЦР с праймерами PR 327 5'-CCATATGGACGAACCTCCTCAATCTCCTTG-3' (прямой праймер для первого раунда), PR 328 5'-GGAATTCCATATGGACGAACCTCCTC-3' (прямой праймер для второго раунда), обратного праймера PR 329 5'-GATGTTTCGCGAGCTGCTGAATTC-3' и высокоточной термостабильной ДНК-полимеразы Phusion («Thermo Scientific») был наработан ампликон гена зрелого апо А-I с достроенными на 5'- и 3'-концах гена сайтами рестрикции NdeI и SalI соответственно. Ампликон (1 мкг) был гидролизован соответствующими рестриктазами, очищен фенол-хлороформной экстракцией и осажден этанолом. Экспрессирующая плазмида pJExpress401 (DNA2.0) была обработана рестриктазами NdeI и XhoI, необходимый фраг-

мент выделен из агарозного геля и очищен набором «Qiagen». Лигирование гидролизированных рестриктазами плазмидной ДНК и ампликона гена зрелого апо А-I проводили Т4-лигазой, затем фермент инактивировали, лигазную смесь диализовали и проводили электропорацию компетентных клеток *E. coli*. ПЦР-анализ ДНК из полученных клонов показал наличие вставки целевого гена. Была наработана и выделена плаزمида рJExpress401:ApoA1_1946/15. Далее проводили анализ экспрессии клонированного гена в полученных клонках. Ночной культурой, выращенной из единичной колонии, инокулировали пробирку с 5 мл среды LB с канамицином и растили культуру при 37 °C и 120 об/мин на орбитальном шейкере до оптической плотности OD = 1. Затем вносили ИПТГ до конечной концентрации 1 мМ и продолжали культивирование в течение ночи при 30 °C и 120 об/мин. Клетки осаждали центрифугированием, супернатант отбрасывали, к осадкам добавляли по 70 мкл 1х электродного буфера, 20 мкл 4х загрузочного буфера, инкубировали при 100 °C 5 минут и наносили на гель SDS-PAGE по 15 мкл.

Препаративная наработка апо А-I в клетках *E. coli*. Клетки *E. coli* штамм Rosetta 2(DE3), содержащие плазмиду рJExpress401:ApoA1_1946/15, выращивали в колбах, содержащих 500 мл среды LB с канамицином и хлорамфениколом, на качалке при 37 °C и 120 об/мин до оптической плотности OD₆₀₀ = 0,6, затем вносили ИПТГ до конечной концентрации 2 мМ и проводили индукцию в течение 3-х часов при 30 °C.

Очистка в нативных условиях. Клетки после индукции собирали центрифугированием, ресуспендировали в буфере «А» (250 мМ NaH₂PO₄, рН 8,0, 0,25 М NaCl), озвучивали при 0 °C 8 раз по 30 с, полученный лизат центрифугировали 15 мин (15000 g, 4 °C), супернатант инкубировали при комнатной температуре с 2 мл смолы Ni-NTA, уравновешенной буфером «А», при перемешивании в течение 30 мин. Смола промывали 10 мл буфера «А», содержащего 50 мМ имидазола, затем переносили смолу на колонку и элюировали фермент буфером «А», содержащим 250 мМ имидазола, собирая фракции по 500 мкл. Затем фракции анализировали электрофорезом по Лэммли (SDS-PAGE), фракции, содержащие целевой белок, объединяли, раствор белка диализовали против воды.

Электрофоретический анализ белка. Электрофорез по Лэммли проводили в 13 % PAGE с последующим окрашиванием кумасси G250.

Вестерн-блот. Рекombинантный белок апо А-I анализировали вестерн-блоттингом. Белки разделяли в SDS-PAGE, переносили на поливинили-

лиденфторидную мембрану, блокировали 5%-м обезжиренным молоком в 0,1М Трис-НСl буфере. Первичные поликлональные антитела (кроличьи IgG к человеческому апо А-I, любезно предоставленные Л.М. Поляковым) были использованы для детекции рекомбинантного апо А-I. Вторичные антитела, меченные пероксидазой хрена, были использованы для детекции кроличьих IgG. Блот окрашивали 4-хлор-1-нафтолом с H₂O₂ в 0,1М Трис-НСl буфере.

Определение концентрации белка проводили флуоресцентным методом при помощи прибора Qubit® (Invitrogen).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Конструирование рекомбинантного штамма *E. coli* – продуцента апо А-I. Синтетический ген ApoA1_1946/15 с С-концевым участком, кодирующим шестигистидиновую аминокислотную последовательность, оптимизированный по встречаемости кодонов для экспрессии в клетках *P. pastoris*, клонирован в составе коммерческого экспрессирующего прокарриотического вектора рJExpress401. На основе специального штамма *E. coli* Rosetta 2(DE3), предназначенного для экспрессии генов чужеродных белков, и полученной рекомбинантной плазмиды рJExpress401:ApoA1_1946/15 сконструирован штамм-продуцент апо А-I. На рис. 1 показана электрофореграмма фракций, полученных при очистке рекомбинантного апо А-I с помощью двойной аффинной хроматографии на Ni-NTA-сефарозе 6B-CL в нативных условиях. Необходимо отметить, что как нативный апо А-I человека, так и рекомбинантные формы зрелого апо А-I имеют аномальную электрофоретическую подвижность в SDS-PAGE и находятся на уровне примерно 22 кДа. На рисунке можно видеть, что в процессе аффинной хроматографии рекомбинантного апо А-I из цитоплазматической фракции штамма *E. coli* Rosetta 2(DE3), несущего плазмиду рJExpress401:ApoA1_1946/15, достигается удовлетворительная очистка целевого белка. Рекombинантный апо А-I связывается с антителами к апо А-I человека и имеет такую же молекулярную массу. Количественная наработка рекомбинантного апо А-I и дальнейшая его аффинная очистка дает выход чистого белка около 50 мг/л культуры.

Конструирование рекомбинантных штаммов *P. pastoris* – продуцентов апоА-I. Сконструированы две плазмиды с двумя вариантами гена зрелого человеческого апо А-I, рPICZαA:ApoA1_1946/1 и рPICZαA:ApoA1_1946/21; ими трансформированы клетки *P. pastoris* штамм X-33

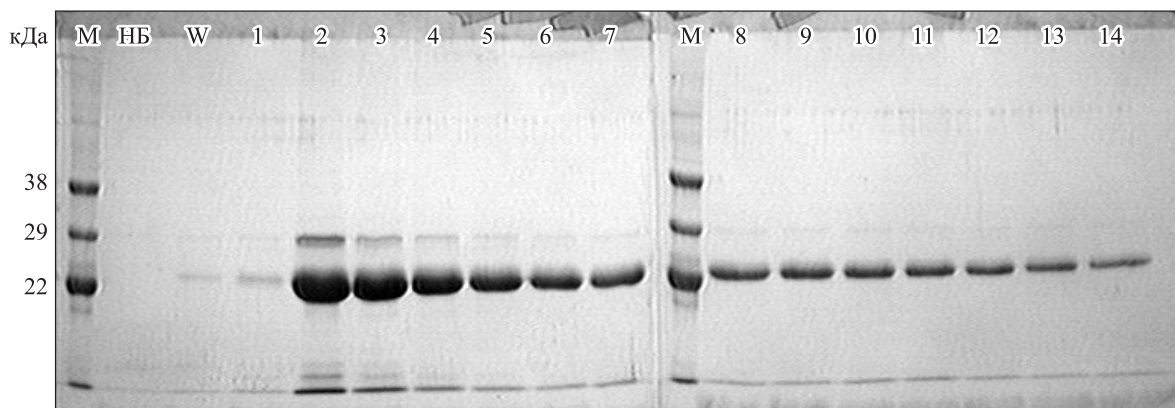


Рис. 1. Электрофореграмма фракций, полученных при аффинной очистке на колонке с Ni-NTA-сефарозой 6B-CL рекомбинантного апо А-I человека, нарабатанного в клетках *E. coli*. Дорожки: М – маркер молекулярных масс; 1–14 – номера фракций, полученных при элюции

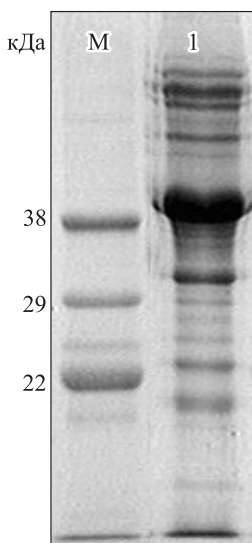


Рис. 2. Электрофореграмма белков, присутствующих в культуральной среде после индукции метанолом клеток *P. pastoris*, трансформированных плазмидой pPICZαA: ApoA1_1946/21. Дорожки: М – маркер молекулярных масс белков; 1 – клон № 8

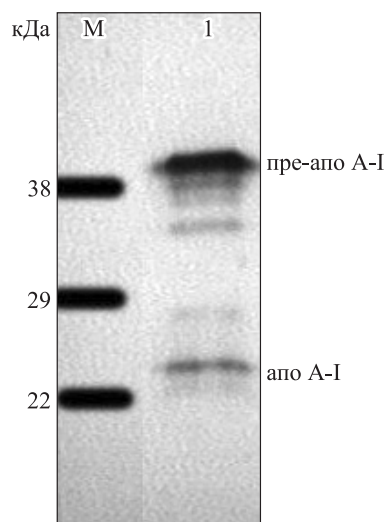


Рис. 3. Вестерн-блот анализ исследуемых образцов на присутствие в них апо А-I человека. Дорожки: М – маркер молекулярных масс белков; 1 – блот белков культуральной жидкости индуцированного клона № 8 *Pichia pastoris*. Справа указаны положения зрелой (апо А-I) и непротессированной (пре-апо А-I) форм апо А-I

и отобраны клоны, имеющие наиболее высокую устойчивость к зеоцину, а значит, и наибольшее количество копий гена апо А-I [4]. Анализ клонов при помощи ПЦР показал наличие встройки гена апо А-I в геномную ДНК клеток *P. pastoris*. При анализе клонов, содержащих оба варианта гена зрелого белка апо А-I, отобран единственный клон № 8, содержащий вариант гена ApoA1_1946/21, клетки которого, судя по результатам электрофоретического анализа, в процессе индуцируемого культивирования лизируются с выходом в культуральную среду наряду с собственными белками зрелой и непротессированной форм реком-

бинантного апо А-I человека с молекулярными массами ~23 и ~40 кДа соответственно (рис. 2). Вестерн-блот показал, что рекомбинантные формы апо А-I (зрелый и непротессированный) связываются с антителами, полученными к нативному апо А-I человека (рис. 3). Мы предполагаем, что это связано с высокой мембранотропностью рекомбинантного амфифильного белка. Связывание рекомбинантного апо А-I с мембраной дрожжевой клетки может, вероятно, приводить либо к лизису клеток, либо к нарушению каких-либо функций цитоплазматической мембраны и гибели клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены штаммы *P. pastoris* и *E. coli*, способные экспрессировать клонированные в них гены зрелого апо А-I человека.

2. Рекомбинантные формы апо А-I, полученные в клоне 8 *P. pastoris*, по своим размерам соответствуют пре-апо А-I и зрелому апо А-I человека и реагируют с антителами к нативному апо А-I человека.

3. Рекомбинантный белок, полученный экспрессией синтетического гена зрелого апо А-I человека в клетках *E. coli*, как по антигенным свойствам, так и по молекулярной массе, с учетом размера С-концевого шестигистидинового тракта, соответствует зрелой форме апо А-I человека.

4. Сконструированные штаммы *E. coli* и *P. pastoris*, продуцирующие рекомбинантный зрелый апо А-I человека, по-видимому, могут быть использованы для получения препаратов апо А-I человека, которые могут найти применение как в биологических исследованиях, так и в практической медицине для лечения атеросклероза и в качестве транспортеров лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Acton S., Rigotti A., Landschulz K.T. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor // Science. 1996. 271. 518–520.
2. Bergeron J., Frank P.G., Emmanuel F. Characterization of human apolipoprotein A-I expressed in *Escherichia coli* // Biochim. Biophys. Acta. 1997. 1344. 139–152.
3. Brouillette C.G., Anantharamaiah G.M., Engler J.A. Structural models of human apolipoprotein A-I: a critical analysis and review // Biochim. Biophys. Acta. 2001. 1531. 40–46.
4. Cregg J.M. Distinctions between *Pichia pastoris* and other expression systems // Methods Mol. Biol. 2007. 389. 1–10.
5. Hartmut H.J., Janine J.G., Regina H. Expression and purification of recombinant human apolipoprotein A-I in Chinese hamster ovary cells // Protein Expr. Purif. 1997. 10. 226–236.
6. Mallory J.B., Kusher P.J., Protter A.A. Expression and characterization of human apolipoprotein A-I in Chinese hamster ovary cells // J. Biol. Chem. 1987. 262. 4241–4247.
7. Martines L.O., Jacquet S., Esteve J.P. Ectopic b-chain of ATP synthase is apolipoprotein A-I receptor in hepatic HDL endocytosis // Nature. 2003. 421. 75–79.
8. Mcguire K.A., Davidson W.S., Jonas A. High yield overexpression and characterization of human recombinant proapolipoprotein A-I // J. Lipid Res. 1996. 37. 1519–1528.
9. Michael J.H., Mohammad H., Areyoud M. Suppression of apolipoprotein A-I gene expression in HepG2 cells by TNF and IL-1 // Biochim. Biophys. Acta. 2003. 1623. 120–128.
10. Pyle L.E., Fidge N.H., Barton P.A. Production of mature human apolipoprotein A-I in a Baculovirus-insect cell system: pro-peptide is not essential for intracellular processing but may assist rapid secretion // Anal. Biochem. 1997. 25. 253–258.
11. Robert O.R., Trudy M.F., Michael N.O. Optimized bacterial expression of human apolipoprotein A-I // Protein Expr. Purif. 2003. 27. 98–103.
12. Scanu A.M., Edelstein C., Keim P. Serum lipoproteins // The Plasma Proteins. Vol. 2. Ed. F. Puntam. N. Y.: Acad. Press, 1975. 317–391.
13. Vitello L.B., Scanu A.M. Studies on human serum high density lipoproteins: self-association of apolipoprotein A-I in aqueous solutions // J. Biol. Chem. 1976. 251. 1131–1136.
14. Wei Q., Wu M.P., Chen P.F. Cooperation of HDL receptor and hepatic lipase in the selective uptake of HDL2-CE by rat hepatic sinusoidal cells // Acta Biochim. Biophys. Sin. 1996. 28. 659–664.
15. Zhu Y.E., Xu H.B., Zhao Zh.A. Expression of human apolipoprotein A-I in Baculovirus-insect cell system // Chin. J. Biotechnol. 2003. 19. 692–697.

CLONING AND ANALYSIS OF EXPRESSION OF SYNTHETIC HUMAN APOLIPOPROTEIN A1 GENES IN *ESCHERICHIA COLI* AND METHYLOTROPHIC YEASTS *PICHIA PASTORIS*

Alexey L'vovich MAMAEV, Anatoly Borisovich BEKLEMISHEV

*Institute of Biochemistry of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The expression of synthetic genes of human ApoA-I protein in the methylotrophic yeasts *Pichia pastoris* X-33 and *E. coli* Rosetta 2(DE3) cells were studied. It is shown that expression of the ApoA-I genes in yeast cells is accompanied by cell lysis and accumulation of unprocessed ApoA-I protein in the growth medium, which is probably due to the amphiphilic properties of the protein. Expression of ApoA-I gene in *E. coli* Rosetta™ (DE3) cells provides the protein of interest with the yield of 50 mg/l. Recombinant polypeptide reacts with antibodies against native human ApoAI and has close molecular weight as native protein.

Key words: cloning, gene expression, apolipoprotein A-I, *Pichia pastoris* X-33, *E. coli* Rosetta 2(DE3), recombinant protein, affinity purification.

*Mamaev A.L. – researcher of the genetic engineering laboratory, e-mail: alexeymamaev@inbox.ru
Beklemishev A.B. – doctor of biological sciences, professor, head of the genetic engineering laboratory,
e-mail: beklem@niibch.ru*

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОНСТРУИРОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКВИВАЛЕНТА ИСКУССТВЕННОЙ РОГОВИЦЫ

**Борис Эдуардович МАЛЮГИН¹, Сергей Анатольевич БОРЗЕНОК^{1,2},
Юрий Алексеевич КОМАХ¹, Патимат Магомедовна АРБУХАНОВА¹,
Александра Александровна ЖЕЛТОНОЖКО¹, Ирина Николаевна САБУРИНА³,
Тамара Дмитриевна КОЛОКОЛЬЦОВА^{1,3}, Ирина Михайловна ЗУРИНА³,
Игорь Иванович АГАПОВ⁴, Владимир Григорьевич БОГУШ⁵,
Любовь Ивановна ДАВЫДОВА⁵**

¹ ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А

² ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А

³ ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

⁴ ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1

⁵ ФГУП ГНИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов
117545, г. Москва, 1-й Дорожный проезд, 1

Цель исследования – изучить возможность использования современных клеточных 3D-технологий для создания биологического эквивалента искусственной роговицы на основе пленочного матрикса из биосинтетического белка спидроина. Материал и методы. Для получения 3D-сфероидов клетки лимба после второго пассажа высеивали на агарозные планшеты в полной ростовой среде. Для формирования матриксов в виде контактной линзы использовали раствор спидроина. Результаты и обсуждение. 3D-сфероиды и полученная микроткань содержали эпителиальный и мезенхимный компоненты, регулярно организованный внеклеточный матрикс, что делает возможным создание биологического эквивалента искусственной роговицы на их основе.

Ключевые слова: биоинжиниринг, искусственная роговица, клеточные сфероиды, 3D-культивирование, биополимерный матрикс, спидроин.

Малюгин Б.Э. – д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе

Борзенков С.А. – д.м.н., зав. Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем, проф. кафедры глазных болезней, e-mail: mdborzenok@yandex.ru

Комах Ю.А. – к.м.н., зав. лабораторией трансплантологии и клеточной биологии

Арбуханова П.М. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной физиологии и патологии зрения

Желтоножко А.А. – врач-офтальмолог Глазного тканевого банка, e-mail: salange@yandex.ru

Сабурин И.Н. – д.б.н., зав. лабораторией клеточной биологии и патологии развития

Колокольцова Т.Д. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития, старший научный сотрудник лаборатории трансплантологии и клеточной биологии

Зурина И.М. – младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития

Агапов И.И. – д.б.н., зав. лабораторией бионанотехнологий

Богущ В.Г. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории белковой инженерии

Давыдова Л.И. – старший научный сотрудник лаборатории белковой инженерии

В структуре заболеваний органа зрения патологические состояния роговицы составляют 17–25 % [5]. Однако проблема дефицита трупных донорских роговиц стоит очень остро и на протяжении ряда лет остается актуальной [2]. Создание искусственной роговицы позволило бы решить ряд проблем, однако токсичность и аллергенность материалов часто является причиной неудач. Наиболее перспективным представляется создание биологического эквивалента искусственной роговицы на основе культивированных клеток. Ряд международных научно-исследовательских организаций офтальмологического профиля проводят исследования по созданию искусственной роговицы [7, 9].

Одним из уникальных источников стволовых/прогениторных эпителиоидных и мезенхимальных клеток роговицы (МСК-Л) является лимбальная зона глазного яблока. Технология получения и культивирования 3D-сфероидов из клеток лимбальной зоны трупного глаза человека позволяет длительно и полноценно сохранять фенотип и функциональные свойства специализированных клеток роговицы. Нам представляется возможным дальнейшее использование клеточных 3D-культур для создания биологического эквивалента искусственной роговицы [3].

Тканевой матрикс искусственной роговицы определяет механические свойства, форму имплантата, формирует субстрат для адгезии клеток, является субстратной подложкой для прикрепления клеток, задает топологию фокальных адгезивных комплексов, инициирует каскад внутриклеточных сигналов, вызванных механическим напряжением клеточной мембраны [6]. В этой связи материал для создания биоинженерных конструкций тканевого матрикса искусственной роговицы должен обладать прозрачностью, биоинертностью, адгезивностью, биосовместимостью, эластичностью, высокой прочностью на разрыв, а также стабильностью к биодеградации. Нами проанализировано достаточно большое количество химически синтезированных и натуральных биополимеров [4], одним из наиболее перспективных материалов является белок каркасной нити паутины – спидроин [1, 8]. Спидроин обладает выраженными механическими свойствами, высокой адгезивностью, биоинертностью, биосовместимостью, устойчивостью к условиям внешней среды и прозрачностью, что делает его материалом выбора для тканевого матрикса при создании биологического эквивалента искусственной роговицы.

Целью нашего исследования явилось изучить принципиальную возможность использования современных клеточных 3D-технологий для создания биологического эквивалента искусствен-

ной роговицы на основе пленочного матрикса из биосинтетического белка спидроина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По предложенной нами ранее технологии получали первичные культуры эпителиоидных и стромальных клеток из тканевых сегментов лимба трупного глаза человека [3]. Экспериментальные исследования на тканях, выделенных из трупных человеческих глаз, проводились в соответствии с официально принятыми процедурами и специальным разрешением в рамках законодательства РФ.

Клетки в концентрации 100 000 кл./мл высевали на пластиковые чашки Петри в полной ростовой среде DMEM/F12 (1:1, БиолоТ, Санкт-Петербург) с добавлением L-глутамина (2 мМ/л, ПанЭко, Москва), гентамицина (50 мкг/мл, ПанЭко), инсулина-трансферрина-селенита (1:100, БиолоТ), 20 нг/мл bFGF (ProSpec, Израиль) и 10 % эмбриональной сыворотки крови коров (HyClone, США). Культивировали в стандартных условиях (37 °C, 5 % CO₂), со сменой среды каждые 2–3 дня. С целью получения 3D-сфероидов клетки после второго пассажа снимали с чашек Петри с помощью растворов версена и 0,25%-го трипсина, центрифугировали (7 мин, g 100 см²/с) и высевали в концентрации 300 000 кл./мл на агарозные планшеты (Microtissues™, США), помещенные в лунки 12-луночных культуральных планшетов (Corning, США) в полной ростовой среде. Культивировали в специальной термостатируемой камере прибора Cell-IQ (Chip Man Technologies, Финляндия) в стандартных условиях (37 °C, 5 % CO₂). Для формирования пленочных матриксов использовали 4%-й раствор спидроина в объеме 300 мкл. Пленки в виде контактной линзы имели диаметр 18 мм и толщину 100 мкм. Для заселения матриксов использовали 7-дневные сфероиды. Клетки снимали с подложки с использованием растворов версена и 0,25%-го трипсина, центрифугировали (7 мин, g 100 см²/с), ресуспендировали, доводили концентрацию до 600 000 клеток в 200 мкл среды и помещали на пленочные тканевые матриксы. Сфероиды снимали с агарозных планшетов полной ростовой средой, пассивно осаждали в центрифужных пробирках по 15 мл, ресуспендировали в 200 мкл той же среды, переносили по 300 единиц на пленочные тканевые матриксы. Через 30 мин в лунки планшетов с клетками добавляли полную ростовую среду до 1 мл, накрывали планшеты специальной крышкой, помещали в термостатируемую камеру прибора Cell-IQ (Chip Man Technologies, Финляндия) и культивировали в стандартных условиях (37 °C, 5 % CO₂).

Контроль роста и морфологии клеток осуществляли ежедневно под инвертированным микроскопом СКХ41 (Olympus, Япония). Клетки в плотности 100 000 клеток/мл засеивали на чашки Петри и в лунки 12-луночных культуральных планшетов (Corning, США). Прижизненное наблюдение за изменением морфологии и поведением клеток в планшетах, помещенных в специальную термостатируемую камеру, проводили на приборе Cell-IQ (Chip Man Technologies). Для определения количества клеток и их жизнеспособности использовали автоматический счетчик клеток Countess (Invitrogen, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

МСК-Л уже в первые часы культивирования объединялись в рыхлые агрегаты размером 150–200 мкм, которые через сутки формировали круглые сфероиды с гладким поверхностным слоем клеток. При дальнейшем культивировании наблюдалась активная компактизация сфероидов, клеточная масса значительно уплотнялась к концу первых суток до 100–120 мкм в диаметре, а к 7-м суткам их размеры уменьшались до 70–80 мкм (рис. 1). Сфероиды при объединении нескольких в одной лунке агарозного планшета успешно сливались в один крупный сфероид (рис. 2). В слиянии участвовали все сфероиды, оказавшиеся в одной лунке и получившие воз-

можность контактировать между собой в условиях 3D-культивирования. Таким образом, сфероиды обладают способностью неограниченно сливаться без контактного торможения. После полного слияния сфероидов наблюдалось формирование новой микроткани с эпителиальными клетками на поверхности и мезенхимоподобными клетками в центральной области. Как одиночные сфероиды, так и полученная в результате их слияния микроткань содержали эпителиальный и мезенхимный компоненты, регулярно организованные фибриллы внеклеточного матрикса, что подтверждает высокую перспективность их применения для создания биологического эквивалента искусственной роговицы.

В настоящее время успех в создании биологического эквивалента искусственной роговицы во многом зависит и от выбранного материала, используемого в качестве матрикса для выращивания клеток *in vitro* и поддержания их в функциональном состоянии *in vivo*. Экспериментальные образцы новых материалов на основе биосинтетического белка спидроина являются уникальными разработками прозрачных, прочных, биологически толерантных и биорезорбируемых материалов для медицины [1, 8]. Для создания биологического эквивалента искусственной роговицы мы использовали пленчатые матрицы из спидроина (рис. 3) в виде контактной линзы, которые заселяли сфероиды. В течение перво-

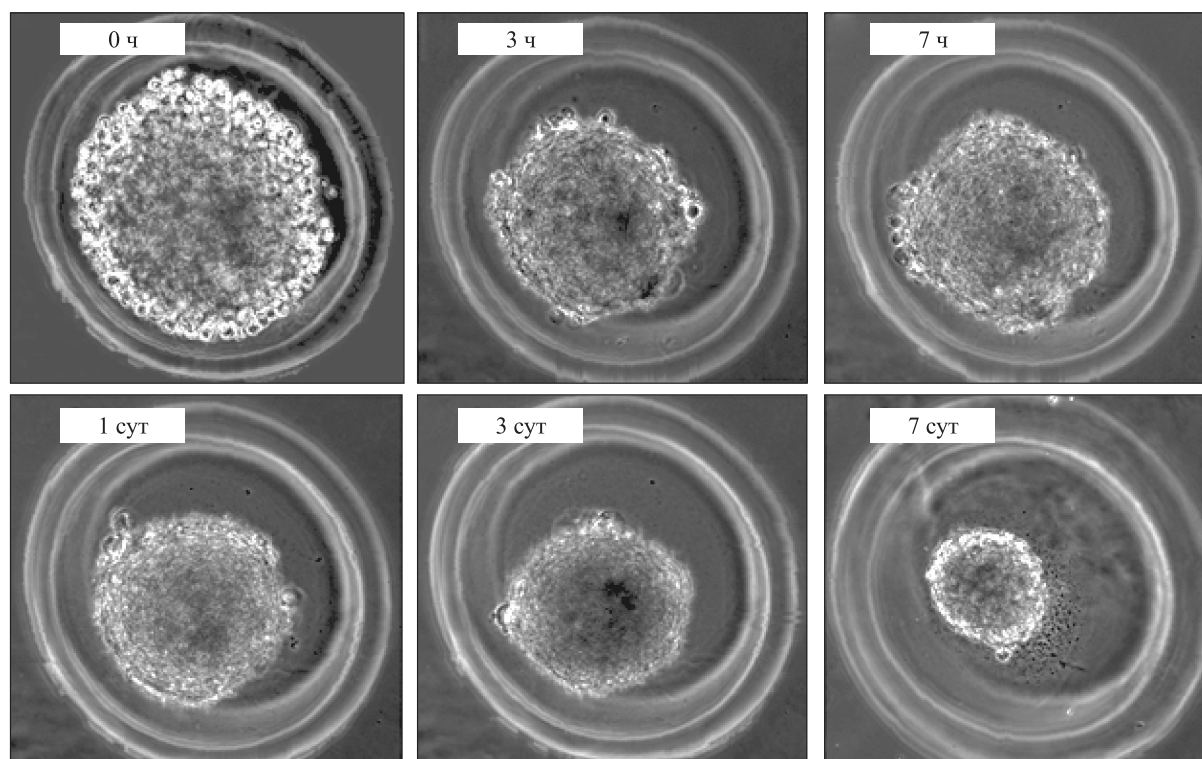


Рис. 1. Активная компактизация сфероидов. Прижизненная центрифужная съемка. Диаметр лунок 200 мкм

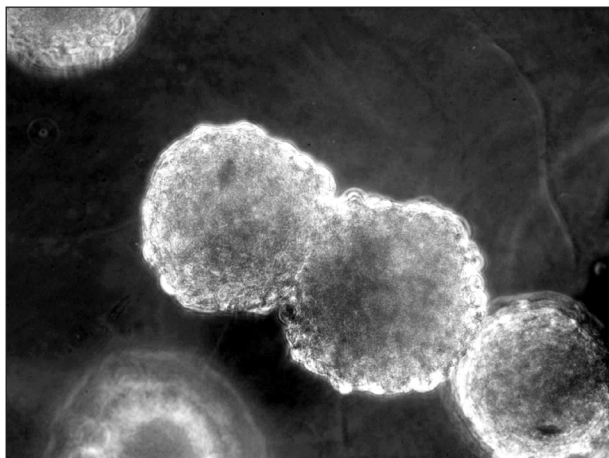


Рис. 2. Слияние нескольких семидневных сфероидов посредством адгезии поверхностных областей через 1 ч инкубирования. Световая микроскопия с фазовым контрастом

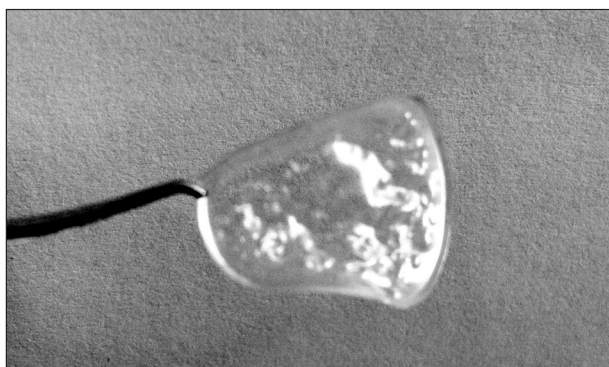


Рис. 3. Пленчатый матрикс из биосинтетического белка спидроина

го часа сфероиды прикреплялись к поверхности пленочного матрикса, через 2 ч отмечалась активная миграция эпителиоподобных клеток поверхностной области сфероидов по пленке, через 3 ч миграция эпителиоподобных клеток по поверхности пленок продолжалась, а из центральной области сфероидов начинали выселяться мезенхимоподобные клетки. При этом на концах островков сфероидов наблюдались активно мигрирующие мезенхимоподобные биполярные клетки. Через сутки инкубации все выселившиеся на поверхность пленочного матрикса клетки имели мезенхимоподобный фенотип.

Пленочные матриксы при переносе из одной лунки планшета в другую сохраняли свою целостность, что свидетельствовало об их прочности, однако уже через сутки теряли свою прозрачность, но не подвергались биодеградации в течение всего периода эксперимента (в течение 12 сут). Хороший рост клеток на поверхности пленочных матриксов свидетельствовал об их нетоксичности и адгезивности.

При создании биологического эквивалента искусственной роговицы важная роль отводится сохранению оптических свойств биоинженерной конструкции, обеспечению и поддержанию ее прозрачности на этапах *in vitro* и *in vivo*. В этой связи сфероиды и получаемые на их основе микроткани представляются нам наиболее перспективными для создания биологического эквивалента искусственной роговицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экспериментах впервые показано, что пленочные матриксы из спидроина уже через сутки нарушают организацию сфероидов, смещая эпителиомезенхимное равновесие в сторону преобладания мезенхимного компонента, что впоследствии снижает прозрачность полученной конструкции, в то время как слившиеся сфероиды в виде микроткани без пленочного матрикса длительное время сохраняют в 3D-культуре свою прозрачность.

Разработанная технология получения сфероидов (от 300 до 3 млн) и на их основе микротканей, содержащих эпителиоподобные и мезенхимоподобные клетки и волокна внеклеточного матрикса с упорядоченной организацией коллагеновых фибрилл, соответствующей структуре стромы роговицы, дает принципиальную возможность использования клеточных 3D-сфероидов, полученных из МСК-Л, для создания биологического эквивалента искусственной роговицы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов И.И., Пустовалова О.Л., Мойсенович М.М. и др. Трехмерный матрикс из рекомбинантного белка паутины для тканевой инженерии // Докл. АН. 2009. 426. (1). 115–118.
2. Борзенко С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
3. Борзенко С.А., Сабурова И.Н., Репин В.С. и др. Методологические и технологические проблемы конструирования искусственной роговицы на базе 3D-клеточного культивирования // Офтальмохирургия. 2012. (4). 12–17.
4. Борзенко С.А., Желтоножко А.А., Комах Ю.А. и др. Теоретические предпосылки к выбору материала для матрицы биоинженерной конструкции искусственной роговицы // Офтальмохирургия. 2013. (4). 105–107.
5. Конаева В.Г. Современные аспекты сквозной субтотальной кератопластики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1982.

6. Шумаков В.И., Севастьянов В.И. Биополимерные матрицы для искусственных органов и тканей // Здоровоохранение и медицинская техника. 2003. (4). 30–32.

7. Bentley E., Murphy C.J., Carlsson D. et al. Biosynthetic corneal substitute implantation in dogs // Cornea. 2010. 29. (8). 910–916.

8. Bogush V.G., Sokolova O.S., Davydova L.I. et al. A novel model system for design of biomaterials based on recombinant analogs of spider silk proteins // J. Neuroimmune Pharmacol. 2009. 4. (1). 17–27.

9. Griffith M., Osborne R., Munger R. et al. Functional human corneal equivalent constructed from cell lines // Science. 1999. 286. (5447). 2169–2172.

MODERN POSSIBILITIES OF CELL TECHNOLOGIES IN BIOLOGICAL EQUIVALENT OF ARTIFICIAL CORNEA CONSTRUCTING

Boris Eduardovich MALYUGIN¹, Sergey Anatol'evich BORZENOK^{1,2}, Yuriy Alekseevich KOMAKH¹, Patimat Magomedovna ARBUKHANOVA¹, Aleksandra Aleksandrovna ZHELTONOZHKO¹, Irina Nikolaevna SABURINA³, Tamara Dmitrievna KOLOKOL'TSOVA^{1,3}, Irina Mikhaylovna ZURINA³, Igor' Ivanovich AGAPOV⁴, Vladimir Grigor'evich BOGUSH⁵, Lyubov' Ivanovna DAVYDOVA⁵

¹ Acad. S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex of Minzdrav of Russia
127486, Moscow, Beskudnikovskiy blvd., 59A

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia
127486, Moscow, Beskudnikovskiy blvd., 59A

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology of RAMS
125315, Moscow, Baltiyskaya str., 8

⁴ Acad. V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs
of Minzdrav of Russia
123182, Moscow, Shhukinskaya str., 1

⁵ Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms
117545, Moscow, 1st Dorozhnyy passage, 1

Purpose. To study the possibility of biological equivalent of artificial cornea constructing on the basis of biosynthetic protein spidroin with the use of contemporary 3D cell technologies. **Material and methods.** The cells of eye limbus after the second passage were planted on the agarose plate in the presence of the complete growth medium for gaining 3D spheroids. The solution of spidroin was used for constructing the matrices. **Results and discussion.** Both 3D spheroids and the microtissue had epithelial and mesenchymal components as well as regularly organized extracellular matrix. These facts altogether give the basis for construction of biological equivalent of artificial cornea.

Key words: bioengineering, artificial cornea, cell spheroids, 3D cultivation, biopolymer matrix, spidroin.

Malyugin B.E. – doctor of medical sciences, professor, deputy of director for scientific studies

Borzenok S.A. – doctor of medical sciences, head of the center for basic and applied biomedical problems, professor of the chair for eye diseases, e-mail: mdborzenok@yandex.ru

Komakh Yu.A. – candidate of medical sciences, head of the laboratory of transplantation and cell biology

Arbukhanova P.M. – candidate of medical sciences, junior researcher of the laboratory of molecular physiology and pathology of vision

Zheltonozhko A.A. – ophthalmologist of Eye tissue bank, e-mail: salange@yandex.ru

Saburina I.N. – doctor of biological sciences, head of the laboratory of cell biology and pathology development

Kolokol'tsova T.D. – doctor of biological sciences, leading researcher of the laboratory of cell biology and pathology development, senior researcher of the laboratory of transplantation and cell biology

Zurina I.M. – junior researcher of the laboratory of cell biology and pathology development

Agapov I.I. – doctor of biological sciences, head of the laboratory of bionanotechnology

Bogush V.G. – candidate of biological sciences, leading researcher of the laboratory of protein engineering

Davydova L.I. – senior researcher of the laboratory of protein engineering

РАЗВИТИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ У ЛИЦ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**Борис Матвеевич ДОРОНИН¹, Херелмаа Дагбаевна МОНГУШ²,
Альбина Борисовна ОНДАР², Роза Чаповна ЧЫЛБАК-ООЛ²**

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² ГБУ НИИ медико-социальных проблем и управления Минздрава Республики Тыва
667000, г. Кызыл, ул. Ленина, 48

ГБУЗ Министерства здравоохранения Республики Тыва Республиканская больница № 1
667000, г. Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163

С целью уточнения факторов риска эпилепсии у взрослых и их частоты было проведено комплексное обследование 102 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет с впервые развившимися различного типа эпилептическими припадками во взрослом состоянии. Обследование проводилось в условиях неврологического отделения Республиканской больницы № 1 Республики Тыва. Инструментальные исследования выполнялись в межприступном периоде. Показано, что цереброваскулярная патология является одним из основных факторов риска развития эпилепсии у взрослых. У больных с эпилептическими припадками, развившимися на фоне ишемического поражения головного мозга, преобладают вторично-генерализованные приступы, особенно у лиц, перенесших инсульт. Отмечена ассоциация времени клинической манифестации эпилептических припадков при острой сосудистой катастрофе с подтипом инсульта.

Ключевые слова: эпилепсия, инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, факторы риска.

По данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия является одним из самых распространенных заболеваний нервной системы [2, 3, 11]. Внезапность развития эпилептических приступов, выраженные нарушения сознания и жизненных функций, их сопряженность с тяжелой органической патологией делают эпилепсию высокоинвалидизирующим заболеванием и обуславливают высокую стигматизацию больных в обществе. Эпилепсия – тяжелое, но потенциально излечимое заболевание. Одним из важнейших направлений исследований в эпилептологии является изучение эпидемиологии заболевания. Впервые выявленная эпилепсия у взрослых часто является симптоматической, что требует выяснения причин ее возникновения [1, 5, 11].

Одной из частых причин развития эпилептических припадков у пациентов старших возрастных групп служат цереброваскулярные заболевания наряду с опухольми и травматическими

повреждениями головного мозга. Встречаемость эпилептических припадков при различных расстройствах центральной нервной системы, по данным разных авторов, неодинакова. Так, W. Hauser выявил, что в 30 % случаев эпилептические припадки у пациентов старше 60 лет были связаны с нарушением мозгового кровообращения [11].

Наиболее крупное исследование по эпилепсии, возникшей после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в нашей стране было проведено Э.С. Прохоровой [6], которая, проанализировав большой унифицированный материал, показала, что при геморрагическом характере инсульта (кровоизлияние в мозг) эпилептические припадки возникали в 8,69 % случаев, при ишемическом инсульте – в 4,12 % случаев.

Распространенность эпилепсии в Республике Тыва была неодинакова в разных ее районах. Так, в популяции города Кызыла она составля-

Доронин Б.М. – д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, e-mail: b_doronin@mail.ru

Монгуш Х.Д. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: kherelmaa69-5@mail.ru

Ондар А.Б. – научный сотрудник, e-mail: albinaondar@mail.ru

Чылбак-оол Р.Ч. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: 51262roza@mail.ru

ет 2,21 на 1000 взрослого населения, в сельской популяции отдаленного труднодоступного Тере-Хольского кожууна – 9,28 на 1000 взрослого населения, в одном из центральных районов республики – Улуг-Хемском кожууне – 6,16 на 1000 населения. Такой уровень показателей не противоречит результатам других методологически похожих исследований, проведенных в различных регионах мира [2, 10].

Настоящее исследование выполнено с целью выяснения, является ли фактором риска эпилепсии у взрослых цереброваскулярная патология, уточнения типа эпилептических приступов (ЭП), характерного для перенесших инсульт лиц, выяснения наличия связи между временем клинической манифестации ЭП при инсульте с подтипом последнего и преимущественной подверженности того или иного полушария головного мозга эпилептическому поражению вследствие сосудистого заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью уточнения факторов риска эпилепсии, развившейся у взрослых, и их частоты было проведено комплексное обследование 102 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет (42 мужчины и 60 женщин) с впервые развившимися различного типа ЭП во взрослом состоянии. При поступлении в стационар у 12 (11,76 %) больных были диагностированы простые парциальные эпилептические припадки (ППП), у 14 (13,73 %) – сложные парциальные (СПП), у 46 (45,10 %) – генерализованные ЭП (ГП), у 23 (22,55 %) – вторично-генерализованные (ВГП) и у 7 (6,86 %) – полиморфные (ППП). Кроме того, для исследования характеристики сосудистой эпилепсии было обследовано дополнительно 100 пациентов от 18 до 80 лет (46 мужчин и 54 женщины) с ишемическим поражением головного мозга с различными типами ЭП, 42 % из которых перенесли ишемический инсульт (ИИ), 58 % страдали дисциркуляторной энцефалопатией. Контрольные группы включали больных от 18 до 80 лет с ИИ (50 человек, 29 женщин и 21 мужчина) и хронической ишемией мозга (38 человек, 22 женщины и 16 мужчин) и были сопоставимы с основными группами по нейровизуализационным характеристикам, однако у больных контрольных групп не было ЭП.

Обследование проводилось в условиях неврологического отделения Республиканской больницы № 1 Республики Тыва с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.). Инструментальные исследования выполнялись в межприступном периоде. Диа-

гностика базировалась на анализе клинической картины и результатах комплексного инструментального обследования. Неврологический осмотр осуществляли по общепринятой методике. Для визуализации структур головного мозга использовали аппараты «Signa Horizon» и «Hi Speed CT/I» («General Electric», США). Функциональное состояние больших полушарий оценивалось по электроэнцефалограммам (электроэнцефалограф «Voyageur», «Nicolet», США). Транскраниальная доплерография проводилась на аппарате Pioneer 4040 EME Nicolet (США). Выполняли исследования кровообращения магистральных артерий головы и сосудов Виллизиева круга. Ультразвуковую доплерографию осуществляли по общепринятым стандартам, согласно методике, разработанной на кафедре неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета. Применяли также метод дуплексного сканирования, совмещающий возможности доплерографии и двумерного ультразвукового сканирования. Дуплексные исследования проводились на приборе Flexus SSD-1100 фирмы «Aloka» (Япония).

Всем больным эпилепсией было проведено нейрорадиологическое исследование методом компьютерной томографии. Цифровой материал подвергался математической обработке, различия между группами оценивали с помощью критерия χ^2 , достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного обследования 102 пациентов у 75,49 % из них были установлены факторы риска развития эпилепсии (табл. 1). Все выявленные факторы риска эпилепсии могут быть объединены в следующие группы: цереброваскулярная патология, опухоли мозга, резидуальные энцефалопатии, пороки развития мозга и его сосудов. Самую большую группу составляли пациенты с цереброваскулярной патологией.

У 23 (22,55 %) из 102 пациентов преобладали фокальные припадки: у 17 (16,67 %) развивались только ПП приступы, у 6 (5,88 %) – СП, у 24 (23,53 %) – ВГ, у 10 (9,80 %) – ПЛ. Лишь у 20 (19,61 %) пациентов в клинической феноменологии имели место первично-генерализованные ЭП. В половине наблюдений (50 %) ППП наблюдались в дебюте или в первые 7 дней ИИ и были клинически ассоциированы с актуальной зоной ишемии. Однако следует отметить, что в ряде наблюдений, особенно у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, определение типа приступов основывалось на их описании пациентом

Таблица 1

Факторы риска развития эпилепсии у больных с различными типами эпилептических припадков

Фактор риска	Тип эпилептических припадков											
	Всего		ППП		СПП		ГП		ВГП		ПЛП	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цереброваскулярная патология (38,24 %)												
Дисциркуляторная энцефалопатия	21	20,59	3	2,94	1	0,98	8	7,84	5	4,90	4	3,92
Последствия ишемического инсульта	12	11,76	2	1,96	0	0,0	2	1,96	5	4,90	3	2,94
Остаточные явления субарахноидального кровоизлияния	2	1,96	1	0,98	0	0,0	0	0,0	1	0,98	0	0,0
Поздний восстановительный период геморрагического инсульта	4	3,92	0	0	0	0	1	0,98	2	1,96	1	0,98
Резидуальные состояния (30,39 %)												
Травматическая болезнь головного мозга	25	24,51	6	5,88	1	0,98	8	7,84	8	7,84	2	1,96
Состояние после удаления опухоли	3	2,94	1	0,98	0	0,0	0	0,0	2	1,96		
Последствия нейроинфекции	2	1,96	1	0,98	1	0,98	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Постгипоксическая энцефалопатия	1	0,98	0	0,0	1	0,98	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Опухоли (1,96 %)												
Опухоль	2	1,96	1	0,98					1	0,98		
Пороки развития мозга (2,94 %)												
Киста шишковидной железы	1	0,98	0	0,0	1	0,98	0	0,0	0	0,0		
Аномалия Арнольда-Киари	2	1,96	1	0,98	1	0,98	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Пороки развития сосудов мозга (1,96 %)												
Артериовенозная мальформация	2	1,96	1	0,98	0	0,0	1	0,98			0	0,0

Таблица 2

Частота представленности разных подтипов инсульта в основной и контрольной группах

Подтип инсульта	Пациенты с инсультом с развитием ЭП, % (n = 42)	Пациенты с инсультом без ЭП, % (n = 50)
Атеротромботический	26,19	56,0
Кардиоэмболический	57,14	24,0*
Лакунарный	11,90	10,0
Неуточненной этиологии	4,76	10,0

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

или родственниками, которые могли не оценить фокальный компонент. В действительности количество пациентов с первично-генерализованными припадками, вероятно, ниже.

Одним из ведущих фактов риска ЭП у взрослых являются сосудистые заболевания головного мозга. Важную роль сосудистого фактора в развитии поздней эпилепсии отмечают и другие исследователи [3, 4, 7–11] (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что развитие ЭП чаще всего осложняет кардиоэмболический ИИ, что отмечается в работах и других исследователей [3, 11].

По времени развития ЭП в отношении к инсульту припадки-предвестники достоверно чаще

развивались у пациентов с лакунарным подтипом инсульта, чем при других подтипах ($p < 0,01$). Приступы в дебюте инсульта чаще наблюдались при атеротромботическом подтипе инсульта ($p < 0,05$). Ранние припадки (в первые 7 дней развития инсульта) отмечались при кардиоэмболическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта, поздние – при всех подтипах инсульта (табл. 3).

С целью исследования гемодинамики было выполнено сравнение данных ультразвуковой доплерографии в трех группах лиц: больных с симптоматической эпилепсией на фоне перенесенного ОНМК (основная группа, 18 человек),

Таблица 3

Количество эпилептических припадков в зависимости от времени их развития при разных типах ишемического инсульта, %

Тип припадка	Подтип инсульта			
	Атеротромботический (n = 11)	Кардиоэмболический (n = 24)	Лакунарный (n = 5)	Неуточненный (n = 2)
Предвестники	0	0	20	0
В дебюте	27	25	0	0
Ранние	0	50	30	0
Поздние	73	25	50	100

больных с последствиями ОНМК без эпилептических припадков (первая контрольная группа, 18 человек) и практически здоровых людей (вторая контрольная группа, или возрастной контроль, 22 человека).

У всех обследованных пациентов наблюдались признаки диффузного атеросклеротического поражения исследуемых сосудов – изменения спектра движения эритроцитов, характерные патологические шумы. При дуплексном исследовании в таких случаях выявлялись изменения сосудистой стенки, атеросклеротические бляшки. В группе возрастного контроля такие изменения встречались только у 59 % лиц (13 из 22). Изменения исследованных магистральных артерий головы и сосудов основания мозга составили 33,3 % (6 из 18) в основной группе, 83,3 % (15 из 18) в первой контрольной группе (отличие от двух других групп статистически достоверно, $p < 0,05$) и 27,8 % (7 из 18) во второй контрольной группе практически здоровых лиц.

В настоящее время в литературе описано небольшое количество исследований, посвященных изучению клинических особенностей эпилепсии у больных с ишемией головного мозга в условиях стеноокклюзирующего процесса магистральных сосудов мозга, и их результаты противоречивы [8, 9].

Электроэнцефалографическое исследование выявило очаговую патологическую активность у 45,1 % пациентов основной группы. Левосторонняя локализация очагов эпилептиформной и медленоволновой активности преобладала как у пациентов, перенесших инсульт (61,90 %), так и дисциркуляторную энцефалопатию (68,97 %) по сравнению с очагами в правом полушарии (38,1 % и 31,03 % соответственно; $p < 0,01$). Наблюдение о том, что левое полушарие более реактивно, чем правое, и клинической особенностью расположения очага в левом полушарии мозга является более частое развитие ЭП, описано и другими авторами [3, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, цереброваскулярная патология является одним из основных факторов риска развития эпилепсии у взрослых. У больных с ЭП, развившимися на фоне ишемического поражения головного мозга, преобладают вторично генерализованные приступы, особенно у лиц, перенесших инсульт. Отмечена ассоциация времени клинической манифестации ЭП при острой сосудистой катастрофе с подтипом инсульта: приступы в дебюте чаще развиваются при атеротромботическом подтипе, ранние припадки преобладают при кардиоэмболическом подтипе инсульта. Установлено более значимое поражение левого большого полушария (включая морфологические изменения и функциональные нарушения), что свидетельствует о его большей эпилептогенности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. 2000. 2. (2). 2–11.
2. Гехт А.Б., Гусев Е.И., Куркина И.В. и др. Эпилепсия – эпидемиология и социальные аспекты // Вестник РАМН. 2001. (7). 22–26.
3. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Рулева З.С. и др. Эпилепсия у больных инсультом // Рос. мед. журн. 2000. (2). 14–17.
4. Камило О., Гольдштейн Д.Б. Судорожные припадки и эпилепсия у больных, перенесших ишемический инсульт // Stroke. Российское издание. 2005. (7). 70–79.
5. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина, 1992. 336 с.
6. Прохорова Э.С. Частота эпилептических припадков при нарушениях мозгового кровообращения // Неврология и психиатрия. 1981. (10). 19–21.
7. Alberty A., Paciaroni M., Caso V. et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency,

predictive factors, and effect on clinical outcome // Vasc. Health Risk Manag. 2008. 4. 715–720.

8. Camilo O., Darry D., Goldstein B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke // Stroke. 2004. 7. 1769–1775.

9. Cocito L., Favale E., Reni L. Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease // Stroke. 1982. 13. 189–195.

10. De Reuck J., Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures // Clin. Neurol. Neurosurg. 2010. 112. 328–331.

11. Hauser W.A. Epidemiology of epilepsy // Acta Neurol. Scand. 1995. 162. 17–21.

DEVELOPMENT OF EPILEPTIC SEIZURES IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE

**Boris Matveevich DORONIN¹, Kherelmaa Dagbaevna MONGUSH²,
Al'bina Borisovna ONDAR², Roza Chapovna CHYLBAK-OOL²**

¹ *Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

² *Institute of Medical and Social Problems and Control of Minzdrav of the Tyva Republic
667000, Kyzyl, Lenin str., 48*

The comprehensive survey of 102 patients aged 18 years to 78 years with newly developed different types of seizures in adulthood has been carried out in order to clarify the risk factors of epilepsy developed in adults and their frequencies. The survey was conducted in the neurological department of the Republican Hospital N 1. Instrumental tests were performed in the interictal period. It has been shown that cerebrovascular pathology is one of the major risk factors for epilepsy in adults. The secondary generalized seizures prevail in patients with SD developed on a background of ischemic brain lesions especially in people underwent stroke. Association of the time of clinical manifestation of EP (seizures) was revealed at acute vascular accident with a subtype of stroke.

Key words: epilepsy, stroke, encephalopathy, risk factors.

Doronin B.M. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of neurology,
e-mail: b_doronin@mail.ru

Mongush Kh.D. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: kherelmaa69-5@mail.ru

Ondar A.B. – researcher, e-mail: albinaondar@mail.ru

Chylbak-ool R.Ch. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail :51262roza@mail.ru

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ КАК МЕТОД КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Светлана Ивановна КИРИЛИНА, Вадим Сергеевич СИРОТА,
Валерий Михайлович ПРОХОРЕНКО

*ФБГУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

В результате изучения клинических, лабораторных, эндоскопических показателей у 150 пациентов при протезировании коленных и тазобедренных суставов в периоперационном периоде выявлено наличие кишечной недостаточности. Применение нутритивно-метаболической коррекции коморбидной патологии позволило нормализовать в ранние сроки показатели гомеостаза, микробный пейзаж толстой кишки, показатели иммунного статуса и получить снижение числа ранних послеоперационных осложнений, так как между кишечной и иммунной дисфункцией и нутритивной недостаточностью существует прямая закономерная связь.

Ключевые слова: протезирование коленного и тазобедренного суставов, кишечная недостаточность, энтеральное питание, сипинг.

В последнее десятилетие многократно возросло количество операций эндопротезирования крупных суставов и сохраняется тенденция дальнейшего увеличения хирургической активности [1, 3]. Исследования, проведенные в Новосибирском НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, показали, что в первичном эндопротезировании нуждаются 3600 пациентов на 1 000 000 населения (тазобедренные суставы – 2000 человек, коленные суставы – 1500 человек, плечевые суставы – 110 человек, локтевые суставы – 60 человек). Строгие нормы санэпидрежима, современные технологии асептики и применение новейших антисептических средств в специализированных клиниках эндопротезирования не позволяют полностью избежать инфекционных и системных осложнений периоперационного периода [1, 3].

Патологические состояния, определяемые в понятиях эпителиально-эндотелиальной дисфункции, кишечной недостаточности, через патогенетические механизмы транслокации, колонизации и контаминации (overdrive-синдром), возникающие в качестве общего ответа на операционную травму, приводят к развитию парапротезной инфекции [1, 2, 5]. Внедрение комплекса мероприятий нутритивно-метаболической коррекции коморбидной патологии позволяет пред-

полагать снижение числа ранних послеоперационных осложнений, так как между энтеральной, иммунной дисфункциями, нутритивной недостаточностью, сроками госпитализации прослеживается закономерная связь [1, 4, 6, 7].

Цель исследования – изучить влияние энтерального питания на развитие проявлений кишечной недостаточности на этапах периоперационного периода при эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 150 пациентов (70 мужчин и 80 женщин), которым было проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов. Возраст больных составил $71,0 \pm 0,6$ года. 130 пациентам выполнено цементное эндопротезирование, 20 – бесцементное. Показанием для оперативного вмешательства послужили асептический некроз головки бедренной кости и деформирующие остеоартрозы 3–4 степени (по Kellegren гонартрозы и коксартрозы III–IV степени различной этиологии), длительность заболевания – от 3 до 27 лет. У всех пациентов в результате проведенного обследования до операции установлено наличие хронической кишечной недостаточности (ХКН). Критерием

*Кирилина С.И. – д.м.н., e-mail:ksi-klm@ngs.ru
Сирота В.С. – врач-анестезиолог-реаниматолог
Прохоренко В.М. – д.м.н., проф.*

для определения ХКН является используемая в клинике специальная шкала нарушений функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для оценки нутритивного статуса использовали субъективную общую оценку (Subjective global assessment, SGA). У 80 % пациентов установлен SGA-B, что соответствует предполагаемой и умеренной недостаточности питания и у 5 % – SGA-C, что свидетельствует о выраженной недостаточности питания. Нарушение питания определяли по индексу массы тела, который во всей группе наблюдения распределен в интервале 19–45 кг/м², что соответствует ожирению I–III степени. Индекс массы тела и SGA находятся в прямой зависимости с показателями шкалы ХКН. Проводилось стандартное комплексное периоперационное обследование. На этапе предоперационной подготовки все пациенты осматривались терапевтом, гастроэнтерологом, осуществлены меры по коррекции нарушенных функций ЖКТ, достигнуто значительное улучшение при оценке по шкале ХКН.

Все пациенты методом случайной выборки разделены на 3 группы. I группу составили пациенты, которые получали обычное питание и дополнительно 2 порции (общий объем 400 мл) специализированной гипернитрогенной и гиперкалорической смеси. Питание осуществлялось методом сипинга (sipfeeding) в период между основными приемами пищи в течение 2–5 дней до операции и в ближайшие 6–12 ч после операции – раннее энтеральное питание (РЭП) с продолжением в течение всего срока нахождения в стационаре. Это позволяет в малом объеме обеспечивать дополнительно дотацию белков и калорий. В 400 мл данной смеси больные получили 800 ккал, что составило примерно 30 % от физиологической потребности в сутки. Во II группу вошли пациенты, которые не получали дополнительного питания до операции. III группа – пациенты, не получавшие дополнительного питания на всех этапах оперативного лечения. Суточная оценка энергетических потребностей проведена методом непрямой калориметрии и по уравнению Харриса – Бенедикта [2]. Пациентам во всех группах анестезиологическая защита осуществлена в виде комбинированной спино-эпидуральной, сочетанной анестезии и продленной эпидуральной анальгезии.

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 считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выделенные группы пациентов представляли собой структурно однородные ряды, пригодные для изучения при различных вариантах воздействия, в нашем случае – энтеральное дополнительное питание методом сипинга на этапах хирургического лечения (табл. 1). При анализе клинико-лабораторной информации и попытке определить степень выраженности и информативности каждого из признаков ХКН, а также их совокупности не получено достоверных данных. Во всех группах исследования до этапа оперативного лечения различия в показателях шкалы балльной оценки статистически незначимы. Это подтверждает однородность групп сравнения и клиническое представление о ХКН как о медленно развивающемся процессе, базисном коморбидном патологическом состоянии, на фоне которого происходит оперативное лечение.

При анализе клинико-лабораторной информации, полученной в результате исследования, на хронограммах отчетливо устранена кишечная аритмия, восстановлена физиологическая регулярность в первой и второй группах. В третьей группе кишечная аритмия сохранялась в течение всего времени наблюдения. В первой и второй группах исследования, где применялось раннее ЭП вместе с базисной терапией, на пятые сутки после операции отмечалась положительная динамика разрешения СКН по клиническим данным. Просматривалась прямая зависимость нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ от времени приема нестероидных противовоспалительных средств и возраста во всех группах исследования (чем продолжительнее прием и чем старше пациент, тем более выражены нарушения).

Нормализация микробного пейзажа к 10 суткам отмечена в первой группе. Во второй группе исследования отмечен дисбактериоз I-й степени, в третьей – дисбактериоз 2-й степени. В первой и второй группах исследования отмечалось улучшение показателей как анаэробной, так и аэробной кишечной микрофлоры. Определялось увеличение числа бифидобактерий, лактобактерий и

Таблица 1

Интегральные показатели признаков кишечной недостаточности

Показатель	I группа	II группа	III группа
Возраст, лет	71,4 ± 0,8	70,5 ± 0,5	71,3 ± 0,8
SGA-B, <i>n</i>	45	35	40
SGA-C, <i>n</i>	2	5	1
Шкала ХКН, баллы	17,0 ± 3,0	18,0 ± 2,0	18,0 ± 2,0

Таблица 2

Лабораторные показатели и выраженность ХКН

Показатель	До операции			1-е сутки после операции			3-и сутки после операции		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
Содержание эритроцитов, $10^{12}/л$	4,21 ± 0,54	4,02 ± 0,61	4,10 ± 0,44	3,60 ± 0,20	3,50 ± 0,40	3,10 ± 0,30	3,57 ± 0,44	3,47 ± 0,37	3,20 ± 0,21
Содержание лейкоцитов, $10^9/л$	6,9 ± 2,5	6,8 ± 2,8	7,0 ± 2,2	10,4 ± 0,6	11,4 ± 0,4	11,9 ± 0,8	9,7 ± 0,5	11,1 ± 0,6*	10,9 ± 0,4*
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	2,24 ± 0,21	2,14 ± 0,18	2,33 ± 0,23	1,43 ± 0,11	1,35 ± 0,17	1,32 ± 0,04	1,74 ± 0,12	1,56 ± 0,16*	1,35 ± 0,13*
СОЭ, мм/ч	15,6 ± 8,1	15,4 ± 9,3	12,5 ± 8,4	36,1 ± 2,7	37,4 ± 8,0	48,5 ± 4,2*	56,3 ± 4,2	76 ± 6,9*	82 ± 6,0*
Содержание общего белка, г/л	71,5 ± 6,8	68,3 ± 7,1	67,4 ± 4,5	57,1 ± 1,5	58,2 ± 3,4	54,3 ± 0,9	58,3 ± 1,2	58,6 ± 1,1*	50,9 ± 1,8*#
Содержание альбуминов, г/л	35,8 ± 1,0	34,6 ± 0,9	34,9 ± 0,8	32,86 ± 0,9	31,65 ± 1,1	31,41 ± 1,6	33,65 ± 2,1	31,9 ± 1,8*	29,7 ± 1,9*
Содержание преальбуминов, г/л	26,69 ± 2,03	24,53 ± 2,10	30,23 ± 1,75	15,86 ± 0,94	15,28 ± 1,02	13,39 ± 1,16	17,83 ± 1,30	15,94 ± 1,05*	8,78 ± 0,92*#
Содержание СРБ, мг/л	6 ± 4	5 ± 3	7 ± 4	15 ± 2	14 ± 1	22 ± 2	150 ± 6	166 ± 3*	204 ± 5*#
Содержание IgA, мкмоль/л	2,57 ± 0,28	2,66 ± 0,26	2,83 ± 0,39	2,06 ± 0,19	2,03 ± 0,18	1,95 ± 0,19	2,33 ± 0,17	2,06 ± 0,15*	1,85 ± 0,15*
Содержание IgG, мкмоль/л	15,62 ± 1,44	14,65 ± 1,36	15,54 ± 1,58	9,90 ± 0,27	10,02 ± 0,34	10,12 ± 0,11	10,54 ± 0,45	9,75 ± 0,89	9,12 ± 0,6
Содержание фибриногена, г/л	3,9 ± 0,4	3,8 ± 0,5	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,0	3,4 ± 0,0	3,6 ± 0,0	4,87 ± 0,1	5,11 ± 0,1*	5,45 ± 0,15*#
Содержание мочевины в моче, ммоль/сут	486 ± 21	480 ± 27	485 ± 15	810 ± 20	815 ± 18	812 ± 18			
Содержание кортизола, нмоль/л	320 ± 20	321 ± 20,5	319,5 ± 20	830 ± 20	831 ± 20	834 ± 20			
Шкала ХКН, баллы	17,5 ± 2,0	18,0 ± 2,0	18,0 ± 2,0	19,0 ± 1,0	20,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0			

Окончание табл. 2

Показатель	5-е сутки после операции			10-е сутки после операции		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
Содержание эритроцитов, $10^{12}/л$	3,35 ± 0,15	3,04 ± 0,11*	2,9 ± 0,23*	3,25 ± 0,15	3,01 ± 0,11*	2,8 ± 0,23*
Содержание лейкоцитов, $10^9/л$	7,1 ± 0,6	8,9 ± 0,4*	9,0 ± 0,4*	7,04 ± 0,6	9,01 ± 0,4*	9,4 ± 0,4*
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	2,10 ± 0,08	1,69 ± 0,11*	1,31 ± 0,19*#	2,20 ± 0,08	1,79 ± 0,11*	1,31 ± 0,19*#
СОЭ, мм/ч	72,4 ± 2,8	88,0 ± 4,3*	94 ± 3,8*	72,4 ± 2,8	88,0 ± 4,3*	94,0 ± 3,8*#
Содержание общего белка, г/л	65,1 ± 1,4	60,3 ± 2,1*	52,4 ± 1,7*#	65,1 ± 1,4	60,3 ± 2,1*	57,4 ± 1,7*#
Содержание альбуминов, г/л	34,15 ± 0,77	33,54 ± 0,93*	28,54 ± 0,84*#	36,46 ± 0,77	33,54 ± 0,93*	28,54 ± 0,84*#
Содержание преальбуминов, г/л	20,34 ± 1,28	16,78 ± 1,11*	11,01 ± 0,96*#	20,34 ± 1,28*	17,78 ± 1,11#	12,01 ± 0,96#
Содержание СРБ, мг/л	73 ± 2,2*	90 ± 4,1*	115 ± 3,0*#	53 ± 2,2*	64 ± 4,1*	95 ± 3,0#
Содержание IgA, мкмоль/л	2,63 ± 0,27	2,13 ± 0,21*	1,76 ± 0,16*#	2,63 ± 0,27	2,33 ± 0,21*	1,76 ± 0,16*#
Содержание IgG, мкмоль/л	11,93 ± 1,03	9,11 ± 1,5	8,86 ± 1,33*	11,93 ± 1,03	10,11 ± 1,5	8,86 ± 1,33*
Содержание фибриногена, г/л	6,0 ± 0,2	5,9 ± 0,4	6,3 ± 0,6	6,0 ± 0,2	5,9 ± 0,4	6,3 ± 0,6
Содержание мочевины в моче, ммоль/сут	650 ± 20	665 ± 18	800 ± 18	350 ± 20	380 ± 20#	750 ± 20*#
Содержание кортизола, нмоль/л				470 ± 20	490 ± 20	620 ± 20*#
Шкала ХКН, баллы				12,0 ± 2,0	15,0 ± 2,0	18,0 ± 2,0

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от соответствующих показателей: * – пациентов I группы, # – пациентов II группы.

бактероидов у 88, 86 и 90 % пациентов соответственно, появилась нормальная кишечная палочка у 80 % обследованных (до лечения она отсутствовала). Количество гемолитических, условно патогенных микроорганизмов уменьшилось у 34 % больных. У пациентов третьей группы, не получавших раннее ЭП, нарушение кишечного микробиоценоза сохранялось. Определялось значительное количество эшерихий с измененными свойствами, сохранялись гемолитические микроорганизмы, грибы рода *Candida*, условно-патогенная флора (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Gitrobacter*).

При оценке эффективности методики РЭП по динамике клинико-лабораторных показателей (табл. 2) показано увеличение в первой группе содержания общего белка, альбумина и преальбумина на 3, 5 и 10 сутки после операции по сравнению с третьей группой, что является критерием адекватной нутритивной поддержки. Во второй группе исследования аналогичные показатели были значительно ниже, однако начиная с 5 суток прослеживается их положительная динамика. Отмечена стимуляция образования секреторных иммуноглобулинов в первой и второй группах исследования по сравнению с пациентами, не получавшими дополнительного ЭП (см. табл. 2).

Содержание С-реактивного белка (СРБ) после операции существенно увеличивалось у пациентов всех групп, постепенно снижаясь к 10 суткам, но не достигая исходных значений (см. табл. 2). В то же время следует отметить, что оно было меньше в группах, где применялось РЭП, что позволяет рассматривать метод нутритивной поддержки как способ не только нормализации питательного статуса, но и немедикаментозной коррекции системного воспаления у пациентов в послеоперационном периоде.

Существенное снижение уровня мочевины мочи (см. табл. 2) в первой и во второй группах на 10 сутки указывает на переход от катаболизма к анаболизму в послеоперационном периоде; в третьей группе содержание мочевины в моче оставалась высоким, будучи статистически значимо больше, чем у пациентов первых двух групп. Исходный уровень кортизола (см. табл. 2) во всех группах был в пределах референсных значений и в первые сутки статистически значимо не изменялся. При ЭП в первой и во второй группах исследования отмечено достоверное снижение уровня кортизола (относительно величины соответствующего показателя в третьей группе) уже с пятых суток после операции. Это также можно рассматривать как блокаду гиперкатаболизма, раннюю активацию анаболических процессов

с устранением иммунологических нарушений, что весьма важно при имплантации суставов. РЭП положительно влияет на иммунный статус: наблюдалось достоверное увеличение абсолютного количества лимфоцитов в первой и второй группах по сравнению с третьей группой, где его динамика в послеоперационном периоде не изменялась.

ВЫВОДЫ

1. Энтеральное дополнительное питание методом сипинга питательной смесью в до- и послеоперационном периодах является эффективным методом коррекции кишечной недостаточности.
2. Энтеральное питание на этапах оперативного лечения позволяет снизить количество и частоту возникновения инфекции в области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов.
3. Применение сбалансированных питательных смесей существенным образом обеспечивает положительную динамику основных показателей гомеостаза.
4. Раннее энтеральное питание в периоперационном периоде нормализует микробный пейзаж в толстой кишке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кирилина С.И. Хроническая кишечная недостаточность как самостоятельный фактор риска хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника и крупных суставов // Хирургия позвоночника. 2009. (3). 71–74
2. Национальное руководство. Парентеральное и энтеральное питание / Ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Попова, А.И. Салтанов. М.: ГЭОТАР-медиа, 2014. 799 с.
3. Прохоренко В.М., Павлов В.В., Кирилина С.И. Инфекционные осложнения при протезировании тазобедренного сустава. Коррекция энтеральной недостаточности как элемент комплекса мер по предупреждению развития ИОХВ. Новосибирск: Наука, 2010. 157–164.
4. Хорошилов И.Е., Панов П.Б. Клиническая нутрициология. СПб.: Элби-СПб, 2009. 284 с.
5. Basics in clinical nutrition / Ed. L. Sobotka. Prague: Galén, 2011. 696 p.
6. Lanás A. A review of the gastrointestinal safety data – gastroenterologist's perspective // Rheumatology (Oxford). 2010. 49. (Suppl. 2). 3–10.
7. Scarpignoto C., Hund R.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // Gastroenterol. Clin. North Am. 2010. 39. (3). 433–464.

ENTEROALIMENTATION AS THE METHOD OF INTESTINAL INSUFFICIENCY CORRECTION AT LARGE JOINTS REPLACEMENT

**Svetlana Ivanovna KIRILINA, Vadim Sergeevich SIROTA,
Valery Mikhailovich PROKHORENKO**

*Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

The study of clinical, laboratory, endoscopic parallels in 150 patients with prosthetic knee and hip joints in the perioperative period revealed the presence of intestinal failure. The practice of nutritional-metabolic correction of comorbid pathology allowed normalizing homeostasis indicators, colon microbial landscape, and immune status indicators in early terms and reducing the number of early postoperative complications. Since there is a straight regular link between intestinal and immune dysfunction.

Key words: prosthesis of knee and hip joints, intestinal failure, enteral nutrition, sipping.

Kirilina S.I. – doctor of medical sciences, e-mail: ksi-kln@ngs.ru

Sirota V.S. – anesthesiologist-resuscitator, e-mail: drug_yxa@ngs.ru

Prokhorenko V.M. – doctor of medical sciences, professor

ИНИЦИАЦИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Андрей Павлович МОМОТ¹, Ирина Алексеевна ТАРАНЕНКО¹,
Дмитрий Евгеньевич БЕЛОЗЕРОВ², Людмила Петровна ЦЫВКИНА¹,
Наталья Ильинична ФАДЕЕВА², Марина Викторовна МЕДВЕДЕВА³

¹ Алтайский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

² ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

³ ООО «Инвитро-Сибирь»
630000, г. Новосибирск, Красный пр., 218/2

Цель исследования – анализ пусковых механизмов активации свертывания крови на разных сроках физиологически протекающей беременности и оценка возможной роли их нарушений для возникновения репродуктивных потерь и преждевременных родов. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Обследована 301 женщина вне беременности, в различные сроки физиологической беременности и на 2–3-е сутки после самопроизвольных родов. В плазме венозной крови устанавливали содержание тканевого фактора (ТФ), активность ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), уровень активированного фактора VIIa (ФVIIa), фибринопептида А (ФПА) и D-димеров. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Определены прогрессирующее нарастание содержания ТФ, динамика и интервалы допустимых значений ТФ и ИПТФ, а также их соотношение в разные сроки физиологической беременности ($r = 0,15$; $p < 0,03$). ТФ преобладал над ИПТФ начиная с 12–13 недели, что было наиболее выражено в поздние сроки гестации (34–36 недель). Концентрация ТФ находилась в прямой связи с уровнем ФVIIa ($r = 0,21$; $p < 0,002$), ФПА ($r = 0,23$; $p < 0,001$) и D-димеров ($r = 0,40$; $p < 0,001$), что свидетельствовало об успешной реализации коагуляционного потенциала в крови беременных женщин, не сопровождающейся, однако, развитием клинически значимой сосудистой ишемии. Допускается, что высокий уровень ТФ не только способствует активации гемостаза, но и одновременно выступает инициатором завершения беременности и начала родовой деятельности. Материалы статьи определяют пусковые механизмы нарастающей тромбогенности крови при беременности, а полученные данные могут быть использованы в качестве ориентировочных значений для формирования групп риска по тромботическим и акушерским осложнениям.

Ключевые слова: тканевой фактор, ингибитор тканевого пути свертывания, фактор VIIa, фибринопептид А, D-димеры, физиологически протекающая беременность.

При беременности отмечается повышение коагуляционных свойств крови, направленное, как предполагается, на предупреждение фатального кровотечения в родах [16, 30]. Данный процесс проявляется динамичным увеличением концентрации свидетелей появления в кровотоке тромбина и активации фибринолиза – фибринопептида А (ФПА), комплекса «тромбин – антитромбин», фрагмента протромбина 1+2 и D-димеров [7]. Увеличение уровня маркеров тромбинемии при

течении беременности представляет собой финальный результат взаимодействия и противодействия различных звеньев системы гемостаза, обладающих прокоагуляционной, противосвертывающей и фибринолитической активностью. Важно учитывать и то, что при значительном изменении количества и/или активности многих участников гемостатических реакций этот период жизни женщины, как правило, не сопровождается тромбозом или кровотечениями благодаря

Момот А.П. – д.м.н., проф., директор, e-mail: xyzan@yandex.ru

Тараненко И.А. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: tarania@mail.ru

Белозеров Д.Е. – младший научный сотрудник, e-mail: dmitrbelozerov@yandex.ru

Цывкина Л.П. – д.м.н., проф., старший научный сотрудник, e-mail: katerina-cyvkina@mail.ru

Фадеева Н.И. – д.м.н., проф., директор, e-mail: nat2fad@hotmail.com

Медведева М.В. – врач-лаборант, e-mail: MMedvedeva@sib.invitro.ru

формированию особенного варианта гемостатического баланса [1, 4, 20], свойственного не только состоянию беременности, но и периоду новорожденности [26].

Центральное место в системе гемостаза принадлежит тромбину. Развитие в последние годы клеточной модели свертывания крови «*in vivo*» определило тканевой фактор (ТФ) как единственный инициатор образования тромбина, попадающий в кровоток при повреждении эндотелия кровеносных сосудов под воздействием провоспалительных цитокинов, эндотоксина, адреналина, гипоксии или значительной кровопотери [17]. ТФ входит в число интегральных мембраносвязанных гликопротеинов и экспрессируется на клетках крови и эндотелии, а также взаимодействует с имеющимся в крови фактором VII (ФVII) с образованием комплекса «ТФ – ФVIIа» (так называемая фаза «инициации» свертывания крови). Данный комплекс способствует образованию в небольших количествах фактора IIa (тромбина), который затем используется для активации тромбоцитов. В течение следующей фазы свертывания крови – «усиления», тромбин приводит к высвобождению фактора Виллебранда из эндотелия кровеносных сосудов и создает условия для образования активированных факторов V, VIII и XI. На следующей стадии в фазе «распространения» различные факторы и ферменты объединяются на поверхности активированных тромбоцитов для образования комплекса теназы и фактора Ха, вслед за чем происходит массивная продукция тромбина – достаточная для превращения фибриногена в фибрин [18, 28].

Описанный выше процесс в случае низкой, в ряде патологических состояний, активности физиологических антикоагулянтов, ограничивающих распространение свертывания крови, способен приводить к массивному фибринообразованию со всеми известными последствиями критической сосудистой ишемии [6, 24].

Процессы активации свертывания крови изучены в большом числе работ, в то же время исследований, посвященных начальным этапам свертывания крови и возможностям мало изученного ингибитора ТФ (ингибитора пути ТФ – ИПТФ, tissue factor pathway inhibitor – TFPI) в сдерживании внутрисосудистого свертывания крови при беременности, крайне мало. Допускается, что избыточная активация на ранних этапах гемокоагуляции может приводить как к тромбозам, так и к клиническим осложнениям во время беременности [14, 15, 29].

Цель настоящей работы заключалась в анализе пусковых механизмов активации свертывания крови на разных сроках физиологически протека-

ющей беременности и оценке возможной роли их нарушений для возникновения репродуктивных потерь и преждевременных родов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках проспективного исследования получены данные о 301 женщине, обследованной в женских консультациях и родильном доме № 2 г. Барнаула. Исследования выполнялись в лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул) при участии сотрудников Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, лаборатории гематологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России и лаборатории ООО «Инвитро-Сибирь», г. Новосибирск. Представленное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (выписка из протокола № 14 от 11.12.2013), все участники дали свое информированное согласие.

С учетом результатов клинического и лабораторного обследования проводилась консультация акушером-гинекологом, терапевтом и гематологом, после чего решался вопрос о включении женщины на том или ином сроке беременности в настоящее исследование. Учитывались данные у перво- и повторнобеременных в возрасте от 18 до 35 лет. Критерии исключения из исследования, характеристика обследованных женщин и рожденных детей описаны нами ранее [4].

Отобраны следующие контрольные точки для исследования системы гемостаза, учитывающие волны инвазии трофобласта и отражающие «критические» сроки беременности: прегравидарный период, 6–8 недель, 12–13 недель, 22–24 недели, 34–36 недель и 2–3-е сутки после родоразрешения, соответственно 1, 2, 3, 4, 5 и 6 этапы. Все женщины, принятые в исследование, обследовались, как правило, однократно.

Взятие венозной крови осуществлялось из локтевой вены в пробирки VACUETTE с буферным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 (9NC Coagulation sodium citrate 3,2 %). Кровь центрифугировали при 1400g в течение 15 мин при комнатной температуре. Перед проведением иммуноферментных анализов плазму хранили при температуре –40 °C в низкотемпературном холодильнике MDF-192 Ultra low temperature freezer (Sanyo, Япония) от одних суток до одного месяца.

Содержание ТФ, активность ИПТФ, активированного фактора VII (ФVIIa) и концентрация

ФПА и D-димеров в плазме крови изучались с помощью тест-систем соответственно Actichrome® TF, Actichrome® TFPI (Sekisui Diagnostics, American Diagnostica, США), AssaySense Human Factor VII Chromo-genic Activity (AssayPro, США) и IMUCLONE FPA ELISA (Sekisui Medical Co., США) на микропланшетном фотометре Bio-Rad 680 (Bio-Rad Laboratories, США). Уровень D-димеров в плазме крови изучался с помощью тест-системы «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience, Германия) на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Siemens, Германия).

При выполнении статистического анализа использовался непараметрический критерий Манна – Уитни для двух независимых групп, а также ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми принимались значения при $p < 0,05$. Для показателей каждого теста на разных этапах обследования были рассчитаны медиана (Me), среднее значение ($\bar{X}$) и референтные интервалы (2,5–97,5 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты, в целом, проявили нарастающую активацию свертывания крови у беременных по мере увеличения сроков геста-

ции, что было продемонстрировано следующими наблюдениями.

В частности, определено увеличение экспрессии ТФ в плазме крови беременных (рис. 1, а). Можно видеть, что уровень ТФ у женщин вне беременности и родов находился в достаточно широком диапазоне значений (от 1,54 до 11,12 пмоль/л) и практически не менялся на сроке гестации 6–8 недель (табл. 1). В последующем, по мере прогрессирования беременности, наблюдалось увеличение содержания ТФ от исходного уровня (вне беременности) в 1,26, 2,32 и 2,75 раза (по медиане) на 3, 4 и 5 этапах обследования соответственно. Травма, связанная с родоразрешением, сочеталась с наибольшей концентрацией этого ключевого активатора свертывания крови, достигшей у трех из 44 женщин (в 6,8 % наблюдений) уровня более 200 пмоль/л.

Полученные результаты соответствуют опубликованным ранее данным, согласно которым увеличение коагулирующей активности крови женщин находится на пике своей выраженности в период, близкий к родоразрешению, сопровождающемуся изгнанием плаценты [2, 7, 11]. Как сильный инициатор коагуляции, ТФ быстро приводит к тромбированию сосудов в целях остановки кровотечения у матери в период родов. Это

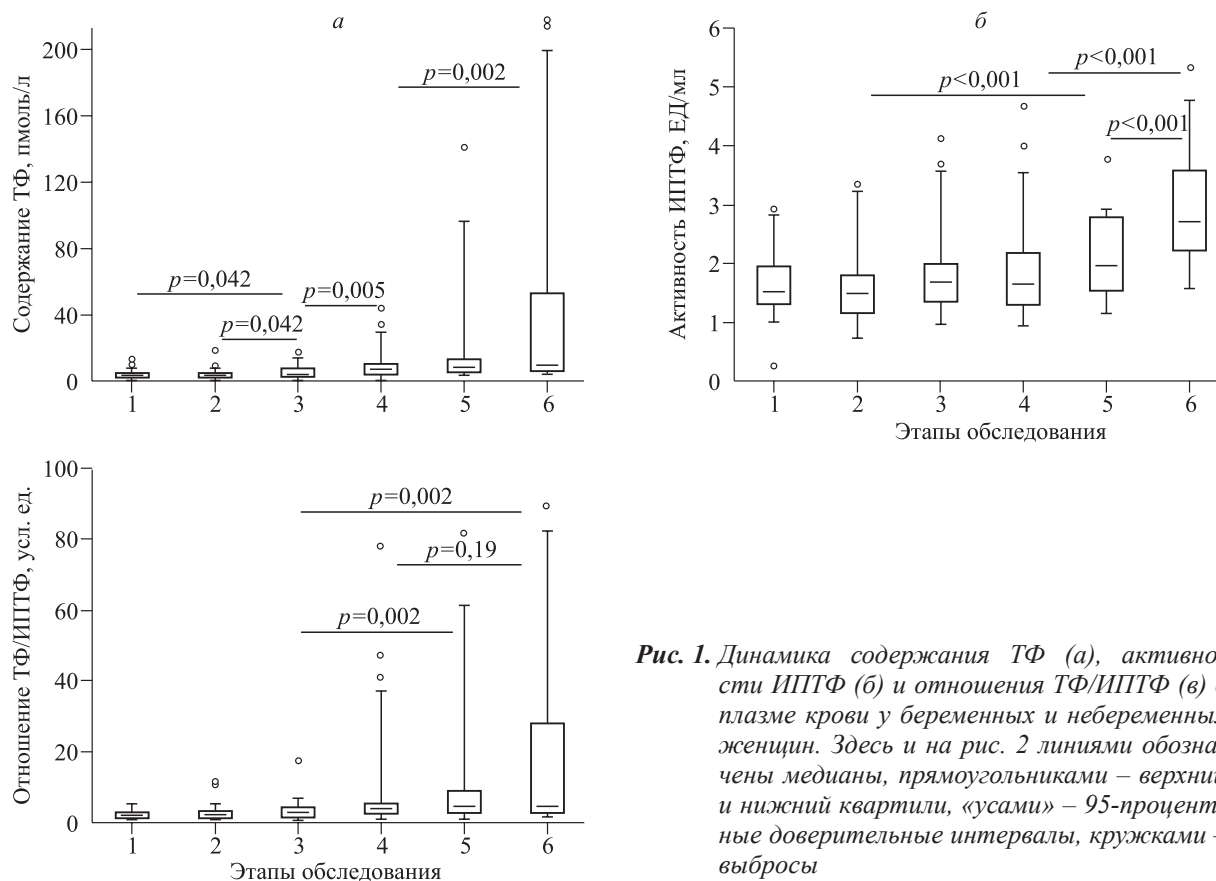


Рис. 1. Динамика содержания ТФ (а), активности ИПТФ (б) и отношения ТФ/ИПТФ (в) в плазме крови у беременных и небеременных женщин. Здесь и на рис. 2 линиями обозначены медианы, прямоугольниками – верхний и нижний квартили, «усами» – 95-процентные доверительные интервалы, кружками – выбросы

Таблица 1

Допустимый диапазон значений содержания ТФ в плазме крови (нмоль/л) в разные сроки физиологической беременности

Этап обследования	Срок беременности	Ме	Х	Референтный интервал
1	Вне беременности ($n = 50$)	2,88	3,63	1,54–11,12
2	6–8 неделя ($n = 50$)	2,91	3,86	1,36–9,83
3	12–13 неделя ($n = 41$)	3,64	5,44	1,55–13,64
4	22–24 неделя ($n = 55$)	6,69	8,95	2,23–32,53
5	34–36 неделя ($n = 37$)	7,93	17,13	2,75–100,75
6	На 2–3 сутки после родов ($n = 44$)	8,93	44,99	3,96–213,75

Таблица 2

Допустимый диапазон значений активности ИПТФ (ед./мл) в разные сроки физиологической беременности

Этап обследования	Срок беременности	Ме	Х	Референтный интервал
1	Вне беременности ($n = 48$)	1,58	1,79	1,07–2,99
2	6–8 неделя ($n = 50$)	1,50	1,62	0,75–3,33
3	12–13 неделя ($n = 43$)	1,68	1,80	0,85–3,69
4	22–24 неделя ($n = 55$)	1,66	1,90	0,95–3,84
5	34–36 неделя ($n = 35$)	1,96	2,04	1,13–3,06
6	2–3 сутки после родов ($n = 45$)	2,72	2,95	1,54–5,18

представляется весьма важным, поскольку при плацентарном токе крови 700 мл/мин может произойти сильное кровотечение, если система коагуляции не справится со своей задачей [22].

Учитывая принцип «равновесия и противодействия», касающийся протеолитических систем крови и проявляющийся формированием неактивных комплексов, таких как «тромбин – анти-тромбин», «плазмин – антиплазмин», «тканевой активатор плазминогена – ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа» и ряда других, представлялось важным также описание динамики ИПТФ во время беременности. Как известно, ИПТФ относится к ингибиторам протеиназ типа Кунитца и обладает двумя важными доменами – ингибирующим комплекс «ТФ – ФVIIa» и инактивирующим фактор Ха [10]. Он вырабатывается преимущественно эндотелием сосудов легких и плаценты, а 90 % его пула находится в крови в комплексе с липопротеинами низкой и высокой плотности [21]. Для изучения антикоагулянтного действия данного ингибитора в современной практике используют определение общей активности ИПТФ, учитывающей последствия образования и активности поликомпонентного комплекса «ТФ – ФVIIa – ФХа – ИПТФ». Результаты такой оценки в период, предшествующий бере-

менности и в различные ее сроки, приведены на рис. 1, б.

В соответствии с полученными результатами активность ИПТФ при беременности возрастала, но менее значительно по сравнению с темпами увеличения содержания ТФ. Корреляция между ТФ и ИПТФ была сравнительно слабой ($r = 0,15$, $p < 0,03$). Умеренный рост активности ИПТФ зафиксирован лишь на 5 и 6 этапах исследования (по медиане соответственно на 24,0 и 72,2 %, в сравнении результатами, полученными до наступления беременности) (табл. 2). Отметим также, что нами не было найдено увеличения активности ИПТФ в плазме крови женщин в первой половине беременности, определенное в работе G. Sarig et al. [27]. Однако приведенные данные соответствуют результатам, опубликованным M. Uszynski et al. [29], которые установили явный рост активности ИПТФ во время родоразрешения и в первые дни после этого события.

Далее была проведена оценка отношения содержания ТФ и активности его антагониста ИПТФ (рис. 1, в), показавшая его увеличение начиная со второй половины беременности, что наиболее явно проявилось вскоре после родов. В частности, исследуемое отношение повышалось относительно исходного (до наступления

Таблица 3

Отношение ТФ/ИПТФ в разные сроки физиологической беременности

Этап обследования	Срок беременности	Ме	Х	Референтный интервал (2,5 и 97,5 %о)
1	Вне беременности ($n = 45$)	1,96	2,37	0,75–7,77
2	6–8 неделя ($n = 47$)	1,94	2,67	0,81–10,01
3	12–13 неделя ($n = 40$)	2,75	3,51	0,79–7,60
4	22–24 неделя ($n = 54$)	3,90	7,01	1,15–42,91
5	34–36 неделя ($n = 35$)	4,45	12,05	1,31–64,16
6	2–3 сутки после родов ($n = 41$)	4,52	19,85	1,52–88,97

беременности) в 1,40, 1,99, 2,27 и 2,31 раза (по медиане) и в 1,48, 2,96, 5,08 и 8,37 раза (по среднему арифметическому) соответственно на 3, 4, 5 и 6 этапах обследования (табл. 3).

Учитывая вышеизложенное, можно было бы ожидать схожей динамики продукции ФВПа. Действительно, в наших наблюдениях активация этого ключевого фактора свертывания крови имела место, но неожиданным явилось то, что она опережала события и с 3-го этапа исследований имела максимальные значения по сравнению с данными всего периода исследований (рис. 2, а). На 12–13 неделе беременности активность ФВПа скачкообразно увеличивалась (по медиане на

41,1 % по сравнению со значением до беременности) и оставалась на стабильно высоком уровне вплоть до родоразрешения. Коэффициент корреляции Спирмена, рассчитанный по первым пяти этапам обследования, между содержанием ТФ и активностью ФВПа составил 0,21 ($p < 0,002$).

Главным следствием инициации свертывания крови считается образование фактора Па (тромбина) – фермента, обладающего широким спектром действия, но прежде всего – осуществляющего превращение фибриногена в фибрин. Измерить количество тромбина в крови не представляется возможным, поскольку время его активной жизни составляет от нескольких секунд

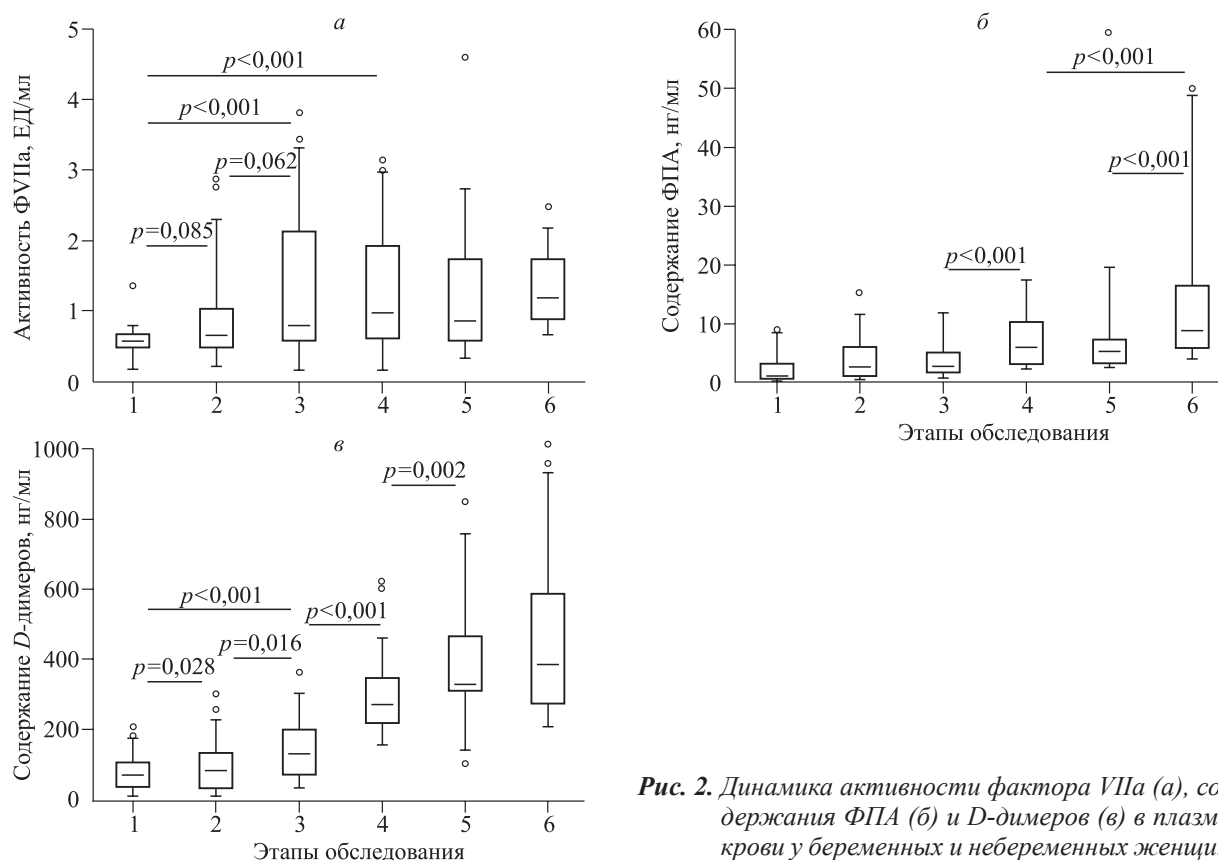


Рис. 2. Динамика активности фактора VIIa (а), содержания ФПА (б) и D-димеров (в) в плазме крови у беременных и небеременных женщин

до нескольких минут вследствие связывания с антитромбином III и тромбомодулином. В этих целях обычно определяют некоторые свидетели присутствия тромбина в кровотоке [5], в настоящем исследовании были изучены два из них – ФПА и D-димеры. ФПА представляет собой пептид с молекулярной массой 1536 Да, состоящий из 16 аминокислотных остатков N-концевого участка Аα-цепи фибриногена и образующийся при протеолитическом действии тромбина. Он относится к прямым, коротко живущим маркерам тромбинемии [9].

В наших исследованиях уровень ФПА имел тенденцию к росту наряду с увеличением сроков гестации, о чем свидетельствуют данные, приведенные на рис. 2, б. При этом очевидно, что увеличение концентрации ФПА наблюдалось уже с 6–8 недель беременности (по медиане в 2,1 раза) и было достоверно значимым начиная с 4 этапа исследований (22–24 недели). Максимальный уровень ФПА совпадал по времени с первыми днями после родоразрешения и превышал (по медиане) исходные значения до беременности в 6,4 раза. В дополнение к этому отметим наличие корреляционной связи между содержанием в плазме крови ФПА и ТФ ($r = 0,23$; $p < 0,001$), ФПА и ФVIIa ($r = 0,32$; $p < 0,001$), ФПА и соотношением ТФ/ИПТФ ($r = 0,19$; $p = 0,02$).

К другим высокоинформативным маркерам тромбинемии, как известно, относятся D-димеры. Увеличение содержания D-димеров во время беременности, как считается, может отражать повышенную активацию коагуляции и тромбообразования, повышенный фибринолиз или сочетание того и другого. Сегодня тестирование на D-димеры во время беременности достаточно широко рекомендуется для диагностики и прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений или связанных с беременностью осложнений, а также для мониторинга антитромботической терапии [3, 7, 13]. По результатам проведенных исследований установлено нарастание данного маркера при увеличении сроков беременности, и этот рост был наиболее динамичен в сравнении с другими показателями свертываемости крови, изученными в настоящей работе (рис. 2, в). В частности, зафиксировано увеличение данных (по медиане) на 6–8 неделе беременности на 18 %, на 12–13 неделе – на 86 %, на 22–24 неделе – в 3,84 раза и в конце срока вынашивания беременности – в 4,68 раза. Эти результаты близки к имеющимся в литературе. В соответствии с данными J. Kline et al. [23], уровень D-димеров возрастает по срокам гестации и ко времени родоразрешения может превышать обычный, определяемый вне беременности, в 3–4 раза. Однако

в рамках проведенного исследования нас прежде всего интересовала связь между реакциями инициации свертывания крови и свершившимися событиями образования фибрина. Согласно проведенному анализу установлена корреляционная связь между концентрацией D-димеров и ТФ ($r = 0,40$; $p < 0,001$), D-димеров и ФVIIa ($r = 0,22$; $p = 0,001$), D-димеров и соотношением ТФ/ИПТФ ($r = 0,25$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе установлен значительный рост содержания ТФ при приближении к срокам родоразрешения, хотя достоверно значимое увеличение этого показателя было зафиксировано уже с 12–13 недели беременности. Целесообразность такого раннего повышения концентрации ТФ не вполне понятна, поскольку роды и, соответственно, ограничение объема кровопотери в первой половине беременности не запрограммированы природой. С другой стороны, трудно допустить, что резкое, скачкообразное повышение тромбогенности крови перед родами может обойтись без системных и фатальных проявлений сосудистой ишемии. Как известно, ТФ входит в число интегральных мембраносвязанных гликопротеинов клеток эндотелия и лейкоцитов. Он является важным кофактором факторов VII и VIIa, инициирует свою прокоагулянтную активность на поверхности клеток и попадает в кровоток обычно при повреждении эндотелия кровеносных сосудов и при стимуляции лейкоцитов под воздействием провоспалительных цитокинов, эндотоксина, адреналина, гипоксии и/или значительной кровопотери.

Комплекс «ТФ – ФVIIa» способен активировать как фактор X, так и фактор IX, приводя к реализации известных механизмов свертывания крови [12]. Установлено, что по сравнению с показателями при физиологически протекающей беременности концентрация ТФ обычно выше в плазме крови матерей с преэклампсией или в случае раннего излития околоплодных вод, но ниже при рождении ребенка с недостаточной массой для данного гестационного возраста, что косвенно может свидетельствовать о его преимущественно плацентарном происхождении [15, 25]. Как отмечалось ранее, в противовес ТФ выступает его ингибитор ИПТФ, синтез которого способен увеличиваться в 5–10 раз эндотелием кровеносных сосудов на фоне приема низкомолекулярных гепаринов [19]. В нашем исследовании ТФ явно преобладал над ИПТФ начиная с 22–24 недели физиологически протекающей беременности. В дополнение к сказанному отметим, что

согласно имеющимся данным активность ИПТФ в плазме крови беременных женщин повышена при преэклампсии (относительно допустимых значений при физиологической беременности), но снижена при преждевременных родах, раннем излитии околоплодных вод и не меняется у женщин с гипотрофией новорожденного ребенка [8, 14, 15]. Наконец, увеличение содержания ТФ соответственно сроку гестации при одновременно сниженной активности ИПТФ связывается как с усиленной генерацией тромбина, так и высокой вероятностью преждевременных родов [15]. Эти данные и послужили основанием для проведения в настоящей работе расчетов соотношения содержания ТФ и активности ИПТФ в системном кровотоке, которое возрастало пропорционально гестации, очерчивая границы уникального гемостатического баланса на разных сроках беременности.

Важно подчеркнуть, что в предродовый период срочных родов максимально выраженная секреция ТФ в сравнении с активностью его ингибитора, несмотря на прогрессирующее увеличение активности ФVIIa и содержания маркеров тромбинемии ФПА и D-димеров, не приводит к патологическому фибринообразованию, опасному для жизни матери и ребенка, однако эти изменения эффективно контролируют объем материнской кровопотери в родах.

Можно полагать, что высокий уровень ТФ, сопровождающийся нарастанием концентрации известных маркеров тромбинемии, выступает инициатором не только внутрисосудистого свертывания крови, но и завершения беременности, а также начала родовой деятельности. Доказательство этого положения с учетом данных многочисленных публикаций о связи нарушений в системе свертывания крови с бесплодием и осложнениями беременности (ранних выкидышей, синдрома задержки внутриутробного роста плода, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, тромбозов, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, мертворождения), позволит охарактеризовать важную в числе классических, ранее не выделявшуюся репродуктивную функцию системы гемостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные определяют пусковые механизмы нарастающей тромбогенности крови при прогрессировании беременности и могут быть использованы в качестве ориентировочных значений для формирования групп риска по тромботическим и акушерским осложнениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практич. мед. 2012. (5). 22–29.
2. Бышевский А.Ш., Полякова В.А., Рудзевич А.Ю. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией // Тромбоз, гемостаз и реология. 2010. 4. (44). 13–30.
3. Гильманов А.Ж. D-димер: Что? Как? У кого? С какой целью? // Клинич. лабораторн. консилиум. 2009. 6. (31). 38–46.
4. Момот А.П., Кирющенко П.А., Трухина Д.А. и др. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности // Акушерство и гинекология. 2014. (2). 46–52.
5. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / Ред. А.П. Момот. Барнаул: Изд-во АГУ, 2011. 138 с.
6. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Елыкомов В.А. К обоснованию новой технологии негепаринового усиления антикоагулянтных свойств свежзамороженной плазмы при заместительной гемокомпонентной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Пробл. клинич. мед. 2008. (5–6). 130–144.
7. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians // Obstet. Gynecol. 2009. 114. 1326–1331.
8. Abdel Gader A.M., Al-Mishari A.A., Awadalla S.A. et al. Total and free tissue factor pathway inhibitor in pregnancy hypertension // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. 95. 248–253.
9. Amiral J., Walenga J.M., Fareed J. Development and performance characteristics of a competitive enzyme immunoassay for fibrinopeptide A // Semin. Thromb. Hemost. 1984. 10. 228–242.
10. Broze G.J. Jr, Girard T.J., Novotny W.F. Regulation of coagulation by a multivalent Kunitz-type inhibitor // Biochemistry. 1990. 29. 7539–7546.
11. Carson S.D., Ramsey C.A. Tissue factor (coagulation factor III) is present in placental microvilli and cofractionates with microvilli membrane proteins // Placenta. 1985. 6. (1). 5–12.
12. Edgington T.S., Mackman N., Brand K. et al. The structural biology of expression and function of tissue factor // Thromb. Haemost. 1991. 66. (1). 67–79.
13. Eichinger S. D-Dimer testing in pregnancy // Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2003/2004. 33. 327–329.
14. Erez O., Hoppensteadt D., Than N.G. Tissue factor and its natural inhibitor in preeclampsia and

- SGA // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2008. 21. 855–859.
15. Erez O., Romero R., Vaisbuch E. et al. High tissue factor activity and low tissue factor pathway inhibitor concentrations in patients with preterm labor // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2010. 23. (1). 23–33.
16. Hale S.A., Schonberg A., Badger G.J. et al. Relationship between prepregnancy and early pregnancy uterine blood flow and resistance index // Reprod. Sci. 2009. 16. (11). 1091–1096.
17. Heit J. Thrombophilia: clinical and laboratory assessment and management // Consultative Hemostasis and Thrombosis / Eds. C.S. Kithens, C.M. Kessler, B.A. Konkle. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. 205–239.
18. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade // J. Thromb. Thrombolysis. 2003. 16. (1–2). 17–20.
19. Hoke M., Kyrle P.A., Minar E. et al. Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism // Thromb. Haemost. 2005. 94. 787–790.
20. Holmes V.A., Wallace J.M. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? // Biochem. Soc. Trans. 2005. 33. (2). 428–432.
21. Hube F., Reverdiau P., Iochmann S. et al. Demonstration of a tissue factor pathway inhibitor 2 messenger RNA synthesis by pure villous cytotrophoblast cells isolated from term human placentas // Biol. Reprod. 2003. 68. 1888–1894.
22. Kelley C.M., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K. Tissue factor dependent thrombin generation across pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. 207. (2). 135e1–135e6.
23. Kline J., Williams G., Hernandez-Nino J. D-Dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic thresholds are needed // Clin. Chem. 2005. 51. (5). 825–829.
24. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation // Hamostaseologie. 2010. 30. (1). 10–12, 14–16.
25. Lockwood C.J., Krikun G., Caze R. et al. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. 1127. 67–72.
26. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories // Thromb. Haemost. 2006. 95. (2). 362–372.
27. Sarig G., Blumenfeld Z., Leiba R. et al. Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss // Thromb. Haemost. 2005. 94. 980–985.
28. Smith S.A. The cell-based model of coagulation // J. Vet. Emerg. Crit. Care. 2009. 19. (1). 3–10.
29. Uszynski M., Zekanowska E., Uszynski W. et al. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001. 95. 163–166.
30. Walfish M., Neuman A., Wlody D. Maternal haemorrhage // Br. J. Anaesth. 2009. 103. (1). i47–i56.

INITIATION OF BLOOD COAGULATION IN DIFFERENT STAGES OF NORMAL PREGNANCY

**Andrey Pavlovich MOMOT¹, Irina Alekseyevna TARANENKO¹,
Dmitriy Yevgenyevich BELOZEROV², Lyudmila Petrovna TSYVKINA¹,
Natalya Ilyinichna FADEEVA², Marina Viktorovna MEDVEDEVA³**

¹ *Altai Affiliation of Hematology Research Center of Minzdrav of Russia
656045, Barnaul, Lyapidevskogo str., 1*

² *Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenina av., 40*

³ *«Invitro-Sibir» LTD
630000, Novosibirsk, Krasnyi av., 218/2*

The purpose of the study was to analyse triggering mechanisms of blood coagulation activation in different stages of normal pregnancy and assessment of the possible role of their disorders for reproductive loss and preterm delivery. Materials and methods. 301 women were examined: non-pregnant women, women in different periods of normal pregnancy and on the 2–3rd day after spontaneous labor. Activity of tissue factor (TF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), the level of activated factor VIIa (FVIIa), fibrinopeptide A (FPA) and D-dimers were determined in venous blood plasma. Results and Discussion. Progressive increase in the activity of TF, the dynamics and intervals of TF and TFPI valid values, as well as the ratio of their activity at different stages in normal pregnancy ($r = 0.15$; $p < 0.03$) were defined. TF activity prevailed over TFPI activity ranging from 12–13 weeks, which was more significant in the later stages of gestation (34–36 weeks). TF activity value was directly related to the level of FVIIa ($r = 0.21$; $p < 0.002$), FPA ($r = 0.23$; $p < 0.001$) and D-dimers ($r = 0.40$; $p < 0.001$), indicating the successful implementation of coagulation potential in the blood of pregnant women which is not accompanied, however, by the development of clinically significant vascular ischemia. It is assumed that the high level of TF contributes not only to the activation of hemostasis, but also initiates termination of pregnancy and the onset of labor. Materials of the article define triggering mechanisms of increasing thrombogenicity of blood during pregnancy, and the data can be used as indicative values for the formation of groups at risk for thrombotic and obstetric complications.

Key words: tissue factor, tissue inhibitor of coagulation pathway, factor VIIa, fibrinopeptid A, D-dimers, physiological pregnancy.

Momot A.P. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: xyzan@yandex.ru

Taranenko I.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: tarania@mail.ru

Belozarov D.Ye. – junior researcher, e-mail: dmitrbelozarov@yandex.ru

Tsyvkina L.P. – doctor of medical sciences, professor, senior research, e-mail: katerina-cyvkina@mail.ru

Fadeeva N.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology № 1, e-mail: nat2fad@hotmail.com

Medvedeva M.B. – doctor-laboratorian, e-mail: MMedvedeva@sib.invitro.ru

ВЫБОР АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ

Алена Леонидовна ЧЕРНЫШОВА^{1,2}, Жанна Александровна СТАРЦЕВА¹,
Алена Александровна ЗАТОЛОКИНА¹

¹ ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

Несмотря на большое число проведенных исследований, в том числе рандомизированных, показания к назначению адьювантной лучевой терапии при раке тела матки ранних стадий остаются предметом дискуссий. Результаты вышеперечисленных исследований показали необходимость поиска новых критериев прогноза течения рака тела матки, а также создания математических моделей для определения степени риска рецидивирования и прогнозирования течения заболевания, особенно на ранних стадиях. Проанализированы данные современной литературы и результаты собственных исследований, посвященные поиску новых критериев прогноза течения рака тела матки с целью оптимизации выбора объема комбинированного лечения у больных с I стадией заболевания.

Ключевые слова: рак тела матки, комбинированное лечение, адьювантная терапия, лучевая терапия.

Рак тела матки (РТМ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди злокачественных опухолей женских половых органов и остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. За период с 2005 по 2011 г. в РФ абсолютное число вновь выявленных больных РТМ увеличилось на 16,5 %. При этом в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями его доля составила 7,3 %, занимая 2-е место в возрастной группе 55–69 лет (9,7 %) и 3-е место в возрастной группе 40–54 года (8,9 %) [6, 11, 12]. Более чем у 70 % больных РТМ диагностируется в I клинической стадии, когда процесс ограничен телом матки. Распространение на шейку матки (II клиническая стадия) обнаруживается у 18 % больных, а внеорганный распространение – у 12 % пациенток с III–IV стадиями [5, 6]. Исследования закономерностей возникновения и развития опухоли эндометрия, а также анализ причин развития рецидивов и метастазов рака эндометрия показали, что результаты лечения могут широко варьировать даже в пределах одной клинической стадии заболевания в зависимости от факторов риска. Данное обстоятельство определило агрессивность

лечебной тактики у больных раком тела матки I стадии: расширение хирургического вмешательства на лимфатических путях, а также использование различных вариантов лучевой терапии в адьювантном режиме [3, 4].

По данным литературы, хирургический метод, бесспорно, является основным методом лечения РТМ. В то же время мнение об объеме вмешательства до сих пор неоднозначно: в каких случаях можно ограничиться простой экстирпацией матки с придатками, а в каких необходимо расширение объема оперативного вмешательства на лимфатических путях до выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции [4, 6]. При этом в случае расширения объема оперативного вмешательства онкогинекологам приходится решать два аспекта этой проблемы: целесообразность удаления лимфатического коллектора и техническая возможность осуществления расширенного объема у соматически отягощенного контингента больных РТМ. Однако большинству больных после операции проводят адьювантную терапию. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), выбор дальнейшего адьювантного лечения, как правило, определяет-

Чернышова А.Л. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, инженер,
e-mail: alacher@list.ru

Старцева Ж.А. – д.м.н., руководитель отделения радиологии

Затолокينا А.А. – заочный аспирант отделения радиологии

ся различными клинико-морфологическими факторами и объемом проведенного хирургического лечения. В этой связи остается неизученным вопрос о выборе наиболее значимых прогностических критериев течения рака тела матки с учетом сформированных групп риска [8, 10].

Анализируя данные о частоте местных рецидивов первичной опухоли (10–15 %), регионарных и отдаленных метастазов (12–27 %), которые являются основными причинами летальности от рака данной локализации, необходимо констатировать, что возможности лучевой терапии в лечении РТМ еще не полностью реализованы [6]. Внедрение в клиническую практику новых методик лучевой диагностики и морфологического исследования послеоперационного материала позволяет говорить о возможности оптимизации показаний к назначению адъювантного курса лучевой терапии [3, 14].

Больные раком тела матки I стадии представляют весьма разнородную группу, отличающуюся по морфологической структуре, глубине инвазии в миометрий, форме роста, потенции к лимфогенному и гематогенному метастазированию и, соответственно, прогнозу заболевания. В связи с этим целесообразно деление по прогностическим критериям на группы низкого, промежуточного и высокого риска больных РТМ I стадии. В исследованиях Е.Г. Новиковой с соавт. [6] выявлена зависимость частоты и характера рецидивов, а также показателей выживаемости у больных РТМ в зависимости от группы риска. Авторами показано, что у больных РТМ в группе с низким риском рецидивов не наблюдалось, в то время как у пациенток с промежуточным и высоким риском рецидивы диагностировались в 6,1 и 16,3 % случаев соответственно, аналогичная тенденция наблюдалась по показателю общей выживаемости. Соответственно, объем комбинированного лечения должен зависеть от группы риска, что вызывает необходимость индивидуализации выбора объема адъювантного лечения после проведения этапа хирургического лечения и уточнения стадии заболевания [6].

В настоящее время опубликован ряд рекомендаций ведущих онкологических сообществ по проведению адъювантного лечения РТМ I стадии. Адъювантной лучевой терапии при РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований [13, 16, 18]. Несмотря на это, рекомендации по ее проведению основаны преимущественно на клиническом опыте, а не на доступной доказательной базе. Так, согласно рекомендациям NCCN [18], четко определено, что адъювантная дистанционная лучевая терапия на область малого таза может проводиться при умеренно-диффе-

ренцированных формах РТМ IA стадии, сочетанная адъювантная лучевая терапия с облучением поясничных лимфатических узлов и химиотерапией – при РТМ I–II стадий низкой степени дифференцировки без инвазии миометрия [18]. По данным Европейского общества медицинской онкологии, при РТМ IA G1-G2 достаточно провести оперативное вмешательство и в дальнейшем осуществлять наблюдение больной в динамике. При IA G3 опухолевого процесса может быть рекомендовано либо наблюдение в динамике, либо курс внутриместной лучевой терапии. Курс дистанционной лучевой терапии на область малого таза или адъювантной полихимиотерапии могут быть назначены при наличии неблагоприятных факторов прогноза заболевания. При РТМ IB G1-G2 рекомендуется наблюдение или курс внутриместной лучевой терапии (при неблагоприятных факторах прогноза – дистанционной лучевой терапии малого таза и/или адъювантной химиотерапии), при IB G3 – дистанционная лучевая терапия на область малого таза (при неблагоприятных факторах – адъювантная химиотерапия) [18].

Анализ данных различных исследований (PORTEC-1, GOG 99 и ASTEC/EN.5) за последние десять лет показал, что у больных раком тела матки I стадии после простой экстирпации матки с придатками, проведение адъювантной лучевой терапии на область малого таза приводит к снижению числа местнораспространенных рецидивов и регионарных метастазов на 10 %, не влияя на продолжительность жизни, но сопровождается статистически значимым повышением частоты осложнений лечения (на 25 %) по сравнению с больными, которым лучевая терапия не проводилась [16]. Также отмечена тенденция к уменьшению 5-летней общей выживаемости у больных с высоким и промежуточным риском, получавших дистанционное облучение малого таза (85 % по сравнению с 81 %), тогда как 10-летняя выживаемость в этой группе была значимо выше (73 % по сравнению с 66 %) [19].

Аналогичные результаты показали и исследования MRC ASTEC (A study in the Treatment of Endometrial Cancer), ASTEC/EN 5, посвященные анализу влияния увеличения объема оперативного вмешательства до тазовой лимфаденэктомии и адъювантной дистанционной лучевой терапии на выживаемость больных РТМ, в которых не было выявлено статистически значимых различий 5-летней общей (84 % в обеих группах) и безрецидивной (85,3 % по сравнению с 84,7 %) выживаемости у больных РТМ с адъювантной лучевой терапией и без нее соответственно, однако при этом доказано увеличение частоты как ранних

(на 30 %), так и поздних (на 16 %) лучевых осложнений [13]. Кроме того, данные исследования показали, что выживаемость не зависела как от группы риска прогрессирования, так и от объема проводимого хирургического вмешательства [15].

Результаты мета-анализа 7 рандомизированных исследований, которые были завершены в 2007 г., показали, что дистанционное облучение малого таза в адъювантном режиме у больных раком тела матки снижает выживаемость у больных с низким риском прогрессирования (отношение шансов ОШ 0,71; 95% доверительный интервал ДИ 0,52–0,96) не влияет на общую выживаемость больных при промежуточном риске (ОШ 0,97; 95 % ДИ 0,69–1,35), тогда как при высоком риске прогрессирования отмечается статистически значимое увеличение общей 5-летней выживаемости (ОР 1,76; 95 % ДИ 1,07–2,89) [15]. Помимо этого дистанционная лучевая терапия области малого таза меняет характер прогрессирования РТМ, значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,07–2,35) [17].

Самое продолжительное исследование, в котором проведен анализ 21-летнего наблюдения за больными РТМ, получившими комбинированное лечение, показало, что статистически значимых различий общей (ОШ 1,12; ДИ 0,95–1,33) и безрецидивной (ОШ 0,88; ДИ 0,55–1,40) выживаемости между группами сочетанной и внутриполостной лучевой терапии не выявлено. При этом дистанционное облучение малого таза статистически значимо снижало риск рецидива и региональных метастазов ($p < 0,01$) и повышало риск смертности (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,06–1,76).

По данным В.М. Нечушкиной с соавт. [4, 5], после комбинированного лечения пациенток с РТМ IА стадии, получавших послеоперационную лучевую терапию (дистанционную или сочетанную с внутриполостным компонентом), 10-летняя общая выживаемость была ниже, чем у больных без нее ($45,5 \pm 15,0$ и $87,4 \pm 2,5$ % соответственно). Напротив, статистически значимое повышение 10-летней общей выживаемости получено у больных после адъювантной лучевой терапии при РТМ IС стадии ($70,0 \pm 4,2$ и $54,3 \pm 9,1$ %, $p = 0,035$).

Результаты вышеперечисленных исследований показали необходимость поиска новых критериев прогноза течения РТМ, а также создания математических моделей для определения степени риска рецидивирования и прогнозирования течения заболевания, особенно для больных ранних стадий. На сегодняшний день в литературе имеются многочисленные данные по изучению возможных критериев прогнозирования течения рака эндометрия [7, 9, 21]. При этом отсутствует

систематизация и единый алгоритм определения объема адъювантного лечения у больных РТМ I стадии.

При рассмотрении проблемы гормонального канцерогенеза, эндокринного контроля стимуляции и торможения роста новообразований можно с уверенностью констатировать, что для понимания механизмов опухолеобразования необходимо изучение особенностей функционирования местной эндокринной системы, взаимодействия и взаимопревращения биогенных аминов и пептидных гормонов с гормонами стероидного ряда и энергетического обмена. Понимание этих механизмов способствует расширению спектра прогностических факторов, определяющих течение заболевания после комбинированного лечения. В этом плане наибольший интерес представляет изучение клинических, гормональных и морфологических критериев [1, 2, 10]. Учитывая, что рак эндометрия является опухолью со сложным механизмом злокачественной трансформации эпителия матки, в возникновении которого играют роль эндокринно-обменные нарушения, обусловленные поражением нейрогуморальных систем, ответственных за корреляцию между различными органами репродуктивной и эндокринной систем, безусловно, актуальным является изучение различных гормонально-метаболических факторов [9].

В проведенных ранее исследованиях было доказано, что раннее менархе, нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, поздний возраст менопаузы, миома матки в сочетании с такими метаболическими нарушениями, как ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет, значительно ухудшают прогноз течения РТМ после проведенного лечения [2, 10]. Метаболические нарушения существенно повышают риск рецидивов и смертности у больных РТМ, что связано с угнетением иммунологической реактивности, противоопухолевой резистентности, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также с индукцией дополнительной, ассоциированной с нарушением углеводного и липидного обменов, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологию [10]. Это связано со способностью эндокринной системы оказывать влияние на такие процессы, как инвазия и метастазирование (в отношении как их стимуляции, так и ограничения).

Кроме того, значимыми критериями в оценке онкологического прогноза течения у больных РТМ являются данные морфологического исследования операционного материала, прежде всего степень дифференцировки опухоли, глубина

инвазии в миометрий, наличие распространения опухоли на цервикальный канал, наличие метастазов в подвздошно-тазовые лимфатические узлы. При этом не менее важным моментом в изучении механизмов как злокачественной трансформации клеток, так и биологического поведения уже возникшей опухоли играет ряд биологических маркеров, определяемых иммуногистохимическим методом [9, 10]. Ввиду того, что матка представляет собой гормонально-зависимый орган и клетки эндометрия имеют рецепторы, посредством которых реализуется гормональное воздействие, актуальным является изучение рецепторного аппарата ткани к эстрогену и прогестерону.

Кроме того, одним из показателей агрессивности опухолевого процесса служит клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и процентного содержания Ki-67-позитивных ядер. Баланс пролиферативных процессов, дифференциации и апоптоза является ключевым в нормальном функционировании клеток. В основе злокачественной трансформации клеток лежит активация единичных или множественных клеточных онкогенов или генов-супрессоров [8]. Bcl-2 – достаточно мощный антиапоптотический белок, локализующийся в митохондриях [7], его функциональный антагонист белок p53 играет ключевую роль в канцерогенезе и является продуктом гена-супрессора, регулирующего прохождение клетки по клеточному циклу и апоптоз; при необходимости репарации ДНК он тормозит пролиферацию клеток [10]. Мутации p53 и экспрессия bcl-2 играют важную роль в патогенезе опухолевого роста, ассоциированы с агрессивностью клинического течения заболевания и с устойчивостью опухоли к химио- и лучевой терапии [9]. По данным ряда исследований установлено, что мутантный белок p53 накапливается в ядрах и чаще всего выявляется при серозных аденокарциномах эндометрия [10], а при раке I типа (эндометриоидные карциномы) обнаруживается достаточно редко [1].

Кроме того, известно, что к основным проявлениям злокачественного роста относятся неограниченный инвазивный рост и метастазирование. Неоангиогенез (процесс формирования новых сосудов) – важнейшее патогенетическое звено, поддерживающее эти свойства опухолей [10]. Результаты изучения плотности микрососудов CD31 показывают, что у больных РТМ она зависит от степени дифференцировки опухоли, распространенности и глубины ее инвазии, от стадии опухолевого процесса, при этом по мере увеличения размеров опухоли и снижении дифференцировки аденокарциномы величина данного показателя, как правило, увеличивается.

Таким образом, определить риск возникновения рецидива, развития метастазов и исход онкологического заболевания можно по степени развития кровеносных сосудов в опухоли, что бесспорно является одним из важнейших прогностических факторов.

Известно, что при РТМ часто встречаются микросателлитные нестабильности и мутации онкосупрессорного гена PTEN [9], которые относятся к наиболее ранним генетическим повреждениям при эндометриальной карциноме, но наиболее типичны для эндометриоидных карцином [9, 20]. У больных РТМ частота встречаемости экспрессии PTEN зависит от степени дифференцировки опухоли, от стадии опухолевого процесса, от распространенности и глубины инвазии опухоли, причем, как правило, коррелирует с наличием метаболических нарушений.

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, не решены вопросы относительно адекватного объема лечения РТМ I стадии, в том числе роли адъювантной лучевой терапии. В настоящее время весьма сложной и до конца не решенной задачей остается отбор больных для проведения послеоперационной лучевой терапии и выбор оптимального объема облучения у больных РТМ. Показания к проведению и выбору объема послеоперационной лучевой терапии, несомненно, должны быть составлены с учетом факторов прогноза течения РТМ, что в итоге обеспечивает адекватный объем лечения. Стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей выживаемости, необходимо учитывать риск возможных лучевых осложнений, а также показателей качества жизни пациенток после облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с.
2. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е. и др. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы // Биоорг. химия. 2012. 38. (1). 106–110.
3. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки // Практич. онкология. 2004. 5. (1). 33–40.
4. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Адъювантная лучевая терапия при раке тела матки ранних стадий // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. 23. (4). 33–40.
5. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Комбинированное лечение рака тела матки ранних стадий // Сиб. онкологич. журн. 2013. (3). 70–74.
6. Новикова Е.Г., Бойко А.В., Дунаева Е.А. и др. Оправдано ли «агрессивное» лечение у больных

раком тела матки I стадии // Сиб. онкологич. журн. 2007. (Прил. 1). 69–76.

7. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сиб. онкологич. журн. 2009. (5). 31–36.

8. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрии // Рос. онкологич. журн. 2010. (1). 23–25.

9. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева О.Н., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сиб. онкологич. журн. 2008. (5). 68–74.

10. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: дис. ... д-ра мед. наук, Томск, 2009.

11. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюл. СО РАМН. 2004. (2). 41–47.

12. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сиб. онкологич. журн. 2011. (3). 29–34.

13. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M. et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC-ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis // Lancet. 2009. 373. (9658). 137–146.

14. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. 95. (Suppl. 1). S105–S143.

15. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // BJOG. 2007. 114. (11). 1313–1320.

16. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. 2004. 92. (3). 744–751.

17. Lindemann K., Onsrud M., Kristensen G.B. et al. Survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited after up to 43 years of follow-up // J. Clin. Oncol. 2012. 30. (Suppl.). ID 5008.

18. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).

19. Nout R.A., Smit V., Putter H. et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial // Lancet. 2010. 375. (9717). 816–823.

20. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V. et al. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // Mol. Biol. Rep. 2012. 39. (9). 8655–8662.

21. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr. et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // Gynecol. Oncol. 2003. 89. (2). 295–300.

CHOICE OF ADJUVANT RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH STAGE I ENDOMETRIAL CANCER

**Alyona Leonidovna CHERNYSHOVA^{1,2}, Zhanna Aleksandrovna STARTSEVA¹,
Alyona Aleksandrovna ZATOLOKINA¹**

¹ *Institute for Oncology of SB RAMS
634050, Tomsk, Kooperativny lane, 5*

² *Tomsk Polytechnic University
634050, Tomsk, Lenin av., 30*

Despite the large number of studies including randomized trials, adjuvant radiation therapy for patients with early stage endometrial cancer is still controversial. The results of the above studies have shown the need for new prognostic factors for endometrial cancer as well as creation of the mathematical models to determine the risk of recurrence especially for patients with early stage cancer. The data from the current literature and results of our studies dedicated to finding new criteria for prognosis of endometrial cancer with the aim to choose the appropriate treatment for stage I endometrial cancer have been analyzed.

Key words: endometrial cancer, combined modality treatment, adjuvant therapy, radiation therapy.

Chernyshova A.L. – doctor of medical sciences, leading researcher, engineer, e-mail: alacher@list.ru

Startseva Zh.A. – doctor of medical sciences, head of radiology department

Zatolokina A.A. – postgraduate student of radiology department

ЛЕЧЕНИЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Евгений Николаевич ГОНЧАРОВ¹, Андрей Евгеньевич ДЕВИС²,
Анастасия Михайловна АКИМКИНА², Мурат Хасанович ДАДАЕВ¹,
Валерий Григорьевич ГОЛУБЕВ¹

¹ ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² ФГБУЗ Центральная клиническая больница РАН
117593, г. Москва, Литовский б-р, 1А

Цель исследования – формирование диагностического алгоритма, позволяющего адресно применять известные ранее методики хирургического лечения нестабильности плечевого сустава. Материал и методы. 118 пациентам с диагнозом передняя травматическая нестабильность плечевого сустава выполнено сравнение диагностической значимости отдельных методов исследования для выбора способа оперативного лечения. Результаты лечения оценивали в среднем через 26 месяцев, используя шкалу Rowe. Результаты и обсуждение. В 50 % случаев выполнили операцию Латарже, в 32 % – операцию Банкарта, 12 % больных операцией Банкарта дополнили ремплисажем, 6 % пациентов проведена Банкарта в сочетании с пликацией капсулы сустава. Средний балл до лечения – 55,2, после лечения – 94,1. Установлено, что риск развития рецидива нестабильности плечевого сустава зависит от анатомических, физиологических и социальных факторов, что определяет целесообразность применения комплексной диагностики.

Ключевые слова: вывих плечевого сустава, нестабильность плечевого сустава, операция Банкарта, операция Латарже, ремплисаж, пликация капсулы сустава, дефект Хил-Сакса, перелом гленоида, дефект гленоида.

Частота встречаемости вывиха плечевого сустава составляет от 2 до 8 %. Чаще всего он возникает вследствие травмы, полученной при отведенной конечности [7]. Повреждения плечевого сустава относятся к наиболее часто встречающимся в структуре травм и составляют по данным разных авторов от 16 до 55 % [1]. Плечевой сустав является наиболее подвижным в теле человека и состоит из 4 суставов, которые тесно связаны в биомеханической цепочке при выполнении движений в плечевом суставе. Низкая конгруэнтность суставных поверхностей в плечелопаточном суставе, шаровидная головка и плоский суставной отросток лопатки – основная причина высокой частоты первичных вывихов (от 27 до 84 %) [6]. Вероятность рецидива первичного вывиха и перехода заболевания в хроническую нестабильность или привычный вывих плечевого сустава зависит от возраста пациента и уровня его физической активности на момент получе-

ния первичной травмы [9]. В XX веке с развитием лучевой диагностики и хирургии был описан ряд патологий, возникающих вследствие дислокации головки плечевой кости из суставного отростка лопатки: в 1923 г. – повреждение фиброзной губы лопатки при вывихе плечевого сустава (с развитием артроскопии данное повреждение выявляли в подавляющем большинстве случаев, от 82 до 96 %), в 1940 г. – вдавленный перелом головки плечевой кости, возникающий при передненижнем вывихе плечевого сустава [8]. Ряд открытых хирургических техник стал «золотым стандартом» для хирургического лечения нестабильности плечевого сустава. При открытом шве фиброзной губы лопатки с капсулой сустава при помощи анкерной фиксации процент рецидивов составлял от 3 до 7 %, при открытой транспозиции клювовидного отростка транссубскапулярно на преднюю поверхность гленоида – от 2,9 до 5,8 % [2, 3].

Гончаров Е.Н. – старший лаборант кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: goncharoven@gmail.com

Девис А.Е. – зав. отделением ортопедии, e-mail: andreydevis@rambler.ru

Акимкина А.М. – зав. отделением лучевой диагностики, e-mail: nakimkina@mail.ru

Дадаев М.Х. – ассистент кафедры травматологии и ортопедии, e-mail: drdadaev@mail.ru

Голубев В.Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии и ортопедии, e-mail: golubeff@mail.ru

С развитием артроскопии появились методики артроскопического лечения нестабильности плечевого сустава. Первые попытки были достаточно неубедительны, процент рецидивов после транспленоидального шва составил от 13 до 70 %. Современные технологии позволили снизить число рецидивов после артроскопической стабилизации сустава при помощи операции Банкарта, выполненной с применением анкерного шва, до 14–15 % [4, 5]. В 2000 г. Burkhart и De Beer [5] установили, что дефект кортикального слоя гленоида является фактором риска рецидивирования при лечении нестабильности плечевого сустава при помощи артроскопической операции Банкарта с применением анкерной фиксации (67 % рецидивов при наличии костного дефицита гленоида).

В 2006 г. опубликована выполненная под руководством выдающегося французского хирурга Voileau работа, посвященная выявлению факторов риска после артроскопической операции Банкарта [4]. У пациентов моложе 20 лет количество рецидивов составило 31 %, у больных с наличием гиперэластичности – 19 %, у занимающихся контактным видом спорта или спортом с активностью над головой – 33 %, у принимающих участие в соревнованиях – 50 %, при выраженном повреждении Хилла – Сакса – 31 %, при дефекте кортикального слоя суставного отростка лопатки – 37 %. На основании данного исследования Voileau с соавторами предложили систематизированный подход к лечению нестабильности плечевого сустава и разработали подход к тактике оперативного лечения таких пациентов с учетом изменений и описанных рисков. Однако не был предложен диагностический алгоритм для выявления патологии, являющейся рисковым фактором, и не описаны результаты лечения нестабильности плечевого сустава с учетом комплексной диагностики. Работы, посвященные диагностике патологий, сопровождающих данное заболевание, направлены на описание одного метода или комплексной диагностики, но одной патологии. В то же время современное ортопедическое сообщество пришло к выводу, что на данном этапе развития не существует универсальной хирургической методики лечения нестабильности плечевого сустава, в литературе не описаны подходы к выявлению патологий, ассоциированных с нестабильностью плечелопаточного сустава. Нет руководства для клиницистов по применению того или иного метода диагностики. Нет четких рекомендаций по интерпретации анамнестических данных, данных объективного осмотра и данных инструментальных методов диагностики как неинвазивных (магнитно-резонансная томо-

графия (МРТ), компьютерная томография (КТ)), так и полученных с помощью диагностической артроскопии.

Цель исследования – формирование диагностического алгоритма, позволяющего на основе комплексной диагностики адресно применять известные ранее методики хирургического лечения нестабильности плечевого сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры травматологии и ортопедии Российской медицинской академии последипломного образования в ортопедическом и травматологическом отделениях Центральной клинической больницы РАН. Материалом исследования послужили 118 пациентов с передней травматической нестабильностью плечевого сустава, которым выполнено хирургическое лечение в период с 2009 по 2011 г. У всех пациентов собран анамнез с акцентом на занятие спортом с активностью верхней конечности выше уровня головы, занятия контактными видами спорта и участие в соревнованиях. При объективном осмотре обращалось особое внимание на выполнение тестов на гипермобильность плечевого сустава: тест Gagey и определение угла наружной ротации в положении приведения верхней конечности.

Всем пациентам выполнялись рентгенография в специальных проекциях (истинная переднезадняя проекция, West point и Stryker), МРТ и КТ плечевого сустава, диагностическая артроскопия плечевого сустава. Для визуализации гленоида использовался передневерхний порт, что позволяло визуализировать передненижний сегмент суставного отростка лопатки и лучше выявлять костные дефекты суставообразующих поверхностей, а также лучше визуализировать капсульно-связочный комплекс переднего отдела плечевого сустава.

Исходя из данных каждого диагностического метода (анамнез, осмотр, рентгенография, КТ, МРТ, диагностическая артроскопия), мы определяли, какой вид оперативного пособия показан пациенту. В случае выявления изолированного повреждения фиброзной губы лопатки выполняли артроскопическую операцию Банкарта при помощи узлового анкерного шва, при повреждении фиброзной губы гленоида в сочетании с гипермобильностью – операцию Банкарта, дополненную пликацией капсулы плечевого сустава. При выявлении отрыва губы лопатки в сочетании с выраженным вдавленным переломом Хилла – Сакса операцию Банкарта дополняли транспозицией подостной мышцы в зону дефекта головки пле-

чевой кости (операция ремплисаж). При этом значимым считался дефект, при котором «путь гленоида» заходил в зону перелома Хилла – Сакса. Противопоказаниями для применения мягкотканых методов стабилизации плечевого сустава были дефицит костной ткани суставного отростка лопатки, низкое качество мягких тканей (прорезание нитей при прошивании), высокий риск рецидива, исходя из данных анамнеза (сочетание занятий контактным видом спорта, спортом с активностью над головой и участие в соревнованиях). У пациентов данных категорий мы применяли костную аутопластику по методике Латарже.

Результаты лечения больных с передней травматической нестабильностью плечевого сустава при помощи разработанной нами методики оценивали в среднем через 2 года после операции, используя 100-балльную шкалу Rowe, анкетирование и контрольный осмотр. Также мы оценивали удовлетворенность результатом лечения и возврат в спорт на прежний уровень.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Если руководствоваться только данными анамнеза для выбора вида оперативного пособия, мы должны были выполнить 50 артроскопических операций Банкарта и 68 операций Латарже. Исходя из данных осмотра, можно было сформулировать показания для артроскопической операции Банкарта, дополненной пликацией капсулы сустава (гипермобильность, травматическое повреждение фиброзной губы, отсутствие значимых костных повреждений), таких пациентов было 7 (6 %). Так как при помощи теста предчувствия в положении 45° наружной ротации и 45° отведения мы определяли наличие костных дефектов суставообразующих позиций, то пациентам с положительным результатом данного теста было показано оперативное лечение в виде костной аутопластики по методике Латарже, таких больных

было 41 (35 %). У остальных пациентов по данным осмотра были показания к артроскопической стабилизации плечевого сустава при помощи анкерного шва по Банкарту. Надо отметить, что ни у одного обследованного с гипермобильностью не было выявлено костных дефектов, даже при использовании лучевых методов диагностики. Пациентам с дефектом гленоида показана операция Латарже, больным с выраженным переломом Хилла – Сакса без дефекта гленоида – артроскопическая операция Банкарта, дополненная операцией ремплисаж. Всем остальным пациентам, исходя из данных рентгенографии, показана операция Банкарта.

КТ направлена на выявление патологий костей. Главным преимуществом КТ над рентгенографией является возможность проведения исследования без снижения его эффективности в остром периоде, так как качество исследования не зависит от возможности пациента двигать поврежденной конечностью. Данные КТ полностью коррелируют с данными рентгенографии, но необходимо отметить, что мы не сталкивались с пациентами, у которых была ограничена подвижность поврежденной конечности.

Мы определяли показания для выбора тактики оперативного лечения для наших пациентов, исходя из данных, полученных в результате МРТ. Показания для артроскопической операции Банкарта были у 63 пациентов, для артроскопической операции Банкарта, дополненной транспозицией подостной мышцы в зону дефекта (ремплисаж), – у 14 обследованных и для костной аутопластики по методике Латарже – только у 41 человека. В то же время, исходя из данных МРТ, не удалось выявить показаний для выполнения артроскопической операции Банкарта, дополненной пликацией капсулы сустава.

Мы сформировали показания к оперативным пособиям, исходя из данных, полученных при диагностической артроскопии (табл. 1) и были

Таблица 1

Сравнение значимости диагностических методов

Данные диагностики	Вид операции							
	Операция Банкарта		Операция Банкарта + ремплисаж		Операция Банкарта + пликация		Операция Латарже	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Анамнез	50	42	0	0	0	0	68	58
Осмотр	70	59	0	0	7	6	41	35
Рентгенография	55	47	14	12	0	0	49	41
КТ	55	47	14	12	0	0	49	41
МРТ	63	53	14	12	0	0	41	35
Артроскопия	61	52	16	14	2	1	39	33

Таблица 2

Результаты лечения, проведенного на основе комплексной диагностики

Вид операции	Количество операций		Количество рецидивов		Возврат в спорт на прежний уровень		Количество осложнений	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Операция Латарже	59	50	1	1	38	59	4	7
Операция Банкарта	38	32	4	10	25	66	5	13
Ремплисаж	14	12	0	0	13	93	2	14
Пликация капсулы сустава	7	6	0	0	5	71	2	28
Суммарно	118	100	5	4	81	68	13	11

удивлены полученным результатом, так как даже инвазивный метод не позволил нам добиться высокого диагностического результата при помощи одного метода. Из табл. 1 видно, что в настоящее время не существует одного идеального диагностического метода, и только комплексный подход с учетом всех данных может позволить правильно и в полном объеме выявить и учесть при выборе тактики оперативного лечения все патологии, связанные непосредственно с вывихом плечевого сустава и с факторами, влияющими на риск возникновения рецидива нестабильности плечевого сустава.

Каждый из методов продемонстрировал свои преимущества. Так, исходя из данных анамнеза, можно выявить факторы риска для выполнения мягкотканых методик. В случае занятия пациентов контактным видом спорта с активностью над головой и участия в соревнованиях мы выполняли костную аутопластику по методике Латарже. Данные объективного осмотра единственные позволили выявить гиперэластичность плечевого сустава наиболее точно; таким пациентам мы дополняли артроскопическую стабилизацию сустава при помощи анкерного шва фиброзной губы пликацией капсулы сустава с использованием второй нитки анкерного фиксатора. Рентгенография и КТ проявили себя одинаково, однако в нашем исследовании не было пациентов, обратившихся в остром периоде, что позволило выполнить рентгенологическое исследование во всех проекциях. Исследование показало, что рентгенография в нескольких специальных проекциях может заменить КТ при диагностике костной патологии. МРТ – незаменимый метод исследования при диагностике мягкотканых повреждений, однако дает незначительную гипердиагностику. Артроскопия, вопреки ожиданиям, не может ответить на все вопросы и является инвазивным, но далеко не самым эффективным методом диагностики из определяющих тактику лечения.

Таким образом, только комплексный подход позволяет диагностировать в полной мере все

патологии, возникающие при вывихе плечевого сустава и выявить все факторы, влияющие на возможность возникновения рецидивов нестабильности. На основании проведенной комплексной диагностики определена тактика оперативного лечения – сделан выбор вида операции с учетом всех имеющихся показателей: данных анамнеза, объективного и инструментального обследования, 38 пациентам выполнена операция Банкарта, 14 – операция Банкарта в сочетании с ремплисажем, 7 – операция Банкарта в сочетании с пликацией капсулы сустава и 59 – операция Латарже (табл. 2). Лишь в 5 случаях возникли рецидивы, что является показателем высокой эффективности оперативного лечения нестабильности плечевого сустава в отдаленном периоде. При этом из достаточно небольшого общего числа осложнений только 2 потребовали повторного оперативного лечения, остальные были купированы при помощи консервативных методов лечения (см. табл. 2). Кроме того, только 68 % пациентов смогли добиться прежних результатов в спорте, при этом рецидивы нестабильности были только у 4 % пациентов. Таким образом, мы видим перспективы увеличения процента возврата в спорт на прежний уровень за счет устранения психологических причин – страха повторной травмы. При этом все наши пациенты были удовлетворены качеством проведенного лечения, даже в случае осложнений.

Для объективной оценки результатов лечения мы использовали 100-балльную шкалу Rowe. При обращении пациентов в стационар средний балл составил 55,2, в то время как после проведенного лечения, в среднем через 26 месяцев после операции, – 94,1; удовлетворенность результатом составила 100 %.

ВЫВОДЫ

1. Диагностическая ценность методов исследования при различных типах повреждений неоднозначна. Так, клинический осмотр и тща-

тельный сбор анамнеза позволяют выявить признаки наличия гипермобильности (гипоплазии соединительной ткани) и установить социальные факторы риска развития нестабильности; МРТ является наиболее информативным методом для выявления повреждения мягких тканей (фиброзная губа лопатки, капсульно-связочный аппарат); КТ и рентгенография имеют одинаковую информативность для выявления патологии костных основ сустава.

2. Преимущества диагностической артроскопии не выявлены.

3. Риск развития рецидива нестабильности плечевого сустава зависит от анатомических, физиологических и социальных факторов риска его развития, что определяет целесообразность применения комплексной диагностики.

4. Использование алгоритма хирургического лечения нестабильности плечевого сустава позволяет снизить риск развития рецидива нестабильности и суммарное количество осложнений до 4 и 11 % соответственно, а также увеличить процент возврата в спорт на прежний уровень до 68 %.

5. При выявлении изолированного повреждения фиброзной губы показана операция Банкарта. При повреждении фиброзной губы в сочетании с гипермобильностью сустава показана операция Банкарта, дополненная пликацией капсулы сустава. При повреждении фиброзной губы в сочетании с выраженным переломом Хилла – Сакса показана операция Банкарта в сочетании с ремплисажем. При наличии дефекта гленоида и (или) при занятии пациента контактными видами спорта с активностью над головой и участии в соревнованиях и (или) при плохом качестве мягких тканей показана операция Латарже.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Архинов С.В.* Артроскопическое лечение посттравматической нестабильности плечевого сустава (критический анализ применения различных методов артроскопических стабилизирующих операций на плечевом суставе) // VII съезд травматологов-ортопедов России: тез. докл. Новосибирск, 2002. 386–387.
2. *Тихилов Р.М., Трачук А.П., Доколин С.Ю.* Артроскопическое и биомеханическое обоснование стабилизирующих операций при передних вывихах плеча // Человек и его здоровье: мат. конгресса. СПб., 2001. 78–79.
3. *Bankart A.S.B.* The pathology and treatment of recurrent dislocation of the shoulder joint // Br. J. Surg. 1938. 26. 23–29.
4. *Boileau P., Villalba M., Hery J.Y. et al.* Risk factors for recurrence of shoulder instability after arthroscopic Bankart repair // J. Bone Joint Surg. Am. 2006. 88. 1755–1763.
5. *Burkhart S.S., de Beer J.F.* Traumatic glenohumeral bone defects and their relationship to failure of arthroscopic Bankart repairs: significance of the inverted-pear glenoid and the humeral engaging Hill-Sachs lesion // Arthroscopy. 2000. 16. 677–694.
6. *Emami M.J., Solooki S., Meshksari Z., Vosoughi A.R.* The effect of open Bristow-Latarjet procedure for anterior shoulder instability: a 10-year study // Musculoskelet. Surg. 2011. 95. 231–235.
7. *Gerber C., Nyffeler R.W.* Classification of glenohumeral joint instability // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. 400. 65–76.
8. *Hill H.A., Sachs M.D.* The grooved defect of the humeral head. A frequently unrecognized complication of dislocations of the shoulder joint // Radiology. 1940. 35. 690–700.
9. *C.M., Howes J., Murdoch H. et al.* Functional outcome and risk of recurrent instability after primary traumatic anterior shoulder dislocation in young patients // J. Bone Joint Surg. Am. 2006. 88. (11). 2326–2336.

SHOULDER INSTABILITY TREATMENT ON A BASE OF COMPLEX DIAGNOSTICS

Evgeniy Nikolaevich GONCHAROV¹, Andrey Evgen'evich DEVIS²,
Anastasiya Mikhaylovna AKIMKINA², Murat Khasanovich DADAEV¹,
Valeriy Grigor'evich GOLUBEV¹

¹ *Russian Medical Academy of Postgraduate Education
123995, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1*

² *Central Clinical Hospital of RAS
117593, Moscow, Litovsiy blvd., 1A*

Aim. To design diagnostic algorithm helping to specifically apply existing shoulder instability surgical treatment methods. **Materials and methods:** 118 anterior shoulder instability patients. The comparison of diagnostic methods significance for the methods of surgical treatment was carried out. The results of treatment were evaluated approximately in 26 month, using Rowe's scale. **Results.** In 50 % of cases Latarjet procedure was performed, in 32 % – Bankart procedure, in 12 % Bankart procedure was supplemented with remplissage, in 6 % Bankart procedure was performed in combination with capsulae plication. Average mark before treatment was 55.2, after treatment – 94.1. **Conclusions:** Shoulder instability recurrence development risk depends on anatomical, physiological and social factors, that determines the expediency of applying complex diagnostics.

Key words: shoulder dislocation, shoulder instability, Bankart procedure, Latarjet procedure, remplissage, capsulae plication, Hill-Sacks lesion, glenoid fracture, glenoid lesion.

Goncharov E.N. – researcher of traumatology and orthopedic surgery department, e-mail: goncharoven@gmail.com
Devis A.E. – the head of orthopaedics department, e-mail: andreydevis@rambler.ru
Akimkina A.M. – head of radiologic department c, e-mail: nakimkina@mail.ru
Dadaev M.Kh. – researcher of traumatology and orthopedic surgery department, e-mail: drdadaev@mail.ru
Golubev V.G. – doctor of medical sciences, professor, head of traumatology and orthopedic surgery department, e-mail: golubeff@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛИ ПО ДАННЫМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой

Алексей Сергеевич ГАЙТАН¹, Алексей Леонидович КРИВОШАПКИН¹,
Владимир Владимирович КАНЫГИН², Андрей Владимирович ВАЛЕНТИК¹,
Александр Михайлович КАРАСЬКОВ¹

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

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

Цель исследования – определить влияние на радикальность и безопасность резекции глиобластом головного мозга (ГБМ) таких характеристик опухоли, определяемых по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), как близость к двигательным зонам коры больших полушарий, глубина залегания, выраженность перифокального отека, некроза в структуре опухоли. В исследование включены 40 пациентов с ГБМ, оперированные с использованием МРТ-нейронавигации, и 40 пациентов, оперированных с использованием комбинированной флуоресцентной навигации. Установлено, что как МРТ-нейронавигация, так и комбинированная флуоресцентная навигация позволяют достичь максимальной и безопасной резекции ГБМ в случае поверхностного расположения опухоли в недоминантном полушарии на отдалении от двигательной зоны коры, а также при умеренно выраженных некротических изменениях и перифокальном отеке. При этом с использованием комбинированной флуоресцентной навигации максимальная и безопасная резекция ГБМ достигается также при промежуточном расположении опухоли и выраженном перифокальном отеке.

Ключевые слова: глиобластома, флуоресцентная навигация, 5-аминолевулиновая кислота, нейронавигация, магнитно-резонансная томография.

Среди первичных внутримозговых опухолей у взрослых глиобластома головного мозга (ГБМ) занимает ведущее место по частоте встречаемости (4–5 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения в год). При этом опухоль данного типа отличает наиболее неблагоприятный прогноз [8], что обусловлено выраженным инфильтративным характером ее роста, высоким пролиферативным потенциалом и множеством молекулярных механизмов защиты клеток новообразования от лечебного воздействия [5]. Хирургическое вмешательство является первым этапом в лечении ГБМ и определяет эффективность последующей адъювантной терапии. Общая выживаемость па-

циентов с ГБМ напрямую зависит от степени радикальности и безопасности ее резекции [12].

Улучшение результатов хирургического лечения ГБМ в последнее десятилетие связано с внедрением в клиническую практику флуоресцентной навигации на основе 5-аминолевулиновой кислоты, которая осуществляется использованием операционных микроскопов, оснащенных специализированными флуоресцентными модулями [10]. Феномен флуоресценции патологической ткани позволяет более уверенно определять границу роста опухоли и, соответственно, проводить ее более полную резекцию. Однако накопленный опыт показывает, что эффективная резекция ГБМ,

Гайтан А.С. – врач-нейрохирург Центра ангионеврологии и нейрохирургии, e-mail: lanceter@mail.ru
Кривошапкин А.Л. – д.м.н., член-кор. РАН, руководитель Центра ангионеврологии и нейрохирургии, e-mail: alkr01@yandex.ru

Каныгин В.В. – к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии, e-mail: kanigin@mail.ru

Валентик А.В. – врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии, e-mail: a_valentik@meshalkin.ru

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

особенно глубинно расположенных и имеющих сложную конфигурацию ложа, с использованием только операционного микроскопа в качестве источника, активирующего флуоресценцию, бывает затруднительной. Это связано с рассеиванием активирующего флуоресценцию пучка света в глубине операционной раны и падением уровня флуоресценции ткани опухоли [2, 11]. В качестве возможного пути совершенствования результатов резекции ГБМ на основе флуоресцентных технологий рассматривается применение эндоскопической техники [9]. Нами разработан способ радикального удаления глубинно расположенных глиальных внутримозговых опухолей [3], лежащий в основе комбинированной флуоресцентной навигации. В настоящей статье представлен анализ влияния различных характеристик опухоли по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) на эффективность хирургического лечения пациентов с ГБМ с использованием как МРТ-нейронавигации, так и комбинированной флуоресцентной навигации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный когортный характер и проходило на базе двух независимых центров: нейрохирургического центра НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск – Главный ОАО «РЖД» (НХЦ) и Центра ангионеврологии и нейрохирургии ФБГУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России (ЦАиН). Исследованы результаты лечения 80 больных с ГБМ, удовлетворявших следующим критериям включения: наличие документированного диагноза «глиобластома головного мозга» (как впервые выявленные опухоли, так и рецидив опухоли после предшествовавшего комбинированного лечения), супратенториальная локализация опухоли, возможность полной резекции контраст-накапливающей части опухоли по предоперационной оценке, возраст пациента старше 18 лет. Критерии исключения: декомпенсированное общее состояние (индекс Карновского (ИК) ≤ 50).

Все пациенты были разделены на 2 клинические группы. В контрольную группу вошли 40 пациентов, которым на базе НХЦ выполнялась резекция ГБМ с применением микрохирургической техники и МРТ-нейронавигации; 40 пациентам основной группы на базе ЦАиН выполнена резекция ГБМ с применением комбинированной флуоресцентной навигации [1].

Все пациентам выполнена МРТ головного мозга с контрастированием на магнитно-ре-

зонансных томографах General Electric Signa Infinity 1.5 Тл (США), и Siemens Magnetom Espree 1,5 Тл (Германия) в предоперационном периоде и в течение 72 часов после операции. С целью объективной оценки степени резекции опухоли цифровые данные, полученные на магнитно-резонансных томографах, обрабатывались на рабочей станции Adavantage workstation AW4.4. (General Electric Signa Infinity 1.5 Тл). Постконтрастные T1-взвешенные изображения, полученные по стандартному протоколу 3D SPGR с толщиной среза и шагом сканирования 1,4/0 мм, подвергались автоматической обработке с отделением трехмерной модели по заданному пороговому значению сохраняемых вокселей и автоматическим подсчетом объема трехмерной модели (волюметрический анализ). Удаление опухоли считали тотальным, если по результатам послеоперационной МРТ отсутствовала контраст-накапливающая часть опухоли. В противном случае удаление опухоли считалось неполным, и подсчитывали объем остатка опухоли в см³ с вычислением процента остаточного объема ГБМ.

Функциональный статус пациента до операции и в послеоперационном периоде оценивали по шкале Карновского. По результатам предоперационной МРТ процесс характеризовался по локализации, глубине залегания, близости к моторной коре, выраженности перифокального отека и степени некрозов в строме опухоли.

Близость к двигательной зоне (ДЗ) коры большого полушария определялась по данным предоперационной контрастной МРТ следующим образом [7]: опухоль считалась расположенной далеко от ДЗ, если ближайший край контраст-накапливающей ее части был дальше двух извилин от ДЗ; опухоль считалась близко расположенной к ДЗ, если ближайший край контраст-накапливающей ее части был в пределах одной извилины от ДЗ; если контраст-накапливающая часть опухоли прилегала или непосредственно соприкасалась с ДЗ, то считалась, что опухоль располагается в ДЗ.

Локализация опухоли определялась по расположению в конкретном полушарии головного мозга (правое/левое). По глубине залегания опухоли были оценены: поверхностно расположенные опухоли (инфильтрируют кору головного мозга и выходят на конвекситальную поверхность больших полушарий), промежуточно расположенные опухоли (преимущественно в пределах белого вещества больших полушарий), глубинно расположенные опухоли (распространяющиеся на область мозолистого тела, подкорковых ганглиев). По степени выраженности перифокального отека головного мозга опухоли были оценены: нерезко выраженный (не превышающий объем контраст-

накапливающей части опухоли), умеренно выраженный (сопоставимый по объему с контраст-накапливающей частью опухоли), интенсивный отек (превышающий по объему контраст-накапливающую часть ГБМ) [4]. Степень выраженности некрозов в строме опухоли оценивали следующим образом [4]: нерезко выраженные (до 25 % объема опухоли), умеренно выраженные (от 25 до 50 % объема) и резко выраженные некротические изменения (более 50 % объема) в опухоли.

При проведении статистической обработки результатов исследования определяли количество пациентов, при оценке изменения состояния по шкале Карновского вычисляли среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (SD) и представляли в виде $M \pm SD$. Различия между группами оценивали в первом случае с помощью двустороннего χ^2 -критерия Пирсона, во втором – с помощью U-критерия Манна – Уитни, при описании динамики показателей состояния пациентов использовали двусторонний W-критерий Вилкоксона; достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов основной группы результаты резекции ГБМ были следующими. При локализации опухоли в правом полушарии тотальное удаление контраст-накапливающей части ГБМ достигнуто в 66,7 % случаев, а при локализации в левом полушарии – в 64,0 %. При локализации опухоли на отдалении от двигательной зоны коры больших полушарий (предцентральная извилина) процент тотального удаления опухоли был достоверно ($p < 0,05$) наибольшим, составив 83,3 %, тогда как при близком и непосредственном расположении новообразования в ДЗ данный показатель составил 57,1 и 46,7 % соответственно. При глубинном расположении ГБМ процент тотального удаления контраст-накапливающей части опухоли был достоверно ($p < 0,05$) наименьшим, составив 52,6 %. При поверхностном и промежуточном расположении опухоли данный показатель равнялся 76,9 и 75,0 % соответственно. ГБМ с умеренно выраженными некротическими изменениями в структуре опухоли удалялись тотально в 81,8 % случаев, при выраженных некротических изменениях – в 54,2 % случаев, а при нерезко выраженных – в 80,0 % случаев. ГБМ с нерезко выраженными перифокальным отеком были тотально резецированы в 70,0 % случаев, при умеренно выраженном – в 51,7 %, а при выраженном отеке достоверно чаще – в 77,8 % случаев.

На 10-е сутки послеоперационного периода у пациентов основной группы изменения ИК в

сравнении с дооперационным состоянием в зависимости от различных характеристик опухоли были следующими. При локализации опухоли в правом полушарии головного мозга ИК был выше исходного дооперационного значения на $2,7 \pm 10,3$ балла, а при локализации в левом полушарии – на $0,4 \pm 4,5$ балла. При локализации опухоли в двигательной зоне коры больших полушарий ИК возрастал на $0,7 \pm 7,0$ балла относительно исходного дооперационного значения, тогда как при близком и далеком расположении – на $1,7 \pm 7,9$ и $1,4 \pm 6,9$ балла соответственно. В случае глубинной локализации опухоли величина ИК была ниже исходного дооперационного значения в среднем на $1,3 \pm 8,3$ балла, тогда как при промежуточном и поверхностном расположении – на $2,1 \pm 8,5$ и $1,5 \pm 3,8$ балла соответственно. При нерезко выраженном некрозе в структуре опухоли ИК соответствовал дооперационному значению. При умеренном некрозе данный показатель снижался на $1,8 \pm 7,5$ балла, а при выраженном некрозе повышался на $2,9 \pm 7,5$ балла. При нерезко выраженном перифокальном отеке ИК уменьшался на $1,0 \pm 7,4$ балла, при умеренном и выраженном возрастал на $2,4 \pm 7,0$ и $1,1 \pm 7,8$ балла соответственно.

У пациентов контрольной группы результаты резекции ГБМ были следующими: при локализации опухоли в правом полушарии тотальное удаление контраст-накапливающей части ГБМ достигнуто в 25,0 % случаев, при локализации в левом полушарии – в 29,2 %. При локализации опухоли на отдалении от двигательной зоны (ДЗ) коры больших полушарий (предцентральная извилина) процент тотального удаления опухоли был достоверно ($p < 0,05$) наибольшим (57,1 %), тогда как при близком и непосредственном расположении новообразования в ДЗ данный показатель составил 18,8 и 23,5 % соответственно. При глубинном расположении ГБМ процент тотального удаления контраст-накапливающей части опухоли был достоверно ($p < 0,05$) наименьшим (12,5 %), при поверхностном и промежуточном расположении опухоли данный показатель составил 35,7 и 18,9 % соответственно. ГБМ с умеренно выраженными некротическими изменениями в структуре опухоли были удалены тотально в 34,8 % случаев ($p < 0,05$), при выраженных и нерезко выраженных некротических изменениях – в 33,3 и 14,2 % случаев соответственно. ГБМ с умеренно выраженными перифокальным отеком тотально резецированы в 42,9 % случаев ($p < 0,05$). При нерезко выраженном и выраженном перифокальном отеке этот показатель значимо не отличался и составил 10,0 и 11,1 % соответственно.

На 10-е сутки послеоперационного периода у пациентов контрольной группы изменения ИК в сравнении с дооперационным состоянием в зависимости от различных характеристик опухоли были следующими: при локализации опухоли в правом полушарии головного мозга ИК был ниже исходного дооперационного значения на $0,6 \pm 5,7$ балла, а при локализации ГБМ в левом полушарии – на $6,7 \pm 7,6$ балла ($p < 0,05$). При локализации опухоли в двигательной зоне коры больших полушарий величина ИК уменьшалась на $7,1 \pm 5,9$ балла относительно исходной ($p < 0,05$), тогда как при близком и далеком расположении – на $3,1 \pm 9,5$ балла. При расположении опухоли на отдалении от ДЗ ИК соответствовал дооперационному значению. В случае глубинной локализации опухоли величина ИК была ниже исходного дооперационного значения на $4,3 \pm 5,3$ балла, при промежуточном расположении – на $4,4 \pm 8,0$ балла. При поверхностном расположении опухоли, а также при нерезко выраженном некрозе в структуре опухоли величина ИК не отличалась от дооперационной. При умеренном некрозе данный показатель снижался на $4,3 \pm 7,9$ балла, а при выраженном некрозе повышался на $0,5 \pm 7,6$ балла. При нерезко выраженном, умеренном и выраженном перифокальном отеке ИК уменьшался соответственно на $5,0 \pm 7,1$, $2,4 \pm 8,2$ и $7,8 \pm 9,7$ балла.

ОБСУЖДЕНИЕ

О необходимости максимально возможной резекции ГБМ при сохранении дооперационных показателей неврологического статуса сообщалось и ранее [6]. В данной статье рассматривается влияние различных характеристик опухоли по данным предоперационной МРТ на эффективность хирургического лечения пациентов с ГБМ с использованием как МРТ-нейронавигации, так и разработанного авторами способа комбинированной флуоресцентной навигации. Анализ полученных данных демонстрирует, что с использованием комбинированной флуоресцентной навигации максимальная и безопасная резекция ГБМ достигается в случае промежуточного расположения опухоли в недоминантном полушарии на отдалении от двигательной зоны коры, а также умеренно выраженных некротических изменениях и выраженном перифокальном отеке. Такие сведения в литературе отсутствуют, что позволяет этот феномен отнести к новым научным данным.

Также полученные данные показывают, что с использованием МРТ-навигации максимальная и безопасная резекция ГБМ достигается в случае поверхностного расположения опухоли в недоминантном полушарии на отдалении от дви-

гательной зоны коры, а также при умеренно выраженных некротических изменениях и перифокальном отеке.

По нашему мнению, позитивное влияние локализации ГБМ в недоминантном полушарии и на отдалении от ДЗ коры на максимальную и безопасную резекцию опухоли при использовании рассматриваемых способов хирургического вмешательства вполне очевидно. В такой ситуации риски повреждения ключевых функциональных областей головного мозга значимо ниже, что позволяет выполнять резекцию опухоли более уверенно, чем при локализации новообразования вблизи функциональных зон коры и проводящих путей белого вещества. Достоверно более низкие показатели безопасности и радикальности резекции ГБМ при глубинной их локализации, наиболее вероятно, связаны с вовлечением в процесс практически во всех случаях жизненно важных подкорковых структур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен системный анализ связи результатов резекции ГБМ с использованием МРТ-нейронавигации с такими предоперационными характеристиками опухоли по данным МРТ, как локализация, близость к ДЗ коры больших полушарий, глубина залегания, выраженность перифокального отека и некрозов в структуре опухоли. Установлено, что с использованием как МРТ-нейронавигации, так и комбинированной флуоресцентной навигации максимальная и безопасная резекция ГБМ мозга достигается в случае поверхностного расположения опухоли в недоминантном полушарии на отдалении от двигательной зоны коры, а также при умеренно выраженных некротических изменениях и перифокальном отеке. При этом с использованием комбинированной флуоресцентной навигации максимальная и безопасная резекция ГБМ достигается также при промежуточном расположении опухоли и выраженном перифокальном отеке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайтан А.С., Кривошапкин А.Л., Каньгин В.В. и др. Результаты резекции глиобластом головного мозга с применением комбинированной флуоресцентной навигации // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. (2). 39–41.
2. Горайнов С.А., Потапов А.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А. Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга. М.: Медиасфера, 2014. 152 с.
3. Пат. 2457794 РФ. Способ радикального удаления глубинно расположенных глиальных внутри-

мозговых опухолей / А.Л. Кривошапкин, Е.Г. Мелиди, А.С. Гайтан, П.А. Семин; опубли. 12.01.2011.

4. Hammoud M.A., Sawaya R., Shi W. et al. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme // J. Neurooncol. 1996. 27. 65–73

5. Ichimura K., Ohgaki H., Kleihues P., Collins V.P. Molecular pathogenesis of astrocytic tumours // J. Neurooncol. 2004. 70. 137–160.

6. Gulati S., Jakola A.S., Nerland U.S. et al. The risk of getting worse: Surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma // World Neurosurg. 2011. 76. 572–579.

7. Liu W.C., Feldman S.C., Schulder M. et al. The effect of tumour type and distance on activation in the motor cortex // Neuroradiol. 2005. 47. (11). 813–819.

8. Ohgaki H., Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas // Acta Neuropathol. 2005. 109. 93–108.

9. Rapp M., Kamp M., Steiger H.J., Sabel M. Endoscopic-assisted visualization of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery: A technical note // World Neurosurg. 2013. doi: 10.1016/j.wneu.2013.07.002.

10. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // Lancet Oncol. 2006. 7. (5). 392–401.

11. Utsuki S., Oka H., Fujii K. Intraoperative photodynamic diagnosis of brain tumors using 5-aminolevulinic acid // Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors / Ed. A.L. Abujamra. Rijeka: InTech, 2011. 227–244.

12. Uzuka T., Aoki H., Natsumeda M. et al. Effectiveness of maximal safe resection for glioblastoma including elderly and low Karnofsky performance status patients: retrospective review at a single institute // Neurol. Med. Chir. 2012. 52. (8). 570–576.

THE INFLUENCE OF THE PREOPERATIVE MRI TUMOR CHARACTERISTICS ON THE EFFICIENCY OF SURGICAL TREATMENT OF GLIOBLASTOMA PATIENTS

Aleksey Sergeevich GAYTAN¹, Aleksey Leonidovich KRIVOSHAPKIN¹,
Vladimir Vladimirovich KANYGIN², Andrey Vladimirovich VALENTIK¹,
Aleksandr Mikhailovich KARASKOV¹

¹ Academician Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology
630055 Novosibirsk, Rechnunovskaya str., 15

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

The aim of study was to determine the impact on the safety and radicality of resection of brain glioblastoma (GBM) such characteristics of the tumor determined by MRI as the proximity to the motor areas of the cerebral cortex, the depth, severity of perifocal edema, necrosis in the structure of the tumor. Material and methods: 80 patients with GBMs were operated in two independent neurosurgical centers. Patients of the first group ($n = 40$) were operated using combination of 5-ala microscopy and endoscopy. The second group patients ($n = 40$) underwent the conventional white light microsurgery. It has been revealed that tumor location in the non-dominant hemisphere far from the motor cortex, as well as moderate necrotic changes and perifocal edema are the MRI-determined predictors of maximum safe resection using both MRI neuronavigation and combined fluorescence navigation. However, the combined fluorescent navigation allows performing maximal safe resection of GBMs in case of intermediate tumor location and severe perifocal edema.

Key words: glioblastoma, 5-aminolevulinic acid, fluorescent navigation, magnetic resonance imaging

Gaytan A.S. – neurosurgeon, e-mail: lanceter@mail.ru

Krivoshapkin A.L. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, head of the centre of angioneurology and neurosurgery, e-mail: alkr01@yandex.ru

Kanygin V.V. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for neurosurgery, e-mail: kanigin@mail.ru

Valentik A.V. – radiologist of department of X-ray computed tomography, e-mail: a_valentik@meshalkin.ru

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

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВИТРЕОФОВЕОЛЯРНОГО ТРАКЦИОННОГО СИНДРОМА

Дмитрий Олегович ШКВОРЧЕНКО, Анна Владимировна РУСАНОВСКАЯ,
Тамара Сергеевна МИРОНОВА, Виктория Адилевна ПИСЬМЕНСКАЯ,
Светлана Александровна КАКУНИНА, Елена Владимировна БЕЛОУСОВА

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
12748, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59а

Цель исследования – выявить вероятность и критерии прогрессирования витреофовеолярного тракционного синдрома. Материал и методы. 47 пациентам (36 женщин, 11 мужчин) проводили комплексное офтальмологическое обследование в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев с момента обращения. Результаты и обсуждение. При динамическом наблюдении выявлено, что самопроизвольная задняя отслойка стекловидного тела произошла в 8,5 % случаев. В 57,5 % случаев не выявлено изменений при исследовании, что говорит о стабильном течении процесса, в 34 % случаев обнаружены признаки прогрессирования процесса.

Ключевые слова: витреофовеолярный тракционный синдром, оптическая когерентная томография, задняя отслойка стекловидного тела.

Витреомакулярный тракционный синдром впервые был описан A.B. Reese в 1970 г. на основании гистологического исследования [9]. Автор считал, что отслойка стекловидного тела начинается с периферических отделов стекловидного тела и распространяется к заднему полюсу глаза, а при неполной отслойке стекловидного тела остается плотная адгезия области всей макулярной зоны и зрительного нерва. Однако появление оптической когерентной томографии изменило представление о процессе отделения стекловидного тела, было выявлено, что он начинается с заднего полюса глаза и затем распространяется к периферии [7]. На сегодняшний день выделяют 4 стадии неосложненной задней отслойки стекловидного тела: 1 стадия – перифовеолярная отслойка с фовеальной адгезией, 2 стадия – перифовеолярная отслойка без фовеальной адгезии, 3 стадия – витреопапиллярная адгезия, 4 стадия – полная задняя отслойка стекловидного тела. При плотной фовеолярной адгезии появляются тракции сетчатки и процесс задней отслойки стекловидного тела осложняется.

В настоящее время нет единства во взглядах на патогенез данного патологического процесса [4, 5, 11]. Наибольшее распространение получила

гипотеза D. Gass, по которой в основе патогенеза витреомакулярного тракционного синдрома лежит хронический пролиферативно-дистрофический процесс в витреомакулярном интерфейсе с развитием витреомакулярной адгезии [5]. Прочность фиксации задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) и направление тракционных усилий по отношению к плоскости сетчатки определяют клиническую форму заболевания и прогноз в отношении зрительных функций [6]. Особый интерес представляет витреомакулярный тракционный синдром с локальной фовеолярной фиксацией ЗГМ, который целесообразно выделить как витреофовеолярный тракционный синдром. На данный момент нет единого подхода к тактике ведения пациентов с витреофовеолярным тракционным синдромом, или 1а-1в стадией макулярного разрыва по Gass [9, 11]. В связи с тем, что пациенты с данной патологией на ранних этапах развития процесса имеют высокую остроту зрения, ряд авторов рекомендуют воздержаться от оперативного вмешательства, ограничившись мониторингом данной группы пациентов [3]. Однако, по данным M.W. Johnson, только у 10 % пациентов с витреофовеальными тракциями происходит полная самопроизвольная отслойка ЗГМ

Шкворченко Д.О. – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, e-mail: shkvor@mail.ru

Русановская А.В. – аспирант, e-mail: anna.rusanovskaya@gmail.com

Миронова Т.С. – сотрудник, e-mail: mironova_tamara@inbox.ru

Письменская В.А. – младший научный сотрудник, e-mail: v.pismenskaya@gmail.com

Какунина С.А. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: svetlan-al@mail.ru

Белюсова Е.В. – аспирант, e-mail: elena.belousova26.08@mail.ru

с восстановлением контура макулярной зоны [7]. Во многих случаях формирование задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) происходит с осложнениями [1].

В литературе отсутствуют сведения об исследованиях, характеризующих критерии прогрессирования процесса, в основном они носят описательный характер и констатируют факт формирования полного макулярного разрыва. При этом данные по частоте прогрессирования витреофовеолярного тракционного синдрома в полный макулярный разрыв варьируют от 10 до 50 % случаев в разных источниках [4, 8, 10]. Данный факт определил необходимость исследования пациентов данной группы для выявления критериев раннего прогрессирования процесса и предотвращения формирования полного макулярного разрыва.

Цель исследования – выявить вероятность прогрессирования витреофовеолярного тракционного синдрома и определить критерии прогрессирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 47 пациентов с витреофовеолярным тракционным синдромом в возрасте от 43 до 76 лет ($68,16 \pm 7,2$ года), в том числе 36 женщин (77 %) и 11 мужчин (23 %). Рефракция глаза se от +2,0 до –3,0 дптр по сферозквиваленту. У 12 пациентов (25,53 %) на парном глазу оперированный макулярный разрыв. Сроки наблюдения: 3, 6, 9 и 12 месяцев с момента обращения. Пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование, включающее объективные методы обследования структурных изменений глаза: биомикроскопия переднего отрезка глаза, стекловидного тела и сетчатки, оптическая когерентная томография, фотографирование глазного дна. Субъективные функциональные методы обследования включали визометрию, анкетирование с целью оценки жалоб со стороны органа зрения, микропериметрию.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) выполняли с помощью прибора Cirrus HD-OCT 5000 («Carl Zeiss Meditec Inc», США), который позволяет получать поперечные срезы сетчатки с разрешением 10 мкм и вычислять толщину сетчатки в макуле. При проведении ОКТ макулярной области использовали протокол меридионального сканирования по 6 меридианам с диаметром зоны сканирования 6 мм («Macular Thickness Map»). На полученных сканах измеряли максимальную высоту нейроэпителия в центральной ямке в зоне адгезии задней гиалоидной мембраны. Также оценивалась сохранность соединений IS-OS.

Визометрию проводили по стандартной методике на рефракционном комбайне «Combiline» («Rodenstock», Германия) с использованием проектора опто типов «Hoel» SZP 350 («Zeiss», Германия) и стандартного набора стекол.

Субъективную оценку качества зрения пациентов выполняли при помощи тест-опросника, предложенного М.В. Гацу с соавт. [2]. Анкета для количественной оценки жалоб больного с ретиальной патологией позволяет тестировать каждый глаз в отдельности. Наиболее частые жалобы пациентов с патологией сетчатки, такие как искривление линий, уменьшение предметов и другие, сформулированы в виде 9 вопросов. Каждому из ответов на вопросы в ходе обработки присваивается определенное количество баллов в зависимости от степени выраженности признака. Далее среднее арифметическое значение баллов умножается на 33,33. Конечное значение результата располагается в диапазоне от 0 %, что соответствует отсутствию жалоб, до 100 % – максимальное ощущение потери зрительных функций [2].

Микропериметрию выполняли на автоматическом фудус-контролируемом микропериметре MP-1 («Nidek technologies», Италия). Яркость фона прибора $1,27 \text{ кд/м}^2$, интенсивность яркости стимулов относительно фона изменяется с шагом 1 Дб ($0,1 \log$) в шкале от 0 до 20 Дб, где стимул 0 Дб представляет наибольшую яркость 127 кд/м^2 . Применяли размер стимула Goldmann I с длительностью проецирования 200 мс. У всех пациентов использовали программу macula 10-16, покрывающую 10 градусов центрального поля зрения (поля зрения от 0 до 5 градусов от точки фиксации) и центрированную на центральную ямку. После микропериметрии проводили анализ точки фиксации пациента, стабильность которой автоматически классифицировали по Fujii в зависимости от попадания фиксационных точек в окружности диаметром 2 и 4 градуса. Фиксацию считали стабильной, если более 75 % точек оказывались внутри круга диаметром 2 градуса, относительно нестабильной, если более 75 % точек оказывались внутри круга диаметром 4 градуса и менее 75 % внутри круга диаметром 2 градуса, нестабильной при попадании менее 75 % точек внутрь круга диаметром 4 градуса. Динамическую оценку показателей светочувствительности и локализации точки фиксации проводили с использованием программы «повторных обследований».

Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При динамическом наблюдении выявлено, что самопроизвольная задняя отслойка стекловидного тела с восстановлением макулярного интерфейса произошла у 4 пациентов, что составило 8,5 % случаев. При этом отмечалось снижение уровня жалоб пациентов, улучшение остроты зрения, а также увеличение центральной светочувствительности (табл. 1).

В 57,5 % случаев (27 пациентов) согласно данным субъективной оценки качества зрения наблюдалось стабильное течение витреофовеолярного тракционного синдрома, при котором не

происходило статистически значимых изменений зрительных функций (табл. 2).

В 34 % случаев (16 пациентов) обнаружены признаки прогрессирования процесса, что привело к необходимости хирургического лечения пациентов данной группы. В результате сопоставления данных исследования пациентов, полученных при их первом обращении, с данными, выявленными при прогрессировании процесса (при обращении с субъективными жалобами на ухудшение состояния), обнаружены основные закономерности функциональных и анатомических изменений (табл. 3). Установлено, что при прогрессировании витреофовеолярного траски-

Таблица 1

Динамика зрительных функций при самопроизвольной неосложненной задней отслойке стекловидного тела (ЗОСТ)

Зрительная функция	Начало наблюдения	После ЗОСТ
Острота зрения с коррекцией	$0,78 \pm 0,10$	$0,82 \pm 0,10$
Высота нейрозпителя, мкм	$324,51 \pm 36,99$	$254,63 \pm 36,99$
Уровень жалоб, %	$5,75 \pm 4,48$	$2,35 \pm 4,48$
Общая светочувствительность, Дб	$19,56 \pm 2,43$	$19,6 \pm 2,43$
Центральная светочувствительность, Дб	$15,25 \pm 2,66$	$17,72 \pm 2,66$
Точка фиксации	Стабильная в 100 %	Стабильная в 100 %

Таблица 2

Динамика зрительных функций при стабильном течении витреофовеолярного тракционного синдрома

Зрительная функция	Начало наблюдения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Острота зрения с коррекцией	$0,78 \pm 0,12$	$0,72 \pm 0,25$	$0,68 \pm 0,44$	$0,77 \pm 0,56$	$0,82 \pm 0,15$
Высота нейрозпителя, мкм	$324,63 \pm 36,99$	$346,25 \pm 44,57$	$335,84 \pm 25,32$	$341,26 \pm 25,17$	$334,63 \pm 36,99$
Уровень жалоб, %	$5,75 \pm 4,48$	$6,24 \pm 4,48$	$7,30 \pm 4,48$	$6,25 \pm 4,48$	$6,40 \pm 4,48$
Общая светочувствительность, Дб	$19,56 \pm 2,43$	$18,53 \pm 2,46$	$18,49 \pm 2,43$	$19,64 \pm 2,43$	$19,42 \pm 2,43$
Центральная светочувствительность, Дб	$15,25 \pm 2,66$	$15,55 \pm 2,66$	$16,75 \pm 2,66$	$16,70 \pm 2,66$	$15,80 \pm 2,66$
Точка фиксации	Стабильная в 100 %	Стабильная в 100 %	Стабильная в 100 %	Стабильная в 100 %	Стабильная в 100 %

Таблица 3

Динамика зрительных функций при прогрессировании витреофовеолярного тракционного синдрома

Зрительная функция	Начало наблюдения	При прогрессировании
Острота зрения с коррекцией	$0,83 \pm 0,12$	$0,80 \pm 0,10$
Высота нейрозпителя, мкм	$359,54 \pm 13,47$	$387,45 \pm 16,64^*$
Уровень жалоб, %	$5,75 \pm 4,48$	$15,48 \pm 3,27^*$
Общая светочувствительность, Дб	$19,56 \pm 2,43$	$15,42 \pm 3,26$
Центральная светочувствительность, Дб	$16,27 \pm 2,66$	$14,83 \pm 3,24^*$
Точка фиксации	Стабильная в 100 %	Стабильная в 100 %

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

онного синдрома наиболее ранним признаком являлось увеличение уровня жалоб пациентов, выявляемое при помощи анкетирования и самоконтроля пациентов, что являлось поводом для внеочередного обращения пациента в клинику. При объективном исследовании выявлено статистически значимое увеличение центральной светочувствительности и снижение высоты нейроретина в центральной ямке за счет увеличения тракционных воздействий задней гиалоидной мембраны на фовеолу. При этом достоверно значимых изменений остроты зрения и точки фиксации в данной группе пациентов не обнаружено (см. табл. 3). Таким образом наиболее важным для выявления прогрессирования витреофовеолярного тракционного синдрома является самоконтроль пациента с помощью регулярного комплексного анкетирования, что позволяет при обращении выявить структурные изменения фовеолярной зоны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены основные закономерности прогрессирования витреофовеолярного тракционного синдрома, проанализированы параметры и критерии прогрессирования процесса, что позволило предотвратить формирование полного макулярного разрыва у пациентов данной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашевич Л.И., Байбородов Я.В., Джусоев Т.М. и др. Изучение особенностей патологии витреомакулярного интерфейса при отслойке задней гиалоидной мембраны на основе метода оптиче-

ской когерентной томографии // Офтальмохирургия. 2006. (1). 24–28.

2. Гацу М.В. Комплексная система функционально сберегающих лазерхирургических технологий лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.

3. Щуко А.Г., Малышева В.В. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. М., 2010. 67–77.

4. Bottos J., Elizalde J. Vitreomacular traction syndrome // J. Ophthalmic Vis. Res. 2012. 7. (2). 148–161.

5. Gass D.M. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole // Am. J. Ophthalmol. 1995. 119. 752–759.

6. Duker J.S., Kaiser P.K., Binder S. et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole // Ophthalmology. 2013. 120. (12). 2611–2619.

7. Johnson M.W. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2005. 103. 537–567.

8. Niranjana K., Jamal K., Khalid S. Partial-thickness macular hole in traction syndrome: a case report the literature // J. Med. Case Rep. 2010. 4. 7–12.

9. Reese A.B., Jones I.S., Cooper W.C. Vitreomacular traction syndrome confirmed histologically // Am. J. Ophthalmol. 1970. 69. (6). 975–977.

10. Hikichi T., Yoshida A., Akiba J., Trempe C.L. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes // Br. J. Ophthalmol. 1995. 79. 517–520.

11. Steel D., Lotery A. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment // Eye. 2013. 27. 1–21.

LAWS OF VITREOFOVEOLAR TRACTION SYNDROME PROGRESSION

**Dmitry Olegovich SHKVORCHENKO, Anna Vladimirovna RUSANOVSKAYA,
Tamara Sergeevna MIRONOVA, Viktoria Adilevna PISMENSKAYA,
Svetlana Aleksandrovna KAKUNINA, Elena Vladimirovna BELOUSOVA**

*The Acad. S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex of Minzdrav of Russia
127486, Moscow, Beskudnikovskiy blvd., 59A*

Purpose: to identify the criteria and the probability of progression of vitreofoveolar traction syndrome. Materials and methods: 47 patients (including 36 women and 11 men) have been examined. Patients underwent a comprehensive ophthalmic examination in logical terms of 3, 6, 9 and 12 months after the treatment. Results and discussion: Dynamic observation revealed that spontaneous posterior vitreous detachment occurred in 8.5 % of cases. The statistically significant changes have not been revealed in 57.5 % of cases. That testifies to the stable course of the process. The statistically significant parameters of disease progression have been revealed in 34 % of cases.

Key words: vitreofoveolar traction syndrome, optical coherence tomography, posterior vitreous detachment.

*Shkvorchenko D.O. – candidate of medical sciences, deputy chief of the medical unit, e-mail: shkvor@mail.ru
Rusanovskaya A.V. – postgraduate student, e-mail: anna.rusanovskay@gmail.com
Mironova T.S. – ophthalmologist, e-mail: mironova_tamara@inbox.ru
Pismenskaya V.A. – junior researcher, e-mail: v.pismenskaya@gmail.com
Kakunina S.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: svetlan-al@mail.ru
Belousova E.V. – postgraduate student, e-mail: elena.belousova26.08@mail.ru*

К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ, ВЛИЯЮЩИХ НА СУТОЧНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Малгожата Збигневна ФРАНКОВСКА-ГЕРЛЯК, Полина Евгеньевна БРИЖАК, Вероника Станиславовна ЧУБАРЬ, Анна Викторовна ШАЦКИХ

*Московский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59а*

Цель исследования – определение факторов, влияющих на характер суточных колебаний внутриглазного давления у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом. Материал и методы. Обследовано 240 глаз 120 пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом в возрасте от 54 до 84 лет. Суточная тонометрия проводилась при помощи тонометра Маклакова. Результаты. Величина пиков и флуктуаций внутриглазного давления у обследуемых пациентов достоверно зависит как от его уровня, так и от местных факторов (стадия псевдоэксфолиативного синдрома, толщина хрусталика) и наличия сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: псевдоэксфолиативный синдром, суточные колебания, внутриглазное давление, глаукома.

Значительные суточные колебания внутриглазного давления (ВГД), превышающие 5 мм рт. ст., отражают нарушения гидродинамики глаза и служат доказанным фактором риска развития и прогрессирования глаукомного процесса [6, 9, 12]. Известно, что нестабильно меняющееся ВГД в связи с неравномерными гидродинамическими нагрузками на решетчатый каркас зрительного нерва является более сильным фактором развития глаукомы, чем стабильно повышенное его значение [5, 6]. Показано, что пики ВГД в 51,7–60 % случаев фиксируются при обследовании вне поликлиники, а именно в вечерние и ночные часы, что подтверждает сложность оценки его максимальных суточных значений при однократных измерениях в условиях стандартного офтальмологического приема и подтверждает необходимость суточного мониторинга ВГД [13]. Установлено, что для пациентов с нарушениями гидродинамики глаз и глаукомой характерно появление патологических пиков и значительного размаха амплитуды суточных тонометрических кривых, достигающего в ряде случаев 8,5–13,5 мм рт. ст. [9, 10, 12].

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) представляет собой подтвержденный триггер глаукомы, которая развивается более чем у трети пациентов с признаками синдрома. Известно, что расстройства гидродинамики глаза при ПЭС проявляются широким размахом суточных колебаний ВГД, который в 50 % случаев превышает 5 мм рт. ст., в 10 % достигает 10 мм рт. ст., а в случае открытоугольной глаукомы на фоне ПЭС, по некоторым данным, в 35–50 % случаев превышает 15 мм рт. ст. [2, 7, 8]. Немногочисленность данных о суточных характеристиках офтальмотонуса у пациентов с ПЭС отражает недостаточную изученность этого вопроса. Кроме того, в литературе не представлено убедительных данных о степени влияния на характер суточных колебаний ВГД у пациентов с ПЭС различных местных и общих факторов риска и о взаимосвязи между ними [8, 11].

Цель исследования – определить факторы, влияющие на характер суточных колебаний ВГД у пациентов с осложненной катарактой на фоне ПЭС.

Франковска-Герляк М.З. – врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

Брижак П.Е. – врач-офтальмолог, аспирант отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

Чубарь В.С. – врач-офтальмолог, аспирант отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

Шацких А.В. – к.м.н., врач-патологоанатом, зав. лабораторией патологической анатомии и гистологии глаза

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 240 глаз 120 пациентов в возрасте от 54 до 84 лет с диагнозом осложненной катаракты на фоне ПЭС, направленных в стационар для хирургического лечения катаракты и имеющих различную выраженность общесоматической сосудистой патологии. Среди обследованных – 106 мужчин (44,3 %) и 134 женщины (55,7 %). Регион проживания пациентов – Москва и Московская область. Все пациенты имели осложненную катаракту различной степени зрелости. В течение суток после обследования на всех глазах была выполнена ее факоэмульсификация с имплантацией различных моделей гибких интраокулярных линз.

Для всех пациентов диагноз открытоугольной глаукомы был исключен на основании комплексного исследования, включающего как стандартные (визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, тонография, периметрия, электрофизиологические исследования, биомикроскопия, офтальмоскопия), так и дополнительные методы (в случае достаточной прозрачности оптических сред – компьютерная периметрия, компьютерная ретинотомография). При недостаточной прозрачности оптических сред данные исследования были проведены в течение 1 недели после выполнения факоэмульсификации катаракты.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, для всех пациентов производилась оценка Р0 (при помощи тонографии и тонометрии по Маклакову путем вычитания из полученного значения тонометрического ВГД 5 мм рт. ст.) [3]; в соответствии с классификацией Е.Б. Ершовой [4] определялась стадия ПЭС на глазу; измерялась толщина хрусталика (мм) и производилась оценка соматического статуса и характера и выраженности общей сосудистой патологии. Затем на основании формулы, полученной на предыдущих этапах исследования, производился расчет численного значения индекса риска развития глаукомы (ИР) [1]:

$$\begin{aligned} \text{ИР} = & 0,0035 \cdot \text{ВОЗР} + 0,173 \cdot \text{ПЭС} + \\ & + 0,094 \cdot \text{ХР} + 0,528 \cdot \text{АТ} + 0,377 \cdot \text{ИБС} + \\ & + 0,276 \cdot \text{ДЭП} + 0,388 \cdot \text{ГБ} - 0,322, \end{aligned}$$

где ВОЗР – возраст пациента (лет), ПЭС – стадия ПЭС (1–3), ХР – толщина хрусталика (мм), АТ – атеросклероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия, ГБ – гипертоническая болезнь (при наличии у пациента АТ, ИБС, ГБ, ДЭП в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0). Значение ИР > 2 соответствует повышенному риску развития глаукомы на глазах с ПЭС.

На основании значения ИР и исходного уровня ВГД (Р0) обследованные были подразделены на 4 группы. В 1-й группе высокому значению индекса риска (ИР > 2) соответствовало повышенное ВГД (Р0 21–25 мм рт. ст.), $n = 62$; во 2-й группе – при повышенном ВГД (Р0 21–25 мм рт. ст.) индекс риска составлял менее 2, $n = 59$; в 3-й группе повышенный индекс риска (ИР > 2) определялся на фоне нормального ВГД (Р0 < 21 мм рт. ст.), $n = 61$; и, наконец, для 4-й группы, служившей контролем, при нормальном офтальмотонусе (Р0 < 21 мм рт. ст.) имелся низкий показатель риска (ИР < 2), $n = 58$. Значение ВГД = 21 мм рт. ст. было принято за границу нормы и офтальмогипертензии в соответствии с общепринятыми мировыми стандартами, предложенными Европейским глаукомным обществом и Американской академией офтальмологии [12].

Суточная тонометрия была проведена при помощи тонометра Маклакова и сопровождалась суточным мониторингом АД. Измерения проводились в течение 24 часов с интервалом в 3 ч: в 17.00, 20.00, 23.00, 2.00, 6.00, 9.00, 12.00, 14.00. Данный временной интервал был выбран исходя из необходимости фиксации даже единичных подъемов ВГД при наименьшем дискомфорте для обследуемого.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ) и представляли в виде $M \pm \sigma$. Для определения статистической значимости различий между группами применяли метод однофакторного дисперсионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение обследуемых пациентов по возрасту представлено на рисунке. Наибольшее число пациентов вошло в возрастную группу от 60 до 75 лет, средний возраст составил $74,4 \pm 5,7$ года.

Результаты оценки максимальной амплитуды суточных колебаний ВГД (размах кривой, $\Delta \text{ВГД}_{\text{макс}}$) и максимальное значение ВГД в течение суток (уровень кривой, $\text{ВГД}_{\text{макс}}$). Средние значения $\Delta \text{ВГД}_{\text{макс}}$ и $\text{ВГД}_{\text{макс}}$ для четырех групп представлены в таблице, из которой можно видеть, что у большинства обследованных ВГД в течение суток колебалось с высокой амплитудой, в 69 % случаев превышающей 5 мм рт. ст. Максимальная величина ВГД в 82 % случаев превышала его уровень при однократном измерении, что является показателем наличия нарушений гидродинамики глаза у таких пациентов. Таблица иллюстрирует, что показатели $\Delta \text{ВГД}_{\text{макс}}$ и $\text{ВГД}_{\text{макс}}$

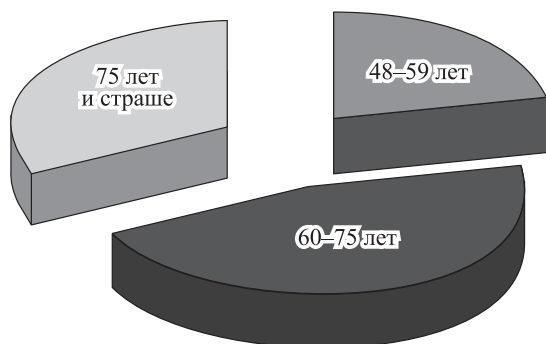


Рис. Распределение обследованных пациентов по возрасту

Таблица

Величина $\Delta ВГД_{\text{макс}}$ и $ВГД_{\text{макс}}$ у пациентов в зависимости от индекса риска развития глаукомы, мм рт. ст.

Группа	$\Delta ВГД_{\text{макс}}$	$ВГД_{\text{макс}}$
1	$5,85 \pm 2,42$	$26,15 \pm 2,64$
2	$4,91 \pm 1,12$	$24,32 \pm 2,55$
3	$4,83 \pm 1,36$	$23,65 \pm 1,82$
4	$3,65 \pm 1,52$	$22,65 \pm 1,53$

достигали наибольших значений для глаз первой группы с исходно повышенным офтальмотонусом и значением ИР > 2 . Для глаз второй группы с исходно повышенным ВГД при отсутствии выраженных местных и системных факторов риска величина максимального ВГД и его перепадов была значительно ниже, чем в первой группе, однако существенно не отличалась от показателей третьей группы, для которой повышенное значение ИР определялось на фоне нормальных исходных значений ВГД. Четвертая группа глаз характеризовалась наименьшими значениями пиков и амплитуды перепадов ВГД по сравнению с остальными группами, что закономерно соотносилось с небольшим значением ИР и исходно нормальным офтальмотонусом.

При сравнении четырех групп между собой по показателям $\Delta ВГД_{\text{макс}}$ и $ВГД_{\text{макс}}$ для определения достоверности различий был использован метод однофакторного дисперсионного анализа. В обоих случаях обнаружены статистически значимые различия между группами ($p = 0,00002$ и $p = 0,0005$ соответственно). Попарное сравнение групп между собой по критерию $\Delta ВГД_{\text{макс}}$ позволило обнаружить достоверные различия между 1 и 4 ($p = 0,0002$), 1 и 3 ($p = 0,00043$), 1 и 2 группами ($p = 0,0031$), 2 и 4 группами ($p = 0,026$). Попарное сравнение по критерию $ВГД_{\text{макс}}$ также выявляет достоверные различия между 1 и 2 ($p = 0,00001$), 1 и 3 ($p = 0,00012$), 1 и 4 ($p = 0,000002$), 2 и 4 ($p = 0,006$) и менее выраженные различия между 3 и 4 ($p = 0,045$) группами.

Результаты сравнения отражают зависимость пиков и флуктуаций ВГД у пациентов с ПЭС как от исходного уровня офтальмотонуса, так и от наличия рассматриваемых факторов риска, а именно выраженных проявлений ПЭС, утолщенного хрусталика и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, включая ГБ 2–3 стадии, АТ, ИБС, наличие инфаркта миокарда или же инсульта в анамнезе. Этот вывод подтверждается достоверными различиями по показателям

$\Delta ВГД_{\text{макс}}$ и $ВГД_{\text{макс}}$ между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4 группами. Отсутствие различий между 2 и 3 ($p = 0,3$, $p = 0,25$) группами, предположительно, объясняется тем, что для этих групп удельный вклад исходного уровня ВГД и наличия у пациента рассматриваемых факторов риска уравнивается. Менее выраженные различия при сравнении между собой 3 и 4 групп с исходно нормальным офтальмотонусом ($p = 0,045$) могут говорить о доминирующем влиянии у пациентов с ПЭС на величину пиков и перепадов ВГД его исходного уровня, а уже во вторую очередь – стадии ПЭС, толщины хрусталика и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы.

ВЫВОДЫ

1. Величина пиков и флуктуаций ВГД у пациентов с ПЭС достоверно зависит не только от исходного уровня ВГД, но и от наличия у пациента местных (стадия ПЭС, толщина хрусталика) и общесоматических факторов риска, включающих наличие атеросклероза, гипертонической болезни 2–3 стадии, ишемической болезни сердца, дисциркуляторной энцефалопатии.

2. Наиболее значимым фактором, влияющим на суточные характеристики ВГД у пациентов с ПЭС, является исходный уровень офтальмотонуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.З., Брижак П.Е. и др. Роль местных и общесоматических факторов в развитии открытоугольной глаукомы у пациентов с глазными проявлениями псевдоэкзофалиативного синдрома // Офтальмохирургия. 2013. (3). 60–65.
2. Волик Е.И., Апостолова А.С., Ильенко Е.В. и др. Псевдоэкзофалиативный синдром в ранней диагностике глаукомы // International Congress of BSOS VIII «Инновационная офтальмология». Анапа, 2010. 39–41.

3. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М., 2001. 352 с.
4. Ерошевская Е.Б. Интраокулярная коррекция афакии у больных первичной открытоугольной глаукомой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 1997.
5. Куроедов А.В., Городничий В.В., Цалкина Е.Б. и др. О корреляционных взаимоотношениях между суточными колебаниями ВГД и морфометрической структурой зрительного нерва // Офтальмология. 2006. (1). 43–48.
6. Устинова Е.И. Методы ранней диагностики глаукомы. М., 1966., 55–57.
7. Alnitas O., Yuksel V., Kabara V. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome // Eur. J. Ophthalmol. 2004. 14. (6). 495–500.
8. Antosic G., Konstas A., Mantziris D. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 1997. 115. (2). 182–185.
9. David R., Zangwill L., Briscoe D. et al. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves // Br. J. Ophthalmol. 1992. 76. (5). 280–S83.
10. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? // Arch. Ophthalmol. 2007. 125. (8). 1124–1125.
11. Nenciu I., Stefan C. et al. IOP Diurnal fluctuations in patients presenting pseudoexfoliation syndrome // Ophthalmologia. 2006. 50. (2). 121–125.
12. Wierzbowska J. Some practical aspects of intraocular pressure control in patients with glaucoma // Okulistika. 2009. (1). 30–32.
13. Wilensky J., Gieser D., Dietsche M. Individual variability in the intraocular pressure curve // Ophthalmology. 1993. 100. 940–944.

ON THE FACTORS HAVING THE INFLUENCE ON DIURNAL INTRAOCULAR PRESSURE FLUCTUATIONS IN PATIENTS WITH EYE MANIFESTATIONS OF PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME

Malgozhata Zbignevna FRANKOVSKA-GIERLAK, Polina Evgenievna BRIZHAK, Veronika Stanislavovna CHUBAR, Anna Viktorovna SHATSKIKH

*Microsurgery of the eye named after S.N. Fedorov of Minzdrav of Russia
127486, Moscow, Beskudnikovskiy bulvar, 59-a*

The AIM of the study was to detect factors influencing on the intraocular pressure fluctuation amplitude in patients with pseudoexfoliation syndrome. Material and methods. 240 eyes of 120 patients with cataract and pseudoexfoliation syndrome aged 54–84 were examined. Maklakov tonometry was used. Results. It was detected, that the value of intraocular pressure peaks and fluctuation amplitude depends significantly on the initial intraocular pressure level, local factors (stage of pseudoexfoliation syndrome, thickness of the lens) and systemic cardiovascular pathology.

Key words: pseudoexfoliation syndrome, diurnal fluctuations, intraocular pressure, glaucoma.

*Frankovska-Gierlak M.Z. – ophthalmologist, researcher of the department of lens surgery and intraocular correction
Brizhak P.E. – ophthalmologist, postgraduate student of the department of lens surgery and intraocular correction
Chubar V.S. – ophthalmologist, postgraduate student of the department of lens surgery and intraocular correction
Shatskikh A.V. – candidate of medical sciences, pathologist, head of laboratory for eye pathologic anatomy and histology*

ОПТИМИЗИРОВАННАЯ МЕТОДИКА РАЗМЕТКИ ОСИ ИМПЛАНТАЦИИ ТОРИЧЕСКОЙ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ У ПАЦИЕНТА С УВЕАЛЬНОЙ КАТАРАКТОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Владимир Николаевич ТРУБИЛИН¹, Сергей Юрьевич КОПАЕВ²,
Ирина Анатольевна ИЛЬИНСКАЯ¹

¹ ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России
125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91

² Московский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А

Цель исследования – оценить возможность и эффективность методики одномоментной разметки капсулорексиса и астигматической оси имплантации торических интраокулярных линз у пациентов с осложненной увеальной катарактой при узком зрачке. Для этого пациенту Б. была проведена хирургия хрусталика с имплантацией торической интраокулярной линзы, интраоперационная разметка производилась с применением оригинального разметчика. Установлено, что передняя камера глаза углубилась, угол увеличился, оптическая система стала астигматически нейтральной. Данный клинический пример иллюстрирует возможность имплантации торических интраокулярных линз у пациентов с узким зрачком.

Ключевые слова: астигматизм, увеит, катаракта, разметчик, торическая интраокулярная линза.

Увеиты представляют собой обширную группу заболеваний органа зрения [1]. Наиболее часто эта патология поражает молодых и трудоспособных людей, а также имеет хроническое, рецидивирующее течение, на фоне которого в 57–78 % случаев развивается катаракта [6]. При многообразии существующих методов лечения проблема поиска оптимальных технологий коррекции роговичного астигматизма в сочетании с хирургией хрусталика и вялотекущим воспалительным процессом остается актуальной. Ранний клинический опыт удаления катаракты с имплантацией сферичных эластичных интраокулярных линз позволял купировать увеальный процесс без восстановления высокой остроты зрения. Методы ослабления сильного меридиана, такие как ориентация основного доступа, нанесение тангенциальных или лимбальных релаксирующих разрезов [5], малоэффективны и могут привести к активизации аутоиммунного процесса. Возможности фоторефракционной хирургии [2, 7, 10] позволяют вторым этапом скорректировать роговичный астигматизм на артефактичном глазу только в неосложненной ситуации.

С появлением торических интраокулярных линз (ТИОЛ) полная коррекция оптической системы глаза стала одномоментной, без дополнительного хирургического вмешательства [8, 9, 11–13]. Оптический результат достигается за счет сочетания в составе линзы сферического и цилиндрического компонентов. Данная модель интраокулярной линзы требует прецизионное внутрикапсульное расположение оптики и опорных элементов, соответствующее сильной оси [3]. Соблюдение этих условий затруднительно на увеальном глазу, где развиваются необратимые морфологические изменения переднего отрезка. Преципитаты на эндотелии ухудшают визуальный контроль. Наличие фибринозной зрачковой пленки и задних иридохрусталиковых плоскостных синехий препятствует выполнению равномерного оптимального диаметра капсулорексиса и совмещению меток на роговице и линзе. Современные разметчики торической оси выполняют разметку в лимбальной зоне роговицы и склеры, что приводит к значительной погрешности. Отметка астигматической оси на поверхности ТИОЛ располагается в 5-миллиметровой зоне.

Трубилин В.Н. – д.м.н., проф., зав. кафедрой офтальмологии, e-mail: trubilinmd@mail.ru

Копеев С.Ю. – к.м.н., e-mail: kopayevsu@yahoo.com

Ильинская И.А. – аспирант кафедры офтальмологии, email: elffb@rambler.ru

Становится очевидной актуальность разработки разметчика, который производит одновременную маркировку астигматической оси ТИОЛ и проекции капсулорексиса на поверхности роговицы.

Цель исследования – оценить возможность и эффективность методики одновременной разметки капсулорексиса и астигматической оси имплантации ТИОЛ у пациентов с осложненной увеальной катарактой при узком зрачке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент Б., 24 лет, обратился с жалобами на низкое зрение правого глаза. Из анамнеза известно, что в 6-летнем возрасте он перенес правосторонний увеит, перешедший в хроническую форму с периодическими обострениями. На фоне вялотекущего воспалительного процесса острота зрения правого глаза снизилась и существенно уступала остроте зрения левого. Морфологические изменения переднего отрезка глаза привели к развитию вторичной глаукомы, купированной синустрабекулэктомией в 2009 году. Объективно: глаза спокойные, OD роговица прозрачная, с мелкими белковыми преципитатами на эндотелии, по лимбу располагается фильтрационная подушка, передняя камера мелкая, радужка субатрофичная, зрачок правильной формы 2 мм, задние синехии, помутнения во всех слоях хрусталика, глазное дно не офтальмоскопируется. OS передний отрезок в норме, глазное дно без патологии. Визометрия: Vis OD 0,04 sph –17,0 = 0,1; Vis OS 0,3 sph –4,0 cyl –3,0 ax 165 = 1,0. Тонометрия: внутриглазное давление (ВГД) OD = 20 мм рт. ст., ВГД OS – 18 мм рт. ст. Биометрия глаза: OD передняя камера 2,13 мм, толщина хрусталика 5,28 мм, длина глаза 25,27 мм; OS передняя камера 2,66 мм, толщина хрусталика 4,71 мм, длина глаза 23,43 мм. По данным авторефрактометрии выявлен роговичный астигматизм на OD 2,75 D, на OS 2,5 D. При исследовании полей зрения: OD – концентрическое сужение до 50°, OS – норма.

Диагноз. OD Осложненная увеальная катаракта. Амблиопия. Оперированная вторичная глаукома. Осевая миопия средней степени. OU Анизометропия. Миопический астигматизм.

Для улучшения зрительных функций и гидродинамики правого глаза пациенту была проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией ТИОЛ Acrysof IQ Toric, Alcon, США. Расчет оптической силы ТИОЛ осуществляли по показателям длины глаза (биометрии) и кривизны роговицы (кератометрии). С целью исключения ошибок в расчетах использовали данные оптической биометрии (IOL-Master, Carl Zeiss Meditec

Inc., Германия) и кератотопографии роговицы (Topcon, Япония). Цилиндрический компонент оптики ТИОЛ рассчитывался с помощью онлайн-калькулятора (www.acrysoftoriccalculator.com).

За 3 дня до хирургического лечения с целью профилактики развития воспалительного процесса и сохранения стойкого мидриаза в оперируемый глаз пациенту были назначены инстилляцией индоколлина 0,1 % по 2 капли 3 раза в день. За 30 мин до операции – мидриацил 0,5 % и ирифрин 2,5 % с интервалом 5–10 мин. В связи с отсутствием эффекта от инстилляций с целью разрыва задних синехий и достижения оптимального мидриаза за 10 мин до хирургического вмешательства ввели 0,5 мл мезатона под конъюнктиву. Непосредственно перед операцией была произведена разметка горизонтальной оси глаза пациента 0–180° с помощью специального инструмента-разметчика (Slit Lamp Marker, Rumex, США). Обработку операционного поля и анестезию проводили по общепринятой методике с применением инстилляций окомистина 0,01 % и алкаина 0,5 %.

Техника операции. После наложения веко-расширителя и закапывания анестетика в конъюнктивальную полость была произведена интраоперационная разметка рекомендуемого расположения ТИОЛ разметчиком капсулорексиса и астигматической оси ТИОЛ [4]. Маркировку осуществляли путем аппланации рабочей части инструмента на поверхность роговицы под контролем коаксиального освещения микроскопа без применения красителя. При этом образовался хорошо видимый в проходящем свете дефект эпителия роговицы, который был замечен в ходе всей операции и восстановился в течение первого часа после вмешательства.

Основной хирургический доступ 2,2 мм был локализован в проекции 135° и соответствовал размеру оригинального картриджа для имплантации данной модели ТИОЛ. После наполнения передней камеры вискоэластиком шпателем произвели разрыв задних синехий, за счет этого был достигнут мидриаз 3,0 мм. Капсулорексис выполняли циановым пинцетом, ориентируясь по предварительно отмеченному диаметру на роговице, радужку отодвигали с помощью манипулятора «топорик». После стандартного выполнения гидродиссекции, гидроделинеации, фрагментации ядра, аспирации фрагментов хрусталика методом факочоп и удаления кортикальных масс ТИОЛ имплантировали в капсульный мешок таким образом, что ее цилиндрическая ось располагалась на 10–20° меньше «положения цели». После вымывания вискоэластика из передней камеры и капсульного мешка осуществили окончательную

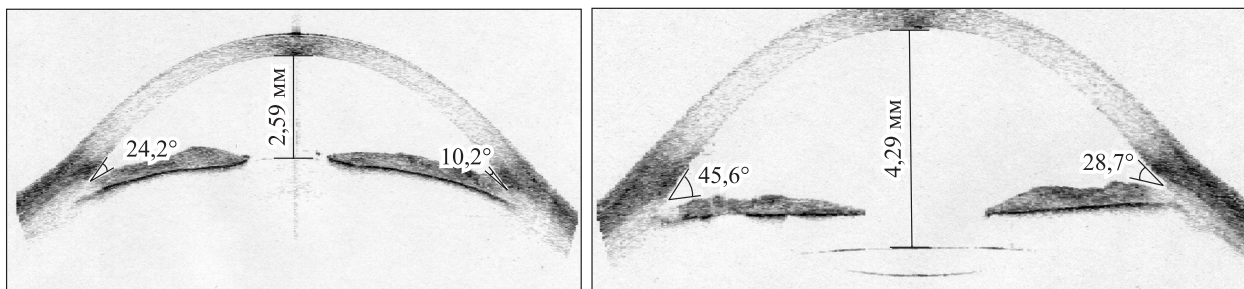


Рис. Оптическая когерентная томография: слева – до операции, справа – через 6 мес. после операции

ротацию ТИОЛ до совпадения меток на поверхности роговицы и линзы. Для визуального контроля осуществляли ретракцию радужной оболочки. Операция завершена применением стероидов и антибиотика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационный период протекал без особенностей: на первые сутки передний отрезок в норме, незначительный локальный отек в зоне хирургического доступа, феномен Тиндаля 2 степени. ИОЛ в правильном положении. После осмотра пациенту была сделана инъекция 0,5 мг дексаметазона под конъюнктиву однократно. Vis OD 0,5 н/к. ВГД 19 мм рт. ст. В связи с высокими зрительными функциями и хорошим состоянием глаза пациент был выписан на капельном режиме. Противовоспалительная терапия включала инстилляцию комбинированных препаратов антибиотиков, стероидных и нестероидных средств.

На седьмые сутки отсутствовала конъюнктивальная инъекция и локальный отек в зоне хирургического доступа. Феномен Тиндаля был полностью купирован. Зрительные функции не изменились.

Субъективно через 6 месяцев пациент отмечал повышение остроты зрения. Объективно при биомикроскопии передний отрезок в норме, ИОЛ в правильном положении. Vis OD 0,5 н/к, тонометрия 12 мм рт. ст. У пациента впервые отмечены функции бинокулярного зрения. При сравнении исходного состояния переднего отрезка глаза с послеоперационными результатами по данным оптической когерентной томографии (см. рисунок) обнаружено, что передняя камера углубилась с 2,59 до 4,29 мм, ее угол увеличился в два раза. Также уменьшились натяжение радужной оболочки, тракции цилиарного тела, что клинически выражается в полной ликвидации преципитатов на эндотелии роговицы и стабилизации показателей гидродинамики глаза. По данным абберометрии, исходный роговичный астигматизм у пациента не изменился, а оптическая система

глаза в целом астигматически нейтральна. Интраокулярная торическая линза центрирована и полностью нейтрализует исходный роговичный астигматизм.

Проанализировав полученные результаты, следует отметить, что данный клинический пример иллюстрирует возможность проведения хирургии катаракты с имплантацией торических интраокулярных линз у пациентов с функциональной блокадой угла передней камеры, наличием спаечного процесса, псевдоэкзофthalmического синдрома, хронического увеита и вторичной глаукомы на ранних стадиях с профилактической целью для достижения высокого рефракционно-оптического результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная методика разметки астигматической оси ТИОЛ и капсулорексиса в условиях узкого запыленного зрачка эффективна и позволяет добиться максимально точного позиционирования ТИОЛ в капсульном мешке в условиях недостаточного миоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горленко Р.Б., Федотова Т.С., Хокканен В.М., Ключникова Е.В. Анализ результатов факоэмульсификации у пациентов с увеальной катарактой // Актуальные проблемы офтальмологии: сб. науч. работ. М., 2012. 70–71.
2. Костенев С.В., Литасова Ю.А., Черных В.В. Астигматическая кератотомия при помощи фемтосекундного лазера у пациентов с тонкой роговицей // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: сб. науч. ст. М., 2011. 342–346.
3. Трубилин В.Н., Ильинская И.А. Математическое моделирование параметров расчета интраокулярной линзы AcrySof IQ Toric: материалы VI Евро-Азиатской конференции по офтальмологии. Екатеринбург, 2012. 58–60.
4. Пат. 2493801 РФ. Разметчик капсулорексиса и астигматической оси торической интраокулярной

линзы / В.Н. Трубилин, И.А. Ильинская, А.В. Трубилин; опубл. 27.09.13.

5. Федоров С.Н., Дурнев В.В. Хирургическая коррекция сложного миопического астигматизма методом передней кератотомии // Офтальмол. журн. 1979. (4). 210–213.

6. Шиловских О.В., Сафонова О.В., Малов И.А. Результаты хирургического лечения катаракты на фоне хронических вялотекущих увеитов // Офтальмохирургия. 2012. (4). 48–53.

7. Abbey A., Ide T., Kymionis G.D., Yoo S.H. Femtosecond laser-assisted astigmatic keratotomy in naturally occurring high astigmatism // Br. J. Ophthalmol. 2009. 93. 1566–1569.

8. Agresta B., Knorz M.C., Donatti C., Jackson D. Visual acuity improvements after implantation of toric intraocular lenses in cataract patients with astigmatism: A systematic review // BMC Ophthalmol. 2012. 12. (1). 41.

9. Ale J.B., Power J., Zohs K., Cunningham F. Refractive and visual outcome of toric intraocular lens implantation following cataract surgery // Nepal J. Ophthalmol. 2012. 4. (7). 37–44.

10. Kiraly L., Hermann C., Amm M., Duncker G. Reduction of astigmatism by arcuate incisions using the femtosecond laser after corneal transplantation // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2008. 225. 70–74.

11. Sasaki H., Yoshida M., Manabe S. et al. Effects of the toric intraocular lens on correction of preexisting corneal astigmatism // Jpn. J. Ophthalmol. 2012. 56. (5). 445–452.

12. Swiatek B., Michalska-Malecka K., Dorecka M. et al. Results of the AcrySof Toric intraocular lenses implantation // Med. Sci. Monit. 2012. 18. (1). 1–4.

13. Visser N., Ruiz-Mesa R., Pastor F. et al. Cataract surgery with toric intraocular lens implantation in patients with high corneal astigmatism // Cataract Refract. Surg. 2011. 37. (8). 1403–1410.

THE OPTIMIZED METHOD OF MARKING THE AXIS FOR TORIC INTRAOCULAR LENSES IMPLANTATION IN PATIENT WITH UVEAL CATARACT (CLINICAL CASE)

Vladimir Nikolaevich TRUBILIN¹, Sergei Yur'evich KOPAYEV²,
Irina Anatolievna IL'INSKAYA¹

¹ Institute of Improvement of Professional Skill of Federal Medical Biological Agency
125371, Moscow, Volokolamsk highway, 91

² Intersectoral Research and Technology Complex Eye Microsurgery n.a. acad. S.N. Fedorov
127486, Moscow, Beskudnikovsky boulevard, 59a

Purpose. The aim was to evaluate feasibility and efficacy of simultaneous marking of capsulorhexis and astigmatism axis for toric intraocular lenses implantation in patients with complicated uveal cataract and narrow pupil. Materials and methods. The surgery of a crystalline lens was performed to a patient B. with the toric iol implantation. The intraoperative marking was performed with application of original marker. Results and discussions. It has been revealed that anterior chamber deepened, angle became wider and the eye optical system became astigmatically neutral. Toric IOL is centered and totally makes up for initial corneal astigmatism. Reviewing obtained data one should note that this particular case illustrates feasibility of cataract surgery with implantation of toric IOLs in patients with narrow pupil.

Key words: astigmatism, uveitis, cataract, marker, toric intraocular lens.

Trubilin V.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for ophthalmology,
e-mail: trubilinmd@mail.ru

Kopayev S.Yu. – candidate of medical sciences, e-mail: kopayevsu@yahoo.com

Ilinskaya I.A. – postgraduate student of the ophthalmology chair; email: elff6@rambler.ru

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РИСКЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Денис Николаевич РОВЕНСКИХ¹, Станислав Александрович УСОВ²,
Михаил Иванович ВОЕВОДА³

¹ ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

² ГБОУ ВПО Новосибирский военный институт внутренних войск имени генерала армии
И.К. Яковлева МВД России
630114, г. Новосибирск, Ключ-Камышенское плато, 6/2

³ ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН
630090, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ОТГВНК) является одной из самых частых причин смертности и инвалидизации в России и в индустриально развитых странах мира. Важное место в современной концепции возникновения ОТГВНК занимает понятие «факторов риска», обозначающее любые состояния, между наличием которых и повышенной встречаемостью заболевания существует либо предполагается причинно-следственная связь. Исследования последних лет раскрыли многие гемостатические и гемодинамические механизмы развития тромбофилических состояний. Меньше известно о роли в формировании острых нарушений венозного кровообращения нижних конечностей нарушений, объединяемых понятием «метаболический синдром». В настоящей работе обследованы 80 больных с ОТГВНК в возрасте от 18 до 59 лет ($48,3 \pm 1,5$ года) (38 мужчин и 42 женщины). Группа контроля 580 индивидов (360 мужчин, 220 женщин; средний возраст $49,9 \pm 0,5$ лет) была отобрана из популяционных выборок жителей двух административных районов г. Новосибирска, обследованных в рамках проекта НАРИЕЕ. У пациентов с ОТГВНК определена частота метаболического синдрома и его компонентов согласно критериям ВНОК и IDF. В результате проведенного исследования установлена достоверная ассоциация метаболического синдрома с ОТГВНК, он выявлен у 53,8 % больных и у 28,8 % индивидов контрольной группы ($p < 0,05$). Среди компонентов метаболического синдрома независимым фактором риска развития ОТГВНК являются нарушения липидного обмена, характеризующиеся повышением концентрации ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л у 76,2 % больных и у 22,2 % в группе контроле ($p < 0,05$), ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л у 47,4 % больных и у 26,7 % в группе контроля ($p < 0,05$) и снижением содержания концентрации ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин у 43,7 % больных ОТГВНК и 10,0 % в группе контроля ($p < 0,05$).

Ключевые слова: острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, метаболический синдром, фактор риска, дислипидемия.

Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ОТГВНК) представляет собой глобальную медико-социальную проблему ввиду того, что является одной из самых частых причин смертности и инвалидизации в России и в индустриально развитых странах мира [6, 8]. Важное место в современной концепции возникновения ОТГВНК занимает понятие «фактор риска», обозначающее любое состояние, между наличием которого и повышенной встречаемостью заболе-

вания существует либо предполагается причинно-следственная связь [13].

К настоящему времени выяснен целый ряд достоверных факторов риска развития ОТГВНК [15]. Наиболее часто он встречается у больных, иммобилизованных в силу тех или иных обстоятельств (выпадение функции «мышечной помпы» нижних конечностей); пациентов со злокачественными опухолями; больных, перенесших ортопедические операции; пациенток, регулярно

Ровенских Д.Н. – врач, хирург-онколог, e-mail: rovenskihd@mail.ru

Усов С.А. – д.м.н., проф.

Воевода М.И. – д.м.н., проф., член-кор. РАН, директор, e-mail: mvoevoda@ya.ru

принимающих оральные контрацептивы [1, 3]; больных с разного рода тромбофилиями, в том числе генетически обусловленными [4, 10]. Однако в большинстве случаев причина возникновения острого нарушения кровотока по глубоким венам нижних конечностей остается неясной; в этих случаях уместно говорить об «остром идиопатическом тромбозе глубоких вен нижних конечностей». Вне зависимости от причины возникновения ОТГВНК он может сопровождаться осложнениями, непосредственно угрожающими жизни больных (тромбоэмболия легочной артерии), либо ведущими к их инвалидизации или ограничению работоспособности вследствие последующей хронической венозной недостаточности нижних конечностей на фоне посттромбофлебитического синдрома; хронической легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии [7, 12].

Исследования последних лет раскрыли многие гемостатические и гемодинамические механизмы развития тромбофилических состояний. Относительно новое перспективное направление изучения этой проблемы связано с таким состоянием, как метаболический синдром (МС), представляющий собой комплекс нарушений, включающих абдоминальное ожирение, повышение артериального давления, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию. Различные авторитетные врачебные сообщества солидарны в качественных показателях МС, но количественные критерии несколько рознятся, что вполне объяснимо разнообразием человеческой популяции [3, 5, 12].

Несмотря на то что метаболический синдром не выделен в отдельную нозологическую единицу, очевидно его негативное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, что неоднократно подтверждалась зарубежными и отечественными исследованиями [5, 14]. Динамика роста распространенности МС позволяет называть его «болезнью цивилизации»: так, в США она составляет 25 %, в европейских странах – 14–15 % [11, 14]. Результаты пилотных исследований распространенности данного состояния в РФ показали, что 20,6 % лиц в возрасте 30–69 лет имеют МС, с возрастом число больных увеличивается [5]. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России МС диагностирован у 66 % больных с ожирением [8].

Основной причиной тяжелых и нередко фатальных осложнений метаболического синдрома являются острые нарушения артериального кровоснабжения миокарда или головного мозга (инфаркт миокарда, инсульт) [2, 7]. Значительно меньше внимания уделяется как острым наруше-

ниям венозного кровообращения нижних конечностей, так и исходам такого нарушения у больных с МС [9, 16]. Цель исследования – изучить роль метаболических нарушений как фактора риска ОТГВНК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 80 больных с ОТГВНК (38 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 18 до 59 лет ($48,3 \pm 1,5$ года). Критериями включения в основную группу исследования были установленный клинически и верифицированный данными ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей диагноз острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и наличие информированного согласия пациента на включение в исследование. Критерии исключения: наличие у больного с ОТГВНК диагностированного онкологического заболевания; регулярный прием пациентами женского пола комбинированных оральных контрацептивов; длительная иммобилизация пациентов с ОТГВНК; наличие у больного с ОТГВНК заболевания почек с нефротическим синдромом.

Группа контроля была отобрана из популяционных выборок жителей двух типичных для города административных районов Новосибирска, обследованных в 2003–2006 гг. сотрудниками НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН в рамках проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Factors in Eastern Europe), включающих 9397 мужчин и женщин. Из этой выборки сформирована контрольная группа в количестве 580 человек (360 мужчин, 220 женщин; средний возраст $49,9 \pm 0,5$ года). Ни у кого из них видимой патологии вен нижних конечностей и эпизодов ОТГВНК в анамнезе не было. Всеми включенными в контрольную группу лицами подписано информированное согласие на использование результатов их обследования для научных исследований.

В представляемой работе для определения наличия МС использовались следующие критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и IDF.

1. Критерии ВНОК, 2009: абдоминальное ожирение ((АО), окружность талии (ОТ) более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) + 2 из следующих критериев: артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст.; повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности

(ХС-ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; гипергликемия плазмы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

2. Критерии IDF, 2005: АО (ОТ > 94 см для мужчин европеоидной расы и > 80 см для женщин европеоидной расы) + 2 из следующих критериев: АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение содержания ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС-ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; гликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или сахарный диабет типа 2.

При обработке результатов исследования метаболических факторов с целью изучения характера распределения изучаемых параметров использовали тест Колмогорова – Смирнова на нормальность. Значимость различий количественных признаков в группах оценивали по критерию Стьюдента для нормального распределения, различий частот с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении частоты встречаемости МС в основной группе (ОИТГВНК) и группе контроля было получены следующие результаты. Частота МС у больных ОИТГВНК согласно критериям IDF составила 53,8 % (47,4 % среди мужчин и 56,8 % среди женщин), по критериям ВНОК – 41,3 % (34,2 и 45,5 % соответственно). Распространенность МС в группе контроля по критериям IDF составила 28,8 % (26,3 % среди мужчин и 20,0 % среди женщин), по критериям ВНОК – 25,0 % (37,2 и 17,5 % соответственно). Таким образом, согласно критериям как IDF, так и ВНОК МС встречался достоверно чаще в основной группе (ОИТГВНК), чем группе контроля в целом и среди женщин ($p < 0,05$), при этом достоверных различий в частоте встречаемости МС между мужчинами основной и контрольной групп не обнаружено. Исходя из полученных данных, у женщин с ОИТГВНК МС является достоверно значимым фактором риска развития ОИТГВНК.

Была изучена значимость отдельных компонентов МС как факторов риска развития ОИТГВНК. АО является базовым компонентом при констатации наличия МС, по критериям ВНОК и IDF оценивается по величине окружности талии (ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин). По результатам настоящего исследования АО диагностировано у 46 (56,2 %) больных ОИТГВНК (у 18 мужчин (43,2 %) и 28 женщин (66,9 %)) и у 306 (52,7 %) лиц контрольной группы (у 87 (39,4 %) мужчин и 209 (58,3 %) женщин).

При изучении нарушений липидного обмена у больных с МС выявлено, что гипертриглицеридемия (повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) встречалась у 61 (76,2 %) больных с ОИТГВНК (у 27 (70,5 %) мужчин и 34 (80,6 %) женщин), в то время как в группе контроля – только у 129 (22,2 %) исследуемых (у 57 (26,1 %) мужчин и 72 (20,1 %) женщин). Уровень ХС-ЛПНП в плазме крови $> 3,0$ ммоль/л наблюдается у 38 (47,4 %) больных с ОИТГВНК (у 18 (47,7 %) мужчин и 20 (47,2 %) женщин) и у 155 (26,7 %) лиц группы контроля (у 58 (6,5 %) мужчин и 97 (27,0 %) женщин). Снижение содержания ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин согласно критериям ВНОК и IDF выявлено у 35 (43,7 %) больных с ОИТГВНК (у 16 (43,2 %) мужчин и 19 (44,4 %) женщин) и у 58 (10,0 %) исследуемых группы контроля (у 13 (5,9 %) мужчин и 45 (12,4 %) женщин).

Нарушение углеводного обмена по критериям IDF выявлено у 15 (18,7 %) больных с ОИТГВНК (у 4 (11,4 %) мужчин и у 11 (25,0 %) женщин), по критериям ВНОК у мужчин основной группы нет изменений, у женщин – в 1 случае (2,8 %). В контрольной группе нарушения углеводного обмена выявлены чаще. Так, гликемия выше 5,6 ммоль/л (критерий IDF) наблюдалась у 119 (20,5 %) исследуемых (у 52 (14,4 %) мужчин и 67 (30,4 %) женщин), гликемия выше 6,1 ммоль/л (критерий ВНОК) – у 66 (11,4 %) лиц (у 35 (9,8 %) мужчин и 31 (14,1 %) женщины).

Таблица

Частота встречаемости артериальной гипертензии у больных ОИТГВНК и в группе контроля в зависимости от пола

Пол		ВНОК ($> 140/90$ мм рт. ст.)		IDF ($> 130/85$ мм рт. ст.)	
		n	%	Абс	%
Мужской	Больные ОИТГВНК, n = 38	18	47,4	24	63,6
	Группа контроля, n = 360	164	45,6	238	66,0
Женский	Больные ОИТГВНК, n = 42	18	42,3	27	63,9
	Группа контроля, n = 220	90	40,8	134	40,8

Таким образом, при исследовании компонентов МС было выявлено, что дислипидемия (гипертриглицеридемия, повышение концентрации атерогенных липидов) достоверно более часто встречалась у больных с ОИТГВНК. В то же время гипергликемия чаще наблюдалась у лиц контрольной группы, что исключает данный показатель как фактор риска развития ОИТГВНК.

Не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости артериальной гипертензии у пациентов основной группы исследования и лиц группы контроля (см. таблицу), что в свою очередь не позволяет отнести артериальную гипертензию к независимым факторам риска развития ОИТГВНК.

Таким образом, у больных с ОИТГВНК достоверно чаще, чем в контрольной группе, наблюдается дислипидемия (повышенная концентрация ТГ и ХС-ЛПНП и сниженное содержание ХС-ЛПВП). Гипергликемия чаще наблюдалась у лиц контрольной группы и поэтому не может считаться фактором риска развития ОИТГВНК. Следовательно, из изучавшихся показателей лишь такой компонент МС, как дислипидемия, может быть признан независимым фактором риска развития ОИТГВНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена ведущая патогенетическая роль метаболического синдрома как фактора риска развития ОИТГВНК. В структуре компонентов метаболического синдрома независимым фактором риска развития ОИТГВНК являются нарушения липидного обмена, характеризующиеся повышением концентрации ТГ, ЛПНП и снижением содержания ЛПВП. В связи с этим у пациентов с метаболическим синдромом необходимо проведение терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений, в целях первичной профилактики развития не только нарушений артериального кровообращения, но и ОИТГВНК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др. Претромботические состояния. Тромбоз и его профилактика. М., 1999.
2. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: МИА, 2009. 23–27.

3. Крюков Н.Н., Козуница Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Самара: Папурус, 2000. 160 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: Russo, 2001. 219–285.
5. Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемий (Пособие для врачей). М.: Пфайзер, 2007. 23–26.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. 2010. (1). 4–7.
7. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. 248 с.
8. Шестакова М.В. Метаболический синдром – реальная угроза здоровью населения всех стран мира // Мед. вестник. 2011. (15). 9–10.
9. Braekkan S.K., Borch K.H., Mathiesen E.B. et al. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study // Am. J. Epidemiol. 2010. 171. 1109–1115.
10. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis // Thromb. Haemost. 1999. 81. (2). 165–176.
11. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. 2002. 287. 356–359.
12. Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis // Hum. Genet. 2001. 109. (4). 369–384.
13. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institutes scientific statement: Executive Summary // Crit. Pathw. Cardiol. 2005. 4. 198–203.
14. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // JAMA. 2002. 288. 2709–2716.
15. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multi causal disease // Lancet. 1999. 353. (9159). 11.
16. Steffen L.M., Cushman M., Peacock J.M. et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology // J. Thromb. Haemost. 2009. 7. 746–751.

THE ROLE OF METABOLIC DISORDERS IN THE RISK OF ACUTE IDIOPATHIC DEEP VENOUS THROMBOSIS OF THE LOWER EXTREMITIES DEVELOPMENT

Denis Nikolaevich ROVENSKIKH¹, Stanislav Aleksandrovich USOV², Mikhail Ivanovich VOEVODA³

¹ *State Budget Institution of Health of Novosibirsk region, City Clinical Hospital № 1 630075, Novosibirsk, Zalessky str., 6*

² *Novosibirsk Military Institute of Internal Troops named after General of the Army I.K. Yakovlev Ministry of Internal Affairs of Russia 630114, Novosibirsk, Kluch-Kamysenskoe plato, 6/2*

³ *Institute for Internal and Preventive Medicine of SB RAMS 630090, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Acute thrombosis of deep veins of the lower extremities (ATDVLE) is one of the most frequent causes of death and disability in Russia and industrialized world. The term «risk factors» is an integral part of the modern concept of acute deep venous thrombosis of the lower extremities. It defines any states when there is or is supposed the cause-and-effect relationship between their presence and the increased frequency of illness occurrence. Studies in recent years have uncovered many hemostatic and hemodynamic mechanisms of development of thrombophilic states. It is known less about the role of the «metabolic syndrome» concept in the development of acute disorders of venous circulation in the lower extremities. 80 patients with ATDVLE aged 18 to 59 years (48.3 ± 1.5 years) (38 men and 42 women) were examined. The monitoring group of 580 people (360 men, 220 women; the average age of 49.9 ± 0.5 years) was selected from the population-based samples of the residents of two administrative districts of Novosibirsk and investigated in the framework of the project HAPIEE. The frequency of metabolic syndrome and its components according to the criteria of GFCF and IDF were defined in patients with ATDVLE. The reliable association of metabolic syndrome with ATDVLE was found. It was diagnosed in 53.8 % of the patients and 28.8. % of the control group people ($p < 0.05$). Among the metabolic syndrome components the independent risk factors for ATDVLE are lipid metabolism disorders characterized by rising concentrations of triglycerides to 1.7 mmol/l in 76.2 % of patients and in 22.2 % of control group people ($p < 0.05$), LDL cholesterol > 3.0 mmol/l in 47.4 % of patients and 26.7 % in the control group ($p < 0.05$) and the reduction of the concentration of HDL cholesterol < 1.0 mmol/l in men; HDL cholesterol < 1.2 mmol/l in women of 43.7 % of patients with ATDVLE and 10.0 % in the control group ($p < 0.05$).

Key words: acute thrombosis of deep veins of the lower extremities, metabolic syndrome, risk factor, dyslipidemia.

Rovenskiikh D.N. – physician, surgeon-oncologist, e-mail: rovenskihd@mail.ru

Usov S.A. – doctor of medical sciences, professor

Voevoda M.I. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, director, e-mail: mvoevoda@ya.ru

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ СРЕДИ РАБОТАЮЩЕГО ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ МОНГОЛИИ

Константин Викторович ПРОТАСОВ¹, Тарваа МЯГМАРСУРЕН²

¹ ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования Минздрава России
664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100

² Улан-Баторская железнодорожная больница
210535 г. Улан-Батор, ул. П. Жасрай, 6, Монголия

Цель исследования – среди городского занятого на производстве населения Монголии изучить распространенность ожирения и выявить его маркеры, наиболее тесно ассоциированные с повышением сердечно-сосудистого риска. Материал и методы. У 1277 работников железнодорожного транспорта в возрасте от 18 до 63 лет проводили антропометрию и биоимпедансометрию тела, определяли показатели липидов крови, уровни артериального давления и гликемии, рассчитывали 10-летний риск сердечно-сосудистых событий. Результаты и обсуждение. Распространенность общего ожирения составила 65,4 % у мужчин и 68,5 % у женщин, абдоминального ожирения – 58,5 и 76,1 % соответственно. Рассчитаны значения риска по шкалам SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), FHS (Framingham Heart Study) и ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk), а также доли мужчин и женщин с повышенным/высоким СС риском. Посредством ROC-анализа выявлены параметры ожирения, наиболее эффективно предсказывающие повышенный/высокий кардиоваскулярный риск. Для мужчин ими оказались объем талии и индекс «талия – рост», для женщин – общий объем жировой ткани. Определены отрезные значения данных показателей и соответствующие им отношения шансов повышения риска.

Ключевые слова: ожирение, сердечно-сосудистый риск, монголы, железнодорожный транспорт, биоимпедансометрия.

Ожирение представляет собой важнейшую медико-социальную проблему в большинстве стран мира [27]. Выявляемость ожирения и соотношение его форм значительно варьируют в различных популяциях, что вызвано множеством причин, главными из которых являются этническая принадлежность, различия в характере питания, объемах физической активности, степени урбанизации общества, профессиональной деятельности [29]. Ожирение вносит существенный вклад в общий риск сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности [7, 17]. Различные формы ожирения по-разному связаны с СС риском. В частности, объем талии (ОТ) обладает большей прогностической значимостью по сравнению с индексом массы тела (ИМТ) [11]. Однако в разных популяциях характер взаимоотношений между параметрами ожирения и кардиоваскуляр-

ным риском имеет существенные различия. Так, в странах Азии прирост СС заболеваемости ассоциирован с более низким ИМТ, чем у европеоидов [26]. Этот факт указывает на необходимость поиска в разных этнических группах маркеров ожирения, наиболее информативных для оценки кардиоваскулярного риска.

У монголов распространенность ожирения и избыточной массы тела мало изучена, а среди работающих, в частности, у работников железнодорожного транспорта, – практически неизвестна. Не исследованы взаимосвязи ожирения с величиной кардиоваскулярного риска. Все это и определило цель исследования: среди городского занятого на производстве населения Монголии изучить распространенность ожирения и выявить его маркеры, наиболее тесно ассоциированные с повышением СС риска.

Протасов К.В. – д.м.н., проректор по научной работе, проф. кафедры терапии и кардиологии,
e-mail: protassov_k@rambler.ru (контактное лицо)

Мягмарсурен Тарваа – зав. терапевтическим отделением, аспирант кафедры терапии и кардиологии,
e-mail: migatrv@yahoo.com

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы служащие Улан-Баторской железной дороги, проживающие в семи городах Монголии (Дархан, Замын-Ууд, Зуунэхаара, Сайншанд, Сухэ-Батор, Улан-Батор, Чойр). При общем количестве железнодорожников, равном 15000 человек, предполагаемой распространенности ожирения или избыточной массы тела в 53 % [13] и величине максимально допустимой ошибки 3 % необходимый объем выборки составил 1031 человек [1]. Было разослано 1500 анкет. Отклик составил 85,1 %. Таким образом, в исследование было включено 1277 человек. Пациенты были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования. Получены информированные согласия на его проведение. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России.

Всем обследуемым проводили антропометрию, измеряли артериальное давление (АД), определяли концентрацию липидов и тощаковой глюкозы в плазме крови по общепринятым методикам, описанным нами ранее [6]. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для оценки ожирения использовали критерии Western Pacific Region (WPRO) для жителей Азии [28]. При $\text{ИМТ} < 18,5$ % массу тела считали недостаточной, в пределах 18,5–22,9 % – нормальной, в пределах 23,0–24,9 кг/м^2 – избыточной. При ИМТ в интервале 25,0–29,9 кг/м^2 диагностировали ожирение I степени, $\geq 30,0$ кг/м^2 – ожирение II степени. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при $\text{ОТ} \geq 90$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Рассчитывали индексы «талия – бедро» как отношение $\text{ОТ}/\text{объем бедер}$ и «талия – рост» как отношение $\text{ОТ}/\text{рост}$. Содержание общего и висцерального жира (%) определяли биоимпедансометрическим методом с помощью анализатора состава тела Omron KaradaScan HBF-361 («Omron», Япония) [9]. Учитывали статус курения, наличие сахарного диабета и установленных СС заболеваний.

В изучаемой выборке определяли распространенность ожирения и избыточной массы тела. Риск СС событий рассчитывали по трем шкалам с учетом выявленных факторов риска. 10-летний риск СС смерти по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким уровнем риска определяли у 668 пациентов, 326 мужчин и 342 женщин, предварительно исключив из анализа пациентов с сахарным диабетом СД ($n = 40$), гликемией натощак $\geq 7,0$ ммоль/л,

выявленной в ходе обследования ($n = 63$), перенесенным инфарктом миокарда ($n = 11$), стенокардией напряжения ($n = 62$), уровнем систолического АД > 180 мм рт. ст. ($n = 37$), а также лиц моложе 40 лет ($n = 396$). Риск по шкале SCORE < 1 % считали низким, в интервале 1–4 % – повышенным, ≥ 5 % – высоким/очень высоким [23]. 10-летний риск событий, связанных с СС заболеванием по Фрамингемской шкале (Framingham Heart Study – FHS), рассчитывали у 1095 обследованных, 602 мужчин и 493 женщин в возрасте 30 лет и старше без признаков СС заболевания [12]. Риск по шкале FHS < 10 % считали низким, при значении 10–19 % – повышенным, ≥ 20 % – высоким. Также определяли 10-летний риск первого тяжелого проявления СС заболевания, связанного с атеросклерозом (Atherosclerotic Cardiovascular disease risk – ASCVD). При этом исключали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и стенокардией напряжения, а также лиц моложе 40 лет ($n = 441$). В общей сложности риск ASCVD был определен у 763 человек, 385 мужчин и 378 женщин. При значении показателя $\geq 7,5$ % риск считали повышенным [15].

Для выявления наиболее информативных маркеров ожирения для прогноза повышения СС риска проводили ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), заключавшийся в определении чувствительности и специфичности каждого значения показателя ожирения в отношении повышенного/высокого риска и построении ROC-кривых. Рассчитывали площадь под кривыми (AUC – area under curve) и их стандартные ошибки. Для параметров ожирения с максимальной AUC (что свидетельствует о наиболее значимых классификационных свойствах данного маркера) определяли пороговые величины, обеспечивающие максимум чувствительности и специфичности в выявлении повышенного/высокого СС риска [14]. Посредством однофакторной логистической регрессии рассчитывали отношения шансов повышения СС риска при показателях ожирения выше пороговых.

Результаты отображали в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Встречаемость признака в выборке (Р) выражали в процентах с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистическую значимость различий определяли по Манну – Уитни и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследовано 1277 человек, 737 мужчин и 540 женщин в возрасте от 18 до 63 лет. Средний возраст исследуемой группы составил 42,0 (34,0–48,0) года, подгруппы мужчин – 40,0 (32,0–

Таблица 1

Распространенность ожирения и величины критериев его диагностики

Критерий диагностики	Мужчины		Женщины	
ИМТ, кг/м ² , <i>Me (III)</i>	27,3	(23,9–30,7)	27,2	(24,1–30,8)
Избыточная масса тела, <i>P (ДИ)</i>	16,0	(13,2–18,8)	13,7	(10,6–16,8)
Ожирение I степени, <i>P (ДИ)</i>	36,0	(32,4–39,6)	38,1	(33,9–42,4)
Ожирение II степени, <i>P (ДИ)</i>	29,4	(26,0–32,9)	30,4	(26,3–34,4)
ОТ, см, <i>Me (III)</i>	92,0	(83,0–101,0)	89,0	(80,0–98,0)*
Абдоминальное ожирение, <i>P (ДИ)</i>	58,5	(54,8–62,2)	76,1	(72,3–79,9) [#]
ИТБ, усл. ед., <i>Me (III)</i>	1,0	(0,9–1,0)	0,9	(0,9–1,0)*
ИТР, усл. ед., <i>Me (III)</i>	0,58	(0,54–0,61)	0,62	(0,57–0,65)*
ОЖ, %, <i>Me (III)</i>	27,0	(22,4–31,6)	35,5	(31,4–39,4)*
ВЖ, %, <i>Me (III)</i>	12,5	(8,5–18,0)	9,5	(6,0–14,5)*

Примечание. Здесь и в табл. 3 ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; АО абдоминальное ожирение; ИТБ – индекс «талия/бедро»; ИТР – индекс «талия – рост»; ОЖ – содержание общей жировой ткани; ВЖ – содержание висцерального жира; здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые ($p < 0,001$) отличия от величин соответствующих показателям мужчин: * – критерий Манна – Уитни, [#] – критерий χ^2 .

46,0) лет, подгруппы женщин – 44,0 (38,0–49,0), $p < 0,001$. Частота обнаружения различных вариантов ожирения представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, у работников железнодорожного транспорта Монголии распространенность ожирения по ИМТ согласно критериям WPRO оказалась очень высокой и составила у мужчин 65,4 %, у женщин – 68,5 %. Анализ литературных данных показал, что ожирение у монголов встречается чаще, чем в других азиатских популяциях. Так, среди занятых на производстве жителей Японии ИМТ ≥ 30 кг/м² встречалась у мужчин лишь в 1,9 % и у женщин – в 2,6 % случаев, а среди корейцев – в 4,3 и 4,0 % соответственно [24]. Частота АО, по нашим данным, составляла 58,5 % у мужчин и 76,1 % у женщин. Среди взрослого городского населения Китая АО обнаруживалось значительно реже – у 42,6 % мужчин и у 45,7 % женщин [19]. Большая, чем в других странах Азии, распространенность ожирения у монголов отчасти обусловлена традиционными пищевыми привычками, которые отличаются повышенным содержанием в рационе высококалорийных мясных продуктов, жиров, масел, цельного молока, сладостей [13]. Кроме того, начиная с 1990-х годов, в Монголии отмечен стремительный рост городского населения и изменился рацион питания в сторону увеличения потребления картофеля, очищенных злаков, десертов при сохранении основной доли мясомолочных продуктов. Значительно возросло потребление алкоголя и снизился уровень физической активности [18]. Именно с этими процессами можно связать возросшую выявляемость ожирения у монголов в последние годы [13].

Однако вышеназванными причинами трудно объяснить несоответствие полученных нами уровней распространенности ожирения ранее опубликованным данным в отношении монгольской популяции. Так, у взрослых жителей Монголии ИМТ в пределах 25,0–29,9 кг/м² обнаруживался в 31–36 %, а ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² – в 7–24 % случаев [5, 13, 20], т.е. реже, чем в изученной нами выборке. Обнаруженная нами частота АО также была выше, чем в работе D. Otgontuya и соавт., согласно которой АО встречалось у 46,1 % мужчин и 65,1 % женщин Монголии [20]. Эти различия можно объяснить влиянием профессионального фактора. Известно, что профессиональная деятельность железнодорожников характеризуется психоэмоциональными перегрузками, работой в ночную смену, повышенным уровнем шума и вибрации. Развивается хронический профессиональный стресс, который, в свою очередь, является фактором риска ожирения [16]. Увеличение массы тела связано и с тем, что железнодорожные служащие обычно проживают в городах, ведут «вестернизированный» образ жизни. Это существенно изменяет характер питания, расширяет спектр вредных привычек, снижает физическую активность. Роль профессионального фактора подтверждается сообщениями о высокой распространенности ожирения и метаболического синдрома у работников железнодорожного транспорта, причем независимо от этнической принадлежности [4, 21].

Итак, сочетание традиционных пищевых стереотипов, урбанизации и профессиональных факторов, по-видимому, обусловило столь высокий уровень ожирения в изученной нами выборке.

Таблица 2

Характеристика сердечно-сосудистого риска

Шкала	Мужчины		Женщины	
SCORE, %, <i>Me (III)</i>	3,0	(2,0–4,0)	0,0	(0,0–1,0)*
SCORE 0–1 %, <i>P (ДИ)</i>	3,4	(1,1–5,6)	52,1	(46,5–57,6) [#]
SCORE 1–4 %, <i>P (ДИ)</i>	71,5	(66,3–76,7)	46,8	(41,2–52,4) [#]
SCORE ≥ 5 %, <i>P (ДИ)</i>	25,2	(20,1–30,2)	1,2	(0,0–2,6) [#]
FHS, %, <i>Me (III)</i>	6,0	(3,4–10,9)	2,9	(1,7–5,5)*
FHS < 10 %, <i>P (ДИ)</i>	71,6	(68,8–75,4)	90,5	(87,7–93,3) [#]
FHS 10–19 %, <i>P (ДИ)</i>	19,4	(16,1–22,8)	7,3	(4,8–9,8) [#]
FHS ≥ 20 %, <i>P (ДИ)</i>	9,0	(6,5–11,4)	2,2	(0,7–3,7) [#]
ASCVD, %, <i>Me (III)</i>	3,3	(1,7–6,4)	1,0	(0,5–1,9)*
ASCVD ≥ 7,5 %, <i>P (ДИ)</i>	19,0	(14,8–23,1)	1,6	(0,1–3,1) [#]

Таблица 3

Площади под кривой (AUC) для параметров ожирения в выявлении повышенного/высокого сердечно-сосудистого риска

Параметр ожирения	Выявляемый риск				
	SCORE ≥ 1 % (женщины)	SCORE ≥ 5 % (мужчины)	FHS ≥ 10 % (женщины)	FHS ≥ 20 % (мужчины)	ASCVD ≥ 7,5 % (мужчины)
ИМТ, кг/м ²	0,59 ± 0,03	0,61 ± 0,04	0,65 ± 0,04	0,56 ± 0,04	0,55 ± 0,04*
ОТ, см	0,58 ± 0,03*	0,59 ± 0,04	0,69 ± 0,04	0,65 ± 0,04	0,66 ± 0,04
ИТБ, усл. ед.	0,50 ± 0,03*	0,54 ± 0,04*	0,64 ± 0,05*	0,62 ± 0,04	0,62 ± 0,04
ИТР, усл. ед.	0,61 ± 0,03	0,63 ± 0,04	0,64 ± 0,05*	0,61 ± 0,04	0,60 ± 0,04
ОЖ, %	0,66 ± 0,03	0,58 ± 0,04	0,74 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,58 ± 0,04
ВЖ, %	0,63 ± 0,03	0,61 ± 0,04	0,70 ± 0,04	0,59 ± 0,04	0,58 ± 0,04

Примечание. * – $p < 0,05$ для различий между максимальной и данной AUC.

ке. Для ответа на вопрос, насколько этот факт связан с кардиоваскулярным риском у монголов, мы впервые среди занятого на производстве городского населения Монголии рассчитали 10-летний риск СС событий по трем различным шкалам – SCORE, FHS и ASCVD (табл. 2).

Оказалось, что у мужчин средняя величина риска и доля лиц с высоким риском по любой из шкал была выше, чем у женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что значительная часть мужчин в возрасте 40 лет и старше были в зоне высокого и очень высокого СС риска. Эти данные подтверждаются работой отечественных авторов, согласно которой у членов локомотивных бригад риск по SCORE ≥ 5 % и по PROCAM ≥ 20 % был выявлен соответственно в 16 и 25 % случаев, что чаще, чем у лиц с низким профессиональным стрессом [3]. Согласно Фрамингемской шкале доля пациентов с высоким риском (≥ 20 %) была сравнительно небольшой, что можно объяснить более молодым средним возрастом данной выборки (включала пациентов от 30 лет). Следует заметить, что прогностическая точность использованных нами шкал для монгольской популяции

ранее оценивалась лишь для риска по Фрамингемской шкале [22]. Согласно полученным данным, расчетный 10-летний риск среди жителей Внутренней Монголии (Китай) составил 8,5 % и был ниже, чем наблюдаемая частота СС событий (13,4 %).

В табл. 3 представлены результаты ROC-анализа. Поскольку количество женщин с высоким СС риском было недостаточным для корректной оценки, расчеты проводились среди мужчин для выявления риска по SCORE ≥ 5 %, FHS ≥ 20 % и ASCVD ≥ 7,5 %, а среди женщин – для выявления риска по SCORE ≥ 1 % и FHS ≥ 10 %.

Для маркеров ожирения с максимальной AUC мы рассчитали их отрезные значения, при которых достигается оптимальное сочетание чувствительности и специфичности, а также отношения шансов повышения СС риска у пациентов с параметрами ожирения выше выявленных пороговых уровней (см. рисунок).

Таким образом, мы определили, какие из параметров ожирения наиболее точно предсказывают повышение СС риска. Подчеркнем, что ни

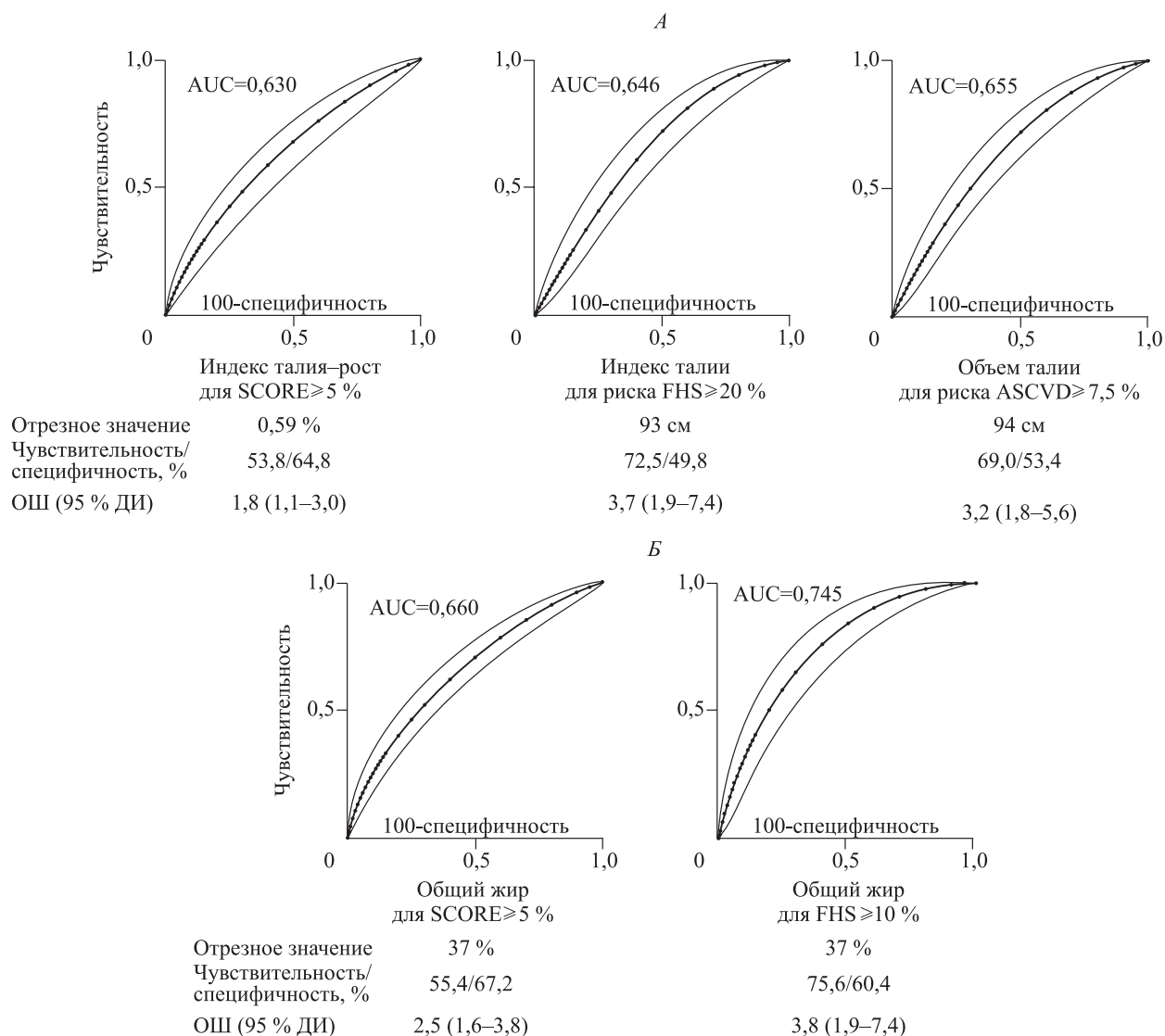


Рис. ROC-кривые, площади под кривой, отрезные значения наиболее информативных маркеров ожирения и соответствующие им отношения шансов развития повышенного или высокого риска, чувствительность и специфичность. а – подгруппа мужчин; б – подгруппа женщин; AUC – площадь под кривой; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

один из маркеров ожирения не использовался на этапе расчета риска. Оказалось, что в мужской популяции Монголии наибольшей информативностью в выявлении высокого СС риска обладают индекс «талия – рост» (для SCORE $\geq 5\%$) и ОТ (для FHS $\geq 20\%$ и ASCVD $\geq 7,5\%$). Таким образом, риск кардиоваскулярных событий у мужчин был ассоциирован с показателями АО. При этом максимальная площадь под ROC-кривой отмечена для новой системы прогнозирования риска ASCVD, разработанной American College of Cardiology / American Heart Association [15], что косвенно доказывает возможность применения этой шкалы у мужчин-монголов. Важно отметить, что рассчитанные нами отрезные (пороговые) значения ОТ как фактора высокого СС риска

составили 93–94 см, что выше, чем в критериях WPRO для жителей Азии (> 90 см) и практически совпадает с критерием АО для мужчин-европеоидов (> 94 см) [30]. Этот факт, по-видимому, неслучаен: согласно другим исследованиям монголам больше соответствовал критерий избыточной массы тела по ВОЗ (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м²), нежели критерий WPRO для азиатов (ИМТ $\geq 23,0$ кг/м²) [25]. Как оказалось, индекс «талия – рост» у мужчин-монголов обладает наибольшей значимостью для прогноза по SCORE в сравнении с традиционными индексами массы тела и «талия – бедро». Наши данные подтверждают результаты недавно опубликованных работ, где выявлена лучшая способность индекса «талия – рост» предсказывать СС события [10].

В отличие от мужчин, у занятых на производстве женщин Монголии наибольшей прогностической эффективностью обладал показатель содержания общего жира по данным биоимпедансометрии. Клиническая значимость показателей состава тела, оцениваемых методом биоимпедансометрии, в последние годы активно изучается [2]. Однако лишь единичные работы посвящены взаимосвязям композиции тела и СС риска [8]. Согласно нашим данным, содержание общего жира $\geq 37\%$ в 2,5–3,8 раза увеличивает шанс развития повышенного/высокого риска СС осложнений у женщин по Европейской и Фраммингемской шкале соответственно. Этот факт обосновывает возможность применения простого и доступного метода биоимпедансометрии при оценке СС риска у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди городского работающего населения Монголии выявлена большая распространенность общего и абдоминального ожирения. Отмечена значительная доля мужчин с высоким СС риском, рассчитанным по шкалам SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), FHS (Framingham Heart Study) и ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk) – 25,2, 9,0 и 19,0 % соответственно. У мужчин показатели абдоминального ожирения наиболее тесно ассоциированы с высоким СС риском: по результатам ROC-анализа максимальное предсказательное значение для SCORE $\geq 5\%$ обнаружено для индекса «талия – рост», а для FHS $\geq 20\%$ и ASCVD $\geq 7,5\%$ – для объема талии. У женщин наибольшей эффективностью при прогнозировании повышенного/высокого риска по SCORE $\geq 1\%$ и FHS $\geq 10\%$ обладал показатель содержания общего жира по данным биоимпедансометрии. Для изученной субпопуляции рассчитаны отрезные значения показателей ожирения как факторов СС риска. У мужчин риск значимо увеличивается при объеме талии ≥ 94 см и индексе «талия – рост» $\geq 0,59$, у женщин – при объеме общей жировой ткани $\geq 37\%$. Прогностическая сила традиционных параметров ожирения – индексов массы тела и «талия – бедро» – оказалась недостаточной для эффективного скрининга СС риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокрен У. Методы выборочного исследования. М., 1976. 89 с.
2. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. 248 с.
3. Осипова И.В., Антропова О.Н., Воробьева Е.Н., Симонова Г.И. Оценка суммарного коронарного риска у лиц, чья профессия связана со стрессом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. 7. (6). 33–37.
4. Осипова И.В., Симонова Г.И., Калинина И.В. и др. Сравнительная оценка значимости кардиометаболических факторов риска у работников стрессовых профессий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 11. (3). 53–57.
5. Оюунгэрэл Б., Отгон Г., Нарьяа и др. Анализ компонентного состава тела монголов // Сибирский мед. журн. 2011. (7). 106–108.
6. Протасов К.В., Мягмарсурен Т. Распространенность метаболического синдрома среди работников железнодорожного транспорта Монголии // Сиб. мед. журн. 2013. 116. (1). 43–47.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. 4. (1). 4–9.
8. Batsis J.A., Singh S., Lopez-Jimenez F. Anthropometric measurements and survival in older americans: results from the third national health and nutrition examination survey // J. Nutr. Health Aging. 2014. 18. (2). 123–130.
9. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institute of Health Technology. Assessment Conference Statement // Am. J. Clin. Nutr. 1996. 64. (Suppl. 3). 524S–532S.
10. Browning L.M., Hsieh S.D., Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value // Nutr. Res. Rev. 2010. 23. (2). 247–269.
11. Czernichow S., Kengne A.P., Stamatakis E. et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies // Obes. Rev. 2011. 12. (9). 680–687.
12. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // Circulation. 2008. 117. (6). 743–753.
13. Dugee O., Khor G.L., Lye M.S. et al. Association of major dietary patterns with obesity risk among Mongolian men and women // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2009. 18. (3). 433–440.
14. Fawcett T. An introduction to ROC analysis // Pattern Recognit. Lett. 2006. 27. 861–874.
15. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll.

- Cardiol. 2013. pii: S0735-1097(13)06031-2. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
16. Hill J.O., Peters J.C. Environmental contributions to the obesity epidemic // Science. 1998. 280. 1371–1374.
17. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study // Circulation. 1983. 67. 968–977.
18. Human development report Mongolia 2000. Reorienting the state. Ulaanbaatar, 2000. 31 p.
19. Li G., de Courten M., Jiao S., Wang Y. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome among adults in Beijing, China // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2010. 19. (1). 98–102
20. Otgontuya D. Jr., Khor G.L., Lye M.S., Norhaizan M.E. Obesity among Mongolian Adults from Urban and Rural Areas // Malays. J. Nutr. 2009. 15. (2). 185–194.
21. Parale G.P., Patil V.C., Patil S.P. et al. Metabolic syndrome in railway employees and its relation to lifestyle factors // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2008. 6. 58–63.
22. Peng H., Jiao Y., Zeng Q. et al. Utility of Framingham general cardiovascular disease risk score for predicting 10-year cardiovascular risk in an inner Mongolian population: A prospective cohort study // Int. J. Cardiol. 2014. 172. (1). 274–275.
23. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J. 2012. 33. (13). 1635–701.
24. Shiwaku K., Nogi A., Kitajima K. et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the modified ATP III definitions for workers in Japan, Korea and Mongolia // J. Occup. Health. 2005. 47. 126–135.
25. Shiwaku K., Anuurad E., Enkhmaa B. et al. Overweight Japanese with body mass indexes of 23.0–24.9 have higher risks for obesity-associated disorders: a comparison of Japanese and Mongolians // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004. 28. (1). 152–158.
26. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // Lancet. 2004. 363. (9403). 157–163.
27. WHO. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, 2009. 62 p.
28. WHO/IASO/IOTF. The Asia Pacific Perspective: Redefining Obesity and its treatment, Health Communications Australia Pty Ltd. 2000. 55 p.
29. Wulan S.N., Westerterp K.R., Plasqui G. Ethnic differences in body composition and the associated metabolic profile: a comparative study between Asians and Caucasians // Maturitas. 2010. 65. (4). 315–319.
30. Zimmet P.Z., Alberti K.G. Introduction: Globalization and the non-communicable disease epidemic // Obesity (Silver Spring). 2006. 14. (1). 1–3.

THE OBESITY PREVALENCE AND ITS INTERRELATIONS WITH CARDIOVASCULAR RISK IN MONGOLIAN URBAN EMPLOYED POPULATION

Konstantin Viktorovich PROTASOV¹, Tarvaa MYAGMARSUREN²

¹ *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of Minzdrav of Russia
664049, Irkutsk, Yubileiny district, 100*

² *Ulaanbaatar Railway Hospital
210535, P. Zhasray str., 6, Ulaanbaatar, Mongolia*

Purpose: to study the prevalence of obesity and identify its markers closely related with cardiovascular risk increase among urban employed Mongolians. Methods. The anthropometry and body bioimpedance analysis were carried out in 1277 railway workers aged 18–63. Blood pressure, lipids and fasting plasma glucose levels were measured. 10-year risk for cardiovascular events was calculated. Results. The prevalence of general obesity was 65.4 % in men and 68.5 % in women. Abdominal obesity was found in 58.5 % of men and 76.1 % of women. The 10-year risk for cardiovascular events by the SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), FHS (Framingham Heart Study) and ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk) algorithms were assessed as well as proportions of men and women at elevated/high cardiovascular risk were determined. The obesity-related markers with the best diagnostic accuracy for elevated/high cardiovascular risk were revealed by ROC-analysis. For men they were waist circumference waist-to-height ratio, for women – the body fat percentage. The optimal cutoff values for these predictors and corresponding odds ratios for risk increase were determined.

Key words: obesity, cardiovascular risk, Mongolians, railway, bioimpedance.

Protasov K.V. – doctor of medical sciences, pro-rector for research, professor of internal diseases and cardiology chair, e-mail: protasov_k@rambler.ru

Myagmarsuren Tarvaa – head of internal diseases department, postgraduate student of internal diseases and cardiology chair, e-mail: migatrv@yahoo.com

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГНОЙНОГО ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМАТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Людмила Валентиновна РОЗОВА, Зинаида Степановна НАУМЕНКО,
Наталья Викторовна ГОДОВЫХ

ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. академика Г.А. Илизарова
Минздрава России
6400146, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, 6

Проведено микробиологическое обследование 24 пациентов с диагнозом хронический гематогенный остеомиелит, взято 24 пробы, выделено 30 штаммов различных бактерий. Количественные микробиологические исследования выявили высокую микробную обсемененность ран у 75 % больных. Микрофлора в большинстве случаев (79,2 %) выделялась в монокультуре. Отличительной особенностью было доминирование стафилококков (70,0 %), причем *Staphylococcus aureus* – 63,3 %. Высокую чувствительность (71,4–90,9 %) стафилококки проявили к действию рифампицина, гентамицина, оксациллина, ципрофлоксацина. Установлено, что среди стафилококков удельный вес метициллинрезистентных *S. aureus* и *S. epidermidis* составил 19,0 и 9,5 % соответственно.

Ключевые слова: хронический гематогенный остеомиелит, микрофлора, антибиотикочувствительность.

Проблема лечения гнойных осложнений при заболеваниях опорно-двигательной системы, в том числе хронического остеомиелита, является актуальной. Острый гематогенный остеомиелит – острое воспаление костного мозга, характеризующееся вовлечением в патологический процесс всех элементов кости и нередко генерализацией процесса – в структуре хирургических заболеваний составляет 1,9 %, острых хирургических заболеваний детского возраста – 3,6 %, гнойно-воспалительных процессов – 12,2 % [2, 11, 12].

По данным литературы, частота перехода острого воспалительного процесса в хронический в России составляет от 6 до 14,2 % [1, 2]. Причины перехода острого остеомиелита в хронический многообразны и не всегда известны, к числу основных из них относятся расстройства регионального кровообращения, снижение иммунозащитных сил организма, ошибки лечения, недостаточная антибактериальная терапия или антибиотикорезистентные штаммы возбудителей. Одним из важнейших моментов оперативного лечения является интраоперационная санация костной полости. Применяемые традиционные способы физической и химической антисепти-

ки не позволяют достичь полной стерильности костной полости и мягких тканей, а появление антибиотикорезистентной микрофлоры приводит к рецидиву остеомиелита даже при идеально выполненной операции [5, 9, 10].

Актуальность проблемы лечения хронического гематогенного остеомиелита нарастает в связи с широким распространением резистентных штаммов микроорганизмов со снижением эффективности антибиотикотерапии, угнетением иммунитета в результате необоснованного широкого применения лекарственных средств. Существует многоуровневая система (от ведения локальных исследований внутри стационаров до международных проектов) по эпидемиологическому мониторингу и изучению распространения резистентности у микроорганизмов. Необходимость микробиологического мониторинга связана с заметным расширением видового спектра микрофлоры, способной играть этиологическую роль в развитии гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе остеомиелита. Доказано, что бактерии, ранее считавшиеся не способными вызывать заболевания у здорового человека, теперь нередко могут быть причиной гнойно-воспали-

Розова Л.В. – младший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии
Науменко З.С. – к.б.н., руководитель научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии
Годовых Н.В. – младший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии,
e-mail: natalia_nvn@mail.ru

тельных процессов различной локализации, что особенно отчетливо проявляется у иммунокомпрометированного контингента. Значительный рост антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний обуславливает необходимость постоянного эпидемиологического мониторинга, осуществления инфекционного контроля и совершенствования тактики применения антибиотиков в стационарах.

Цель настоящего исследования – изучение видового состава микроорганизмов и их антибиотикочувствительности у больных хроническим гематогенным остеомиелитом в рамках микробиологического мониторинга возбудителей гнойной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено микробиологическое обследование 24 пациентов, поступивших на лечение в стационар с хроническим гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей в стадии обострения. Возраст пациентов составлял от 8 до 63 лет, из них 4 – дети (мальчики), 20 – взрослые (13 мужчин и 7 женщин). В качестве объекта исследования в работе было использовано отделяемое из ран, из свищей (в дооперационном периоде) и из очага воспаления (во время операции). Исследования выполняли традиционным методом посева на плотные питательные среды: 5%-й кровяной агар, желточно-солевой агар, дифференциально-диагностическую среду Левина, посевы инкубировали в течение 20–24 ч в CO₂-инкубаторе.

Микробиологические исследования включали определение общего микробного числа, видовую идентификацию и определение антибиотикочувствительности микроорганизмов как в соответствии с общепринятыми рекомендациями, так и при помощи баканализатора «WalkAway-40 Plus» (Siemens, Германия; регистрационный номер ФСЗ 2009/04060) с использованием микротест-систем [3, 6, 7]. Анализ данных по антибиотикорезистентности исследуемых штаммов осуществляли при помощи аналитической компьютерной программы WHONET 5.6.

Больными было подписано информационное соглашение на использование данных, полученных в результате исследования, без идентификации личности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании больных с хроническим гематогенным остеомиелитом взято 24 пробы, выделено 30 штаммов различных бактерий. Коли-

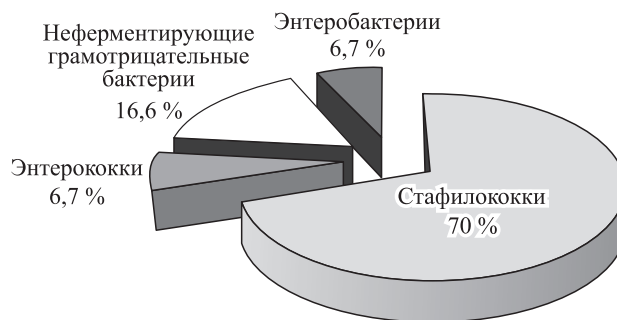


Рис. 1. Видовой состав возбудителей хронического гематогенного остеомиелита (%)

чественные микробиологические исследования выявили высокую микробную обсемененность ран ($\geq 1 \times 10^5$ КОЕ/мл) у 75 % больных. Необходимо отметить, что микрофлора в большинстве случаев выделялась в монокультуре: у взрослых в 75 %, у детей в 100 % случаев. Среди выявленных микроорганизмов преобладали грамположительные виды – 76,7 % (рис. 1). Отличительной особенностью было доминирование стафилококков (70,0 %), причем *Staphylococcus aureus* выявлялся у 63,3 % больных. Заслуживает внимания тот факт, что у всех обследованных детей выявлен только *S. aureus* в монокультуре. Аналогичные результаты получены в других исследованиях, согласно которым основным возбудителем гематогенного остеомиелита является золотистый стафилококк (45,7–60 %) [4, 8]. Кроме *S. aureus*, у больных обнаружены другие виды бактерий, обуславливающих гнойно-воспалительный процесс: *S. epidermidis* – у двоих больных, энтерококки – также у двоих больных. У шести пациентов (все взрослые) выявлено 7 штаммов грамотрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shewanella putrefaciens*). Учитывая полученные результаты, можно предположить, что различные представители грамотрицательных микроорганизмов присоединяются в условиях длительного лечения заболевания.

Проанализированы данные антибиотикограмм *S. aureus*. Среди изолированных штаммов золотистого стафилококка резистентных к ванкомицину и фузидину не обнаружено. Высокую чувствительность стафилококки проявили к действию рифампицина, гентамицина, оксациллина, ципрофлоксацина, к этим антибиотикам были чувствительны 71,4–90,9 % выявленных штаммов (рис. 2). К действию бензилпенициллина и эритромицина были устойчивы подавляющее большинство выделенных штаммов – 88,2 и 59,8 % соответственно. Устойчивость к пенициллину обусловлена способностью микробных кле-

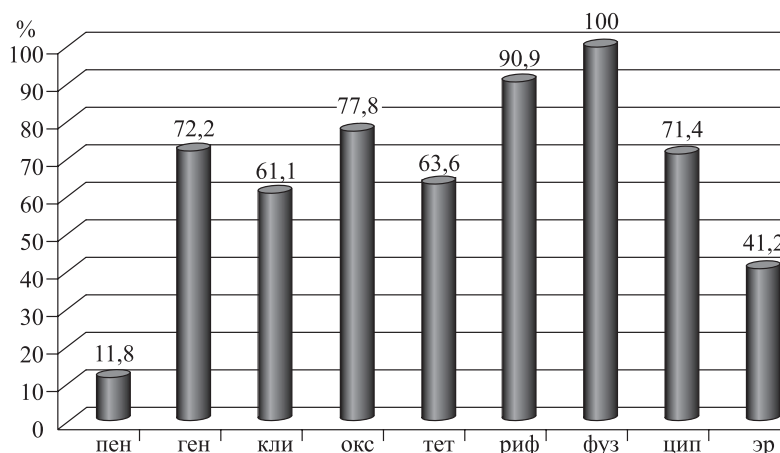


Рис. 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам выявленных штаммов *Staphylococcus aureus* (%); пен – бензилпенициллин, ген – гентамицин, кли – клиндамицин, окс – оксациллин, тет – тетрациклин, риф – рифампицин, фуз – фузидин, цип – ципрофлоксацин, эр – эритромицин

ток к продукции бета-лактамаз. Установлено, что среди стафилококков удельный вес метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) составил 19,0 и 9,5 % соответственно. Полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы выявлены у четырех больных в ассоциации со стафилококком, причем у двух – с MRSA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные лабораторные исследования показали, что в настоящее время основным возбудителем гнойного процесса при хроническом гематогенном остеомиелите является *Staphylococcus* spp. Приоритетным патогеном остается *S. aureus*, из них 19 % случаев – штаммы MRSA, которые выявляются как в монокультуре, так и в составе ассоциаций. Важную роль в хронизации гематогенного остеомиелита играют грамотрицательные микроорганизмы (кишечная палочка, энтеробактеры, синегнойная палочка и др.), частота обнаружения которых составляет 23,3 %. Изучение этиологической структуры хронического гематогенного остеомиелита, проведение мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей с последующей разработкой схемы антибиотикотерапии дает возможность принять обоснованные решения как при консервативном, так и при хирургическом лечении остеомиелита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев Ю.К., Адарченко А.А., Зафранская М.М. Гнойная хирургия детского возраста: меняющиеся перспективы // Детская хирургия. 2004. (6). 4–7.

2. Бордиян С.Г., Малышев М.Г., Ширяев Н.Д. Особенности гематогенного остеомиелита у детей в архангельской области // Экология человека. 2006. (6). 37–40.

3. Добрынин В.М., Добрынина И.А., Кацалуха В.В. и др. Методические рекомендации по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота. СПб.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1999. 4–62.

4. Есина О.В., Штофин С.Г. Результаты хирургического лечения больных хроническим остеомиелитом с применением никелида титана // Сиб. мед. обозрение. 2010. 65. (5). 63–66.

5. Ишутов И.В., Алексеев Д.Г. Основные принципы озонотерапии в лечении пациентов с хроническим остеомиелитом // Вестн. эксперим. клинич. хирургии. 2011. 4. (2). 314–320.

6. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ № 535 МЗ СССР. М., 1985. 126 с.

7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4. 2. 1890 – 04 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. 6. (4). 306–359.

8. Окулич В.К., Федянин С.Д., Плотников Ф.В. и др. Рациональное использование антибиотиков при лечении гематогенного и посттравматического остеомиелита // Новости хирургии. 2009. 17. 4. 65–67.

9. Сонис А.Г. Новое в диагностике и лечении остеомиелита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 2010.

10. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Нигматзянов С.С., Сакаев Р.Ш. Результаты применения плазменных потоков в комплексном лечении хронического остеомиелита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. 3. (3). 207–209.

11. Щитинин В.Е., Арапова А.В., Коровин С.А. Острый гематогенный остеомиелит у детей. М., 2000. 40 с.

12. Bonboeffer J., Haeberle B., Schaad U. Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis: 20 years experience // Swiss Med. Wkly. 2001. 131. 575–581.

THE RESULTS OF MICROBIOLOGICAL STUDY ON THE INFLAMMATION PURULENT FOCUS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS

**Lyudmila Valentinovna ROZOVA, Zinaida Stepanovna NAUMENKO,
Natal'ya Viktorovna GODOVYKH**

*Scientific Center for Reconstructive Traumatology and Orthopedy n.a. Academician G.A. Ilizarov
of Minzdrav of Russia
640014 Kurgan, Mariya Ul'yanova str., 6*

Microbiological investigation of 24 patients with diagnosed long bone chronic hematogenous osteomyelitis in the exacerbation phase was carried out. 24 samples were taken, 30 strains of different bacteria were isolated. Quantitative microbiological investigations revealed high microbial dissemination of wounds in 75 % of patients. Microflora was isolated in monoculture in most cases – 79.2 %. Staphylococci domination (70.0 %) was a distinctive feature, and what is more, Staphylococcus aureus accounted for 63.3 %. Staphylococci were high sensitive to Rifampicin, Gentamicin, Oxacillin, Ciprofloxacin, and 71.4–90.9 % of the strains revealed were sensitive to these preparations. The density of Methicillin-resistant S. aureus and S. epidermidis among staphylococci has been established to be 19.0 and 9.5 %, respectively.

Key words: chronic hematogenous osteomyelitis, microflora, antibiotic sensitivity, antibioticograms.

Rozova L.V. – junior researcher of scientific clinical laboratory of microbiology and immunology

Naumenko Z.S. – candidate of biological sciences, head of scientific clinical laboratory of microbiology and immunology

*Godovykh N.V. – junior researcher of scientific clinical laboratory of microbiology and immunology,
e-mail: natalia_nvn@mail.ru*