УДК 616.12-009.81

# ВЛИЯНИЕ СКОПОЛАМИНА, ГАЛАНТАМИНА И ИХ СОЧЕТАНИЙ С ГЕКСАМЕТОНИЕМ И АТРОПИНОМ НА СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС

Евгения Владимировна КУРЬЯНОВА, Юлия Дмитриевна ЖУКОВА, Андрей Валерьевич ТРЯСУЧЕВ, Нина Александровна ГОРСТ

Астраханский государственный университет 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1

Изучали волновые характеристики вариабельности сердечного ритма (ВСР) самцов нелинейных крыс при введении скополамина (2 мг/кг массы тела), его сочетания с гексаметонием в высокой дозе (30 мг/кг массы тела), галантамина (2 мг/кг массы тела), а также при последовательной блокаде Н-холинорецепторов вегетативных узлов (гексаметоний, 7 мг/кг массы тела) и М-холинорецепторов (атропин, 1 мг/кг массы тела). Спектральный анализ ВСР проводили в диапазонах: высокочастотном (НF; 0,9–3,5 Гц), низкочастотном (LF; 0,32–0,9 Гц), сверхнизкочастотном (VLF; 0,15-0,32 Гц). Введение скополамина ослабляет, в отличие от галантамина, который несколько повышает мощность всего спектра волн ВСР, что свидетельствует об отсутствии специфического действия этих препаратов. Блокада Н-холинорецепторов вегетативных узлов резко снижает мощность всех волн BCP, особенно LF и VLF. Комбинация скополамина с гексаметонием (30 мг/кг) вызывает самое значительное угнетение волн ВСР. Введение атропина дополняет эффекты Н-холиноблокады и уменьшает мощность волн ВСР всех частотных диапазонов, особенно НF. Эффекты атропина проявляются слабее после предварительного введения скополамина и гексаметония и изменяются на фоне галантамина. Полагаем, что Н-холинергическая передача на уровне вегетативных узлов примерно на 75 % отвечает за мощность спектра ВСР, преимущественно на частотах LF и VLF. М-холинорецепторы, локализованные в сердце, обусловливают еще 15-20 % вариабельности кардиоинтервалов, особенно в НГ-диапазоне. Таким образом, холинергические механизмы разного уровня участвуют в формировании мощности волн ВСР всех частотных диапазонов.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, спектральный анализ, HF-волны, LF-волны, VLF-волны, блокада М-холинорецепторов, блокада Н-холинорецепторов, блокада ацетилхолинэстеразы, скополамин, галантамин, гексаметоний, атропин.

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) широко используется как метод функциональной диагностики [2, 19]. При формировании заключений по результатам анализа ВСР большинство авторов исходит из представлений, что мощность высокочастотных волн НГ отражает парасимпатические влияния, а мощность медленных волн LF — преимущественно симпатические влияния на сердце [2, 17, 19]. В ряде работ холинергическая природа НГ-волн была показана с применением атропиновой пробы [1, 12]. Однако есть данные о влиянии атропина на весь спектр волн ВСР [5]. В этой связи вопрос о роли холинергических регуляторных влияний в формировании волн ВСР пока нельзя считать окончательно

решенным, несмотря на многочисленные исследования [6, 8]. Вместе с тем холинергические механизмы являются весьма значительной частью системы нервной регуляции функций и широко представлены на разных уровнях ее организации. М- и Н-подтипы холинорецепторов локализуются в мембране нейронов ЦНС, вегетативных нервных узлов, клеток эффекторных органов. Поэтому для получения более определенного ответа на вопрос о роли холинергических нервных влияний в формировании мощности волн спектра ВСР имеет смысл применять не только мускариновый антагонист атропин, но и другие средства для блокады и стимуляции холинергической передачи [3, 4, 11]. В настоящей работе проанализи-

**Курьянова Е.В.** –  $\partial$ .б.н., доцент, проф. кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, e-mail: fyzevk@rambler.ru

**Жукова Ю.Д.** — младший научный сотрудник научно-образовательного центра при кафедре физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, e-mail: iuliya.zhukova@mail.ru

**Трясучев А.В.** – аспирант кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, e-mail: tryndval@mail.ru

**Горст Н.А.** –  $\partial$ .б.н., доцент, проф. кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, e-mail: nagorst@mail.ru

рованы изменения спектральных характеристик сердечного ритма при введении блокаторов М-, Н-холинорецепторов и блокатора холинэстеразы с целью определения возможной роли холинергических механизмов разного уровня в формировании мощности волн спектра ВСР.

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на половозрелых крысах-самцах 3,5—4-месячного возраста в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755) и Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму.

ЭКГ регистрировали у бодрствующих крыс на аппаратно-программном комплексе «Варикард» («Рамена», Россия) при помощи миниатюрных электродов-зажимов при местном обезболивании лидокаином [7–10]. До введения препаратов у всех животных осуществляли фоновые записи ЭКГ и рассчитывали исходные показатели ВСР в состоянии спокойного бодрствования.

Животным вводили 1) вещества, блокирующие холинорецепторы: М-холиноблокатор скополамин (2 мг/кг массы тела) [3, 14], а также скополамин в сочетании с Н-холиноблокатором гексаметонием в высокой дозе (ГМ30, 30 мг/кг массы тела), так как, по некоторым данным [11, 13], в высоких дозах гексаметоний может преодолевать гематоэнцефалический барьер; 2) вещество с холиномиметическим эффектом – блокатор холинэстеразы галантамин (2 мг/кг массы тела) [13]. Все препараты фирмы «Sigma» (Германия) вводили внутрибрюшинно ежедневно в утренние часы в течение 3 дней. В качестве контроля были взяты крысы, которым вместо названных препаратов вводили физиологический раствор из расчета 0,1 мл/100 г массы тела. Учитывая, что для проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер и развития центральных эффектов требуется некоторое время [3, 11], регистрацию ЭКГ и анализ ВСР на этом этапе работы производили через 30 мин – 1 ч после последнего введения препаратов.

На втором этапе исследований у животных, в том числе контрольных, наблюдали динамику показателей ВСР при последовательном введении гексаметония в малой дозе (ГМ7, 7 мг/кг массы тела) и атропина (1 мг/кг массы тела) [5, 12]. Регистрацию ЭКГ и анализ ВСР на этом этапе выполняли в течение первых 5–10 мин после введения препаратов, когда реализуются преимущественно их периферические эффекты [3, 11].

Измерение R-R интервалов и первичную обработку данных осуществляли в компьютерной программе «ИСКИМ6» («Рамена», Россия). Для анализа из каждой записи обрабатывали непрерывные ряды из 350 R-R-интервалов. Определяли ЧСР (уд./мин), спектральный анализ ВСР проводили в диапазонах: высокочастотном (НГ; 0,9–3,5  $\Gamma$ ц), низкочастотном (LF; 0,32–0,9  $\Gamma$ ц), сверхнизкочастотном (VLF; 0,15–0,32  $\Gamma$ ц) [9, 10]. Рассчитывали суммарную мощность спектра (ТР, мс²), абсолютную и относительную мощность волн в каждом диапазоне, индекс централизации IC (IC = (LF+VLF) / HF).

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 для зависимых и независимых выборок, достоверными считали результаты при p < 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После введения скополамина ЧСР существенно не изменилась по сравнению с исходным состоянием (табл. 1), но мощность волн спектра ВСР снизилась: HF – на 52,5 % (p < 0,01), LF – на 36 % (p < 0,2), VLF – на 55 % (p < 0,001). Соотношения спектральных компонентов и величина IC изменились незначительно.

Через 30 мин после введения скополамина животным делали инъекцию гексаметония в высокой дозе (30 мг/кг массы тела). На фоне такой комбинации холиноблокаторов у самцов крыс наблюдали рост ЧСР в среднем на 14 % (p < 0.05) (см. табл. 1). При этом весьма резко снизилась вариабельность кардиоинтервалов во всех спектральных диапазонах, особенно LF и VLF (в 17-20 раз, p < 0.001). Мощность HF также сильно упала (в 7 раз, p < 0.001), но все же осталась выше мощности медленных волн. Соответственно, в структуре спектра ВСР сохранилось и усилилось доминирующее положение НF-волн (около 70 % от суммарной мощности). ІС стал ниже почти вдвое, что обычно расценивается как признак ослабления централизации управления ритмом сердца [2]. Очевидно, эффекты скополамина в отношении ВСР были выражены значительно слабее, чем эффекты комбинации скополамина с гексаметонием в высокой дозе. Это может указывать на больший вклад Н-холинергической передачи сигналов в формирование общей вариабельности кардиоинтервалов.

**Таблица 1**Динамика ЧСР и спектральных параметров ВСР крыс при последовательном введении веществ, блокирующих М- и Н-холинорецепторы

Параметр ВСР	Группа крыс	До введения (исходное) ( <i>n</i> = 12)	После введения (n = 12)	Гексаметоний $(n = 12)$	Атропин (n = 6)
ЧСР, уд/мин	Контроль	$302,1 \pm 4,4$	$301,5 \pm 7,5$	351,7 ± 8,3****	433,2 ± 10,9###
	Скополамин	$315,3 \pm 14,1$	$318,8 \pm 11,3$	$335,3 \pm 12,2$	$318,0 \pm 15,9^{+++}$
HF, MC <sup>2</sup>	Контроль	$7,3 \pm 0,9$	$7,9 \pm 1,5$	2,9 ± 0,7##,***	1,0 ± 0,1 ***
	Скополамин	$6,1 \pm 1,0$	2,9 ± 0,3**,++	$0.8 \pm 0.2^{\text{###,+++}}$	$0,4 \pm 0,1***,++$
LF <sub>afc</sub> , mc <sup>2</sup>	Контроль	$5,4 \pm 0,9$	2,6 ± 0,5 *	$0.6 \pm 0.02^{\text{###,***}}$	$0.2 \pm 0.04$ ###,***
uoc	Скополамин	$6,9 \pm 1,0$	$4,4 \pm 1,2$	$0.2 \pm 0.06^{\text{###,***,+++}}$	0,2 ± 0,07***
VLF <sub>acc</sub> , mc <sup>2</sup>	Контроль	$4,9 \pm 0,5$	1,8 ± 0,5***	0,5 ± 0,1#,***	$0.09 \pm 0.02^{\text{#,***}}$
	Скополамин	$4,7 \pm 0,5$	2,1 ± 0,4***	$0.14 \pm 0.04$ ###,***,++	$0,17 \pm 0,05***$
HF, %	Контроль	$40.9 \pm 2.6$	63,1 ± 6,9**	66,5 ± 4,3 **	73,2 ± 4,8 ***
	Скополамин	$37,5 \pm 4,8$	$37,9 \pm 4,5$	67,5 ± 5,2****	$55,1 \pm 8,6$
LF, %	Контроль	$24,2 \pm 2,4$	$24.8 \pm 3.8$	15,6 ± 1,7#,*	$18,6 \pm 3,2$
	Скополамин	$36,2 \pm 4,0$	$50,8 \pm 9,8$	16,5 ± 2,8##,***	$20,2 \pm 7,3$
VLF, %	Контроль	$32,9 \pm 2,5$	15,2 ± 4,9**	17,9 ± 3,5**	8,2 ± 2,0***
	Скополамин	$26,2 \pm 2,0$	$32,0 \pm 6,5$	16,1 ± 3,4#,*	24,6 ± 4,8++
ІС, отн. ед.	Контроль	$1,7 \pm 0,2$	$0,73 \pm 0,02***$	0,59 ± 0,01###,***	0,40 ± 0,01##*,***
	Скополамин	$2,5 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,4$	$0,58 \pm 0,12^{\text{##,***}}$	$1,08 \pm 0,15^{\#,*,+++}$

Примечание. Контрольным животным гексаметоний вводили в дозе 7 мг/кг, животным, получавшим скополамин, — в дозе 30 мг/кг. Здесь и в табл. 2, 3 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в исходном состоянии (\* — при p < 0.05, \*\* — при p < 0.01, \*\*\* — при p < 0.001), животных в предыдущем состоянием в серии с последовательным введением препаратов (# — при p < 0.05, ## — при p < 0.01, ### — при p < 0.001) и контрольных животных (+ — при p < 0.05, ++ — при p < 0.01, +++ — при p < 0.01).

Таблица 2 Динамика ЧСР и спектральных параметров ВСР крыс при введении галантамина и блокаторов H- и M-холинорецепторов

Параметр ВСР	Группа крыс	До введения (исходное) ( <i>n</i> = 12)	После введения (n = 12)	Гексаметоний $(n = 12)$	Атропин (n = 6)
ЧСР, уд/мин	Контроль	$302,1 \pm 4,4$	$301,5 \pm 7,5$	351,7 ± 8,3****	433,2 ± 10,9###
	Галантамин	$322,0 \pm 6,3$	$308,0 \pm 8,7$	$338.8 \pm 6.8$ #	$347,6 \pm 11,4^{+++}$
HF, MC <sup>2</sup>	Контроль	$7,3 \pm 0,9$	$7,9 \pm 1,5$	2,9 ± 0,7##,***	1,0 ± 0,1***
	Галантамин	$5,2 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,8$	2,2 ± 0,3*,#	$1,7 \pm 0,7*$
LF <sub>aoc</sub> , Mc <sup>2</sup>	Контроль	$5,4 \pm 0,9$	2,6 ± 0,5*	0,6 ± 0,02***,###	0,2 ± 0,04***,###
	Галантамин	$2,6 \pm 0,5$	5,0 ± 1,3	0,7 ± 0,13***,##	0,3 ± 0,06***
VLF <sub>aoc</sub> , mc <sup>2</sup>	Контроль	$4,9 \pm 0,5$	1,8 ± 0,5***	$0.5 \pm 0.1^{\text{#,***}}$	$0.09 \pm 0.02$ ***,#
	Галантамин	$2,6 \pm 0,6$	$5,3 \pm 1,9$	$0.5 \pm 0.1$ **,#,+	$0,27 \pm 0,01^{*,\#,+++}$
HF, %	Контроль	$40.9 \pm 2.6$	63,1 ± 6,9**	$66,5 \pm 4,3$	$73,2 \pm 4,8$
	Галантамин	$48,9 \pm 4,6$	$43,3 \pm 6,1$	$65,2 \pm 3,6$ ##	$65,5 \pm 7,0$
LF, %	Контроль	$24,2 \pm 2,4$	$24.8 \pm 3.8$	$15,6 \pm 1,7$	$18,6 \pm 3,2$
	Галантамин	$25,0 \pm 1,9$	$25,5 \pm 2,9$	$20,0 \pm 2,8$	$21,1 \pm 4,6$
VLF, %	Контроль	$32,9 \pm 2,5$	15,2 ± 4,9**	$17,9 \pm 3,5$	$8,2 \pm 2,0$
	Галантамин	$26,0 \pm 3,7$	$31,2 \pm 5,3$	$14,6 \pm 2,8^{\#}$	$13,3 \pm 2,9$
ІС, отн. ед.	Контроль	$1,7 \pm 0,2$	0,73 ± 0,02***	$0,59 \pm 0,01^{\text{###}}$	0,40 ± 0,01###
	Галантамин	$1,3 \pm 0,26$	$1,9 \pm 0,50$	$0,60 \pm 0,04^{\#,+++}$	$0,65 \pm 0,09^{\text{\#,+}}$

Облегчение холинергической передачи на фоне блокады холинэестеразы галантамином сопровождалось тенденциями к урежению ЧСР и росту мощности всех волн спектра ВСР (табл. 2).

В наибольшей мере (почти вдвое) усилились колебания в LF- и VLF-диапазонах (p < 0,1), что привело к росту IC на треть от исходного значения.

Таким образом, прослеживался определенный антагонизм эффектов примененных препаратов в отношении волн ВСР: введение холинергических антагонистов (особенно комбинации М- и Н-холиноблокаторов) сопровождалось ослаблением всех волн, преимущественно LF и VLF, а введение холинергического агониста — тенденцией к повышению мощности всех волн, но также в большей мере LF и VLF.

На втором этапе работы анализировались изменения ВСР в период развития преимущественно периферических эффектов гексаметония, вводимого в малой дозе (7 мг/кг массы тела), и атропина. Динамику показателей ВСР у контрольных крыс, получавших на первом этапе работы физиологический раствор, рассматривали как наиболее ожидаемую и сопоставляли с нею изменения ВСР у животных экспериментальных групп («скополамин + ГМ30», «галантамин»).

У крыс группы контроля уже через 5 мин после введения ГМ7 ЧСР выросла в среднем на 50 уд./мин (p < 0.001), мощности волн снизились в сравнении с исходными величинами: HF на 63 % (p < 0.01), LF — на 89 % (p < 0.001) и VLF – на 90 % (p < 0.05) (см. табл. 1). IC сократился (p < 0.001), поскольку в наибольшей мере произошло уменьшение мощности медленных волн. Последующее введение атропина в течение первых 2-5 мин вызвало дальнейший рост ЧСР (в среднем еще на 82 уд./мин, p < 0.001) до величин, существенно превышающих 400 уд./мин. Мощность волн ВСР продолжила падение, несмотря на то, что после введения ГМ7 она уже стала ниже 1 мс<sup>2</sup> (в LF- и VLF-диапазонах). После введения атропина произошло ослабление мощности HF-волн в 2,9 раза (p < 0,1), LF-волн – в 3 раза (p < 0.001) и VLF-волн – в 5,5 раза (p < 0.05)от тех значений, которые были зарегистрированы на фоне ГМ7. То есть последовательная блокада Н-холинорецепторов вегетативных узлов и М-холинорецепторов, локализованных в сердце, привела к резкому ослаблению всех волн ВСР, формированию очень ригидного ритма сердца у крыс, не получавших до того каких-либо других препаратов, кроме физиологического раствора.

Животным, которые на первом этапе работы получали комбинацию скополамина и ГМ30, гексаметоний в дозе 7 мг/кг дополнительно не вводили, поскольку названная комбинация препаратов вызвала подъем ЧСР и весьма резкое снижение (почти на 94 %) общей вариабельности кардиоинтервалов (см. табл. 1). На этом фоне введение атропина не вызвало дальнейшего роста ЧСР и падения мощности LF и VLF, но мощность HF-волн уменьшилась еще почти вдвое (р < 0,01) и оказалась самой низкой по сравнению

с величиной данного показателя животных других групп (p < 0.01). То есть в наибольшей мере вариабельность кардиоинтервалов снизилась при введении скополамина в сочетании гексаметонием в высокой дозе и последующем введении на их фоне атропина, т.е. при комбинации М- и H-холинергических антагонистов, способных оказывать и центральное, и выраженное периферическое действие [11].

У животных, получавших на первом этапе исследования галантамин, введение ГМ7 сопровождалось, как и в контроле, ростом ЧСР и снижением мощности всех волн (см. табл. 2). Наибольшее снижение мощности произошло в LF- и VLF-диапазонах (соответственно на 73 и 81 % от исходной, p < 0.001). Последующее введение атропина не дало видимого роста ЧСР. Она оставалась в пределах 350 уд./мин и была ниже, чем у крыс контрольной группы в тех же условиях (p < 0.001). При этом также прослеживался тренд к ослаблению волн спектра. Тем не менее у крыс группы «галантамин», после введения как ГМ7, так и атропина суммарная мощность спектра и мощность в каждом из диапазонов была немного выше, чем у крыс групп контроля и «скополамин + ГМ30». Очевидно, введение холинергического агониста галантамина, способного оказывать мускано- и никотиноподобные эффекты [11], ослабило периферические эффекты Н- и М-холиноблокаторов (ГМ7 и атропина) в отношении ЧСР и вариабельности RR-интервалов.

В целом у животных контрольной группы блокада H-холинорецепторов вегетативных узлов вызвала падение общей вариабельности кардио-интервалов на 77 % от исходной (p < 0,001). После введения атропина суммированный эффект блокады H- и M-холинорецепторов проявился в снижении общей мощности спектра BCP на 92,7 % (p < 0,001). Остаточная мощность всех волн составила 1,29 мс², или 7,3 % от исходного уровня. В наибольшей мере снизилась мощность в LF- и VLF-диапазонах) (табл. 3).

У животных, получавших комбинацию М- и H-холинергических антагонистов (скополамин +  $\Gamma$ M30), значительное снижение вариабельности наблюдалось уже на первом этапе — до 93,6 % от исходной. Суммированный эффект введения всех холинергических антагонистов (с учетом атропина) проявился в снижении мощности спектра ВСР почти на 96 % (p < 0,001). Остаточная мощность волн оказалась равной 0,77 мс², или 4,4 % от исходной (см. табл. 3). Следует отметить, что степень уменьшения и остаточная мощность спектра ВСР при такой комбинации М- и H-холиноблокаторов мало отличалась от выяв-

Таблица 3 Степень отклонения мощностей волн от исходных значений при последовательном введении блокаторов H- и M-холинорецепторов

		После введения г	ексаметония	После введения атропина	
Группа животных	Волны ВСР	изменение относи- тельно исходной мощности спектра, %	остаточная мощность спектра, %	изменение относи- тельно исходной мощности спектра, %	остаточная мощность спектра, %
	TP	-77,2***	22,8	-92,6***	7,4
17.	HF	-60***	40	-86*	14
Контроль	LF	-89***	11	-96,3***	3,7
	VLF	-90***	10	-96,3*** -98,2***	1,8
	TP	-93,6***	6,4	-95,6***	4,4
Crossossius	HF	-86,9***	13,1	-93,4*	6,6
Скополамин	LF	-97,3	2,8	-97,3	2,8
	VLF	-97	3	-96,4	3,6
	TP	-67,3***	32,7	-78***	22
Г	HF	-57*	43	-67*	33
Галантамин	LF	-73***	23	-88***	12
	VLF	-81**	19	-90*	10

*Примечание*. В группе «скополамин» гексаметоний вводился в дозе 30 мг/кг, в группах «контроль» и «галантамин» — в дозе 7 мг/кг.

ленных у контрольных крыс при введении ГМ7 и атропина.

И, наконец, у крыс, получавших холинергический агонист галантамин, блокада Н-холинорецепторов вегетативных узлов снизила мощность спектра на 67,3% от исходной, особенно в LF и VLF-диапазонах. После введения атропина общий эффект холинергических антагонистов проявился в ослаблении волн ВСР на 78% (p < 0,001). Остаточная мощность спектра на фоне галантамина оказалась равной 2,27 мс², или 22% от исходной, и была выше, чем у крыс, получавших только холиноблокаторы, и контрольных животных (см. табл. 3).

Итак, в работе были использованы препараты, блокирующие М- и Н-холинорецепторы, а также непрямой холиномиметик галантамин. Все препараты способны оказывать периферическое действие, большая их часть в той или иной мере и с разной скоростью проникает через гематоэнцефалический барьер, но для скополамина и галантамина центральные эффекты считаются более выраженными и быстее развивающимися [3, 11].

Наблюдение за динамикой ВСР у крыс контрольной группы в первые минуты после введения холиноблокаторов говорит о том, что гексаметоний в дозе, достаточной для блокады Н-холинергической передачи в вегетативных узлах [18, 20], ослабил вариабельность RR-интервалов почти на три четверти от исходной. Тот факт, что в наибольшей мере (почти на 90 %) упала мощность LF- и VLF-волн можно объяс-

нить влиянием гексаметония на проведение сигналов во всех вегетативных ганглиях, в том числе симпатических [11]. На уровне узлов происходит интеграция регуляторных нервных влияний, которые направляются от гемодинамического и других центров мозга, а также с рецепторов тканей и органов к сердцу в виде серий импульсов различной частоты. Поэтому блокада проведения на этом уровне способна создать значительный дефицит сигналов, что может снижать вариабельность кардиоинтервалов.

Волны НF являются дыхательными, и сохранение их более высокой мощности после ганглиоблокады (до 40 % от исходной) могло свидетельствовать о вкладе других механизмов в их формирование. Действительно, введение М-холиноблокатора атропина на фоне гексаметония снизило мощность HF-волн до минимальной, составляющей всего 12–14 % от исходной мощности, а также вызвало сильную тахикардию. Известно, что на уровне клеток-водителей ритма сердца блокада мускариновых рецепторов снимает вагусное торможение, связанное с токами ионов калия через мембрану пейсмекерных клеток [3].

Таким образом, блокада H- и M-холинорецепторов, проводимая почти одновременно, в короткие сроки приводит к падению мощности всего спектра волн ВСР. При этом H-холиноблокада в большей мере отражается на медленных волнах LF и VLF, снижая их мощность на 90 % от исходной. Максимальное ослабление HF-колебаний достигается Н-холиноблокадой (примерно на 60 %) и последующей М-холиноблокадой (еще на 25–30 % от исходной мощности).

Попытка смоделировать блокаду центральных мускариновых рецепторов введением скополамина, который способен угнетать мощность волн ЭЭГ в диапазоне α-ритма [16] и работу основных ионных насосов мембраны нейронов [15], активировать стволовые парасимпатические центры [3], также позволила увидеть снижение мощности волн ВСР, но только на 53 % от исходной. И хотя эффект был существенен, на кардио-интервалограммах все же были видны колебания разной периодичности, абсолютная мощность которых составляла 2–4 мс².

Последующее введение гексаметония в высокой дозе на фоне скополамина привело к практически полному исчезновению волн ВСР (до 6–7 % от исходной), при этом резко снизились также НГ-волны. Очевидно, имело место блокирование проведения сигналов в вегетативных узлах. Но, поскольку использована более высокая доза гексаметония, нежели в контрольной серии, можно предполагать участие других механизмов ослабления ВСР. По некоторым данным, в высоких дозах (25-30 мг/кг массы тела) гексаметоний может блокировать Н-холинорецепторы нейронов ЦНС, а также нервно-мышечных синапсов [11]. Последнее подтверждается тем, что на фоне высокой дозы гексаметония у крыс наблюдалось существенное снижение тонуса мышц, затрудненность в движениях и поддержании позы, смыкание век. Вероятно, значительное падение мощности HF в этой серии опытов также могло быть вызвано снижением тонуса и силы сокращений дыхательных мыши.

Важно отметить, что даже на фоне комбинации скополамина и гексаметония (30 мг/кг) введение атропина все-таки привело к снижению мощности НF-волн, хотя оно было небольшим в абсолютном выражении (0,4–0,5 мс²). При этом ЧСР не повышалась. Эти результаты свидетельствуют о значимости М-холинорецепторов, локализованных в сердце, для формирования мощности НF-волн, вместе с тем комбинация атропина с другими блокаторами значительно изменяет его эффекты.

В отношении действия блокатора холинэстеразы галантамина известно, что оно может быть H- и M-холиномиметическим, в том числе в виде урежения ЧСР [11]. Однако в нашем опыте урежение ЧСР носило характер тенденции. В более ранних работах на фоне галантамина нами показано повышение мощности как VLF- [8], так и HF-волн, и в некоторой мере LF-волн [9]. То есть стимуляция холинергических регуляторных ме-

ханизмов способствовала усилению вариабельности RR-интервалов, но эффект не носил специфического характера в отношении определенных волн спектра ВСР. В настоящем исследовании это подтвердилось повышением мощности волн во всех диапазонах спектра, но только в виде тенденций. Общее увеличение вариабельности СР могло стать результатом повышения тонуса стволовых холинергических центров, парасимпатических центров [3, 4, 11].

На фоне галантамина применение Н-холиноблокатора в дозе 7 мг/кг вызвало снижение мощности волн ВСР на 67 %, т.е. эффект был выражен все же менее резко, нежели в контроле. Тем не менее фактические значения мощностей волн были низкими и практически не отличались от соответствующих величин контрольных животных. Действие атропина в этой серии оказались несколько иным, поскольку у животных после его введения не наблюдалось тахикардии, мощность НF-волн изменилась мало, но произошло ослабление медленных волн.

Следовательно, потенцирование холинергической передачи с помощью галантамина способствует общему повышению вариабельности RR-интервалов и в существенной степени компенсирует эффекты блокады М-холинорецепторов, однако мало отражается на эффектах блокады Н-холинорецепторов вегетативных узлов. Поэтому остаточная мощность волн ВСР после введения Н- и М-холиноблокаторов несколько выше, чем в контроле, или на фоне скополамина. Эти результаты также подтверждают не только весьма значительную роль холинергических механизмов в формировании мощности волн ВСР всех частотных диапазонов, но и возможность достаточно тонкой модуляции их влияний на вариабельность кардиоинтервалов.

Итак, проведенные исследования показали следующее.

- 1. Введение скополамина ослабляет, а введение галантамина несколько повышает мощность всего спектра волн ВСР, что говорит об отсутствии выраженной специфичности влияния М-холиноблокатора и холиномиметика на формирование мощности волн какого-либо определенного диапазона частот.
- 2. Блокада Н-холинорецепторов вегетативных узлов гексаметонием в дозе 7 мг/кг резко снижает мощность всех волн ВСР, но в наибольшей мере LF- и VLF. Особенно сильное снижение мощности спектра ВСР вызывает гексаметоний в высокой дозе (30 мг/кг) в сочетании со скополамином благодаря возможной комбинации ганглионарных, нервно-мышечных и центральных Н-холиноблокирующих эффектов.

3. Блокада М-холинорецепторов атропином дополняет эффекты Н-холиноблокады, снижая мощность волн ВСР всех частотных диапазонов, особенно НГ. Эффект атропина в отношении НГ-волн слабо, но проявляется даже после предварительного введения скополамина и гексаметония (30 мг/кг), но изменен на фоне галантамина.

Учитывая степень снижения мощности спектра, полагаем, что H-холинергическая передача на уровне вегетативных узлов примерно на 75 % отвечает за изменчивость кардиоинтервалов, обеспечивая проведение сигналов различной частоты от отделов головного мозга и различных рефлексогенных зон к сердцу, кроме того, она в наибольшей мере определяет мощность LF- и VLF-волн. В случае блокады вегетативных узлов М-холинорецепторы, локализованные в сердце, обусловливают еще 15–20 % вариабельности кардиоинтервалов, преимущественно в HF-диапазоне.

Таким образом, холинергические механизмы разного уровня участвуют в формировании волн ВСР всех частотных диапазонов. Центральный уровень оказывает скорее модулирующее влияние на мощность различных волн ВСР. Масштаб изменений ВСР при блокаде М- и Н-холинорецепторов указывает на ведущую роль холинергических медиаторных процессов на уровне вегетативных узлов и периферических органов (сердце) в формировании различных волн спектра ВСР.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 14-04-00912).

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Алипов Н.Н., Сергеева О.В., Кузнецова и др. Роль симпатической и парасимпатической нервных систем в управлении ритмом сердца у кошек // Бюл. эксперим. биол. мед. 2005. 140. (11). 484–489.
- 2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестн. аритмологии. 2001. (24). 65–87.
- 3. Базисная и клиническая фармакология / Ред. Б.Г. Катцунг; пер. с англ. Том 1. СПб.: Бином, 1998.
- 4. *Белова Е.И.* Основы нейрофармакологии. М., 2006. 176 с.
- 5. Кириллина Т.Н., Усачева М.А., Белкина Л.М. Особенности нейровегетативной регуляции у крыс с разной устойчивостью к стрессу, оцениваемые по вариабельности параметров гемодинамики // Бюл. эксперим. биол. мед. 2006. 142. (10). 376–381.

- 6. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. и др. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека. 2002. 28. (1). 130-143.
- 7. *Курьянова Е.В.* Влияние наркоза и рефлекторной стимуляции симпатоадреналовой и парасимпатической систем на вариабельность сердечного ритма крыс // Естественные науки. 2011. (2). 140–148.
- 8. Курьянова Е.В., Жукова Ю.Д., Горст Н.А. Особенности изменений вариабельности сердечного ритма при блокаде и стимуляции холинергических структур у крыс // Изв. Самарского научного центра РАН. 2014. 16. (5). 1224—1228.
- 9. Курьянова Е.В., Жукова Ю.Д., Теплый Д.Л. Влияние стимуляции центральных холинергических и норадренергических медиаторных систем и периферических вегетативных блокад на волновые характеристики вариабельности сердечного ритма // VI Междунар. междисциплинарная конф. «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций». М., 2015. 402—406.
- 10. Курьянова Е.В., Теплый Д.Л. Возрастные и половые особенности изменений вариабельности сердечного ритма при блокаде и стимуляции периферических адренорецепторов у нелинейных // Бюл. экспер. биол. мед. 2014. 157. (3). 284–288.
- 11. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. 1206 с.
- 12. Сергеева О.В., Алипов Н.Н., Смирнов В.М. Влияние атропина, пропранолола и атенолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс // Бюл. эксперим. биол. мед. 2008. 145. (4). 364–367.
- 13. Чалковская Л.Н., Лосев Н.А. Роль М- и Н-холинергических систем в восстановлении двигательных функций после удаления моторной зоны коры мозга у кошек // Журн. высшей нервной деятельности. 1984. 34. (6). 1066–1071.
- 14. *Юдин М.А.*, *Быков В.Н.*, *Никифоров А.С. и др.* Исследование переносимости блокаторов центральных мускариновых рецепторов // Эксперим. и клинич. фармакология. 2013. 76. (11). 19–22.
- 15. Chen W., Cheng X., Chen J. et al. Lycium barbarum polysaccharides prevent memory and neurogenesis impairments in scopolamine-treated rats // PLoS One. 2014. 9. (2). e88076.
- 16. Kikuchi M., Wada Y., Koshino Y. et al. Effects of scopolamine on interhemispheric EEG coherence in healthy subjects: analysis during rest and photic stimulation // Clin. Electroencephalogr. 2000. 31. (2). 109–115.
- 17. Ramaekers D., Beckers F., Demeulemeester H., Aubert A.E. Cardiovascular autonomic function in conscious rats: a novel approach to facilitate stationary conditions // Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2002. 7. (4). 307–318.

- 18. Song J.G., Hwang G.S., Lee E.H. et al. Effects of bilateral stellate ganglion block on autonomic cardiovascular regulation // Circ. J. 2009. 73. (10). 1909–1913.
- 19. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards
- of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. 1996. 93. 1043–1065.
- 20. Zhang R., Iwasaki K., Zuckerman J.H. et al. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans // J. Physiol. 2002. 543. (Pt. 1). 337–348.

# INFLUENCE OF SCOPOLAMINE, GALANTAMINE AND THEIR COMBINATION WITH HEXAMETONIUM AND ATROPINE ON THE SPECTRAL CHARACTERISTICS OF HEART RHYTHM OF NONLINEAR RATS

Evgenija Vladimirovna KURYANOVA, Yulija Dmitrievna ZHUKOVA, Andrey Valerievich TRYASUCHEV, Nina Aleksandrovna HORST

Astrakhan State University 414000, Astrakhan, Schaumyan sq., 1

We have studied wave characteristics of heart rate variability (HRV) of nonlinear male rats under the scopolamine (2 mg / kg b.w.), its combination with hexamethonium at the high dose (30 mg / kg b.w.), with galantamine (2 mg / kg b.w.), as well as at consistent blockade of N-cholinergic receptors of vegetative nodes (hexamethonium, 7 mg / kg b.w.) and M-cholinergic receptors (atropine, 1 mg / kg b.w.). Spectral analysis of HRV has been carried out in the following ranges: HF (0.9–3.5 Hz), LF (0.32–0.9 Hz), VLF (0.15–0.32 Hz). The injection of scopolamine decreases power, unlike galantamine which in some rate increases the power of the entire spectrum of HRV waves. Consequently, these drugs have not any specific influence of HRV waves. The blockade of N-cholinergic receptors of vegetative nodes sharply reduces the power of all HRV waves, especially LF and VLF. The most significant inhibition of HRV waves is triggered by the combination of scopolamine with hexamethonium (30 mg / kg). The injection of atropine supplies the effect of the cholinergic blockade and decreases the power of HRV waves of all frequency ranges, especially of HF. The atropine effects appear weaker after the preliminary injection of scopolamine and hexamethonium and are change on the background of galantamine. We suppose that the N-cholinergic transmission at the level of vegetative nodes responds for the spectral power of HRV, approximately at 75 % mainly at LF and VLF frequencies. M-cholinergic receptors localized in the heart, provide 15–20 % of the variability of RR-intervals, especially at HF-range. Therefore, cholinergic mechanisms of different levels are involved in the formation of the HRV wave's power of all frequency ranges.

**Key words:** heart rate variability, spectral analysis, high-frequency waves, low-frequency waves, very low-frequency waves, blockade of M-cholinoreceptors, blockade of N-cholinoreceptors, blockade of acetylcholinesterase, scopolamine, galantamine, hexametonium, atropine.

**Kuryanova E.V.** – doctor of bioogical sciences, professor of the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: fyzevk@rambler.ru

**Zhukova Yu.D.** – junior researcher of the research and education center at the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: iuliya.zhukova@mail.ru

**Tryasuchev** A.V. – postgraduate student of the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: tryndval@mail.ru

*Horst N.A.* – doctor of biological sciences, professor of the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: nagorst@mail.ru

# ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУБТИЛИЗИНОВ

Павел Геннадиевич МАДОНОВ<sup>1,2</sup>, Светлана Владимировна МИШЕНИНА<sup>1</sup>, Дмитрий Николаевич КИНШТ<sup>1,2</sup>, Наталья Владимировна КИХТЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup> OOO «Саентифик Фьючер Менеджмент» 630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово. ул. Технопарковая, 10

Субтилизины являются протеолитическими ферментами класса гидролаз, продуцируемыми бактериями *Bacillus subtilis*. Изучение химических и фармакологических свойств субтилизинов активно ведется последние 20 лет. Интерес вызван наличием у ферментов фибринолитического, тромболитического и антикоагулянтного действия. При этом выделенные субтилизины проявляют разную фибринолитическую активность, а некоторые из них даже более активны, чем урокиназа. Действие субтилизинов не имеет сайт-специфичности и направлено на те белки, которые утратили нативную глобулярную структуру (например, фибриноген, превратившийся в фибрин). Известно, что популяции Японии, Китая и Северо-Восточной Индии характеризуются наименьшим риском сердечно-сосудистых заболеваний и деменции, возможно, это обусловлено высоким содержанием фибринолитических ферментов в продуктах традиционной пищи (наттокиназа из соевых бобов). Несмотря на наличие большого количества экспериментальных исследований, практическое использование субтилизинов в медицине до настоящего времени остается ограниченным. Единственным зарегистрированным препаратом для лечения тромбозов остается созданный в 2009 г. российский препарат на основе иммобилизированных субтилизинов Тромбовазим®.

**Ключевые слова:** протеолитические ферменты, субтилизины, сериновые протеазы, фибринолитическая активность, антикоагуляционный потенциал.

Протеолитические ферменты (ПФ) используются человеком многие столетия, но научно обоснованное их применение началось с начала XX в. после публикаций фундаментальных работ Э. Фишера. ПФ могут быть получены из растительного сырья (например, папаин), из животного сырья (например, трипсин) или из микроорганизмов. Основными микроорганизмамипродуцентами являются бактерии родов Bacillus, Streptomyces, Pseudomonas и микроскопические грибы родов Aspergillus, Mucor, Penicillium и др.

По строению активного центра ПФ делятся на сериновые протеазы (трипсин, химотрипсин, субтилизин, протеиназа К), аспартатные протеазы (пепсин, ренин, микробные аспартатные протеазы), цистеиновые протеазы (папаин, фицин, бромелаин), металлопротеазы (коллагеназа, эластаза, термолизин). Субтилизины относятся к классу гидролаз, группе сериновых протеаз и классифицируются по родам в соответствии с го-

мологией аминокислотной последовательности. Свое название субтилизины получили в связи с тем, что большинство из них продуцируется бактериями *Bacillus subtilis*. В научной литературе часто используется термин не «субтилизин», а «субтилизиноподобная протеиназа», что по сути одно и то же. Такого рода терминологическая вольность является традиционной уже многие годы и не вызывает неприятия как со стороны химиков, так и со стороны медиков и биологов.

Из всего многообразия ПФ субтилизины выделяются двумя свойствами. Первое, субтилизинам не присуща так называемая сайт-специфичность, они не обладают выраженной тропностью по отношению к сочетанию аминокислот в белковой молекуле, которая, в свою очередь, существенно ограничивает возможности применения ПФ. Например, сериновая протеиназа плазмин — достаточно активный ПФ, но только в отношении группировок «лизин—лизин». Второе, субтилизины

**Мадонов П.Г.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: madonov@scpb.ru

**Мишенина С.В.** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

**Киншт Д.Н.** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины **Кихтенко Н.В.** – научный работник

преимущественно гидролизуют те белковые молекулы, которые утратили свою нативную глобулу, либо вследствие разрушения четвертичной и третичной структуры и превращения в белковый детрит, либо вследствие полимеризации, как, например, фибриноген, превратившийся в фибрин.

Установленные протеолитические свойства субтилизинов в настоящее время активно используются человеком. Однако спектр их применения в большей степени смещен в промышленность, нежели чем в медицинскую практику. Субтилизины используют в пищевой промышленности для устранения нежелательных белковых осадков, в легкой промышленности как премиксы к синтетическим моющим средствам [20, 25], для тонкой выделки кожи, в химической аналитике для определения структуры белков и т. д.

В медицинском сообществе интерес к субтилизинам активно проявился в последние 20 лет. Детальное исследование гомогенных субтилизиноподобных протеиназ В. intermedius и B. amyloliquefaciens выявило тот факт, что они проявляют фибринолитическую, тромболитическую и антикоагулянтную активность. Субтилизиноподобная протеиназа B. pumilus обладает большей тромболитической активностью, чем протеиназы B. intermedius и B. amyloliquefaciens, так как она в более низких концентрациях способна лизировать образованный тромб. Этот факт имеет большое значение с точки зрения уменьшения побочных эффектов. Новые протеиназы QK-1 и QK-2 из B. subtilis QK02 и субтилизиноподобная протеиназа из B. subtilis TP-6 имеют высокий уровень фибринолитической активности и перспективны в тромболитической терапии. У субтилизиноподобной протеиназы B. subtilis DC33 уровень протеолитической активности в 6 раз выше, чем у субтилизина Карлсберг [1].

В исследовании, проведенном Majumdar et al. [22], сообщается о биохимических и фармакологических характеристиках бревитромболазы (brevithrombolase), фибринолитической сериновой протеазы, выделенной из штамма FF02B Brevibacillus brevis, для которой проведена оценка тромболитической активности. Молекулярная масса мономерной протеазы, измеренная с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (SDS-PAGE) и масс-спектрометрии MALDI-TOF, составляет 55 и 56 кДа соответственно. Обнаружено, что N-концевая последовательность бревитромболазы блокирована, однако анализ массы пептида методом отпечатков и анализ аминокислотного состава показали ее сходство с эндопептидазами в процессинге серина в их каталитической триаде. Этот вывод был подтвержден тем, что ингибиторы сериновой протеазы уменьшают

каталитическую (фибринолитическую) активность фермента. Вторичная структура бревитромболазы на 30 % представлена альфа-спиралями и на 69,4 % – спиралями, образованными случайным образом. Протеаза проявляла оптимальную фибринолитическую активность при рН 7,4 и 37 °С и минимальную гидролитическую активность в отношении глобулина, казеина и фибриногена. Установлено, что бревитромболаза обладает наибольшей фибринолитической активностью in vitro и, соответственно, тромболитическим потенциалом среди трех ферментов - бревитромболаза, плазмин и стрептокиназа. ВЭЖХ и SDS-PAGE подтвердили сходную картину деградации фибрина бревитромболазой и плазмином, указывая на то, что она является плазминоподобной фибринолитической сериновой протеазой.

В работе Singh et al. [32] исследована фибринолитическая активность традиционной ферментированной пищи Северо-Восточной Индии и связанных с ней микроорганизмов. Установлен эндогенный источник фибринолитической активности ферментированных рыбных продуктов. Идентификация 85 фибринолитических изолятов путем анализа рестрикции амплифицированной рибосомальной ДНК и сиквенса рибосомальной ДНК выявили 15 филотипов, при этом 55 изолятов принадлежат к видам Bacillus. Разработан более простой и надежный, в сравнении с традиционным методом фибриновых пластин, спектрофотометрический метод количественной оценки фибринолитической активности. Из 31 вида различных исследованных ферментированных продуктов фибринолитическую активность проявляли богатые протеином в основном соевые и рыбные продукты. Фибринолитическая активность была выше в ферментированных продуктах из рыбы Puntius sophore Ham., чем в ферментированных соевых продуктах. Зимограмма фибрина на основе кластерного анализа показала фибринолитическую активность эндогенного происхождения в ферментированных рыбных продуктах и микробного происхождения в ферментированных соевых продуктах. Ферментированный соевый продукт Hawaijar проявил более высокую специфичность по отношению к фибрину (отношение фибринолитической к казеинолитической активности  $3.8 \pm 0.21$ ). Были также идентифицированы молочно-кислые бактерии с фибринолитической активностью, а именно – Vagococcus carniphilus, Vagococcus lutrae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterococcus gallinarum u Pediococcus acidilactici. B. subtilis, Bacillus amyloliquefaciens, V. carniphilus, V. lutrae и Proteus mirabilis были очень перспективными продуцентами фибринолитических ферментов с показателем более чем 350 единиц плазмина/мл. Высокое содержание фибринолитического P. mirabilis найдено в ферментированных продуктах из сои и свинины, что может представлять серьезную проблему для здравоохранения. Фибринолитическая активность ферментированных продуктов частично может быть обусловлена выделенными микроорганизмами. Выявлены некультивированные протеолитические бактерии как в исходном сырье, так и в ферментированных рыбных продуктах. Такая пища с содержанием ПФ и связанные с ней микроорганизмы в дальнейшем могут использоваться для новых видов фибринолитической терапии. Однако высокое содержание P. mirabilis в ферментированных продуктах вызывает обеспокоенность относительно безопасности их применения.

В работе Bi et al. [13] проведена оценка антитромботического действия новой фибринолитической протеазы UFEIII, выделенной из морских червей Urechis unicinctus методами анионообменной и гель-фильтрационной хроматографии. Определялись молекулярная масса, фибринолитическая активность и модель фибриногенолизиса UFEIII. SDS-PAGE очищенного фермента показал единственную полипептидную цепь с молекулярной массой 20,8 кДа. С помощью анализа на фибриновых пластинах установлено, что UFEIII может напрямую разрушать фибрин, но также активирует плазминоген. Модель фибриногенолизиса для UFEIII выглядит следующим образом: Аα-цепи > Вβ-цепи > γ-цепь. Антитромботическое действие UFEIII исследовалось in vivo на моделях электрически индуцированного тромбоза сонной артерии у крыс, FeCl<sub>3</sub>-индуцированного тромбоза сонной артерии у кроликов и стаз-индуцированного тромба полой вены у крыс. После введения UFEIII как кроликам, так и крысам наблюдался лизис тромба. Однако введение UFEIII не только пролонгировало активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ), но также понижало содержание фибриногена, что потенциально ограничивает его применение в связи с угрозой геморрагического синдрома.

Из бурых водорослей *Costaria costata* выделена антитромботическая сериновая протеаза прямого действия, обозначенная как ССР [16]. Масс-спектрометрия показала, что ССР – мономерная протеаза с молекулярной массой 60,5 кДа. N-концевая последовательность выглядит как SCNSCLDKVDADGLN. Протеолитическая активность ингибируется фенилметилсульфонилфторидом, подтверждая, что очищенный фермент является сериновой протеазой. Результаты анализа на фибриновых пластинах и фибриновой зи-

мографии выявили, что ССР способна разрушать непосредственно фибриновые сгустки. Она специфически гидролизует Аа- и а-, и Вβ- и β-цепи с последующими у- и у-у-цепями человеческого фибриногена и фибрина соответственно. Расщепление фибриновых сгустков и фибриногена подтверждается изменением вторичной структуры, наблюдаемым при FTIR-спектроскопии. Морфологические изменения фибринового сгустка также доказаны наблюдениями при флуоресцентной микроскопии. ССР эффективно уменьшает тромб in vitro. Наблюдения in vivo показали, что ССР препятствует/уменьшает образование тромбов на каррагинан-индуцированной хвостовой модели у мышей. ССР пролонгирует АЧТВ и оказывает небольшое влияние на протромбиновое время. Тесты на анализаторе функции тромбоцитов PFA-100 показали, что ССР пролонгирует «время закрытия». Эти данные свидетельствуют о том, что ССР может обладать терапевтическим потенциалом для лечения тромбозов.

Выделены и очищены до гомогенного состояния глутамилэндопептидаза, субтилизиноподобная протеиназа и металлоэндопептидаза Bacillus pumilis, секретируемые рекомбинантным штаммом B. subtilis JB 2036 [5]. Проведен анализ тромболитических, фибринолитических и антикоагулянтных свойств рекомбинантных ферментов. Показано, что все исследуемые протеиназы способны эффективно лизировать тромб. В условиях in vitro субтилизиноподобная протеиназа и глутамилэндопептидаза рекомбинантного штамма B. subtilis обладают антикоагулянтной активностью. Металлопротеиназа же не способна повлиять на процесс тромбообразования. Субтилизиноподобная протеиназа и глутамилэндопептидаза обладают фибринолитической активностью и активаторной способностью по отношению к плазминогену, металлопротеиназа не проявляет фибринолитических свойств.

Из Douchi, традиционной китайской еды на основе ферментированной сои, выделен новый фибринолитический фермент субтилизин FS33, который проявляет более высокую активность при разрушении фибрина, чем урокиназа [37]. Для увеличения таргетного воздействия на тромб были приготовлены субтилизин FS33, меченный ФИТЦ, и поверхностно модифицированные липосомы, в которые были инкапсулированы субтилизин FS33 и ФИТЦ с синтетическим пептидом Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS), который предположительно является специфическим антагонистом фибриногеновых рецепторов на мембране тромбоцитов. Эти конструкции были использованы для оценки терапевтической эффективности на модели тромбоза сонной артерии у кроликов, который индуцировали применением двух кусочков фильтровальной бумаги, насыщенных 10%-м раствором хлорида железа. Через яремную вену кроликам вводили либо липосомы, несущие бычий сыворотчный альбумин, либо RGDS-липосомы, несущие субтилизин FS33, в дозе 2000 или 4000 ЕД/кг массы тела. Через 15-120 мин после введения плазма крови кроликов, получивших RGDS-липосомы, показала более высокую антитромботическую и фибринолитическую активность, чем плазма контрольной группы, эффект прямо зависел от дозы. АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время значительно увеличилось, так же как и содержание продуктов деградации фибриногена, в то время как время лизиса эуглобулинового сгустка заметно снизилось. Содержание ФИТЦ в сердце и мозге достоверно увеличилось, и результаты всех тестов D-димера были положительными. Кроме того, как показало вскрытие, венозные тромбы в мозге и почках были растворены полностью или частично. Все это показывает, что субтилизин FS33 обладает антитромботической и фибринолитической активностью.

В исследовании Yuan et al. [42] системно изучено тромболитическое действие фермента Douchi – DFE из B. subtilis LD-8547 in vitro и in vivo. Установлено, что DFE играет значительную роль в тромболизисе и антикоагуляции in vitro. эффект зависит от дозы. Анализ острой токсичности на мышах показал ее отсутствие. Обнаружено, что DFE значительно препятствует каррагинан-индуцированному тромбозу хвоста на мышиной модели, а также обладает тромболитическим действием при тромбозе сонной артерии у кроликов. Другие исследования *in vivo* показали, что DFE может заметно увеличивать кровотечение и время свертывания. После курса лечения в течение недели тремя дозами DFE (2206, 4412) и 8824 МЕ) мышам подкожно вводили каррагинан и затем через 24 ч измеряли длину хвостового тромба. Показано, что DFE может значительно ингибировать образование тромба: его средняя длина в группе, получавшей физиологический раствор, составила 3,7 см и резко снизилась до 2 и 0,4 см в группах, получавших 2051 и 4103 МЕ DFE соответственно. У мышей, получавших 8206 ME DFE, тромб практически исчез. Результаты подтверждают, что DFE может предотвращать хвостовой тромбоз, индуцированный каррагинаном, и этот эффект усиливается с увеличением дозы DFE.

Из штамма *Streptomyces* выделен и охарактеризован тромболитический фермент [10]. Первые 15 аминокислот N-конца очищенного фермента представляют собой последовательность

IAGGQAIYAGGGRRS, которая значительно отличается от опубликованных последовательностей фибринолитических ферментов. Энзим обладает тромболитическим действием в 14 раз более сильным, чем плазмин. На модели каррагинан-индуцированного тромбоза хвоста у мышей фермент дозозависимо уменьшал частоту тромбообразования и длину тромба.

В публикации Mahajan et al. [21] сообщается о выделении, скрининге и идентификации морских культур для получения фибринолитических ферментов. Выделена бактерия - мощный производитель фибринолитического фермента - которая в результате генного секвенирования 16S рРНК и исследования биохимических свойств была идентифицирована как B. subtilis ICTF-1. Кроме того, оптимизация среды методом L18-ортогональных матриц дала увеличение продукции фибринолитического фермента до 8814 ЕД/мл, что в 2,6 раза больше, чем в неоптимизированной среде (3420 ЕД/мл). Исследование in vitro позволило установить способность фермента эффективно катализировать лизис кровяного сгустка, что указывает на возможность его использования в качестве тромболитического агента. Фибринолитический фермент был очищен из культурального супернатанта до гомогенности тремя последовательными процедурами с увеличением специфической активности в 34,42 раза и выходом 7,5 %, он обладал молекулярной массой 28 кДа, оптимальными температурой и рН (50 °C и 9 соответственно) и был стабилен при рН 5,0-11,0 и температуре 25-37 °C. Активность фермента активируется Ca<sup>2+</sup> и заметно ингибируется  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Hg^{2+}$  и фенилметилсульфонилфторидом. Очищенный фибринолитический фермент потенциально может использоваться не только как тромболитик. Выделен кодирующий его ген и определена последовательность ДНК. Сравнение полной последовательности ДНК с таковой в базе данных NCBI показало, что фермент принадлежит к субтилизин-подобным сериновым протеазам.

В публикации Siritapetawee et al. [33] сообщается о выделении из индийского хлебного дерева и очистке новой микробной протеазы AMP48 с молекулярной массой 48 кДа, охарактеризованы ее биохимические и медицинские свойства. Ферментативная активность AMP48 значительно ингибируется фенилметансульфонилфторидом и соевым ингибитором трипсина, что указывает на принадлежность фермента к растительным сериновым протеазам. N-концевая последовательность аминокислот AMP48 (AQEGGKDDDGG) не имеет совпадающих последовательностей в базе данных по поиску BLAST и другими рас-

тительными сериновыми протеазами. Вторичная структура АМР48 представлена α-спиралями (51 %) и β-листами (9 %). Фибриногенолитическая активность АМР48 была максимальной при температуре от 55 до 60 °C и рН 8. Фермент эффективно гидролизует α- и частично β- и γ-субъединицы человеческого фибриногена. Кроме того, фибринолитическая активность зарегистрирована наличием продуктов распада при SDS-PAGE и усилением активности фермента – путем мониторинга изменения вторичной структуры фибринового сгустка после расщепления АМР48 с использованием инфракрасной Фурьеспектроскопии. Эта работа показывает потенциальную возможность использования АМР48 в качестве антитромботического средства при лечении тромбоэмболических расстройств, таких как инсульт, легочная эмболия и тромбоз глубоких вен.

Из штамма AS-S20-I Bacillus sp. выделена бафибриназа (bafibrinase) - фибринолитическая протеаза прямого действия, обладающая тромболитическими и антикоагулянтными свойствами [26]. Бафибриназа – мономерный фермент с молекулярной массой 32,3кДа. Две новые пептидные последовательности, полученные после ее обработки трипсином, показали высокое сходство с эндопептидазами, имеющими серин в их каталитической триаде. Кроме того, каталитическая активность бафибриназы угнеталась ингибитором сериновой протеазы, подтверждая тот факт, что новый фермент - это субтилизин-подобная сериновая протеаза. Кажущиеся значения  $K_m$  и  $V_{\rm max}$  по отношению к фибрину определены как 0,24 мкМ и 2,8 мкмоль/мин соответственно. Величина  $K_{m}$  по отношению к хромогенному субстрату для плазмина (D-Val-Leu-Lys-р-нитроанилида дигидрохлорид) составила 0,139 мМ, а оптимальная активность наблюдалась при физиологических условиях (37 °C и рН 7,4). Исходя из модели расщепления фибрина и фибриногена, бафибриназа может быть классифицирована как α, β-фибриногеназа. Фермент не разрушал коллаген и был не токсичен для клеток НТ29 и эритроцитов человека. Кроме того, бафибриназа в дозе 2 мг/кг была не токсична и не проявляла геморрагической активности на мышах линии BALB/c, что подтверждает возможность ее использования для создания лучших и более безопасных тромболитических препаратов. In vitro бафибриназа также превосходила человеческий плазмин по разрушению тромба.

Из плодовых тел корейского гриба *Cordyceps militaris* выделен фибринолитический фермент [14]. Методами SDS-PAGE, фибрин-зимографии и гель-фильтрационной хроматографии установ-

лено, что молекулярный вес фермента составляет 34 кДа. N-концевая последовательность из 15 аминокислот APVEOCDAPVGLARL отличается от последовательностей фибринолитических ферментов из других грибов. Оптимальные величины температуры и рН составляют 7,0 и 40 °C соответственно. Активность фермента полностью ингибируется фенилметилсульфонилфторидом, 1,10-феналинтролином,  $Cu^{2+}$  и  $Ba^{2+}$ , в значительной степени - апротинином, этилендиаминтетрауксусной кислотой и этиленгликолем тетрауксусной кислоты. Фермент демонстрирует более высокую специфичность в отношении синтетического субстрата, N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe-р-нитроанилида, что подтверждает его принадлежность к химотрипсин-подобным сериновым металлопротеазам. Фермент преимущественно гидролизует фибриноген Аа-, далее Вβ-цепи и у-цепь. Им также разрушаются А-, β- и у-у-цепи фибрина.

Из многощетинкового червя Neanthes japonica (Izuka) комбинацией фракционирования сульфатом аммония, гидрофобной хроматографии, ионообменной хроматографии и гель-фильтрации выделена новая протеаза с фибринолитической активностью, названная NJP [39]. По оценке, сделанной с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF и SDS-PAGE, которые выявили мономерную форму NJP, ее молекулярная масса составляет около 28,6-33,5 кДа. Изоэлектрическая точка NJP, определенная 2-DE, равняется 9,2. NJP стабильна в диапазоне рН 7,0-11,0 с максимумом ферментативной активности при 40 °C и рН 9,0. Гидролизующее действие NJP на фибриноген начинается с Аа-цепи, далее Вβ-цепь и в последнюю очередь у-цепь. NJP обладает также более высокой специфичностью для хромогенного субстрата S-2238 для тромбина. Активность NJP полностью ингибируется фенилметилсульфонилфторидом. Анализ части аминокислотной последовательности показал, что NJP обладает очень низкой гомологией с другими известными фибринолитическими ферментами, указывая на то, что NJP является новой щелочной тромбин-подобной сериновой протеазой. Таким образом, NJP потенциально может использоваться для профилактики и лечения тромбозов.

Из выделенной *Streptomyces* sp. CS624 получен протеолитический фермент с фибринолитической активностью — FES624 [23]. SDS-PAGE показал, что фермент состоит из единственной полипептидной цепи с молекулярной массой 18 кДа — наименьшей среди известных фибринолитических ферментов, выделенных из *Streptomyces* к настоящему времени. В анализе фибриновых пластин FES624 показал более сильную фибринолитиче-

скую активность, чем плазмин. Активность фермента была оптимальной и высокостабильной при рН 7.0, подтверждая, что это – нейтральный фермент. Более того, активность была максимальной при 60 °C и стабильной при 50 °C или ниже. Фермент гидролизует Аα-, Вβ- и у-цепи фибриногена в течение 5, 10 и 150 минут соответственно. FES624 показал более высокую специфичность в отношении N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA, субстрата для химотрипсина. Активность фермента подавлялась ингибитором сериновой протеазы Pefabloc®, а также ингибиторами металлопротеазы этилендиаминтетрауксусной кислотой и этиленгликолем тетрауксусной кислоты. Кроме того, ионы металлов оказывали различное влияние на активность FES624. В совокупности полученные данные подтверждают, что FES624 является химотрипсин-подобной сериновой металлопротеазой. Для субстрата N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA  $K_m$  составила 0,218 мМ,  $V_{max}$  –  $84,03 \text{ мM/(мин} \times \text{мг})$ . Первые пятнадцать аминокислотных остатков N-концевой последовательности – APNVDAIYLPQYRLS, что значительно отличается от ранее опубликованных последовательностей фибринолитических ферментов; таким образом, FES624 может оказаться в своем роде новым ферментом.

Из B. subtilis A26 выделен и охарактеризован новый фибринолитический фермент, а также выделен и секвенирован его ген [12]. Субтилизин BSF1 очищен до гомогенности в процедуре, состоящей из пяти этапов, с увеличением специфической активности в 4,97 раза и выходом 6,28 %, с помощью SDS-PAGE и гель-фильтрации установлена его молекулярная масса (28 кДа). Очищенный фермент проявлял высокую фибринолитическую активность на пластинах фибринового агара. Интересно, что BSF1 был высокоактивным в диапазоне рН от 7,0 до 12,0, с оптимумом при рН 9,0; относительные активности при рН 10,0 и 11 – соответственно 97,8 и 85,2 % от активности при рН 9,0. Оптимальная температура для активности данного фермента составляла 60 °C. Активность субтилизина BSF1 полностью терялась в присутствии фенилметилсульфонилфторида. Первые 11 аминокислот N-концевой последовательности очищенного фибринолитического фермента – AQSVPYGISQI. Выделен ген bsfl, кодирующий субтилизин BSF1, и определена последовательность ДНК. Ген bsfl состоит из 1146 пар нуклеотидов, кодирующих пре-про-протеин из 381 аминокислоты, объединенных в сигнальный пептид (29 аминокислот), про-пептид (77 аминокислот) и зрелый домен (275 аминокислот). Логически выведенная аминокислотная последовательность зрелого фермента BSF1 отличается от последовательности наттокиназы из *B. subtilis* natto и субтилизина DFE из *Bacillus amyloliquefaciens* DC-4 пятью и 39 аминокислотами соответственно.

Новый фибринолитический фермент, субтилизин QK, может расщеплять непосредственно сшивки фибрина *in vitro* [41]. При исследовании тромболитического действия субтилизина QK *in vivo* на модели тромба хвоста у мышей установлено, что после введения каррагинана тромб в группе, получавшей субтилизин QK, был короче, чем в группе, получавшей физиологический раствор, эффект зависел от дозы (тромб практически исчезал при дозе субтилизина QK 12000 МЕ). Это исследование заложило основу для дальнейшей разработки субтилизина QK в качестве нового бифункционального тромболитика.

В одном из ранних исследований [34] обнаружена и очищена до гомогенности эндопротеаза Arp — щелочная протеаза *Rhizopus* из культурального супернатанта изолята Rhizopus microspores вариант ризоподиоформиса, полученного от нефатального случая риноорбитального мукормикоза. Определено 20 аминокислот N-концевой последовательности зрелого нативного фермента и выявлена высокая гомология с сериновыми протеазами подсемейства субтилизинов. SDS-PAGE показал, что молекулярная масса Агр составляет 33 кДа, а pI – 8,8. Arp протеолитически активна в отношении разнообразных субстратов, включая эластин, в широком диапазоне рН – от 6 до 12 – с оптимумом при рН 10,5. После инвазивного мукормикоза в образцах сыворотки от пациента, от которого был получен штамм R. microspores для данного исследования, определялись специфические антитела. Более того, при поисках факторов, участвующих в тромбозе как типичном осложнении мукормикоза, недавно продемонстрировано прокоагуляторное действие Arp. В совокупности эти данные подтверждают экспрессию Агр при риноорбитальном мукормикозе и подтверждают роль фермента в патогенезе данного заболевания.

Из Ба-бао Douchi, традиционной китайской пищи, получаемой на основе ферментированных соевых бобов, выделен *B. subtilis* DC33, продуцирующий новый фибринолитический фермент [38]. Используя комбинацию различных хроматографических стадий, новый фибрин-специфический фермент – субтилизин FS33 – был очищен до электрофоретической гомогенности. Оптимум температуры, pH и pI составляют 55 °C, 8,0 и 8,7 соответственно. Молекулярная масса, измеренная методом SDS-PAGE в восстановительных и невосстановительных условиях, составила 30 кДа. Уровень фибринолитической активности фермента примерно в шесть раз выше, чем у

субтилизина Карлсберг. Первые 15 аминокислотных остатков N-концевой последовательности -AOSVPYGIPOIKAPA – отличаются от последовательности других известных фибринолитических ферментов. Амидолитическая активность субтилизина FS33 полностью ингибировалась 5 мМ фенилметансульфонилфторида и 1 мМ ингибитора соевого трипсина, однако 1,4-дитиотреитол, бетамеркаптоэтанол и р-гидроксимеркурийбензоат на активность фермента никак не влияли, что указывает на важность серина и триптофана в активном центре фермента. Наибольшая аффинность субтилизина FS33 была в отношении N-Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA. Таким образом, этот фермент может быть отнесен к субтилизин-подобным сериновым протеазам. FS33 обладал наивысшей расщепляющей способностью в отношении Вβ- и Аα-цепей фибрина и фибриногена и также воздействовал на тромботические и фибринолитические факторы крови, такие как плазминоген, урокиназа, тромбин и калликреин. Таким образом, субтилизин FS33 способен расшеплять сгустки фибрина двумя способами: как образуя активный плазмин из плазминогена, так и путем прямого фибринолиза. Однако его безопасность в части развития геморрагического синдрома весьма сомнительна.

В одной из ранних работ [17] показано, как из Темпе, индонезийской ферментированной сои, была выделена бактерия ТР-6, которая вырабатывает сильную фибринолитическую протеазу и, как было установлено, является B. subtilis. Эта протеаза TPase была очищена до гомогенности фракционированием сульфатом аммония и хроматографией на октилсефарозе и SP-сефарозе. Определена молекулярная масса этого фермента (27,5 кДа), N-концевая аминокислотная последовательность, а кодирующий ее ген был клонирован и секвенирован. В результате установлено, что TPase является сериновой протеазой семейства субтилизина, в зрелой форме состоящей из 275 аминокислотных остатков. Его кажущиеся  $K_m$  и  $V_{\rm max}$  для синтетического субстрата N-сукцинил-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA составила  $259 \text{ мкМ и } 145 \text{ мкмоль/(мг} \times \text{мин)}$  соответственно. Схема расщепления фибриногена, обусловленного TPase, как функция от времени была схожа с наблюдаемой для плазмина. Кроме того, анализ N-концевой аминокислотной последовательности продуктов расщепления фибриногена показал, что TPase расщепляет Glu (или Asp) рядом с гидрофобными кислотами, такими как сайт Р1 в α- и β-цепях фибриногена, с образованием фрагментов D', Е' и D', аналогичных образуемым плазмином. На богатых плазминогеном фибриновых пластинах TPase не активировала лизис фибринового сгустка. Более того, фермент конвертировал активный ингибитор-1 активатора плазминогена в латентную форму.

Интерес к субтилизинам обнаруживается и в фундаментальных биологических науках, особенно в части изучения регенеративных и репродуктивных феноменов. Показано, что старение предполагает повышенную экспрессию протеаз, которые могут участвовать в кругообороте азота или проведении сигналов в клетке. В работе Martinez et al. [24] изучены 2D-зимограммы, на которых выявлены два вида белка, увеличивающих протеолитическую активность в стареющих листьях Arabidopsis thaliana.

В 80-х годах прошлого столетия стали появляться статьи японских ученых об изучении субтилизинов, полученных путем ферментации бобов штаммом B. subtilis, вариант natto, который в Японии называется натто-кин. В процессе ферментации происходит наработка протеолитических ферментов, наиболее важным из которых является сериновая протеиназа - наттокиназа [15, 35]. В исследовании [40] установлено, что B. subtilis TKU007 продуцирует наттокиназу, которая может рассматриваться как новая основа для тромболитических препаратов. Из культурального супернатанта B. subtilis TKU007 выделена наттокиназа BSN1, очищенная до гомогенности трехступенчатой процедурой с 515-кратным увеличением специфической активности и 12%-м выходом. Молекулярная масса BSN1, определенная SDS-PAGE и методом гель-фильтрации, составила около 30 кДа. Результаты пептидного картирования показали, что четыре триптических пептида BSN1 идентичны наттокиназе из B. subtilis (GenBank gi14422313) с 37%-м покрытием последовательности. N-концевая аминокислотная последовательность из 12 остатков представляет собой AOSVPYGISOIK. Оптимальный рН, оптимальная температура, рН-стабильность и термальная стабильность BSN1 составили 8, 40 °C, 4-11 и менее 50 °С соответственно. Фермент полностью ингибировался фенилметилсульфонилфторидом, указывая на то, что BSN1 – это сериновая протеаза.

В работах, опубликованных более 10 лет назад, уже есть сообщения о перспективах использования субтилизинов в медицине [2, 6, 8, 10, 15, 18, 19, 27–30, 36]. Однако экспериментальные исследования не перешли к практическому применению. Первые публикации о медицинском применении субтилизинов относятся к 2009 г. [4, 3, 7, 9, 11], в них представлены доклинические и клинические исследования тромболитического действия субтилизина, входящего в состав инновационного отечественного лекарственного препарата Тромбовазим®.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Балабан Н.П., Шарипова М.Р.* Практическое применение бациллярных протеаз // Учен. зап. Казан. гос. ун-та. сер. Естеств. н. 2011. 153. (2). 29–40.
- 2. Балабан Н.П., Шарипова М.Р., Ицкович Е.Л. и др. Секретируемая сериновая протеиназа спорообразующих бактерий *Bacillus intermedius* 3-19 // Биохимия. 1994. 52. (9). 1093–1099.
- 3. Верещагин Е.И., Кинит Д.Н, Мадонов П.Г. и др. Клиническая эффективность нового отечественного тромболитического препарата Тромбовазим // Человек и лекарство: сб. мат. XVI Рос. конгр. М., 2009. 629.
- 4. Верещагин Е.И., Кинит Д.Н., Мадонов П.Г. и др. Фармакокинетика, антитромботический и тромболитический эффект нового отечественного перорального препарата Тромбовазим // Человек и лекарство: сб. мат. XVI Рос. конгр. М., 2009. 629–630.
- 5. Данилова Ю.В., Черемин А.М., Замалеева А.И. и др. Тромболитическая и фибринолитическая активность бактериальных протеаз // Клеточ. трансплантол. и тканев. инженерия. 2012. 7. (3). 49–51.
- 6. Ицкович Е.Л., Лютова Л.И., Балабан Н.П. и др. Тромболитические и антикоагулянтные свойства тиолзависимой сериновой протеиназы *Bacillus intermedius* 3-19 // Вопр. мед. химии. 1998. (3). 288–291.
- 7. Кинит Д.Н., Верещагин Е.И., Мадонов П.Г. и др. Эффективность препарата Тромбовазим в лечении хронической венозной недостаточности // Человек и лекарство: сб. мат. XVI Рос. конгр. М., 2009. 127–128.
- 8. Лютова Л.В., Андреенко Г.В., Карабасова М.А. и др. Исследование тромболитических свойств тиолзависимой сериновой протеиназы (ТСП) из *Thermoactinomyces vulgaris in vivo* // Прикл. биохимия и микробиол. 1990. 26. (5). 623–628.
- 9. Плотников М.Б., Дыгай А.М., Алиев О.И. и др. Антитромботический и тромболитический эффект нового отечественного протеолитического препарата Тромбовазим // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2009. 147. (4). 418–421.
- 10. Руденская Г.Н., Лютова Л.В., Андреенко Г.В. и др. Исследование фибринолитических и тромболитических свойств тиолзависимой сериновой протеиназы из *Thermoactinomyces vulgaris in vitro* // Прикл. биохимия и микробиол. 1987. 23. (6). 754—760.
- 11. *Трофимов А.О., Кравец Л.Я.* К вопросу о фибринолизе при внутричерепных кровоизлияниях // V съезд нейрохирургов России: матер. съезда. Уфа: Здравоохранение Башкортостана. 2009. 464.
- 12. Agrebi R., Haddar A., Hmidet N. et al. SF1 fibrinolytic enzyme from a marine bacterium Bacillus subtilis A26: Purification, biochemical and molecular characterization // Process Biochem. 2009. 44. (11). 1252–1259.

- 13. *Bi Q., Han B., Feng Y. et al.* Antithrombotic effects of a newly purified fibrinolytic protease from *Urechis unicinctus* // Thromb. Res. 2013. 132. (2). e135–e144.
- 14. *Choi D.B., Cha W.-S., Park N. et al.* Purification and characterization of a novel fibrinolytic enzyme from fruiting bodies of Korean *Cordyceps militaris* // Bioresour. Technol. 2011. 102. (3). 3279–3285.
- 15. Fujita M., Nomura K., Hong K. et al. Purification and characterization of a strong fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto, a popular soybean fermented food in Japan // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. 197. (3). 1340–1347.
- 16. *Kim D.-W., Sapkota K., Choi J.-H. et al.* Direct acting anti-thrombotic serine protease from brown seaweed *Costaria costata //* Process Biochem. 2013. 48. (2). 340–350.
- 17. Kim S.B., Lee D.W., Cheigh C.I. et al. Purification and characterization of a fibrinolytic subtilisin-like protease of *Bacillus subtilis* TP-6 from an Indonesian fermented soybean, Tempeh // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2006. 33. (6). 436–444.
- 18. Kim W., Choi K., Kim Y. et al. Purification and characterization of a fibrinolytic enzyme produced from *Bacillus* sp. strain CK 11-4 screened from chungkookjang // Appl. Environ. Microbiol. 1996. 62. (7). 2482–2488.
- 19. *Ko J.H., Yan J.P., Zhu L. et al.* Identification of two novel fibrinolytic enzymes from *Bacillus subtilis* QK02 // Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. 2004. 137. (1). 65–74.
- 20. *Kotb E.* Activity assessment of microbial fibrinolytic enzymes // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2013. 97. (15). 6647–6665.4
- 21. Mahajan P.M., Nayak S., Lele S.S. Fibrinolytic enzyme from newly isolated marine bacterium Bacillus subtilis ICTF-1: Media optimization, purification and characterization // J. Biosci. Bioeng. 2012. 113. (3). 307–314.
- 22. Majumdar S., Sarmah B., Gogoi D. et al. Characterization, mechanism of anticoagulant action, and assessment of therapeutic potential of a fibrinolytic serine protease (Brevithrombolase) purified from *Brevibacillus brevis* strain FF02B // Biochimie. 2014. 103. 50–60.
- 23. *Mander P., Cho S.S., Simkhada J.R. et al.* A low molecular weight chymotrypsin-like novel fibrinolytic enzyme from *Streptomyces* sp. CS624 // Proc. Biochem. 2011. 46. (7). 1449–1455.
- 24. *Martinez D.E., Borniego M.L., Battchikova N. et al.* SASP, a Senescence-Associated Subtilisin Protease, is involved in reproductive development and determination of silique number in *Arabidopsis //* J. Exp. Bot. 2015. 66. (1). 161–174.
- 25. Montriwong A., Rodtong S., Yongsawatdigul J. Detergent-Stable Salt-Activated Proteinases from Virgibacillus halodenitrificans SK1-3-7 Isolated from

- Fish Sauce Fermentation // Appl. Biochem. Biotechnol. 2015. 176. (2). 505–517.
- 26. Mukherjee A.K., Rai S.K., Thakur R. et al. Bafibrinase: A non-toxic, non-hemorrhagic, directacting fibrinolytic serine protease from Bacillus sp. strain AS-S20-I exhibits in vivo anticoagulant activity and thrombolytic potency // Biochimie. 2012. 94. (6). 1300–1308.
- 27. Peng Y., Huang Q., Zhang R. et al. Purification and characterization of a fibrinolytic enzyme produced by Bacillus amyloliquefaciens DC-4 screened from douchi, a traditional Chinese soybean food // Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 2003. 134. (1). 45–52.
- 28. *Peng Y., Yang X., Zhang Y.* Microbial fibrinolytic enzymes: an overview of source, production, properties, and thrombolytic activity in vivo // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2005. 69. (2). 126–132.
- 29. *Peng Y., Yang X.-J., Xiao L. et al.* Cloning and expression of a fibrinolytic enzyme (subtilisin DFE) gene from *Bacillus amyloliquefaciens* DC-4 in *Bacillus subtilis* // Res. Microbiol. 2004. 155. (3). 167–173.
- 30. *Popovič T., Puizdar V., Brzin J.* A novel subtilase from common bean leaves // FEBS Lett. 2002. 530. (1-3). 163–168.
- 31. Simkhada J.R., Cho S.S., Mander P. et al. Purification, biochemical properties and antithrombotic effect of a novel *Streptomyces* enzyme on carrageenaninduced mice tail thrombosis model // Thromb. Res. 2012. 129. (2). 176–182.
- 32. Singh T.A., Devi K.R., Ahmed G. et al. Microbial and endogenous origin of fibrinolytic activity in traditional fermented foods of Northeast India // Food Res. Int. 2014. 55. 356–362.
- 33. Siritapetawee J., Thumanu K., Sojikul P. et al. A novel serine protease with human fibrino(geno) lytic activities from *Artocarpus heterophyllus* latex // Biochim. Biophys. Acta. 2012. 1824. (7). 907–912.
- 34. Spreer A., Rüchel R., Reichard U. Characterization of an extracellular subtilisin protease of

- *Rhizopus microsporus* and evidence for its expression during invasive rhinoorbital mycosis // Med. Mycol. 2006. 44. (8). 723–731.
- 35. Sumi H., Hamada H., Tsushima H. et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto; a typical and popular soybean food in the Japanese diet // Experientia. 1987. 43. (10). 1110–1111.
- 36. Suzuki Y., Kondo K., Matsumoto Y. et al. Dietary supplementation of fermented soybean, natto, suppresses intimal thickening and modulates the lysis of mural thrombi after endothelial injury in rat femoral artery // Life Sci. 2003. 73. (10). 1289–1298.
- 37. Wang C., Ji B., Cao Y. et al. Evaluating thrombolytic efficacy and thrombus targetability of RGDS-liposomes encapsulating subtilisin FS33 in vivo) // Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. 2010. 27. (2). 332–336. [In Chinese].
- 38. Wang C.T., Ji B.P., Li B. et al. Purification and characterization of a fibrinolytic enzyme of Bacillus subtilis DC33, isolated from Chinese traditional Douchi // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2006. 33. (9). 750–758.
- 39. Wang S., Deng Z., Li Q. et al. A novel alkaline serine protease with fibrinolytic activity from the polychaete, *Neanthes japonica* // Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 2011. 159. (1). 18–25.
- 40. Wang S.-L., Wu Y.-Y., Liang T.-W. Purification and biochemical characterization of a nattokinase by conversion of shrimp shell with *Bacillus subtilis* TKU007 // New Biotechnol. 2011. 28. (2). 196–202.
- 41. *Yan F., Yan J., Sun W. et al.* Thrombolytic effect of subtilisin QK on carrageenan induced thrombosis model in mice // J. Thromb. Thrombolysis. 2009. 28. (4). 444–448.
- 42. *Yuan J., Yang J., Zhuang Z. et al.* Thrombolytic effects of Douchi fibrinolytic enzyme from *Bacillus subtilis* LD-8547 *in vitro* and *in vivo* // BMC Biotechnol. 2012. 12. 36–45.

# CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SUBTILISINS

# Pavel Gennadievich MADONOV<sup>1,2</sup>, Svetlana Vladimirovna MISHENINA<sup>1</sup>, Dmitri Nikolaevich KINSHT<sup>1,2</sup>, Nataliya Vladimirovna KIKHTENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> LLC «Scientific Future Management» 630559, Novosibirsk district., settlement Koltsovo, Tekhnoparkovaya str., 10

Subtilisins are a class of hydrolases proteolytic enzymes produced by the bacteria *Bacillus subtilis*. The study of the chemical and pharmacological properties of subtilisin has been actively conducted the last 20 years. The interest has been caused by the presence of subtilisin fibrinolytic, thrombolytic and anticoagulation action. In this case, separated subtilisins show different fibrinolytic activity, and some of them are even more active than urokinase. Subtilisins effect does not have site-specificity and is directed to those proteins that have lost native globular structure (e.g., fibrinogen, into fibrin turned). It is known that the population of Japan, China and North East India are characterized by the lowest risk of heart diseases and dementia, perhaps this is due to the high content of fibrinolytic enzymes in traditional food (nattokinase from soybeans). Despite the large number of experimental studies, the subtilisins practical use in medicine remains limited. The only registered drug for thrombosis treatment is Russian medicine Trombovazim® created in 2009 and based on immobilized subtilisin.

**Key words:** proteolytic enzymes, subtilisins, serine proteases, fibrinolytic activity, anticoagulant potential.

**Madonov P.G.** – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine, e-mail: madonov@scpb.ru

Mishenina S.V. – candidate of medical sciences, associated professor of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

**Kinsht D.N.** – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

Kikhtenko N.V. – researcher

УДК 616-035.1

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ПРОЦЕССЕ АНЕСТЕЗИИ НА ОСНОВЕ СЕВОФЛЮРАНА И ДЕСФЛЮРАНА ПРИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

# Алексей Иванович ГРИЦАН<sup>1</sup>, Максим Владимирович КРОТОВ<sup>1</sup>, Рамазан Амирович БИЧУРИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Целью исследования явилось сравнительное изучение состояния и изменений параметров внешнего дыхания при проведении эндоскопических операций по поводу трубных форм бесплодия с использованием низкопоточной анестезии на основе севофлюрана и десфлюрана, применением надгортанного воздуховода I-gel и режима вентиляции с поддержкой давлением (PS). Обследовано 100 пациенток с трубными формами бесплодия, которым производилось оперативное лечение бесплодия под общей анестезией на основе севофлюрана или десфлюрана с использованием надгортанного воздуховода и применением вентиляции поддержкой давлением (PS). По результатам исследования установлено, что при проведении низкопоточной анестезии на основе севофлюрана или десфлюрана с сохраненным спонтанным дыханием через надгортанный воздуховод изменения параметров биомеханики дыхания в обеих группах имеют однонаправленный характер и наибольшие значения отклонения от исходных параметров наблюдаются на третьем этапе исследования (через 15 минут после наложения карбоксиперитонеума) без изменения газообмена, что показывает безопасность указанных методов анестезии и возможность их применения в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: севофлюран, десфлюран, низкопоточная анестезия, надгортанный воздуховод, бесплодие.

В настоящее время одной из важнейших задач государственного значения является сохранение численности населения. В 2015 г. впервые за последние 30 лет рождаемость в Российской Федерации превысила смертность. До этого момента, по данным статистики, ежегодно численность россиян снижалась на 700 тыс. человек. Следует отметить, что описанная демографическая ситуация в нашей стране связана не только с социальными, но и с серьезными медицинскими аспектами.

Наиболее распространенные трубно-перитонеальная и маточная формы бесплодия чаще всего требуют оперативного лечения. Как правило, операция сводится к проведению лапаро- и гистероскопии. Эндоскопические вмешательства требуют особого подхода в плане проведения анестезиологического пособия. Проблема выбора

оптимального метода анестезии при лапароскопических вмешательствах является очень важной, но остается дискуссионной на протяжении ряда лет. Возможно их проведение с использованием регионарных методик, таких как спинальная и эпидуральная анестезия, и даже с применением тотальной внутривенной или комбинированной анестезии (нейролептанальгезия + регионарные методики). Однако анестезиологическое обеспечение эндоскопических операций в гинекологии неразрывно связано с риском аспирации желудочного содержимого ввиду избыточного внутрибрюшного давления (наложение карбоксиперитонеума) и положения Тренделенбурга на операционном столе. Это диктует необходимость применения мер защиты дыхательных путей и обеспечения их проходимости. Более того, смещение диафрагмы в краниальном направлении

**Грицан А.И.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, e-mail: gritsan67@mail.ru **Кротов М.В.** – аспирант, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, e-mail: krotov\_mv@mail.ru **Бичурин Р.А.** – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, зав. отделением анестезиологии и реанимации, e-mail: biramir@yandex.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница № 4 660094, г. Красноярск, ул. Кутузова, 71

уменьшает жизненную емкость легких, что влечет за собой необходимость проведения вспомогательной или управляемой вентиляции легких.

Из этого следует, что применение эндотрахеального наркоза на основе ингаляционных анестетиков III поколения наиболее удобно и безопасно ввиду их незначительной метаболизации в организме и потенцирования действия наркотических анальгетиков, что, соответственно, снижает наркотическую нагрузку на пациента. Низкие коэффициенты растворимости кровь/газ и жировая ткань/кровь обеспечивают быстрое начало действия и быструю элиминацию из организма, что уменьшает продолжительность анестезии [10]. Данное обстоятельство послужило основанием выбора нами в качестве ингаляционных анестетиков, зарегистрированных в Российской Федерации препаратов, — севофлюрана и десфлюрана.

Кроме того, при проведении эндотрахеального наркоза предъявляются достаточно жесткие требования к обеспечению проходимости и защиты дыхательных путей. Интубационная трубка - «золотой стандарт» при поддержании надежного газообмена, но интубация трахеи – весьма травматичная манипуляция, сопровождающаяся выраженными нейроэндокринными и гемодинамическими сдвигами, повышением внутричерепного и внутриглазного давления. Известно, что в одном случае из 3000 интубация трахеи выполняется с трудом или не удается. При наличии многих врожденных или приобретенных анатомических изменениях черепно-лицевого скелета, ротовой полости, рото- и гортаноглотки интубация трахеи может быть невыполнима рутинным способом с помощью прямой ларингоскопии [5]. 48 % анестезиологических смертей и тяжелых гипоксических повреждений головного мозга связаны с неудачной интубацией трахеи. Трудная интубация трахеи в 6 % случаев сопровождается травмой дыхательных путей [9].

Однако в современной анестезиологии существуют альтернативные способы обеспечения проходимости и защиты дыхательных путей, такие как разнообразные ларингеальные маски и надгортанный воздуховод I-gel. Выбор нами надгортанного воздуховода I-gel в качестве метода обеспечения проходимости дыхательных путей и их защиты был обусловлен его положительными качествами, такими как простота установки, неинвазивность манипуляции и, как следствие, отсутствие необходимости применения миорелаксантов. Согласно литературным данным, применение надгортанного воздуховода I-gel является удобным и безопасным методом обеспечения проходимости дыхательных путей и их защиты [8]. В то же время проведенное группой британских ученых сравнение надгортанного воздуховода I-gel и классической эндотрахеальной трубки с манжетой на предмет утечки анестезиологической смеси при вентиляции больных в режиме вентиляции, контролируемой по давлению (PCV), показало отсутствие между ними значимых различий в плане герметичности [7].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение состояния и изменений параметров внешнего дыхания при проведении эндоскопических операций по поводу трубных форм бесплодия с использованием низкопоточной анестезии на основе севофлюрана и десфлюрана с применением надгортанного воздуховода I-gel и режима вентиляции с поддержкой давлением (PS).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное рандомизированное исследование проведено на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого в Красноярской межрайонной клинической больнице № 4. В него включены 100 женщин с трубными формами бесплодия в возрасте от 18 до 40 лет, не имеющие экстрагенитальной сопутствующей патологии, с риском анестезиологического пособия по ASAI-II. Всем больным проводились оперативные вмешательства в плановом порядке с выполнением следующих объемов оперативного лечения: лапароскопия, рассечение спаек, хроматосальпингография, гистероскопия. Некоторым пациенткам дополнительно выполнялся овариоили фимбриолизис. Исследование выполнено с информированного согласия испытуемых, в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.) и одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета.

Премедикация на операционном столе: внутримышечно назначался атропин в дозе  $1\,\mathrm{mr}$  и внутривенно фентанил в дозе  $0,1\,\mathrm{mr}$ . В зависимости от методики анестезиологического пособия пациентки были разделены на две равные группы по  $50\,\mathrm{человек}$  (табл. 1). В первой группе применялась низкопоточная анестезия на основе севофлюрана и наркотических анальгетиков. Индукция осуществлялась пропофолом и фентанилом в средних дозах  $2,5\pm0,3\,\mathrm{u}$   $1,7\pm0,2\,\mathrm{mkr/kr}$  соответственно. После индукции устанавливался надгортанный воздуховод I-gel, пациентка переводилась на вспомогательную вентиляцию легких (PS), поддержание анестезии осуществлялось ингаляционным введением севофлюрана в концентра-

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных

Показатель	1-я группа	2-я группа	
Число больных, п (%)	50 (50,0)	50 (50,0)	
Возраст, лет (min-max)	$29,9 \pm 5,6 \ (19-40)$	$32.8 \pm 6.1 \ (18-40)$	
Масса тела, кг (min-max)	$60.6 \pm 8.6 \ (48-85)$	59,9 ± 8,8 (48–82)	

ции 1,5–2,5 об.% в кислородо-воздушной смеси, а анальгезия достигалась дробным введением фентанила в суммарной дозе 250 мкг/ч. Во второй группе использовалась низкопоточная анестезия на основе десфлюрана и наркотических анальгетиков. Индукция осуществлялась пропофолом и фентанилом в средних дозах  $2,6\pm0,4$  и  $1,7\pm0,2$  мкг/кг соответственно. После индукции устанавливался надгортанный воздуховод I-gel, больная переводилась на вспомогательную вентиляцию легких (PS), поддержание анестезии осуществлялось ингаляционным введением десфлюрана в концентрации 6–7 об.% с кислородом, а анальгезия достигалась дробным введением фентанила в суммарной дозе 250 мкг/ч.

Для проведения ингаляционной анестезии и респираторной поддержки использовался наркозно-дыхательный аппарат Chirana Venar Libera Screen (Словакия), в режиме вентиляции – поддержка давлением (PS) с параметрами: PEEP = 5 см вод. ст., чувствительность триггера давления = 3 см вод. ст.

Динамическая оценка функции внешнего дыхания проводилась у всех пациенток с помощью монитора механики дыхания (CO<sub>2</sub> SMO Plus 8100, Novametrix Medical Systems, США). В ходе исследования регистрировались следующие параметры: вдыхаемый дыхательный объем (Vti), выдыхаемый дыхательный объем (Vte), альвеолярный дыхательный объем (Vtalv), мертвое пространство дыхательных путей (Vdaw), частота дыхания (F), минутный объем дыхания (MV), парциальное давление СО, на выдохе (PetCO<sub>2</sub>), а также вычислялись соотношения мертвого дыхательного пространства к дыхательному объему (Vd/Vt). Пиковое давление в дыхательных путях изучалось на II и III этапах исследования. Вышеперечисленные показатели оценивались на следующих этапах: I – поступление в операционную, II – после индукции, III – через 15 мин после наложения карбоксиперитонеума, IV – перед удалением надгортанного воздуховода.

Описательная статистика для количественных значений в случае нормального распределения по критерию Шапиро—Уилкса представлена в виде среднего (*M*) и стандартного отклонения

среднего (SD). Оценка нулевой гипотезы об отсутствии различий при условии равенства дисперсий осуществлялась по критерию Стьюдента. Различия оценивали как статистически значимые начиная со значения p < 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования состояния и изменений параметров внешнего дыхания пациенток в обеих группах представлены в табл. 2. На II и III этапах исследования имели место статистически значимые изменения вдыхаемого и выдыхаемого объемов по сравнению с значениями при поступлении (I этап). Так, Vte уменьшился на 24,5 % (p < 0.01) в 1-й группе и на 21.6 % (p < 0.02) во 2-й группе на III этапе исследования по отношению к исходным значениям (І этап). Снижение минутной вентиляции в обеих группах на II и III этапах исследования составило в 1-й группе 18,7 и 28,5 % (p < 0,05), во 2-й группе – 17,5 и 23,4 % (p < 0.05) соответственно. Аналогичным образом уменьшалась и альвеолярная вентиляция (Vtalv), которая на III этапе исследования была статистически значимо меньшей (p < 0.05), чем на I этапе – на 30,6 % в первой группе и на 21,2 % во второй группе. По окончании анестезиологического пособия, перед удалением надгортанного воздуховода (IV этап), параметры внешнего дыхания были близки к исходным и не имели с ними статистически значимой разницы.

Как установлено в ходе выполненного исследования, при поступлении больных в операционную средний вдыхаемый объем, частота дыхания и минутная вентиляция соответствовали средним физиологическим нормам (70–115 мл/кг/мин) [6]. Средние значения мертвого дыхательного пространства и отношение его к дыхательному объему были в пределах физиологических норм в обеих группах пациентов [3]. Таким образом, не выявлено значимых различий между исследуемыми группами на І этапе исследования, что свидетельствует об однородности групп исследуемых пациентов.

Статистически значимые изменения вдыхаемого и выдыхаемого объемов на II и III этапах

Таблица 2 Динамика параметров внешнего дыхания в процессе анестезии

Поположе	F		Этап исследования			
Параметр	Группа	I этап	II этап	III этап	IV этап	
<b>37.</b> 1	1	471,9 ± 35,9*,#	$400,5 \pm 28,5^{\#,\dagger}$	$356,3 \pm 15,5^{\dagger}$	$452,5 \pm 31,1$	
Vti, ml	2	461,0 ± 28,9*,#	$401,2 \pm 25,3^{\#,\dagger}$	$361,1 \pm 18,3^{\dagger}$	$450,1 \pm 27,1$	
<b>V</b> /41	1	392,6 ± 36,8*,#	$332,5 \pm 18,1^{\#,\dagger}$	$300,4 \pm 12,3^{\dagger}$	$380,3 \pm 28,3$	
Vte, ml	2	426,8 ± 18,1*,#	$354,4 \pm 19,2^{\#,\dagger}$	$305,5 \pm 15,3^{\dagger}$	$398,8 \pm 17,9$	
V/4.01-1 mg1	1	360,2 ± 39,2#	$305,6 \pm 22,3$	$250,4 \pm 18,8^{\dagger}$	$323,1 \pm 25,3$	
Vtalv, ml	2	348,5 ± 36,3#	$307,3 \pm 23,5$	$274,3 \pm 16,9^{\dagger}$	$331,9 \pm 31,2$	
Vdol	1	$111,7 \pm 10,9$	$106,8 \pm 8,9$	$100,3 \pm 7,9$	$108,1 \pm 8,4$	
Vdaw, ml	2	$112,5 \pm 14,4$	$105,4 \pm 7,9$	$101,2 \pm 7,7$	$107,7 \pm 12,2$	
E /	1	14,7 ± 1,8*,#	$17,4 \pm 2,4$	$18,9 \pm 2,6$	$16,9 \pm 2,3$	
F, дых./мин	2	15,4 ± 1,9*,#	$18,1 \pm 1,8$	$19,0 \pm 2,0$	$16,8 \pm 1,9$	
MX7 1/min	1	$6,9 \pm 0,9$	$5,9 \pm 1,0$	$6,3 \pm 0,8$	$6,9 \pm 0,9$	
MV, l/min	2	$7,1 \pm 1,0$	$6,3 \pm 0,9$	$6,9 \pm 0,9$	$7,0 \pm 0,9$	
V/4/V/4	1	$0,23 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,05$	$0,24 \pm 0,05$	
Vd/Vt	2	$0,24 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,02$	
Dann makan	1	_	$14.8 \pm 3.3$	$17,0 \pm 3,8$	_	
Paw, mbar	2	_	$14,7 \pm 2,7$	$16,6 \pm 2,9$	_	

*Примечание*. Обозначены статистически значимые (p < 0.05) отличия от величин соответствующих показателей: \* – на II этапе исследования, # – на III этапе исследования, # – на IV этапе исследования.

исследования по отношению к исходным параметрам, по всей видимости, связаны с наложением карбоксиперитонеума и придания пациентке положения Тренделенбурга, на IV этапе исследования вследствие их устранения параметры внешнего дыхания приблизились к исходным значениям.

Несмотря на значимые изменения параметров внешнего дыхания на II-III этапах исследования, не выявлено ни одного случая нарушения газообмена (десатурация, гиперкапния). Объем мертвого дыхательного пространства в обеих группах на всех этапах исследования значимо не изменялся, что, по-видимому, связано с хорошими компенсаторными возможностями молодых женщин без экстрагенитальной патологии. Минутная вентиляция легких также оставалась постоянной, что обусловлено возрастанием частоты дыхания при снижении вдыхаемого объема на II и III этапах (по отношению к I этапу). Соотношение Vd/Vt во всех случаях имело статистически незначимые изменения и не превышало средней физиологической нормы.

Сравнение 1-й и 2-й групп не выявило статистически значимых различий между группами пациентов на всех этапах исследования. Это, повидимому, следует рассматривать как следствие применения современных ингаляционных анестетиков, зарекомендовавших себя с хорошей

стороны при проведении оперативных вмешательств подобного рода [2].

Таким образом, нами установлено, что при проведении низкопоточной анестезии на основе севофлюрана или десфлюрана с сохраненным спонтанным дыханием через надгортанный воздуховод изменения параметров биомеханики дыхания в обеих группах имеют однонаправленный характер и наибольшие отклонения от исходных параметров наблюдаются на третьем этапе исследования (через 15 мин после наложения карбоксиперитонеума) без изменения газообмена, что согласуется с литературными данными [1, 4].

## выводы

1. При поступлении больных в операционную параметры внешнего дыхания соответствовали средним физиологическим нормам в обеих группах. На втором и третьем этапах исследования зафиксированы статистически значимые изменения вдыхаемого, выдыхаемого и альвеолярного объемов. При этом не выявлено ни одного случая нарушения газообмена (десатурация, гиперкапния) в исследуемых группах. Изменения объема мертвого пространства и минутой вентиляции в обеих группах статистически незначимы. Соотношение Vd/Vt во всех случаях также не изменялось и не превышало средней физиологи-

ческой нормы. По окончании анестезиологического пособия параметры внешнего дыхания близки к исходным и не имеют с ними достоверной разницы.

- 2. Сравнение по эквивалентным параметрам не выявило статистически значимых различий между группами пациенток на всех этапах исследования.
- 3. Использование обеих методик анестезиологического пособия в повседневной клинической практике безопасно и, соответственно, возможно с точки зрения изменений параметров внешнего дыхания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Бадинов А.В., Бадинова Н.В., Вязовик А.Я. и др. Низкопоточная анестезия севофлюраном с обеспечением газообмена надгортанным воздуховодом I-gel // Медицина неотложных состояний. 2014. (1). 41–43
- 2. Бичурин Р.А. Выбор оптимальных и безопасных методов анестезиологического обеспечения

- лапароскопических операций при бесплодии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2008.
- 3. *Кассиль В.Л.* Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М., 2004. 480 с.
- 4. *Мороз В.В., Лихванцев В.В., Федоров С.А. и др.* Общая анестезия с сохраненным дыханием через интубационную трубку // Общая реаниматология. 2010. (4). 43–48.
- 5. *Латто И.П.*, *Роузен М.А*. Трудности при интубации трахеи. М., 1989. 304 с.
- 6. Эйткенхед А.Р., Смит  $\Gamma$ . Руководство по анестезиологии. М., 1999. 212 с.
- 7. Comparison of the I-gel with the cuffed tracheal tube during pressure-controlled ventilation // Br. J. Anaesth. 2009. (102). 264–268.
- 8. I-gel supraglottic airway in clinical practice: a prospective observational multicentre study // Br. J. Anaesth. 2012. 109. 990–995.
- 9. *Henderson J.* Laryngoscopy: past, present and future. Munich: Euroanaesthesia, 2007. 191–195.
- 10. Nyktari V., Papaioannou A., Volakakis N. et al. Respiratory resistance during anesthesia with isoflurane, sevoflurane, and desflurane: a randomized clinical trial // Br. J. Anaesth. 2011. 107. 454–461.

# COMPARATIVE ANALYSIS OF PARAMETERS OF EXTERNAL RESPIRATION IN THE PROCESS OF ANAESTHESIA WITH SEVOFLURANE AND DESFLURANE BY MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS

# Alexey Ivanovich GRITSAN<sup>1</sup>, Maxim Vladimirovich KROTOV<sup>1</sup>, Ramazan Amirovich BICHURIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University n.a. V.F. Voyno-Yasenetsky of Minzdrav of Russia 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 4 660094, Krasnoyarsk, Kutuzova str., 71

The aim of the investigation was a comparative study of the status and changes of parameters of external respiration at carrying out of endoscopic surgery for tubal infertility using low-flow sevoflurane- or desflurane-based anesthesia, the application of epiglottis duct I-gel and the mode of ventilation with pressure support (PS). 100 patients with tubal infertility underwent surgical treatment of infertility under general sevoflurane- or desflurane-based anesthesia with epiglottis duct and the use of ventilation with pressure support (PS) have been investigated. It has been established that the changes of respiration biomechanics parameters in both groups have the unidirectional character and the highest values of deviation from the source parameters have been revealed at the third stage of the research (15 minutes after the imposition of carboxyperitoneum) without alteration of gas exchange during low-flow sevoflurane- or desflurane-based anesthesia with maintained spontaneous breathing through the epiglottis duct. That shows the safety of these methods of anesthesia and the possibility of their application in everyday clinical practice.

**Key words:** sevoflurane, desflurane, low-flow anaesthesia, epiglottis airduct, infertility.

**Gritsan A.I.** – doctor of medical sciences, professor, head of department of anesthesiology and critical care medicine, e-mail: gritsan67@mail.ru

**Krotov M.V.** – postgraduate student, assistant of department of anesthesiology and critical care medicine, e-mail: krotov mv@mail.ru

**Bichurin R.A.** – the candidate of medical sciences, assistant of department of anesthesiology and critical care, head of the department of anesthesiology and intensive care, e-mail: biramir@yandex.ru

# СОСТОЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ

Егор Сергеевич ФИЛИМОНОВ<sup>1</sup>, Татьяна Александровна МУЛЕРОВА<sup>1,2</sup>, Михаил Юрьевич ОГАРКОВ<sup>1,2</sup>, Дарья Павловна ЦЫГАНКОВА<sup>2</sup>, Наталья Николаевна ЕПИФАНЦЕВА<sup>1,3</sup>, Валентина Родионовна БОЛДИНА<sup>3</sup>, Валентина Николаевна ВЯЛОВА<sup>3</sup>, Лидия Георгиевна ХЕРИНГСОН<sup>3</sup>

**Цель:** изучить взаимосвязь функции почек с артериальной гипертензией у жителей Горной Шории. **Материал и методы:** обследовано 325 коренных и некоренных жителей Горной Шории, сопоставимых по полу и возрасту. У всех респондентов определен уровень креатинина крови и рассчитана скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта — Голта, изучено содержание альбумина и креатинина в моче, а также их соотношение. **Результаты и их обсуждение:** выявлена более высокая частота артериальной гипертензии среди некоренных жителей Горной Шории (55,5 %) по сравнению с шорским населением (43,2 %), при этом частота почечной дисфункции среди всех обследованных составила 8,61 %. Установлено, что наличие почечной дисфункции увеличивает риск развития артериальной гипертензии в 2 раза в обеих этнических группах.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, почечная дисфункция, альбуминурия, отношение альбумин/ креатинин мочи, скорость клубочковой фильтрации, коренные жители Горной Шории.

Установлено, что снижение функции почек встречается у 10–15 % лиц в общей популяции, причем ее угнетение даже в легкой и умеренной степени коррелирует с более высокой заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых катастроф [2, 9]. По современным представлениям, почечная дисфункция (ПД) вызывается значительным количеством провоцирующих факторов, к которым, помимо поражения структуры нефронов, относятся артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного и липидного обмена, избыточная масса тела и другие [4]. Сочетание

кардиальной и почечной дисфункции ухудшает прогноз, в десятки раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что предрасполагает к ускорению темпа прогрессирования как сердечной, так и почечной недостаточности [2]. Признанным маркером ренальной функции, наряду со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и уровнем креатинина крови, является выраженность альбуминурии [8]. По современным данным, повышенное содержание альбумина в моче не только считается показателем поражения почек, свидетельствующим о генерализованном

Филимонов Е.С. – очный аспирант кафедры терапии, e-mail: 171fes@gmail.com

**Мулерова Т.А.** – к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: mulerova-77(a)mail.ru

**Огарков М.Ю.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: ogarmu@kemcardio.ru

**Цыганкова** Д.П. – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

**Епифанцева Н.Н.** – к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, зав. биохимической лабораторией

**Болдина В.Р.** – врач клинической лабораторной диагностики

Вялова В.Н. – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории

**Херингсон** Л.Г. – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России 654005, г. Новокузнеик, просп. Строителей, 5

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> МБЛПУ Городская клиническая больница № 1 654057, г. Новокузнецк, просп. Бардина, 30/3

поражении микрососудистого русла, но и является одним из компонентов кардиоренального континуума [2, 5]. Повышенный уровень альбуминурии расценивается как важный прогностический критерий поражения почек и кардиоваскулярных заболеваний даже у больных, не имеющих АГ и нарушений углеводного обмена [6]. При этом распространенность альбуминурии увеличивается с нарастанием тяжести АГ [7]. Риск развития сердечно-сосудистых событий оказался выше у лиц с альбуминурией при любых значениях СКФ, что продемонстрировано как среди больных ИБС в исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trail), так и в общей популяции (Framingham Offspring Cohort) [2]. Все это указывает на необходимость изучения уровня альбумина в моче при комплексной оценке состояния пациента с сердечно-сосудистой патологией.

Выявление повышенного уровня альбуминурии говорит о различных патофизиологических нарушениях в работе почек, вследствие чего этот показатель можно считать интегральной характеристикой хронической болезни почек и поражения сосудистого русла [11]. Важным показателем ПД также является отношение содержания альбумина и креатинина (альбумин/креатинин) в утренней порции мочи. Порой благодаря только обнаружению увеличения альбуминурии и отношения альбумин/креатинин мочи возможна ранняя диагностика субклинического течения хронической болезни почек.

Оценка почечной функции может внести дополнительный вклад в изучение патогенеза развития сердечно-сосудистых заболеваний в разных популяциях. Выявленная с помощью этих критериев ренальная дисфункция требует специальной коррекции с целью снижения общей и сердечно-сосудистой смертности.

Цель исследования — изучить состояние почечной функции и ее взаимосвязь с артериальной гипертензией у коренного и некоренного населения Горной Шории.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследовано 325 человек, из которых 206 человек – коренное (63,38 %) и 119 человек – некоренное население (36,62 %). Выборка состояла из взрослого населения (лица 18 лет и старше). Средний возраст представителей коренного и некоренного населения составил соответственно  $49,28 \pm 1,01$  и  $51,37 \pm 1,36$  года (p = 0,219). Обследование проводилось в условиях экспедиции, в состав которой

вошли специалисты НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей и Городской клинической больницы № 1 г. Новокузнецка (ГКБ № 1) — кардиолог, терапевт, эндокринолог, офтальмолог, невролог. Осмотры проводились по стандартным методикам на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов.

Артериальное давление измеряли ртутным сфигмоманометром после десятиминутного отдыха двукратно на обеих руках по методике ВОЗ (1980 г.) с интервалом в пять минут. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. вносились в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. АГ определялась по критериям ВОЗ/МОАГ 1999 года: систолическое артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема гипотензивных препаратов.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак, центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. Из утренней порции мочи экспресс-методом проводили общий анализ, оставшуюся часть помещали в сосуд Дьюара с жидким азотом. В лабораторию материал доставляли в контейнерах, не допуская размораживания.

В исследуемой когорте на базе ГКБ № 1 с помощью селективного биохимического анализатоpa «Konelab Prime 60i» (ThermoFisher Scientific, США) проводился анализ показателей биологических материалов. Кинетическим методом определены уровни креатинина сыворотки и мочи. Рассчитан клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта ((140-возраст)  $\times$  вес  $\times$  88 / 72  $\times$ уровень креатинина крови для мужчин, для женщин данные умножались на 0,85). Для определения расчетной СКФ (рСКФ) полученные значения приводили к средней площади поверхности тела человека (1,73 м<sup>2</sup>). Фотометрическим методом исследовали уровень альбумина мочи, также определяли соотношение альбумин/креатинин мочи. Повышенным уровнем альбуминурии считали показатель более 20 мг/л и отношение альбумин/креатинин в моче более 3 мг/ммоль. Критерием снижения функции почек считали уровень скорости клубочковой фильтрации, стандартизованный к площади поверхности тела, ниже  $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ .

Для характеристики количественных показателей рассчитывалась средняя арифметическая величина (M) и ошибка средней (m). При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий - непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ<sup>2</sup>. При сравнении данных определяли относительный риск и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Корреляционный анализ проведен путем расчета коэффициента корреляции Пирсона (г). Статистически значимыми различия признавались при p < 0.05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Частота АГ среди представителей некоренного населения Горной Шории составила 55,5 %, что значимо больше не только по сравнению с коренной этнической группой — 43,2 % (p=0,003), но и превышало показатели, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ [10]. Средний уровень креатинина крови у некоренных жителей превосходил таковой у шорцев — соответственно  $80,02 \pm 1,68$  и  $75,50 \pm 1,01$  мкмоль/л (p=0,0015).

Содержание креатинина в крови лиц с АГ было больше, чем у обследованных без АГ (соответственно  $80,23\pm1,36$  и  $74,35\pm1,14$  мкмоль/л, p=0,001). Среди некоренных жителей Горной Шории сохранялось аналогичное соотношение ( $85,92\pm2,35$  и  $72,68\pm1,99$  мкмоль/л, p=0,0001), различий среди представителей коренной национальности не было ( $76,01\pm1,45$  и  $75,11\pm1,40$  мкмоль/л соответственно, p=0,663).

У больных АГ средний уровень рСКФ оказался значимо ниже, чем у лиц с нормальным уровнем артериального давления (соответственно 79,46  $\pm$  1,65 и 97,71  $\pm$  1,85 мл/мин/1,73 м², p=0,0001), причем как среди коренного (соответственно  $80,39\pm2,25$  и  $96,03\pm2,29$  мл/мин/1,73 м², p=0,0001), так и среди некоренного населения (соответственно  $78,21\pm2,41$  и  $101,42\pm3,06$  мл/мин/1,73 м², p=0,0001). По величине рСКФ коренные и некоренные жители не различались (соответственно  $89,27\pm1,71$  и  $88,55\pm2,18$  мл/мин/1,73 м², p=0,794).

Повышенный уровень альбуминурии выявлен у 7,08 % обследованных жителей Горной Шории. Отсутствовали статистически значимые различия между долей лиц среди шорского и некоренного населения с высоким содержанием альбумина в моче (8,25 и 5,04 % соответственно, p = 0,276).

Среди респондентов с АГ повышенная концентрация альбумина в моче определялось в 3,38 % случаев, а среди лиц без  $A\Gamma - 3,69 \%$ , p = 0,989. При этом у лиц с повышенным уровнем альбуминурии оказалось более высоким содержание креатинина в крови, чем у обследованных с нормальными показателями альбумина в моче (соответственно  $89,65 \pm 3,88$  и  $76,20 \pm 0,89$  мкмоль/л, p = 0.0001) — как среди коренного (86,88 ± 3,50 и 74,48  $\pm$  1,03 мкмоль/л, p = 0,0001), так и среди некоренного населения (97,50 ± 11,22 и  $79,09 \pm 1,64$  мкмоль/л, p = 0,016). У обследованных с повышенным значением альбуминурии установлены более низкие показатели рСКФ, чем у лиц с нормальным уровнем альбумина в моче – соответственно 72,68  $\pm$  2,75 и 90,25  $\pm$  $\pm$  1,40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p = 0.0007, вместе с тем данная закономерность определялась только у представителей коренной национальности:  $73,05 \pm 2,84$  и  $90,73 \pm 1,81$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p = 0.004) соответственно. Показатели рСКФ в зависимости от содержания альбумина в моче у некоренных жителей не различались - $71.64 \pm 7.38$  и  $89.44 \pm 2.33$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, p = 0.073. Однако выявлены значимые различия рСКФ у обследованных жителей с повышенным уровнем альбуминурии как в сочетании с АГ - $67,08 \pm 3,54$  против  $80,41 \pm 1,73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, (p = 0.038), так и без  $A\Gamma - 77.82 \pm 3.69$  против  $99,22 \pm 1,92$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p = 0,002.

Число представителей Горной Шории с повышенным значением отношения альбумин/креатинин мочи достигло 8,61 %; среди лиц шорской национальности таких людей было 10,19 %, среди представителей некоренного населения – 5,88 %, p = 0.196. Статистически значимых различий по данному показателю между респондентами, имеющими (10,32 %) и не имеющими  $A\Gamma$  (7,14 %), не выявлено (p = 0.310). По величине рСКФ обследованные с нормальным и повышенным отношением альбумин/креатинин мочи значимо различались  $(89,70 \pm 1,41 \text{ и } 79,63 \pm 3,99 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ соответственно, p = 0.035). В результате распределения обследуемой когорты по этническому признаку выявлено, что у представителей некоренного населения с повышенным отношением альбумин/креатинин в моче среднее значение рСКФ было ниже  $(67.42 \pm 6.77 \text{ мл/мин/}1.73 \text{ м}^2)$ , чем в группе без повышения величины данного показателя (89,35  $\pm$  2,23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p = 0,017), а в группе коренных жителей статистически значимых различий не обнаружено (83,70 ± 4,56 и  $89,90 \pm 1,83$  соответственно, p = 0,274).

ПД, определенная по уровню рСКФ менее  $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ , среди всех обследованных выявлена в 8,61 % случаев: у 8,74 % коренных и у

Таблица 1 Частота почечной дисфункции среди жителей Горной Шории с артериальной гипертензией и без нее

Наличие ПД	Коренное насе	еление, <i>n</i> = 206	Некоренное население, $n = 119$	
паличие 11/4	C A $\Gamma$ , $n = 89$	Без АГ, $n = 117$	C A $\Gamma$ , $n = 66$	Без АГ, $n = 53$
ПД присутствует, pCKФ < 60 мл/мин/1,73 м², n (%)	14 (15,73)*	4 (3,42)	9 (13,64)*	1 (1,89)
ПД отсутствует, pCКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , $n$ (%)	75 (84,27)	113 (96,58)	57 (86,36)	52 (98,11)

*Примечание.* \* – отличие от величины соответствующего показателя лиц с АГ статистически значимо при p < 0.05.

**Таблица 2** Корреляционные связи систолического артериального давления с показателями функции почек v жителей Горной Шории

Этническая группа	Содержание креатинина в крови	рСКФ	
Коренное население, <i>n</i> = 206	r = 0.1447, p = 0.038	r = -0.3591, p = 0.0001	
Некоренное население, $n = 119$	r = 0.1944, p = 0.034	r = -0.3173, p = 0.0001	

8,40% некоренных жителей, p = 0,917. У представителей Горной Шории с АГ и без АГ ПД обнаружена в 14,84 и 2,94 % случаев соответственно (p = 0.00013), наличие ПД увеличивало относительный риск развития АГ в 2,15 раза, 95%-й ДИ (1,85-2,51). Среди шорской популяции процент лиц с ПД при АГ был выше, чем среди обследованных без АГ (табл. 1). В свою очередь относительный риск развития АГ был в 1,95 раза выше у лиц с ПД, чем у шорцев с нормальной ренальной функцией, 95%-й ДИ (1,44-2,64). Среди некоренных жителей наблюдалась схожая картина: ПД у респондентов с АГ определялась в 13,64 %, у лиц без  $A\Gamma$  – в 1,89 % случаев, p = 0.0216, а относительный риск развития АГ у лиц с ПД увеличивался в 1,72 раза по сравнению с лицами, не имеющими нарушения функции почек, 95%-й ДИ (1,31-2,26).

Установлено, что риск развития ПД у жителей Горной Шории как коренной, так и некоренной национальности ассоциирован с уровнем САД: среднее САД у шорцев с ПД и без нее составило  $156,44\pm7,04$  и  $132,24\pm1,69$  мм рт. ст. соответственно (p=0,005), у представителей некоренного населения — соответственно  $153,00\pm8,11$  и  $132,02\pm1,88$  мм рт. ст. (p=0,002). Для ДАД ассоциации с ПД не установлено: среднее ДАД у шорцев с ПД и без нее было  $86,11\pm3,42$  и  $81,80\pm0,89$  мм рт. ст. соответственно (p=0,165), аналогичное соотношение обнаружено у некоренных жителей ( $80,60\pm2,34$  и  $81,18\pm1,06$  мм рт. ст. соответственно, p=0,871).

При корреляционном анализе выявлена слабая прямая связь САД с уровнем креатинина крови у шорцев и у некоренных жителей, а также умеренная обратная связь с рСКФ у лиц корен-

ного и некоренного населения (табл. 2). Для ДАД обнаружена только слабая отрицательная корреляция с рСКФ среди шорцев.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании жителей Горной Шории выявлено больше лиц с АГ среди некоренных представителей, что может быть связано с недостаточной адаптацией к условиям среднегорья пришлого населения. Частота АГ в группе некоренного населения была значительно выше, чем в других российских регионах, например стандартизованный показатель распространенности АГ в исследовании ЭССЕ–РФ–2012 среди неорганизованной популяции г. Томска составил 48,6 и 38,4 % у мужчин и женщин соответственно [2].

Возможными причинами более низкого среднего уровня креатинина крови у представителей коренного этноса является длительная адаптация к условиям среднегорья и климатическим факторам.

Нами выявлено снижение рСКФ у больных АГ жителей Горной Шории, что может быть связано с развитием эндотелиальной дисфункции, внутриклубочковой гипертензии, нефроангиосклероза и других патологических процессов кардиоренального континуума [2]. Похожие данные получены в исследовании среди населения Краснодарского края: у лиц с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² частота АГ составила 40.7%, а улиц с рСКФ  $\geq$  60 мл/мин/1,73 м² – только 26.0% [1].

В нашей работе исследование рСКФ было дополнено изучением других маркеров повреждения почек: повышенного значения альбумину-

рии и отношения альбумин/креатинин утренней порции мочи. Оказалось, что число лиц с ПД, выявленной разными методами, практически не различалось (8,61 % по рСКФ, 7,08 % по альбуминурии и 8,61 % по отношению альбумин/креатинин мочи). Значимых различий по частоте ПД между коренными и некоренными жителями не выявлено, но обнаружено увеличение числа лиц с ПД, определенной разными методами, среди больных АГ в обеих этнических группах. Установлено, что наличие ПД увеличивало относительный риск развития АГ почти в два раза. Также обнаружена ассоциация риска развития ПД с уровнем САД в обеих национальных группах, подтвержденная корреляционным анализом, и слабая корреляционная связь с уровнем ДАД только у шорцев. Выявленный факт подтверждает вклад САД в формирование почечной дисфункции у больных АГ по сравнению с ДАД.

Таким образом, нами обнаружено увеличение риска развития АГ у жителей Горной Шории с ПД, что при ее достаточно высокой распространенности (8,61 % среди всего обследованного населения) требует проведения целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в этом регионе Западной Сибири.

# выводы

Установлена более высокая частота артериальной гипертензии среди некоренных жителей Горной Шории (55,5 %) по сравнению с шорским населением (43,2 %).

Частота почечной дисфункции составила 8,61 %, этнически обусловленных различий ее распространенности не выявлено.

Выявлена ассоциация артериальной гипертензии с ренальной функцией в обеих национальных группах: наличие почечной дисфункции увеличивает риск развития артериальной гипертензии в 2 раза.

Повышенный уровень креатинина крови ассоциирован с артериальной гипертензией только среди представителей некоренного населения Горной Шории.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Авдеева М.В., Щеглова Л.В. Функциональные возможности центров здоровья в выявлении лиц с почечной патологией и риском развития сердечнососудистых заболеваний // Клинич. нефрол. 2011. (3). 57–60.
- 2. Ахадов Ш.В, Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Кардиоренальный и нейрогуморальный континуум у больных артериальной гипертензией, его значение в клинической практике // Системные гипертензии. 2011. (3). 61–66.
- 3. Болотова Е.В., Самородская И.В., Дудникова А.В. и др. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации среди трудоспособного населения Краснодара // Клинич. нефрология. 2014. (3). 14–18.
- 4. *Гарсиа-Донаире Ж.А., Руилопе Л.М.* Кардиоваскулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме // Нефрология. 2013. 17. (1). 11–19.
- 5. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Основы кардиоренальной медицины / Ред. Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев. М., 2014. 256 с.
- 6. Либов И.А., Моисеева Ю.Н., Уразовская И.Л. Микроальбуминурия важный фактор прогноза сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертонии // Трудный пациент. 2005. (7-8). 5–9.
- 7. *Морозов Ю.А.*, *Дементьева И.И.*, *Чарная М.А.* Клиническое значение микроальбуминурии в практике врача. Пособие для врачей. М., 2010.
- 8. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. 13. (6). 4–11.
- 9. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Национальные рекомендации. М., 2013. 59 с.
- 10. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. СПб., 2012. 51 с.
- 11. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа // Системные гипертензии. 2013. (4). 30–37.

# THE STATUS OF RENAL FUNCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION AMONG RESIDENTS OF MOUNTAIN SHORIA

Egor Sergeevich FILIMONOV<sup>1</sup>, Tat'yana Aleksandrovna MULEROVA<sup>1,2</sup>, Mikhail Yur'evich OGARKOV<sup>1,2</sup>, Dar'ya Pavlovna TSYGANKOVA<sup>2</sup>, Natal'ya Nikolaevna EPIFANTSEVA<sup>1,3</sup>, Valentina Rodionovna BOLDINA<sup>3</sup>, Valentina Nikolaevna VYALOVA<sup>3</sup>, Lidiya Georgievna KHERINGSON<sup>3</sup>

Goal: to investigate the correlation between the renal function and the arterial hypertension among the citizens of Mountain Shoria. Material and methods: There were investigated 325 indigenous and non-indigenous residents of Mountain Shoria comparable by gender and age. The level of blood and urine creatinine, the rate of albumin and their correlation were detected by all the surveyed, as well as the glomerular filtration rate in accordance with the Cockroft-Golt formula. Results and discussion: It has been found out that there was a higher frequency of the arterial hypertension among the non-aboriginal citizens of Mountain Shoria compared to the aboriginals (55.5 % to 43.2 %). At the same time there was a kidney dysfunction frequency of 8.61 % in both investigated groups. It has been proved that renal dysfunction increases danger of developing arterial hypertension in both national groups twice.

**Key words**: arterial hypertension, renal/kidney disfunction, albuminuria, albumin/ urine creatinine, glomerular filtration rate, the indigenous residents of Mountain Shoria.

Filimonov E.S. – full-time postgraduate student of the therapy department, e-mail: 171fes@gmail.com

Mulerova T.A. – candidate of medical sciences, assistant of the department, researcher of the laboratory
of epidemiology of cardiovascular diseases, e-mail: mulerova-77@mail.ru

Orankov M.Y. – destruction of medical sciences, professor, head of the department of cardiology head

Ogarkov M. Yu. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of cardiology, head of the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, e-mail: ogarmu@kemcardio.ru Tsygankova D.P. – researcher of the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

**Epifantseva** N.N. – candidate of medical sciences, associate professor of the department of clinical laboratory of diagnostics, head of the biochemical laboratory

Boldina V.R. – doctor of clinical laboratory of diagnostics

Vyalova V.N. – doctor of clinical laboratory of diagnostics

Kheringson L.G. – doctor of clinical laboratory of diagnostics

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine of Minzdrav of Russia 654005, Novokuznetsk, Stroiteley av., 5

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases 650002, Kemerovo, Pine blvd., 6

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Municipal Clinical Hospital № 1 654057, Novokuznetsk, Bardin av., 30/3

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ЗАМЕДЛЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИЕЙ КОСТНОЙ ТКАНИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМЫ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

# Марина Владимировна ЧЕПЕЛЕВА, Елена Ивановна КУЗНЕЦОВА, Анатолий Григорьевич КАРАСЕВ

<sup>1</sup>Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова Минздрава России 640014, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, 6

Изучены показатели иммунитета через 350–420 суток после закрытой травмы длинных трубчатых костей и чрескостного остеосинтеза по Илизарову у пациентов с замедленной консолидацией костной ткани (n=17) и сращением перелома в оптимальные сроки (n=20). При нормальной регенераторной активности костной ткани основные показатели клеточного и гуморального иммунитета находились в пределах границ физиологической нормы. Имелась тенденция к повышению концентраций IL-8, IL-6, стимулированного НСТ-теста. Замедленная консолидация костной ткани характеризовалась умеренной активацией клеточного иммунитета на фоне умеренного повышения продукции  $\text{TNF}\alpha$ , снижения содержания клеток с фенотипом  $\text{CD14}^{+}\text{HLA-DR}$ , усиления кислородзависимой и кислороднезависимой бактерицидной активности нейтрофилов, а также их способности к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек.

**Ключевые слова:** переломы, нарушение консолидации, иммунитет, регенерация, лимфоциты, нейтрофилы, нейтрофильные ловушки.

Закономерной реакцией на травму является развитие иммунной недостаточности, которая формируется вследствие ряда факторов: уменьшения количества иммунокомпетентных клеток, функциональной несостоятельности различных систем иммунитета, дисбаланса механизмов иммунорегуляции [3]. При этом иммунные нарушения различной степени выраженности прослеживаются вне зависимости от периода травматической болезни [2, 5, 8]. Наиболее изучена реакция на травму в ближайшем посттравматическом периоде [4, 13]. Весьма немногочисленны сведения о состоянии иммунной системы в отдаленные сроки после травмы, особенно при развитии осложнений, включая нарушение консолидации костной ткани. В своей статье мы поставили задачу изучить иммунологические реакции в отдаленные сроки после травмы в зависимости от исхода хирургического лечения.

Цель исследования – изучить показатели клеточного, гуморального иммунитета, цитокино-

вый профиль и показатели фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов с замедленной консолидацией костной ткани через 350–420 суток после закрытой травмы длинных трубчатых костей.

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 37 пациентов, которые в соответствии с исходом хирургического лечения были разделены на две группы (табл. 1). В первую группу вошли 20 пациентов, пролеченных в Российском научном центре «Восстановительная травматология и ортопедия» по разработанным методикам с соблюдением принципов чрескостного остеосинтеза, у которых в сроки 85 (70–99) суток после травмы и остеосинтеза было достигнуто сращение костных отломков в правильном положении. Вторая группа включала 17 пациентов, поступивших для повторного хирургического лечения по поводу последствий закрытых пе-

**Чепелева М.В.** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии, e-mail: mailto:office@ilizarov.ru, Vladi\_2000@hotbox.ru

**Кузнецова Е.И.** – младший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии, e-mail: citoz@mail.ru

**Карасев**  $A.\Gamma. - д.м.н.$ , доцент, старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории травматологии, e-mail: office@ilizarov.ru

Таблица 1 Характеристика пациентов в зависимости от возраста, пола, локализации перелома и вида хирургического вмешательства

Характеристика	Сращение перелома в опти- мальные сроки (n = 20)	Замедленная консолидация костной ткани $(n = 17)$
Возраст, медиана (25-75 процентили)	41 (35–46)	42 (33–46)
Количество женщин, п	10	8
Количество мужчин, п	10	9
Количество пациентов с переломом бедра, п	10	8
Количество пациентов с переломом голени, п	10	9
Количество операций чрескостного остеосинтеза по Илизарову, $n$	20	17

реломов верхних и нижних конечностей. В этой группе сращения костных отломков достигнуто не было. В качестве контрольных использовались иммунологические показатели 50 относительно здоровых добровольцев аналогичного возраста. В исследование не включались пациенты с сопутствующей соматической патологией, способной повлиять на результаты иммунологического исследования.

Типирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось методом лазерной проточной цитометрии на цитометре «BECKMAN COULTER EPICS XL» (США) с использованием моноклональных антител компании «Immunitech» (Франция). Содержание сывороточных иммуноглобулинов и цитокинов определяли методом ИФА на иммуноферментном анализаторе BIO-TEK Instruments Inc, EL<sub>v</sub>808 (США) с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (HCT-тест) по методу Park [6], в двух вариантах: спонтанном и стимулированном. В качестве активатора использовали микробную тест-культуру Staphylococcus epidermidis, штамм № 9198 НИИЭМ. Активность миелопероксидазы определялась по Грехему-Кнолю [6]. Уровень лизосомальных катионных белков цитоплазмы устанавливали в реакции с бромфеноловым синим (по М.Г. Шубичу) [6]. Активность миелопероксидазы и содержание катионных белков выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) [6]. Для подсчета нейтрофильных внеклеточных ловушек использовали мазки крови, окрашенные по Романовскому-Гимзе. Учет нейтрофильных ловушек производился при помощи световой микроскопии под иммерсией (увеличение × 100), исходя из 100 подсчитанных нейтрофилов. Подсчитывали процент нейтрофилов, прошедших стадию трансформации ядра и выбросивших освободившийся хроматин во внеклеточное пространсво в виде сетеподобных структур [7].

На проведение клинических исследований получено разрешение комитета по этике Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия». Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию данных, полученных в результате исследования, без идентификации личности.

Полученные данные обрабатывались с помощью методов непараметрической статистики с использованием U-критериев Вилкоксона, Манна–Уитни. Результаты исследования представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (25 и 75 процентили).

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов, у которых сращение костных отломков было достигнуто в сроки 85 (70–99) суток после травмы и чрескостного остеосинтеза по Илизарову, большинство исследуемых показателей не имело достоверных отличий от значений контроля (см. табл. 1). Статистически значимые отличия от показателей контрольной группы обнаружены в отношении НСТ-стимулированного теста, IL-6, IL-8, содержания клеток с фенотипом CD14<sup>+</sup>HLA-DR (табл. 2, 3, 4). В группе больных с нарушениями остеогенеза выявлялось большее количество CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клеток, а также клеток, несущих маркеры ранней и поздней активации лимфоцитов, чем у больных с нормальной регенераторной активностью костной ткани, что в целом свидетельствовало об умеренной активации клеточного звена иммунной системы (рис. 1).

У пациентов с замедленной консолидацией костной ткани мы наблюдали более высокое, чем при неосложненном течении посттравматического периода, содержание иммунных клеток с фено-

Таблица 2 Показатели клеточного иммунитета

Содержание клеток	Замедленная консолидация костной ткани	Сращение перелома в оптимальные сроки	Контрольная группа
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	6,6 (5,2–8,2)	6,1 (4,9–7,3)	5,6 (5,0–7,2)
Лимфоциты (%)	35,1 (26,2–37,8)	31,0 (26,0–37,3)	32,0 (28,0–36,0)
Моноциты (%)	9,0+ (8,0-10,0)	9,0+ (7,8–10,0)	7,0 (6,0–8,0)
Моноциты $(10^9/\pi)$	0,64*+ (0,53-0,72)	$0,52^{+}(0,45-0,67)$	0,39 (0,31–0,52)
CD3+CD19- (%)	75,0 (70,1–79,8)	79,7(73,6–81,8)	76,0 (73,4–78,7)
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	1,60 (1,32–1,89)	1,50 (1,21 –1,73)	1,40 (1,20–1,70)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)	49,6* (44,8–54,2)	44,6 (41,7–50,8)	49,8 (41,0–53,3)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	1,10*+ (0,89-1,32)	0,80 (0,70–1,10)	0,88 (0,77–1,07)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)	26,3* (22,0–28,4)	28,9 (27,1–36,5)	25,2 (23,3–33,5)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,59 (0,46–0,66)	0,53 (0,45–0,71)	0,50 (0,36–0,60)
CD8 <sup>dim</sup> CD38 <sup>+</sup> (%)	3,06*+ (1,52-3,80)	1,68 (1,10–2,70)	1,47 (0,90–1,94)
CD3-CD16+CD56+ (%)	11,2 (8,4–14,0)	10,3 (6,7–12,4)	10,95 (8,58–14,3)
CD3-CD16+CD56+ (109/л)	0,24* (0,17–0,32)	0,16 (0,13-0,24)	0,19 (0,15–0,26)
CD3-CD19+ (%)	10,9 (8,0–13,2)	9,1 (7,1–11,4)	10,3 (8,1–12,0)
CD3-CD19+ (109/л)	0,24* (0,19–0,33)	0,16 (0,14-0,23)	0,19 (0,14–0,23)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR (%)	4,8*+ (3,6–7,0)	3,7 (2,7–4,1)	3,2 (2,1–4,0)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR (10 <sup>9</sup> /л)	0,11*+ (0,07-0,15)	0,07 (0,04–0,08)	0,06 (0,04–0,08)
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)	3,4 (3,15–4,9)	3,0 (2,7–3,8)	3,2 (2,7–4,3)
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,081* (0,059–0,120)	0,061 (0,050-0,0750)	0,070 (0,040-0,080)
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR (%)	83,9*+ (81,0-86,0)	88,2+ (85,9-90,3)	91,6 (88,1–93,4)

*Примечание*. Здесь и в табл. 3, 4 обозначены статистически значимые (p < 0.05) отличия от соответствующих показателей: \* – пациентов, у которых сращение было достигнуто в сроки 83 (77–87) суток после травмы, + – лиц контрольной группы.

**Таблица 3** Показатели гуморального иммунитета и уровень сывороточных цитокинов

Показатель (содержание)	Замедленная консолидация костной ткани	Сращение перелома в оптимальные сроки	Контрольная группа
IgA (мг/мл)	0,96 (0,74–1,75)	1,11 (0,81–1,37)	0,85 (0,50–1,40)
IgM (мг/мл)	0,96*+ (0,70-1,13)	1,49 (1,20–1,90)	1,26 (0,63–2,24)
IgG (мг/мл)	11,4 (8,7–14,4)	9,6 (6,2–17,5)	9,0 (5,3–11,5)
ЦИК (отн. ед.)	40,3*+ (31,0-77,9)	33,0 (19,0–43,0)	31,0 (20,5–45,5)
ІL-1β (пг/мл)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
IL-4 (пг/мл)	0,0 (0,0-1,7)	0,1 (0,0-0,4)	0,0 (0,0-0,6)
IL-6 (пг/мл)	1,78+ (0,97–5,23)	1,23+ (0,56–2,3)	0,20 (0,00-0,62)
IL-8 (пг/мл)	8,26+ (2,03–13,60)	6,25+(4,13-9,50)	3,00 (0,64–6,90)
IL-10 (пг/мл)	1,43 (0,00–4,01)	0,29 (0,00–1,64)	0,00 (0,00-0,28)
TNFα (пг/мл)	1,65*+ (0,67–3,29)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,60)
IFNγ (пг/мл)	0,49 (0,00–3,45)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)

типом CD3-CD19<sup>+</sup>, участвующих в процессах регенерации костной ткани [12]. При этом уровень IgM был ниже, а концентрации сывороточных IgA и IgG были приблизительно такими же, как у больных с нормальным течением посттравматического периода. Учитывая, что CD19 и IgM относятся к факторам, отражающим регенерацию костной ткани [1], можно предположить, что увеличение

числа В-лимфоцитов (продуцентов антител) у пациентов с замедленной консолидацией костной ткани является адаптивной реакцией иммунной системы, направленной на повышение выработки иммуноглобулинов. В группе с замедленной консолидацией костной ткани выявлено наиболее высокое содержание CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-, а также CD8<sup>dim</sup>CD38<sup>+</sup>-клеток, что свидетельствовало о

Таблица 4

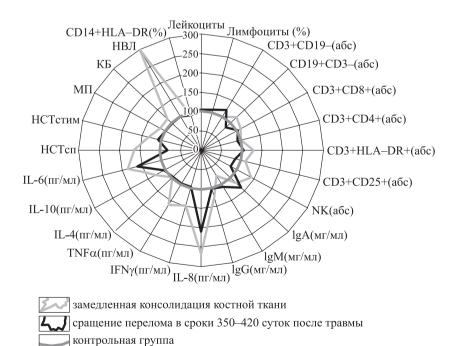
Показатели врожденного иммунитета

Показатель	Замедленная консолидация костной ткани	Сращение перелома в оптимальные сроки	Контрольная группа
Активность миелопероксидазы (СЦК)	2,3*+ (2,0-2,5)	2,0 (1,9–2,2)	2,0 (1,9–2,3)
Содержание катионных белков (СЦК)	2,3*+ (2,2-2,5)	2,1 (2,0-2,2)	2,0 (1,9–2,2)
НСТ-тест спонтанный (%)	9,0*+ (6,0-15,0)	4,5 (4,0–5,8)	5,5 (4,0–6,0)
НСТ-тест стимулированный (%)	76,6*+ (69,2–80,2)	67,5+ (58,3–70,0)	57,0 (48,0–62,3)
Количество нейтрофильных	3,0*+(2,0-3,5)	1,0 (0,0–1,5)	1,0 (0,0–2,0)
внеклеточных ловушек (%)			

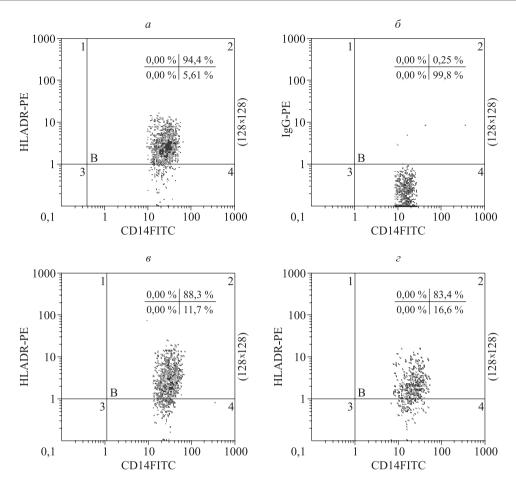
повышенной активности натуральных киллеров и возможном участии данных лимфоцитов, относящихся к клеткам врожденного иммунитета, в остеогенезе.

Известно, что в процессах регенерации костной ткани задействованы моноциты и макрофаги [10]. Согласно проведенным исследованиям, содержание моноцитов в группе с замедленной консолидацией костной ткани было наиболее высоким. При этом экспрессия HLA-DR на моноцитах в группе с благоприятным течением посттравматического периода была достоверно выше, чем при нарушениях остеогенеза, что свидетельствовало о снижении, хотя и не критическом, способности моноцитов выполнять свою антигенпредставляющую функцию (рис. 2).

В отдаленные сроки после травмы в обеих группах концентрации IL-6 и IL-8 были достоверно выше, чем в контрольной группе. Вместе с тем, несмотря на достоверные отличия от контрольных значений, в группе, в которой сращение переломов произошло в оптимальные сроки, оба показателя оставались в пределах границ физиологической нормы, которая, согласно используемым тест-системам, составляет 0-10 пг/мл. Среди исследуемых цитокинов статистически значимые межгрупповые различия в отдаленные сроки после травмы были выявлены только в отношении TNFα, уровень которого был выше в группе с замедленной консолидацией костной ткани. Как известно, механизм резорбции костной ткани под действием



**Рис. 1.** Иммунологические показатели в отдаленные сроки после травмы в зависимости от исхода хирургического лечения (медианные значения представлены в виде относительной величины от среднего уровня здоровых добровольцев, принятого за 100 %)



**Рис. 2.** Содержание клеток с фенотипом CD14+HLA-DR (%) в отдаленные сроки после травмы в зависимости от исхода хирургического лечения: а — контрольная группа; б — изотипический контроль в контрольной группе; в — сращение перелома в сроки 350–420 суток после закрытой травмы длинных трубчатых костей и чрескостного остеосинтеза по Илизарову; г — замедленная консолидация костной ткани

данного остеотропного цитокина обусловлен способностью вызывать катаболизм костной ткани, а также препятствовать ее восстановлению [11].

У пациентов с несовершенным остеогенезом наблюдалось повышение лизосомальной киллинговой активности нейтрофилов — активность миелопероксидазы и содержание катионных белков было достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом лечения. Известно, что на процессы регенерации и репарации поврежденной костной ткани оказывает влияние усиление кислородзависимого метаболизма клеток крови [9]. Увеличение интенсивности кислородзависимых метаболических процессов в группе с нарушением остеогенеза было выявлено в НСТ-тесте, как спонтанном, так и стимулированном, позволяющем оценить функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидно-

сти фагоцитов. Оба показателя были достоверно выше у пациентов с замедленной консолидацией костной ткани.

Известно, что с величиной НСТ-теста и интенсивностью образования активных форм кислорода непосредственно связан внешний киллинг нейтрофилов, заключающийся в их способности образовывать сетеподобные структуры путем выброса во внеклеточное пространство нитей ДНК [7]. Данный механизм внешней фагоцитарной активности нейтрофилов был до недавнего времени неизвестен и мало изучен, особенно у больных ортопедотравматологического профиля. Согласно нашим исследованиям, количество нейтрофильных внеклеточных ловушек в группе больных с нарушениями остеогенеза было достоверно выше, чем в контрольной группе и у пациентов с неосложненным посттравматическим периодом.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, при нормальной регенераторной активности костной ткани основные показатели клеточного и гуморального иммунитета через 350-420 суток после закрытой травмы длинных трубчатых костей и чрескостного остеосинтеза находились в пределах границ физиологической нормы. Имелась тенденция к повышению концентраций IL-8, Il-6, стимулированного НСТ-теста. Замедленная консолидация костной ткани, обусловленная металлозом, нестабильностью металлоконструкций и отсутствием полноценного контакта костных отломков, характеризовалась умеренной активацией клеточного иммунитета на фоне умеренного повышения продукции ΤΝ Fα, снижения содержания клеток с фенотипом CD14+HLA-DR, усиления кислородзависимой и кислороднезависимой бактерицидной активности нейтрофилов, а также способности нейтрофилов к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Бердюгина О.В.* Иммунологическое прогнозирование в травматологии и ортопедии. Екатеринбург, 2009. 252 с.
- 2. *Гуманенко Е.К., Козлова В.К.* Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. М., 2008. 608 с.
- 3. *Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А. и др.* Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. 2005. 4. (1). 28–35.
- 4. *Котельников Г.П., Труханова И.Г.* Травматическая болезнь. М., 2009. 272 с.

- 5. Кузнецова Е.И., Чепелева М.В., Карасев А.Г. Показатели врожденного иммунитета у пациентов с замедленным сращением костной ткани после закрытой травмы длинных трубчатых костей // Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед. 2015. (11-5). 652–654.
- 6. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / ред. В.В. Меньшиков. М.: Медицина, 1987. 365 с.
- 7. Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, методы обнаружения, биологическая роль: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2012.
- 8. Чепелева М.В., Карасев А.Г., Самусенко Д.В., Кузнецова Е.И. Особенности иммунного статуса пациентов с замедленной консолидацией костной ткани после закрытой травмы длинных трубчатых костей // Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед. 2014. (5-2). 87–91.
- 9. Уразгильдеев Р.З., Кесян Г.А., Варфоломеев В.Н. и др. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ложных суставов длинных костей // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2013. (2). 54–58.
- 10. Cheron A., Monneret G., Landelle C. et al. Low monocytic HLA-DR expression and risk of secondary infection // Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2010. 29. (5). 368–376.
- 11. *Karieb S., Fox S.W.* Suppression of T cell-induced osteoclast formation // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2013. 436. (4). 619–24.
- 12. *Marusic A., Grcevic D., Katavic V. et al.* Role of B lymphocytes in new bone formation // Lab. Invest. 2000. 80. (11). 1761–1774.
- 13. Santolini E, West R., Giannoudis P. Risk factors for long bone fracture non-union: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence // Injury. 2015. 46. (8). 8–19.

# IMMUNOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH DELAYED BONE TISSUE CONSOLIDATION AT LONG TERM AFTER CLOSED LONG BONE INJURIES

# Marina Vladimirovna CHEPELEVA<sup>1</sup>, Elena Ivanovna KUZNETSOVA<sup>1</sup>, Anatoliv Grigor'evich KARASEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics n.a. Ilizarov of Minzdrav of Russia 640014, Kurgan, Mariya Ulyanova str., 6

Immunity parameters were studied in the period from 350 to 420 days after a closed long bone fracture treated with the Ilizarov method of transosseous osteosynthesis in patients with delayed bone union (n = 17) and fracture consolidation in optimal time periods (n = 20). The main parameters of cell and humoral immunity were within the limits of physiological norms in cases of normal reparative activity of the bone tissue. There was a tendency to the increase in IL-8 and Il-6 concentrations. The values of stimulated NBT test were increased. Delayed bone tissue consolidation was characterized by moderate activation of cell immunity along with increase in TNF $\alpha$ , decrease in CD14+HLA-DR expression, enhanced oxygen-dependent and oxygen-independent bactericidal activity of neutrophils, and neutrophil ability to form neutrophil extracellular traps.

**Key words**: fracture, consolidation disorder, immunity, regeneration, lymphocytes, neutrophils, neutrophil extracellular traps.

**Chepeleva M.V.** – candidate of medical sciences, senior researcher of clinical laboratory of microbiology and immunology, e-mail: Vladi\_2000@hotbox.ru

**Kuznetsova E.I.** – junior researcher of clinical laboratory of microbiology and immunology, e-mail: citoz@mail.ru **Karasev A.G.** – doctor of medical sciences, associate professor, senior researcher of scientific-and-clinical laboratory of traumatology, e-mail: office@ilizarov.ru

# ОБ УРОВНЕ ЭРИТРОПОЭТИНА В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В РАЗНЫЕ СРОКИ ЕЕ МАНИФЕСТАЦИИ

Борис Иванович МЕДВЕДЕВ, Елена Геннадьевна СЮНДЮКОВА, Сергей Львович САШЕНКОВ, Юрий Михайлович ЗАХАРОВ

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Цель исследования — оценка эритропоэтинового статуса беременных женщин с ранней и поздней преэклампсией. В исследовании «случай—контроль» участвовали 57 женщин с поздней (начало после 34 недель) и 26 — с ранней преэклампсией (манифестация на сроке 20—33 недели гестации), определены уровень эритропоэтина сыворотки крови и адекватность его продукции. При ранней преэклампсии в сравнении с поздней зарегистрированы более низкие содержание эритропоэтина в сыворотке крови и величина коэффициента адекватности его продукции, большее количество случаев неадекватной эритропоэтина продукции. Полученные данные указывают на участие эритропоэтина в патогенезе формирования преэклампсии (чаще ранней), что позволяет использовать эритропоэтин в качестве вероятного предиктора преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия ранняя и поздняя, эритропоэтин, адекватность продукции эритропоэтина.

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой мультисистемную патологию, которая осложняет до 24 % беременностей и занимает 3–4 место в структуре причин материнской смертности в Российской Федерации [1, 6]. Несмотря на то что в данной области ведутся интенсивные исследования, патогенез ПЭ до сих пор остается неясным, а родоразрешение является единственным эффективным методом лечения. За последние десятилетия расширились представления о гетерогенной природе данного синдрома.

На сегодняшний день рекомендовано выделять ПЭ с ранней и поздней манифестацией, что связано, как предполагается, с различными механизмами формирования этих вариантов акушерской патологии и, безусловно, влияет на исходы беременности. Согласно современным представлениям, поздняя ПЭ (начало после 34 недель) связана с так называемым «материнским вкладом» (инсулинорезистентность, избыточная масса тела, хроническая артериальная гипертензия, дислипидемия, низкоградиентное хроническое воспаление). Это позволяет женщину с указанными заболеваниями отнести к группе риска по развитию ПЭ с ранних сроков гестации и провести профилактические мероприятия (адекватное лечение соматической патологии, назначение низких доз аспирина и препаратов кальция). Следует отметить, что поздняя ПЭ, как правило, умеренная, ассоциируется с нормальным кровотоком при допплерометрии, нормальной массой тела новорожденного при рождении, нормальным объемом плаценты. Большее медико-социальное значение имеет ранняя ПЭ (с манифестацией на сроках 20-33 недели), что связано с тяжестью ее проявлений, ограничениями по времени пролонгирования беременности, высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. Предполагается, что ранняя ПЭ связана с недостаточной перфузией плаценты, дисбалансом уровня ангиогенных и антиангиогенных факторов и маркеров функционирования плаценты. До сих пор не существует полноценного клинического скринингового метода прогнозирования ПЭ на ранних сроках беременности. Изучается уровень таких ростовых факторов как эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PIGF), растворимая ФМСподобная тирозинкиназа 1 (sFLT1) [1, 3, 6, 15, 16]. В настоящее время активно исследуется эритропоэтиновый статус у беременных с ПЭ, участие Эритропоэтина (ЭПО) в патогенезе развития ПЭ [2, 8, 9, 10, 21] в связи с тем, что ЭПО активирует ангиогенез, обладает митогенным и антиапоп-

**Медведев Б.И.** – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии, Заслуженный деятель науки  $P\Phi$ 

**Сюндюкова Е.Г.** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: seg269@mail.ru

**Сашенков С.Л.** – д.м.н., проф. кафедры нормальной физиологии, e-mail: sashensl@yandex.ru

Захаров Ю.М. – д.м.н., проф., академик РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии, e-mail: sashensl@yandex.ru

тотическим действием [4, 5, 12], в том числе и в плаценте [20].

Согласно данным литературы, фактором, индуцирующим синтез ЭПО в перитубулярных и тубулярных клетках почек (до 85 % от общего количества), является гипоксия различного генеза [4, 7, 13], в том числе и плацентарная [19, 21]. Поэтому при развитии ПЭ на фоне ишемии плаценты ожидается увеличение уровня ЭПО в системном кровотоке матери. Действительно, результаты наших исследований [6, 10] указывают на незначительное повышение содержания ЭПО в сыворотке при ПЭ (чаще при умеренной), что подтверждается рядом авторов [21]. Однако случаи тяжелой ПЭ (все с ранней манифестацией) с первого триместра гестации сопровождались неадекватной продукцией ЭПО [8], что также подтверждается данными современной литературы [2]. Уменьшение уровня материнского сывороточного ЭПО, вероятно, связано с нарушением его почечной и, возможно, плацентарной продукции. Снижение синтеза ЭПО почками обусловлено повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1) [7], продукция которых увеличивается в условиях синдрома системного воспалительного ответа при развитии ПЭ [6, 11].

Благодаря широкому применению предикторов, в современной медицине наступил этап перехода от анализов, направленных на постановку диагноза, к тестам, предназначенным для количественной оценки риска развития патологии. Одним из основных направлений персонализированной медицины в акушерстве остается поиск эффективных предикторов развития ПЭ с ранних сроков гестации, что позволит принять превентивные меры от коррекции образа жизни до специфической терапии для уменьшения риска возникновения данной патологии или снижения тяжести ее течения. Безусловно, направления исследований по прогнозированию и профилактике ПЭ должны основываться на уточнении подтипов ПЭ с учетом влияния анамнестических, соматических факторов риска и использования специфических лабораторных маркеров [3, 6, 14–16]. Несомненно, изучение ЭПО-статуса при ПЭ представляет значительный клинический интерес и расширяет представления о патогенезе формирования и нарастания тяжести ПЭ, в том числе в зависимости от сроков ее манифестации. Научных исследований, посвященных изучению уровня ЭПО при ранней и поздней ПЭ, мы не обнаружили.

Цель исследования – оценить эритропоэтиновый статус беременных с ранней и поздней преэклампсией.

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено исследование «случай – контроль» 83 женщин, течение беременности которых осложнилось ПЭ разной степени тяжести [1, 6]. Все пациентки получали стационарное лечение и были родоразрешены в родильном доме клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ). Критериями включения женщин в исследование явились наличие беременности на сроке более 20 недель. наличие умеренной или тяжелой ПЭ, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез, тяжелая соматическая патология, психические заболевания, наркомания. План исследования соответствует законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрен этическим комитетом ЮУГМУ. Изучены структура и особенности течения беременности и родов, определена адекватность продукции ЭПО.

В зависимости от срока гестации, на котором был установлен диагноз ПЭ, выделены: 1-я группа – 57 женщин, течение беременности которых осложнилось поздней ПЭ (манифестация после 34 недель); 2-я группа – 26 пациенток с ранней ПЭ (манифестация на сроке 20–33 недели). Средний возраст женщин 1-й группы составил  $27,50 \pm 1,19$  года, 2-й группы –  $30,13 \pm 1,44$  года.

У всех беременных, которые участвовали в исследовании, определено содержание ЭПО в сыворотке крови с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич) с использованием анализатора IMMULITE 2000 ЕРО (DPC, США). Рассчитывался коэффициент адекватности продукции ЭПО (КАэпо – отношение логарифмов наблюдаемой и предполагаемой концентрации сывороточного ЭПО, в норме КАэпо 0,8–1,2 свидетельствует об адекватной продукции ЭПО) [13].

Ультразвуковое исследование и оценка допплерометрических параметров кровотока фетоплацентарного комплекса проводились на диагностических ультразвуковых системах М5 (Mindrai, КНР), «Sonoace Pico» и «Sonoace 8800» (Medison, Южная Корея). В зависимости от степени гемодинамических нарушений в системе «мать – плацента – плод» (НМПК) и синдрома задержки роста плода (СЗРП) выделены компенсированная (НМПК 1 степени и/или СЗРП 1 степени), субкомпенсированная (НМПК 2 степени и/или СЗРП 2 степени), декомпенсированная (НМПК 3 степени и/или СЗРП 3 степени) формы хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Применен аппарат проверки статистических гипотез с использованием критериев Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона; отношение правдоподобия (LR), линейно-линейная связь; мера связанности (тау Гудмена–Краскала); коэффициент неопределенности при уровне значимости критерия 0,05. Кроме того, использовался непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

При изучении особенностей течения настоящей беременности пациенток установлено, что только среди женщин с ранним началом ПЭ были случаи индуцированной беременности по программе ВРТ ЭКО (7,7 %) и многоплодной беременности (11,5 %), отличие от группы 2 статистически значимо ( $\chi^2$ : p=0,009; LR: p=0,007; LBL: p=0,009). Тяжелая ПЭ зарегистрирована у 4 (7,0 %) женщин 1-й группы и 13 (50,0 %) 2-й группы ( $\chi^2$ : p<0,001; LR: p<0,001; LBL: p<0,001). Ранняя ПЭ у беременных манифестировала на сроке 30,75 ± 0,69 (ДИ 29,29–32,21) недели, поздняя — 36,29 ± 0,53 (ДИ 35,14—37,43) (критерий Манна–Уитни: p<0,001).

Согласно данным литературы, ПЭ с ранним началом в отличие от поздней обычно сопровождается ишемическими нарушениями в плаценте и задержкой роста плода [14, 15]. Мы решили изучить состояние фетоплацентарного комплекса у беременных, которые участвовали в нашем исследовании (табл. 1).

Уже во втором триместре гестации (см. табл. 1) у пациенток с ПЭ зарегистрированы случаи компенсированной ХПН, которая проявлялась НМПК 1А степени и СЗРП 1 степени. Указанные изменения достоверно чаще встречались при раннем начале ПЭ. В третьем триместре беременности при допплерометрической оценке маточно-плацентарно-плодового кровотока его нарушение, в том числе НМПК 2 и 3 степеней, также чаще регистрировалось у пациенток с ранней ПЭ. Частота выявления и степень тяжести СЗРП в третьем триместре были выше у беременных 2-й группы. Таким образом, ХПН чаще диагностировалась при ранней ПЭ, как правило, манифестировала со 2 триместра беременности с нарушения маточно-плацентарного кровотока, а в третьем триместре проявлялась суб- и декомпенсированными формами.

В табл. 2 представлены диагностические критерии тяжелой ПЭ [1, 6] и частота их встречаемости у пациенток 1-й и 2-й групп. Наиболее часто отмечались тяжелая артериальная гипертензия, резистентная к проводимой терапии, генерализованные отеки, нарушение функции почек (олигоурия, повышение уровня креатинина в моче). По данным литературы, основными симптомами тяжелой ПЭ являются головная боль (82–87 %), зрительные расстройства (44 %), артериальная гипертензия (77 %), протеинурия (55 %), отеки (49 %), абдоминальная боль (9 %) [6].

Морфофункциональные показатели новорожденных от матерей с ранней ПЭ (табл. 3) оказалась достоверно меньше в сравнении с

Результаты оценки фетоплацентарного комплекса, п (%)

		1-я группа	2-я группа	Вероятность различий между группами, $p$		
		(n = 57)	(n = 57) $(n = 26)$		LR	LBL
стр	ХПН	5 (8,8)	10 (38,5)	0,001	0,002	0,001
триместр	НМПК 1А степени	4 (7,0)	10 (38,5)	< 0,001	0,001	< 0,001
2 TF	СЗРП 1 степени	1 (1,8)	1 (3,8)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	ХПН	29 (50,9)	19 (73,1)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	Субкомпенсированная	2 (3,5)	5 (19,2)	0,017	0,022	0,017
l d	Декомпенсированная	0	3 (11,5)	0,009	0,007	0,009
триместр	НМПК	16 (28,1)	17 (65,4)	0,001	< 0,001	0,001
MM	НМПК 2 степени	0	5 (19,2)	0,001	0,007	0,009
	НМПК 3 степени	0	2 (7,7)	0,034	0,029	0,035
S.	СЗРП	17 (29,8)	13 (50,0)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	СЗРП 2 степени	2 (3,5)	5 (19,2)	0,017	0,022	0,017
	СЗРП 3 степени	0	1 (3,8)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Пер	инатальная смертность	0	2 (7,7)	0,034	0,029	0,035

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4 LR – отношение правдоподобия, LBL – линейно-линейная связь.

Таблица 1

**Таблица 2** Частота регистрации диагностических критерии тяжелой ПЭ, n (%)

Критерий	1-я группа (n = 57)	2-я группа (n = 26)	Вероятность различий между группами, $p$		
	(n-37)	(n-20)	$\chi^2$	LR	LBL
Частота регистрации диагностических критериев тяжелой ПЭ	4 (7,0)	13 (50,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.	3 (5,3)	10 (38,5)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Протеинурия ≥ 5,0 г/л в 24 ч пробе мочи или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 ч	0	2 (7,7%)	0,034	0,029	0,035
Генерализованные отеки	4 (7,0)	8 (30,8)	0,004	0,006	0,005
Церебральные или зрительные симптомы	4 (7,0)	3 (11,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Отек легких	0	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте	0	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Олигурия < 500 мл за 24 ч	3 (5,3)	7 (26,9)	0,005	0,007	0,005
Повышение уровня креатинина > 90 мкмоль/л	1 (1,8)	9 (34,6)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Нарушение функции печени (повышение активности АлАТ, AcAT)	2 (3,5)	3 (11,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
HELLP-синдром	0	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9/\pi$ )	0	1 (3,8)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Гемолиз в периферической крови	0	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Декомпенсированная ХПН	0	3 (11,5)	0,009	0,007	0,009
СЗРП 2, 3 степеней	2 (3,5)	6 (23,1)	0,008	0,006	0,008
Антенатальная гибель плода	0	2 (7,7)	0,034	0,029	0,035

**Таблица 3** Морфофункциональные показатели новорожденных,  $M\pm m$  [95%-й ДИ]

Критерий	1-я группа (n = 57)	2-я группа (n = 26)	Вероятность различий между группами, <i>р</i> (тест Манна–Уитни)
Масса новорожденных, г	3335,71±164,04 [2981,33–3690,10]	2603,13±182,15 [2214,87–2991,38]	<0,001
Рост новорожденных, см	$51,29 \pm 0,87$ [49,41–53,16]	46,50 ± 1,15 [44,05–48,95]	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	$6,93 \pm 0,16$ [6,57–7,28]	5,81 ± 0,46 [4,84–6,79]	0,001
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	$7,64 \pm 0,19$ [7,21–8,07]	$6,75 \pm 0,49$ $[5,69-7,81]$	0,003

аналогичными параметрами в 1-й группе. Дети, рожденные от женщин с ранней ПЭ, достоверно чаще в сравнении с остальными новорожденными были недоношенными (92,9 % в сравнении с 18,8 % в 1-й группе) и имели тяжелые осложнения неонатального периода.

Согласно данным литературы [14, 15], для раннего начала ПЭ характерно повреждение плаценты, связанное с недостаточной материнской перфузией и маточно-плацентарной сосудистой патологией, снижением концентрации в крови ангиогенных факторов (фактор роста эндотелия сосудов VEGF), плацентарного фактора роста (PIGF). Значительным ангиогенезстимулирую-

щим эффектом обладает ЭПО [4], поэтому нельзя исключить его участие в процессах формирования плаценты и в патогенезе развития ПЭ, вероятно, ее ранней формы [21]. В связи с этим мы решили изучить ЭПО-статус беременных, которые участвовали в нашем исследовании (табл. 4).

Действительно, при ранней ПЭ зарегистрированы более низкие содержание эритропоэтина в сыворотке крови и величина КАэпо, а также большее количество случаев неадекватной продукции ЭПО (КАэпо менее 0,8). Научных исследований, посвященных изучению уровня ЭПО при ранней и поздней ПЭ, мы не обнаружили. Мы считаем, что уменьшение концентрации ЭПО в сыворотке

Содержание ЭПО и величина КАэпо у беременных,  $M \pm m$  [95%-й ДИ] или n (%).

	1	2	Вероятность различий между группами, р			
Показатель	1-я группа (n = 57)	2-я группа (n = 26)	Тест Манна- Уитни	$\chi^2$	LR	LBL
Содержание ЭПО, мМЕ/мл	$68,26 \pm 14,26$ [37,46–99,07]	$33,54 \pm 9,18$ [13,97–53,12]	0,008			
КАэпо	$   \begin{array}{c}     1,01 \pm 0.03 \\     [0,94-1,07]   \end{array} $	$0.79 \pm 0.04$ [0.70-0.88]	0,033			
Случаи неадекватной продукции ЭПО	9 (15,8)	19 (73,1)		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

**Таблица 5** Корреляционные связи показателей ЭПО-статуса беременных с ПЭ с некоторыми показателями тяжести ПЭ

Показатель ЭПО-статуса	ЭПО	КАэпо	Неадекватная продукция ЭПО
Время начала ПЭ	r = 0.277, p < 0.001	r = 0.354, p < 0.001	r = -0.448, p < 0.001
Частота умеренной ПЭ		r = 0.211, p = 0.020	r = -0.332, p = 0.003
Частота тяжелой ПЭ		r = -0.211, p = 0.020	r = 0.332, p = 0.003
Выраженная протеинурия	r = -0.195, p = 0.031	r = -0.191 p = 0.035	r = 0,220, p = 0,046
Содержание креатинина более 90 мкмоль/л	r = -0.194, p = 0.032	r = -0.267, p = 0.003	r = 0.362, p = 0.001
Резистентная к терапии тяжелая артериальная гипертензия		r = -0.196, p = 0.031	r = 0.324, p = 0.003
Декомпенсированная ХПН		r = -0.205, p = 0.024	r = 0.271, p = 0.014
Масса новорожденного	r = 0.164, p = 0.028	r = 0.225, p = 0.003	r = -0.240, p = 0.008
Срок родоразрешения	r = 0.173, p = 0.033	r = 0.208, p = 0.011	r = -0.283, p = 0.004

Примечание. Приведены только статистически значимые корреляционные связи.

крови беременных при ранней ПЭ, вероятно, с малых сроков гестации, приводит к снижению системных плейотропных протективных эффектов ЭПО, что может быть одной из причин развития тяжелой ПЭ. Согласно данным литературы, ЭПО увеличивает длительность функционирования эндотелиальных клеток при кислородном голодании, препятствует их апоптозу, вызывает активацию эндотелиальной NO-синтазы и предотвращает ангиоспазм, уменьшает NO-токсичность и обладает прямым антиоксидантным эффектом [18]. Ренопротективные эффекты ЭПО связаны с увеличением регенерации эпителия канальцев почек и восстановлением функционального аппарата почки, уменьшением воспалительной реакции и дегенерации тканей [4, 17]. В печени ЭПО также снижают выраженность окислительного стресса, воспаления и тканевой альтерации [17]. Нейропротективное действие ЭПО обусловлено антиапоптотическими, противовоспалительными, антиокислительными, антинейротоксичными, нейротрофическими эффектами, активацией нейронной регенерации, защитой белого вещества головного мозга от отека [4, 18]. Мы предполагаем, что неадекватно низкая продукция ЭПО при ранней ПЭ отражает развитие полиорганной недостаточности, что, вероятно, способствует развитию тяжелой ПЭ, при которой снижается цитопротективное действие этого гормона на органы-мишени (эндотелий, печень, почки, ЦНС).

С целью выяснения связи ЭПО-статуса беременных женщин с ПЭ с некоторыми критериями, определяющими тяжесть данной патологии, использован корреляционный анализ (табл. 5). Установлено, что наиболее эффективными клинико-лабораторными критериями ранней тяжелой ПЭ являются величина КАэпо и наличие неадекватной продукции ЭПО. Обращают на себя внимание зарегистрированные корреляционные связи показателей ЭПО-статуса беременных с так называемыми «почечными» (выраженная протеинурия, содержание креатинина более 90 мкмоль/л) и «плацентарными» (декомпенсированная ХПН) критериями тяжести ПЭ, что еще раз подтверждает теорию нарушения почечной и, вероятно, плацентарной, продукции ЭПО при

Таблица 4

ПЭ. Отмечено, что для тяжелой ПЭ характерно снижение коэффициента адекватности продукции ЭПО, однако при умеренной ПЭ зарегистрирована обратная тенденция. Аналогичная особенность продукции ЭПО при ПЭ зарегистрирована нами ранее [8]. Результаты статистической обработки данных указывают на связь уровня ЭПО и адекватности его продукции со сроками манифестации проявлений ПЭ, а следовательно, и со сроками родоразрешения пациенток с ПЭ и массой их детей при рождении. Следует сказать, что неадекватная продукция ЭПО у беременных с ПЭ была ассоциирована с резистентной к терапии тяжелой артериальной гипертензией. Нами не установлены корреляционные связи истинного сывороточного уровня ЭПО с тяжестью проявлений как ПЭ, так и плацентарной недостаточности, что еще раз указывает на необходимость оценки именно адекватности продукции ЭПО к уровню гемоглобина, как одного из основных клиниколабораторных маркеров анемического синдрома и, вторично, гемической гипоксии.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Согласно результатам настоящего исследования мы предполагаем, что ЭПО принимает определенное участие в патогенезе формирования ПЭ, что обусловливает возможность его использования как предиктора ПЭ, однако исследования в этой области пока единичны и требуется их дальнейшее продолжение с целью выяснения значения этого гормона в развитии гестационной патологии. При развитии ранней формы ПЭ у беременных отчетливо выражено нарушение гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» во 2 и 3 триместрах беременности, которое сочетается с нарушением функции почек по сравнению с поздним развитием ПЭ. Отчетливо сниженная продукция ЭПО у женщин с ПЭ, особенно ранней, может являться, на наш взгляд, следствием как уменьшения ЭПО-производящей функции почек, так и сниженного производства ЭПО тканями системы «мать – плацента – плод», испытывающей функциональные нарушения при ранней ПЭ, формируя снижение коэффициента адекватности продукции ЭПО.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Акушерство: национальное руководство / ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1088 с.
- 2. *Бурлев В.А.* Неадекватная продукция эритропоэтина у беременных с гестозом и железодефицитной анемией // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. 6. (6). 16–20.

- 3. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К. и др. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. 14. (6). 4–8.
- 4. Захаров W.M. Цитопротективные функции эритропоэтина // Клин. нефрология. 2009. (1). 16–21.
- 5. *Захаров Ю.М.* Внепочечная продукция эритропоэтина и ее регуляция // Рос. физиол. журн. 2015. 101. (11). 1217–1234.
- 6. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / ред. В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
- 7. Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Влияние количественных соотношений эритропоэтина и опухольнекротизирующего фактора-А на структурнофункциональные свойства миокарда у больных с сердечной недостаточностью // Вестн. Уральской мед. академ. науки. 2011. (1). 60–63.
- 8. *Медведев Б.И.*, *Сюндюкова Е.Г.*, *Сашенков С.Л. и др.* Значение эритропоэтина в патогенезе развития преэклампсии // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. 13. (4). 35–41.
- 9. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015. 15. (1). 4–8.
- 10. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Эритропоэтин сыворотки крови и его плацентарная экспрессия при беременности, осложнившейся преэклампсией // Акушерство и гинекология. 2015. (10). 47–53.
- 11. *Медвинский И.Д.* Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе гестоза (прогноз развития, диагностика, выбор метода анестезиологической защиты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2004.
- 12. Мещерякова М.В., Куренков Е.Л., Захаров Ю.М. О возможной роли эритропоэтина в активации пролиферативных процессов шейки матки у женщин // Изв. Челябинского науч. центра. 2007. 38. (4). 98–102.
- 13. *Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М.: Медицина, 2003. 448 с.
- 14. *Ходжаева З.С., Акатьева А.С., Холин А.М. и др.* Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2014. (6). 14–19.
- 15. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2015. (4). 25–31.
- 16. Dolgushina V.F., Syundyukova E.G., Chulkov V.S. Clinical prediction model PIERS for predicting

adverse pregnancy outcomes in preeclampsia. Medicine: Selected Papers of the International Scientific School «Paradigma» (Summer-2015, Varna, Bulgaria) / Compiling coeditors A.V. Berlov, T. Popov, L.F. Chuprov, Yelm, 2015. 18–23.

- 17. *Li X.J.*, *Zhang G.X.*, *Sun N. et al.* Protective effects of erythropoietin on endotoxin-related organ injury in rats // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2013. 33. (5). 680–686.
- 18. Santhanam A.V., d'Uscio L.V., Katusic Z.S. Erythropoietin increases bioavailability of tetrahydrobiopterin and protects cerebral microvasculature against oxidative stress induced by eNOS uncoupling // J. Neurochem. 2014. 131. (4). 521–529.
- 19. *Teramo K.A.*, *Widness J.A.* Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia // Neonatology. 2009. 95. (2). 105–116.
- 20. *Toth B., Fischl A., Scholz C., Kunze S., Friese K., Jeschke U.* Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in normal and disturbed pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. 140. (2). 192–200
- 21. Zamudio S., Wu Y., Ietta F. et al. Human placental hypoxia-inducible factor-lalpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo // Am. J. Pathol. 2007. 170. (6). 2171–2179.

# ON THE BLOOD ERYTHROPOIETIN LEVEL OF PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA IN DIFFERENT TERMS OF ITS MANIFESTATION

Boris Ivanovich MEDVEDEV<sup>1</sup>, Elena Gennadyevna SYUNDYUKOVA<sup>1</sup>, Sergei Lvovich SASHENKOV<sup>1</sup>, Yuri Mikhailovich ZAKHAROV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia 454092, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64

Goal of research: to estimate the erythropoietin status of the pregnant women with early and late preeclampsia. In «case-control» study there were 57 women with late preeclampsia (onset after 34 weeks of pregnancy) and 26 patients with early one (onset at time of 20–33 weeks of pregnancy), blood serum erythropoietin level and its production adequacy were determined. Lower erythropoietin indices, its production adequacy rate indices and more cases of erythropoietin inadequate production were revealed at early preeclampsia in comparison with the late preeclampsia. The received data indicate to erythropoietin participation in pathogenesis of preeclampsia forming (more often early one) that allows us to use erythropoietin as possible preeclampsia predictor.

**Key words:** early and late preeclampsia, erythropoietin, erythropoietin production adequacy.

**Medvedev B.I.** – doctor of medical sciences, professor of chair of obstetrics and gynecology, honored doctor of the RF **Syundyukova E.G.** – candidate of medical sciences, associate professor of chair of obstetrics and gynecology, e-mail: seg269@mail.ru

**Sashenkov S.L.** – doctor of medical sciences, professor of chair of normal physiology **Zakharov Yu.M.** – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, head of chair of normal physiology

УДК: 616.71. 124.2.127-007.253.

# ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

Александр Юрьевич ОМЕЛЬЧЕНКО, Юрий Николаевич ГОРБАТЫХ, Илья Александрович СОЙНОВ, Алексей Викторович ВОЙТОВ, Юрий Юрьевич КУЛЯБИН, Игорь Анатольевич КОРНИЛОВ, Артем Викторович ГОРБАТЫХ, Александр Владимирович БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ

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

Цель исследования: определить влияние главных анатомических компонентов правого желудочка на его глобальную функцию с помощью магнитно-резонансной томографии у пациентов после различных реконструктивных операциях при тетраде Фалло. Материал и методы. На базе центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей Новосибирского НИИ патологии кровообращения проведен ретроспективный обзор 52 асимптоматичных, клинически стабильных пациентов (28 мальчиков и 24 девочки) в возрасте 7,5 (5,5;9,5) года после хирургической реконструкции при тетраде Фалло для оценки дисфункции правого желудочка. Дети были разделены на две группы по способу хирургической коррекции тетрады Фалло: трансаннулярная пластика (І группа, 26 человек) или с сохранением кольца клапана легочной артерии (ІІ группа, 26 человек). Результаты. Фракция выброса правого желудочка как в целом, так и в разных его частях была достоверно выше в группе II, в то время как конечный диастолический и ударный объем – в I группе. Легочная регургитация у пациентов I группы также была значительно выше, чем у детей группы II (соответственно 36,7 (32; 44) и 13,2 (3; 14) %, p < 0.01). Отношение шансов (ОШ) для легочной регургитации было значительно ниже в группе II и составило 0.19 (95%-й доверительный интервал, ДИ 0.04–0.72), p = 0.02. Заключение. После реконструкции тетрады Фалло функция правого желудочка зависит от вида реконструкции его выходного отдела. Использование отдельных функциональных анализов анатомических компонентов правого желудочка позволило установить, что его глобальная функция снижена в группе пациентов с трансаннулярной пластикой. Нарушения функции правого желудочка в отдаленном периоде в группе трансаннулярной пластики связаны с наличием более выраженной легочной регургитации и выключенного участка правого желудочка в области его выходного отдела, с вовлечением в контрактильные свойства синусовой части.

**Ключевые слова**: тетрада Фалло, магнитно-резонансная томография, легочная регургитация, дисфункция правого желудочка.

Тетрада Фалло относится к группе часто встречаемых врожденных пороков сердца, среди новорожденных и младенцев данный порок составляет 5,6–14 % случаев [3, 9]. Естественное течение заболевания у таких пациентов неблагоприятное, поэтому хирургическое лечение им выполняют в младенчестве. Несмотря на то что

с течением времени результаты хирургического лечения тетрады Фалло значительно улучшены, отдаленные результаты по-прежнему нельзя назвать удовлетворительными [1, 12]. Как правило, такие пациенты имеют дисфункцию правого желудочка (ПЖ) из-за многолетней массивной легочной регургитации [8]. С внедрением магнит-

**Омельченко А.Ю.** – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник центра новых хирургических технологий

**Горбатых Ю.Н.** – д-р мед. наук, проф., зав. отделением врожденных пороков сердца

Сойнов И.А. – стажер-исследователь центра новых хирургических технологий

**Войтов А.В.** – врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца центра новых хирургических технологий

Кулябин Ю.Ю. – клинический ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия

**Корнилов И.А.** – к.м.н., врач-анестезиолог отделения анестезиологии – реанимации, старший научный сотрудник центра анестезиологии и реаниматологии

**Горбатых** A.B. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий

**Богачев-Прокофьев А.В.** – д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий

но-резонансной томографии (МРТ) улучшилось понимание патофизиологических механизмов развития дисфункции ПЖ. Обычно ПЖ характеризуется как единая структура, в противовес его истинной сложной геометрии, которая изменяется при хирургической коррекции. Последние сообщения показывают, что глобальная функциональная оценка ПЖ как единой анатомической структуры не отражает настоящую его функцию [5, 7]. Lytrivi и соавторы [11] показали, что пациенты после реконструкции тетрады Фалло имеют сниженную глобальную систолическую функцию ПЖ, в основном только за счет снижения выходного отдела, в то время как фракция выброса синуса сохраняется и соответствует контрольной группе. В настоящее время остается неизвестным влияние различных реконструктивных операций при тетраде Фалло на дисфункцию ПЖ.

Цель исследования: определить влияние главных анатомических компонентов правого желудочка на его глобальную функцию с помощью МРТ у пациентов после различных реконструктивных операций при тетраде Фалло.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное исследование были включены 52 асимптоматичных, клинически стабильных пациента (28 мальчиков и 24 девочки) в возрасте 7,5 (5,5;9,5) года для оценки дисфункции ПЖ после хирургической реконструкции при тетраде Фалло. Исследование выполнено на базе центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей Новосибирского НИИ патологии кровообращения. Дети были разделены на две группы по способу хирургической коррекции тетрады Фалло: трансаннулярная пластика (І группа, 26 человек) или с сохранением кольца клапана легочной артерии (II группа, 26 человек). Во избежание посторонних факторов из исследования были исключены пациенты с кардиостимулятором и пациенты, имеющие градиент на выходном отделе правого желудочка более 50 мм рт. ст.

Эхокардиография выполнялась по стандартному протоколу. Датчики использовались в соответствии с ростом и массой тела пациента. Изображение получали при спокойном дыхании в стандартных позициях (верхушечная, парастернальная, четырех-, трех- и двухкамерная), скорость развертки — 100 см/с, глубина и ширина изображения оптимизированы для 50–90 кадров в секунду. Проанализированы три сердечных цикла. Пациенты были обследованы на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva Nova Duo 1,5 Т (Голландия) с внутри-

венным введением Gd — контрастного вещества Омнискан (Omniscan®) в стандартной дозировке 0,1 ммоль/кг массы (эквивалентна 0,2 мл/кг).

После получения трехпланарных (прицельных) изображений выполнялось сканирование в аксиальной плоскости в режимах с черной кровью для визуализации сердечной и внесердечной анатомии. Стандартный протокол исследования предусматривал сканирование области сердца в аксиальной плоскости в режимах с черной (TSE\_BB black blood turbo spin echo) и белой кровью толщиной среза 5 мм, интервалом 0 мм. При этом позиционирование срезов проводилось в стандартной последовательности. Морфология левого желудочка (ЛЖ) и ПЖ, в частности их форма, толщина стенок и показатели сократимости, оценивались в кинорежиме В\_TFE в двух-, трех- и четырехкамерных плоскостях.

Конечный диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО) рассчитывались путем ручного обрисовывания эндокардиальных контуров на конец систолы и диастолы на серии снимков, ориентированных вдоль короткой оси левого и правого желудочков. Для анализа клапанной и желудочковой функции выполнялись сканы по оси сердца, для визуализации клапанной недостаточности – 2- и 4-камерные киноМРТ, для вычисления глобальной функции желудочков – анализ изображений по короткой оси, дополнительные косые изображения получены для анализа анатомии или глобальной функции. Дополнительно МРТ-изображения выравнивались вдоль выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ) для визуализации легочной недостаточности и расширения ВОПЖ. Магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением использовалась для визуализации легочной артерии и ее ветвей.

Из дополнительного МРТ-изображения ВОПЖ и изображений поперечной черной крови строилась карта скорости через легочную артерию для расчета легочного объема регургитации. Для выявления и оценки распространенности рубцовых изменений миокарда ПЖ проводилось сканирование в плоскости по короткой оси, в двух- и четырехкамерной плоскостях в режиме T1 TFE SPIR и 3DT1 TFEPSIR для изучения отсроченного накопления контрастного вещества. Время задержки сатурационного импульса TFE Prepulse для подавления сигнала от миокарда выбиралось на серии предварительного просмотра в режиме Look Locker или IR TFE LL. Для детальной оценки сократимости и массы миокарда ПЖ и ЛЖ серия срезов в коронарной плоскости обрабатывалась с использованием программ Philips MR Cardiac Explorer или Philips MR Cardiac Analysis.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентилей), если не указано другое. Категоричные переменные представлены в виде чисел (%). Для межгрупповых сравнений применялись тесты Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Связь между тяжестью легочной регургитации и КДО и фракции выброса ПЖ исследовали с помощью логистической регрессии. Для многофакторного логистического регрессионного анализа использована пошаговая процедура с отсечением р-значения 0,20 для разработки окончательной регрессионной модели. Статистически значимым считалось значение двустороннего p меньше 0.05. Статистический анализ проводился с использованием программы Stata 13.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

По демографическим характеристикам пациенты обеих групп не различались (табл. 1). Показатели ЛЖ у пациентов в зависимости от способа хирургической коррекции тетрады Фалло достоверно не различались (табл. 2). Как видно из табл. 3, фракция выброса ПЖ как в целом, так и в разных его частях была достоверно выше в группе II, в то время как КДО и ударный объем  $\Pi$ Ж — в I группе. Легочная регургитация также была значительно выше в I группе. Отношение шансов (ОШ) для легочной регургитации были значительно ниже в группе II, чем в группе I, ОШ (95%-й доверительный интервал, ДИ) 0,19 (0,04–0,72), p=0,02. При выполнении логистического регрессионного анализа данных пациентов группы II многофакторный анализ позволил установить отрицательную связь между фракцией выброса правого желудочка и легочной регургитацией, а также положительную связь между КДО ПЖ и легочной регургитацией (табл. 4).

Осложнений при выполнении обследования зафиксировано не было.

### ОБСУЖЛЕНИЕ

Отдаленная выживаемость после реконструкции тетрады Фалло основана на своевременном выявлении дисфункции ПЖ для определения показаний к имплантации клапанного кондуита в позицию легочной артерии, измерения выраженности недостаточности на уровне клапана легочной артерии, глобальном размере ПЖ по эхокардиографии и МРТ, оценке клинического статуса с помощью нагрузочных проб и проаритмогенных факторов, например, расширение QRS [5].

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа I ( <i>n</i> = 26)	Группа II ( <i>n</i> = 26)	p
Средний возраст, лет	7,5 (5; 10)	7,2 (6; 8)	0,8
Масса тела, кг	19,5 (14; 23)	23,3 (15; 26)	0,1
Рост, см	89 (76; 102)	88 (80; 90)	0,6
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	0.79 (0.63; 0.91)	0.88 (0.69; 0.98)	0.16

*Примечание*. Здесь и в табл. 2, 3 результаты представлены в виде медианы (25-й, 75-й процентили) или числового показателя (%).

Таблица 2
Показатели левого желудочка у пациентов после коррекции тетрады Фалло

Показатель	Группа I ( <i>n</i> = 26)	Группа II ( <i>n</i> = 26)	p
КДО (MPT), мл/м <sup>2</sup>	48,35 (47,3; 73,6)	46,31 (32,4; 53,3)	0,35
КДО (УЗИ), мл/м <sup>2</sup>	73 (62; 79)	69,4 (57; 76)	0,07
КСР (MPT), мл/м <sup>2</sup>	22,7 (17,6; 25,3)	18,48 (15,2; 22)	0,09
КСР (УЗИ), мл/м <sup>2</sup>	19,85 (16,5; 23,4)	17,5 (16,1; 22,3)	0,2
Фракция выброса (МРТ), %	62,9 (58,6; 68,4)	65,7 (60,5; 68,5)	0,17
Фракция выброса (УЗИ), %	72,9 (68; 77)	71,1 (67; 77)	0,23
Ударный объем (МРТ), мл	24 (18,8; 29,5)	26,5 (20,2; 32)	0,16
Ударный объем (УЗИ), мл	33,4 (29; 39)	41,5 (35; 38)	0,08
Ударный индекс, мл/м <sup>2</sup>	31,15 (25,7; 32,5)	29 (22,6; 30,6)	0,48
Сердечный выброс, мл	1,9 (1,5; 2,3)	2,1 (1,7; 2,5)	0,09
Сердечный индекс, мл/м <sup>2</sup>	2,5 (2,1; 2,6)	2,4 (1,8; 2,7)	0,05

Примечание. КСР – конечный систолический размер.

**Таблица 3** Показатели правого желудочка у пациентов после коррекции тетрады Фалло

Показатель	Группа I ( <i>n</i> = 26)	Группа II ( <i>n</i> = 26)	p
КДО (МРТ), мл/м²	88,68 (70,75; 100,15)	62,47 (38,27; 80,71)	0,0018
КДО синусной части (МРТ), мл/м <sup>2</sup>	76,7 (58,3; 95,5)	52,2 (31,6; 74,4)	0,0016
КДО ВОПЖ (МРТ), мл/м <sup>2</sup>	13,5 (10,3; 15,6)	10,25 (7,7; 11,2)	0,008
КДО (УЗИ), мл/м <sup>2</sup>	50,5 (36; 65)	34 (26; 45)	0,01
КСР (MPT), мл/м <sup>2</sup>	35,7 (24,17; 45,6)	31,48 (15,32; 44,4)	0,33
КСР синусной части (МРТ), мл/м <sup>2</sup>	30 (18,5; 42,1)	25,5 (12.3; 41)	0,27
КСР ВОПЖ (МРТ), мл/м <sup>2</sup>	5,6 (5; 6,3)	5,9 (3,5; 7)	0,61
КСР (MPT), мл/м <sup>2</sup>	12,8 (8; 15)	16 (8; 23)	0,3
Фракция выброса (МРТ), %	44,3 (39,4; 47,7)	53,3 (45,2; 60)	0,0001
Фракция выброса синусной части (МРТ), %	25,3 (18,2; 33,6)	33,2 (23.3; 41,3)	0,01
Фракция выброса ВОПЖ (МРТ), %	36,1 (30,4; 42,7)	44,5 (39; 55)	0,0017
Фракция выброса (УЗИ), %	51,5 (49; 55)	58,3 (50; 65)	0,02
Ударный объем (МРТ), мл	30,65 (22; 39,2)	27,67 (19,4; 31)	0,45
Ударный объем (УЗИ), мл	24,6 (25; 36)	24 (17; 31)	0,9
Ударный индекс, мл/м <sup>2</sup>	39,6 (29,8; 46)	29,3 (23,4; 36,8)	0,0035
Сердечный выброс, мл	2,4 (1,7; 3,1)	2,25 (1,7; 2,4)	0,61
Сердечный индекс, мл/м2	3,1 (2,4; 3,8)	2,4 (1,8; 3)	0,01
Легочная регургитация (МРТ), %	36,7 (32; 44)	13,2 (3; 14)	0,000001
Легочная регургитация (МРТ), мл	19,5 (12,2; 19,4)	5,5 (1,2; 6,3)	0,000001

**Таблица 4** Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ для легочной регургитации

Приоток	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		
Признак	ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	р	
Сердечный индекс ПЖ	8,70 (4,9–12,6)	0,0001			
Сердечный выброс ПЖ	8,80 (4,5–13,1)	0,0001			
Ударный индекс ПЖ	0,65 (0,3-0,95)	0,0001			
Ударный объем ПЖ	0,63 (0,3-0,96)	0,0003			
Фракция выброса ПЖ	0,29 (0,1-0,6)	0,0001	0,20 (0,08-0,54)	0,03	
Фракция выброса синусной части ПЖ	0,39 (0,26–0,53)	0,0001			
Фракция выброса ВОПЖ	0,77 (0,1-0,96)	0,0004			
КДО ВОПЖ	1,90 (1,38–3,45)	0,015			
КДО синусной части ПЖ	1,25 (1,11–1,39 )	0,0005			
кдо пж	1,20 (1,07–1,34)	0,0003	1,10 (1,05–1,28)	0,01	

В последние 5 лет активно применяют МРТ-технологии для анализа функциональных компонентов ПЖ (синусового и выходного отделов), так как ультразвуковое исследование не может отразить полную картину его функции [5, 8, 10]. Наше исследование, как и многие другие, демонстрирует концептуально новый подход МРТ-технологий, которые отображают более точную функцию ПЖ после коррекции тетрады Фалло. Несоответствия между остаточными гемодинамическими нарушениями ПЖ и клинико-функциональными эффектами (фракция выброса, КДО ПЖ) у данной категории пациентов, оцениваемых по МРТ, описаны лишь в нескольких исследова-

ниях [2, 5, 7, 8, 10], в которых показано, что дисфункция выходного отдела ПЖ желудочка неблагоприятно влияет на его глобальную функцию.

Воче и соавторы [5] при определении глобальной функции ПЖ пришли к выводу, что сниженная в целом или даже отсутствующая контрактильная функция выходного отдела правого желудочка приводит к недооценке его глобальной функции. Lytrivi и соавторы [11] пришли к схожему заключению у пациентов после реконструкции тетрады Фалло. Авторы также определили норму фракции выброса синусовой части 43—64 %, сопоставимую с величиной показателя в контрольной группе. Более того, они выявили,

что трабекулярная часть является главной движущей силой ПЖ и обеспечивает большую часть приспосабливаемости к хроническим объемным перегрузкам.

Все эти исследования показывают общую популяцию пациентов с тетрадой Фалло, не разграничивая их на виды пластик выходного отдела ПЖ. В нашем исследовании большей регионарной дисфункцией синусной части и выходного отдела ПЖ обладала группа пациентов с трансаннулярной пластикой. В данной группе дискинез был распространенным и затрагивал как выходной отдел, так и синусовую часть. Вследствие этого КДО синусной части и выходного отдела ПЖ также был достоверно выше, чем во второй группе. Wald и соавторы [18] объясняют дисфункцию ПЖ у пациентов с трансаннулярной пластикой использованием большой заплаты, которая и создает зоны дискинеза и может являться причиной легочной регургитации в отличие от пациентов, прооперированных с сохранением фиброзного кольца. Наши результаты подтверждают эти данные. В частности, отмечена значительно более низкая частота легочной регургитации в группе с сохранением фиброзного кольца, о чем свидетельствует соответствующее ОШ 0,19 (95%-й ДИ 0,04-0,72). Кроме того, в нашем исследовании выявлена положительная корреляция с КДО правого желудочка и отрицательная корреляция с фракцией выброса как независимых предикторов легочной регургитации.

Повышение ударного индекса в группе с трансаннулярной пластикой является следствием объемной перегрузки ПЖ. Компенсируя растущий КДО, увеличивается и ударный объем по закону Старлинга. Однако длительная перегрузка ПЖ за счет легочной регургитации приводит к декомпенсации и правожелудочковой недостаточности [13, 16]. Решением в таких случаях является имплантация легочного кондуита [5]. Остается спорным вопрос, когда выполнять таким пациентам установку клапанного кондуита. По мнению Bove и соавторов [5], несмотря на клиническое проявление сердечной недостаточности, текущее решение по восстановлению функции ПЖ путем имплантации легочного кондуита должно основываться на определении его глобальных объемов. Другие же авторы рекомендуют имплантировать кондуиты в позицию легочных артерий при появлении клинической симптоматики [4, 15]. Несколько исследований сообщают о неоднозначных результатах, нормализации размеров ПЖ без оперативного вмешательства [6, 14, 17]. Однако эти исследования основывались на изучении ремоделирования ПЖ как единой анатомической структуры, а не отдельных его частей.

Мы считаем, что отбор пациентов должен происходить по индивидуальному функциональному подсчету основных компонентов ПЖ, основываясь на его глобальных объемах. Большая акинетическая зона ВОПЖ увеличивает КДО, провоцируя снижение реальной функции ПЖ, а также вовлекает контрактильные свойства других его частей, вовлеченных в процесс ремоделирования. Поэтому в таких случаях, как сообщают Wald и соавторы [18], должна выполняться расширенная резекция зон акинеза с имплантацией клапанного кондуита для максимальной функциональной реабилитации правого желудочка.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

После реконструкции тетрады Фалло функция правого желудочка зависит от вида реконструкции его выходного отдела. Использование отдельных функциональных анализов анатомических компонентов правого желудочка позволило установить, что его глобальная функция снижена в группе пациентов с трансаннулярной пластикой. Нарушения функции правого желудочка в отдаленном периоде в группе трансаннулярной пластики связаны с наличием более выраженной легочной регургитации и выключенного участка правого желудочка в области его выходного отдела, с вовлечением в контрактильные свойства синусовой части.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Суханов С.Г., Орехова Е.Н., Синельников Ю.С., Суханов М.С. Механическая функция правого желудочка у детей первого года жизни с тетрадой Фалло // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. 19. (3). 19–25.
- 2. Alghamdi M.H., Mertens L., Lee W. et al. Longitudinal right ventricular function is a better predictor of right ventricular contribution to exercise performance than global or outflow tract ejection fraction in tetralogy of Fallot: a combined echocardiography and magnetic resonance study // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2013. 14. (3). 235–239.
- 3. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // Eur. Heart J. 2010. 31. (23). 2915–2957.
- 4. Bigdelian H., Mardani D., Sedighi M. The effect of pulmonary valve replacement (pvr) surgery on hemodynamics of patients who underwent repair of tetralogy of fallot (TOF) // J. Cardiovasc. Thorac. Res. 2015. 7. (3). 122–125.
- 5. Bove T., Vandekerckhove K., Devos D. et al. Functional analysis of the anatomical right ventricular components: should assessment of right ventricular

- function after repair of tetralogy of Fallot be refined? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014. 45. (2). e6-12.
- 6. Buechel E.R., Dave H.H., Kellenberger C.J. et al. Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance // Eur. Heart J. 2005. 26. (24). 2721–2727.
- 7. Freling H.G., Pieper P.G., Vermeulen K.M. et al. Improved cardiac MRI volume measurements in patients with tetralogy of Fallot by independent end-systolic and end-diastolic phase selection // PLoS One. 2013. 8. (1). e55462.
- 8. Gorter T.M., van Melle J.P., Freling H.G. et al. Pulmonary regurgitant volume is superior to fraction using background-corrected phase contrast MRI in determining the severity of regurgitation in repaired tetralogy of Fallot // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2015. 31. (6). 1169–1177.
- 9. Kadam S.V., Tailor K.B., Kulkarni S. et al. Effect of dexmeditomidine on postoperative junctional ectopic tachycardia after complete surgical repair of tetralogy of Fallot: A prospective randomized controlled study // Ann. Card. Anaesth. 2015. 18. (3). 323–328.
- 10. Koestenberger M., Ravekes W., Nagel B. et al. Longitudinal systolic ventricular interaction in pediatric and young adult patients with TOF: a cardiac magnetic resonance and M-mode echocardiographic study // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2013. 29. (8). 1707–1715.
- 11. Lytrivi I.D., Ko H.H., Srivastava S. et al. Regional differences in right ventricular systolic function as determined by cine magnetic resonance imaging after infundibulotomy // Am. J. Cardiol. 2004. 94. (7). 970–973.

- 12. Marterer R., Hongchun Z., Tschauner S. et al. Cardiac MRI assessment of right ventricular function: impact of right bundle branch block on the evaluation of cardiac performance parameters // Eur. Radiol. 2015. 25. (12). 3528–3535.
- 13. Morcos P., Vick G.W., 3rd, Sahn D.J. et al. Correlation of right ventricular ejection fraction and tricuspid annular plane systolic excursion in tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging // Int. J. Cardiovasc. Imaging, 2009, 25. (3), 263–270.
- 14. *Oosterhof T., van Straten A., Vliegen H.W.* et al. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance // Circulation. 2007. 116. (5). 545–551.
- 15. Sabate Rotes A., Connolly H.M., Warnes C.A. et al. Ventricular arrhythmia risk stratification in patients with tetralogy of Fallot at the time of pulmonary valve replacement // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2015. 8. (1). 110–116.
- 16. Selly J.B., Iriart X., Roubertie F. et al. Multivariable assessment of the right ventricle by echocardiography in patients with repaired tetralogy of Fallot undergoing pulmonary valve replacement: a comparative study with magnetic resonance imaging // Arch. Cardiovasc. Dis. 2015. 108. (1). 5–15.
- 17. Therrien J., Siu S.C., McLaughlin P.R. et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late? // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. 36. (5). 1670–1675.
- 18. Wald R.M., Haber I., Wald R. et al. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot // Circulation. 2009. 119. (10). 1370–1377.

# ASSESSMENT OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTION AFTER SURGICAL REPAIR OF TETRALOGY OF FALLOT

Aleksandr Yurevich OMELCHENKO, Yuri Nikolaevich GORBATYKH, Iliya Aleksandrovich SOYNOV, Aleksei Viktorovich VOITOV, Yuri Yurevich KULYABIN, Igor Anatolevich KORNILOV, Artem Viktorovich GORBATYKH, Aleksandr Vladimirovich BOGACHEV-PROKOFIYEV

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

**Objectives:** to investigate influence of the main anatomical components of the RV on global RV function by using CMRI after different surgical approaches of TOF repair. **Methods:** 52 asymptomatic, clinically stable patients were investigated after TOF repair in age of 7.5 (5.5; 9.5) years old to assume RV dysfunction at the NRICP pediatric cardiac surgery department. All patients were divided in 2 groups depending on surgery technique of TOF repair: transannular plasty (1 group, 26 pts) or with pulmonary annulus preservation (2 group, 26 pts). **Results:** Ejection fraction of the RV in common and separately were significantly higher in 2 group, while RVEDV in common and separately and SV were increased in 1 group. Pulmonary regurgitation also were higher in 1 group 36.7 (32;44) versus 13,2 (3;14) (p > 0,01). Odds ration for pulmonary regurgitation were lower in 2 group in comparison with 1 group, OR (95 % confidence interval, CI) 0.19 (0.04–0.72), p = 0,02. **Conclusions:** RV function after TOF repair depends on the kind of RVOT reconstruction. Through separate functional analysis of the anatomical RV components, this study has demonstrated that the global RV function is commonly depressed after transannular plasty. Long-term RV dysfunction in group with transannular plasty is associated with significant pulmonary regurgitation and large akinetic RVOT region, involving the sinus part in contractile properties.

**Key words:** Tetralogy of Fallot, MRI, pulmonary regurgitation, right ventricular dysfunction.

**Omelchenko** A.Yu. – candidate of medical sciences, cardio-vascular surgeon of cardio-surgical department of congenital heart disorders, researcher of center for novel surgical technologies

Gorbatykh Yu.N. – doctor of medical sciences, professor, head of department of congenital heart disorders

**Soinov I.A.** – research assistant of center for novel surgical technologies

**Voitov** A.V. – cardio-vascular surgeon of cardio-surgical department of congenital heart disorders, researcher of center for novel surgical technologies

**Kulyabin Yu. Yu.** – clinical attending physician on cardio-vascular surgery

**Kornilov I.A.** – candidate of medical sciences, anethesiologist of department for anesthesiology and reanimation, senior researcher of center for anesthesiology and reanimation

Gorbatykh A.V. – candidate of medical sciences, cardio-vascular surgeon of cardio-surgical department of congenital heart disorders, researcher of center for novel surgical technologies

Bogachev-Prokofiyev A.V. – doctor of medical sciences, head researcher of center for novel surgical technologies

# МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДКОЖНЫХ ВЕН КОНЕЧНОСТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5 СТАДИИ

Ольга Николаевна ЛЕОНОВА<sup>1,2</sup>, Аркадий Васильевич ВОЛКОВ<sup>2</sup>, Татьяна Августовна АГЕЕВА<sup>2</sup>, Александр Георгиевич КАЙДОРИН<sup>1</sup>, Константин Викторович АТАМАНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 11 630120, г. Новосибирск, ул. Танкистов, 23

Дана морфофункциональная характеристика подкожных вен верхних и нижних конечностей в норме и описаны особенности подкожных вен верхних конечностей в условиях хронической болезни почек 5 стадии. При изучении морфологической структуры стенки вен проведена их дополнительная классификация в зависимости от определенного типа. При хронической почечной недостаточности в стенке подкожной вены выявлены выраженные структурные изменения — структурная дезорганизация и склероз. При сравнении морфометрических показателей стенки латеральной подкожной вены предплечья в норме и при хронической почечной недостаточности установлены значимые различия, а именно гиперплазия и гипертрофия интимального и среднего слоев.

**Ключевые слова:** подкожные вены конечностей, хроническая почечная недостаточность, морфометрические характеристики.

Подкожные вены конечностей широко используются при формировании артериовенозной фистулы для гемодиализа у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии [3]. Состояние их стенок во многом определяет дальнейшее функционирование сформированной артериовенозной фистулы [1, 4]. Наличие как основного, так и сопутствующих заболеваний у нефрологических больных отражается на морфофункциональном состоянии венозной стенки. При ХБП 5 стадии сопутствующая патология сосудистой системы развивается на макро- и микроциркуляторным уровне, поэтому повреждения сосудистой стенки происходят диффузно, затрагивая все ступени ее функционирования [8, 11, 13]. Однако в литературе нет однозначного мнения об изменениях, происходящих в сосудистой стенке: дисфункция эндотелия, приводящая к изменению барьерных и восстановительных функций, увеличение эндотелиальной проницаемости, пролиферация гладкомышечных клеток, изменение

соотношения соединительнотканных элементов [9, 10, 12]. Отсутствие четкого представления о морфофункциональных характеристиках структуры венозной стенки при течении ХБП не позволяет прогнозировать дальнейшие изменения при включении данной подкожной вены в новые гемодинамические условия.

Таким образом, уточнение морфофункционального состояния подкожных вен пациентов с XБП 5 стадии является серьезной научно-клинической задачей при формировании эффективной артериовенозной фистулы.

# материал и методы

В настоящем исследовании выполняли изучение морфологических характеристик сегментов подкожных вен верхних и нижних конечностей в норме (группа 1) и дистальных сегментов подкожных вен верхних конечностей при ХБП 5 стадии (группа 2). Материалом для исследования в

Леонова О.Н. – соискатель кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета

Волков А.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии

**Агеева Т.А.** – д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии

**Кайдорин** А.Г. – д.м.н., врач-ангиохирург высшей квалификационной категории

Атаманов К.В. – д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии педиатрического факультета

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

группе 1 служили сегменты подкожных вен от 47 трупов людей обоего пола, из них 20 мужского (42,6 %) и 27 женского пола (57,4 %). Возраст умерших колебался от 18 до 77 лет, в среднем 58,4 ± 15,5 года. До смерти эти люди не страдали патологией исследуемых сосудов и не имели накануне летального исхода длительных венепункций в катамнезе. Дополнительными критериями исключения материала из исследования служили исходные дегенеративно-дистрофические изменения в исследуемом сегменте вены, установленные в ходе исследования визуально или гистологически.

Для исследования структуры подкожных вен не позднее 10 часов с момента смерти при нормотермических условиях проводился забор сегментов из четырех анатомических областей: сегмент большой подкожной вены на голени, сегмент большой подкожной вены на бедре, сегмент малой подкожной вены на голени и дистальный сегмент латеральной подкожной вены предплечья. Проводили циркулярное иссечение сегмента подкожной вены длиной до 10 см для последующего микроскопического исследования серийных срезов.

Для изучения морфологических характеристик венозной стенки при ХБП 5 стадии (группа 2) проводили изучение сегментов латеральной подкожной вены у больных нефрологического отделения. В исследовании приняли участие 42 пациента, из них 20 мужчин (47,6 %), 22 женщины (52,4 %). Возраст пациентов колебался от 18 до 73 лет, в среднем  $63,1 \pm 11,4$  года. Определено, что пациенты группы 1 и группы 2 сопоставимы по полу и возрасту (p > 0,05).

Процедуру по забору материала выполняли интраоперационно при проведении оперативного пособия по формированию артериовенозной фистулы. При этом выполнялось циркулярное иссечение короткого сегмента (0,3−0,5 см) латеральной подкожной вены предплечья для последующего морфологического и гистологического исследования. Забор материала для исследования проводили с соблюдением биоэтических норм согласно протоколу № 75 заседания Комитета по этике Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, биопсийный материал забирали с письменного добровольного согласия пациентов.

При пробоподготовке материала для морфологического исследования образцы фиксировали в 10%-м растворе формалина на фосфатном буфере с последующей стандартной процедурой проводки материала и заключением в парафин. На санном микротоме приготавливали срезы толщиной 5 мкм. Далее образцы окрашивали

гематоксилином и эозином для выполнения обзорной микроскопии объектов. Дополнительно для образцов латеральной подкожной вены предплечья лиц обеих групп проводили окрашивание пикрофуксином по Ван Гизону и импрегнацию серебром [2]. Данные методики позволяли выполнить дифференцированную оценку коллагеновых и гладкомышечных волокон стенок вены и уточнить выраженность ретикулярной стромы в венозной стенке.

Морфологическое исследование венозной стенки проводили на световом микроскопе Axiostar plus (Carl Zeiss, Германия) с увеличением в 10, 40, 100 раз, измеряли основные морфологические структуры: определяли диаметр сосуда, толщину венозной стенки, толщину каждого из слоев. Вычисляли индекс Керногана как отношение толщины венозной стенки к диаметру вены.

Данные проверяли на нормальность распределения с использованиям критерия Колмогорова – Смирнова, которое показало, что все выборки являются нормальными. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m), сравнение независимых выборок с определением значимости различий проводилось с использованием критерия Стьюдента. Результаты исследования рассматривали как статистически значимые при  $p \le 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

При проведении собственного исследования по изучению структуры подкожных вен в норме получено 188 гистологических срезов венозной стенки. Обнаружено, что в норме подкожные вены как верхних, так и нижних конечностей отличаются большой вариабельностью строения: изменчивость структуры стенки, диаметра, даже в пределах одного сосуда. Также в ходе исследования установлено, что латеральная подкожная вена предплечья относится к венам со средним развитием мышечных элементов. Такое строение стенки позволяет отнести ее к венам мышечноэластического типа. Подкожные вены нижних конечностей – большая подкожная вена на бедре и голени, малая подкожная вена – представляют собой вены с сильным развитием мышечных элементов, и их можно классифицировать как вены мышечного типа.

Было установлено, что толщина венозной стенки значительно меньше ее диаметра во всех исследуемых сосудах конечностей. Внутренняя оболочка представлена эндотелиальным слоем с небольшими включениями рыхлой соединительной ткани и гладкомышечными клетками. Внутренняя эластическая мембрана выражена слабо.

Таблица 1

Морфометрические показатели подкожных вен конечностей в норме,  $M\pm m$ 

	Большая	Большая	Малая	Латеральная
Показатель	подкожная вена	подкожная вена	подкожная	подкожная вена
	на голени	на бедре	вена	предплечья
_			- 16 000	
Диаметр венозного сегмента, мм	$5,76 \pm 0,18$	$7,98 \pm 0,36$	$5,46 \pm 0,20$	$3,20 \pm 0,12$
Толщина стенки, мкм	$259,18 \pm 7,32$	$291,92 \pm 9,48$	$239,84 \pm 6,42$	$101,94 \pm 5,30$
Толщина интимы, мкм	$28,65 \pm 0,95$	$14,23 \pm 0,70$	$21,77 \pm 0,81$	$10,34 \pm 0,92$
Толщина медии, мкм	$186,13 \pm 5,05$	$217,32 \pm 6,47$	$185,38 \pm 5,58$	$56,82 \pm 3,96$
Индекс Керногана	$0,046 \pm 0,002$	$0,038 \pm 0,002$	$0,045 \pm 0,002$	$0,032 \pm 0,001$

В тех сосудах, где внутренняя эластическая мембрана четко дифференцируется, идентифицируется гофрирование эндотелиального слоя с формированием складок во внутреннем диаметре.

Средний слой венозной стенки неоднороден по клеточному составу: гладкомышечные клетки перемежаются пучками коллагеновых и в меньшей степени эластических волокон. Причем гладкомышечные волокна имеют различную ориентацию: ближе к внутреннему слою гладкомышечные клетки расположены продольно, ближе к наружному слою – циркулярно.

При морфометрическом исследовании иссеченных сегментов вены установлено, что большая подкожная вена на бедре характеризуется наибольшим диаметром, подкожная вена предплечья — наименьшим (табл. 1). Индекс Керногана, характеризующий морфофункциональные способности сосуда, наибольшее значение имел

у большой подкожной вены на голени и у малой подкожной вены, величина данного показателя большой подкожной вены на бедре и у латеральной подкожной вены была меньше (см. табл. 1).

При морфологическом исследовании латеральной подкожной вены предплечья у больных ХБП 5 стадии (группа 2) отмечена гиперплазия интимального слоя стенки вены разной степени выраженности. Зачастую гиперплазированный интимальный слой имел выраженную складчатость токовой поверхности, внутренняя эластическая мембрана часто фрагментирована, прослеживается не на всем протяжении (рис. 1). Средний слой венозной стенки представлял собой пучки гладкомышечных клеток с соединительнотканными прослойками. Пучки гладкомышечных клеток в разных образцах были представлены как упорядоченными, так и хаотично направленными элементами (рис. 2). В некоторых образцах

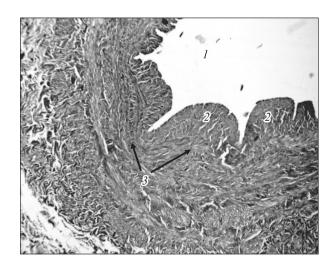


Рис. 1. Поперечный срез стенки латеральной подкожной вены предплечья пациента с ХБП 5 стадии: 1 — просвет сосуда, 2 — гиперплазия интимального слоя с избыточной складчатостью, 3 — фрагментация внутренней эластической мембраны. Окраска по Ван Гизону. Увеличение × 40

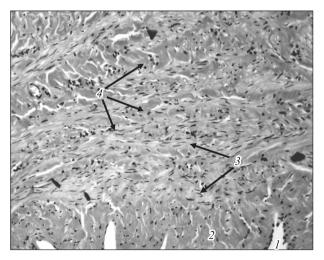
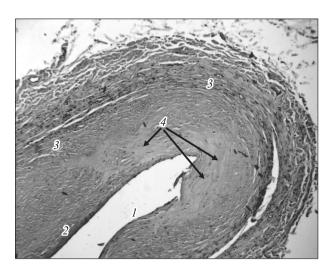


Рис. 2. Поперечный срез стенки латеральной подкожной вены предплечья пациента с ХБП 5 стадии: 1 — просвет вены, 2 — гиперплазированная интима, 3 — пучки гладкомышечных клеток, 4 — фиброзные тяжи в мышечном слое. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 60



**Рис. 3.** Поперечный срез стенки подкожной вены предплечья пациента с ХБП 5 стадии: 1 – просвет вены, 2 – гиперплазированная интима, 3 – средний мышечный слой, 4 – участки склероза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times$  10

венозной стенки определялись участки склероза (рис. 3). При импрегнации серебром выявлена гиперплазированная ретикулярная сеть, максимально сформированная в медиальном слое.

Изучение морфофункциональных характеристик латеральной подкожной вены предплечья в условиях ХБП 5 показало, что ее диаметр, так же как и толщина стенки, статистически значимо не отличался от величины соответствующих показателей в норме (табл. 2). В то же время в условиях ХБП 5 стадии отмечается значимое увеличение толщины интимального и медиального слоев венозной стенки, а также индекса Керногана (см. табл. 2).

# ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время широко обсуждается влияние исходных морфометрических показателей подкожной вены на дальнейшее функциониро-

вание артериовенозной фистулы [5–7]. Однако несмотря на множество исследований нет однозначного мнения об исходных морфометрических показателях подкожной вены при ХБП 5 стадии. Существуют данные о значимом увеличении диаметра подкожных вен у нефрологических больных [5, 6], а также об изначальном увеличении интимального слоя венозной стенки [6, 7], что в последующем может усугубиться в новых гемодинамических условиях при включении вены в артериальный кровоток.

В нашем исследовании выявлены объективные различия между морфофункциональными показателями латеральной подкожной вены в норме и в условиях ХБП 5 стадии. Установлено, что диаметр и толщина венозной стенки в норме и при ХБП 5 стадии не имеют значимых различий, в то время как толщина интимального слоя при ХБП 5 стадии увеличена более чем в 2 раза, а медиального слоя – более чем в 1,5 раза (p < 0.05).

Учитывая, что изначально венозная стенка пациентов с ХБП 5 стадии уже имеет гиперплазию интимального слоя стенки, что также подтверждается и нашими данными, дальнейшее ее ремоделирование в новых гемодинамических условиях увеличивает степень гиперплазии, что может приводить к дисфункции артериовенозной фистулы. Полученные в нашем исследовании результаты целесообразно учитывать при планировании формирования артериовенозной фистулы у папиентов с ХБП 5 сталии.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подкожные вены предплечья, голени и бедра имеют различную морфологическую структуру. Медиальная и латеральная вены предплечья, малая подкожная вена на голени относятся к венам мышечно-эластического типа, большая подкожная вена на бедре и голени — к венам мышечного типа. В условиях ХБП 5 стадии в стенке подкожных вен верхней конечности наблюдается структурная перестройка, включающая гиперплазию и

**Таблица 2** Морфометрические показатели латеральной подкожной вены в норме и в условиях ХБП 5 стадии,  $M\pm m$ 

Показатель	Норма	ХБП 5 стадии
Диаметр венозного сегмента, мм	$3,20 \pm 0,12$	$2,96 \pm 0,07$
Толщина стенки, мкм	$101,94 \pm 5,30$	$114,69 \pm 6,40$
Толщина интимы, мкм	$10,34 \pm 0,92$	21,11 ± 1,67**
Толщина медии, мкм	$56,82 \pm 3,96$	78,78 ± 3,57*
Индекс Керногана	$0,032 \pm 0,001$	$0,039 \pm 0,002*$

*Примечание*. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы сравнения: \* – при p < 0.05, \*\* – при p < 0.01.

утолщение интимы в 2 раза, фрагментацию внутренней эластической мембраны, гипертрофию мышечного слоя в 1.5 раза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид. У.* Механика кровообращения. М.: Мир, 1981.
- 2. *Меркулов Г.А*. Курс патологогистологической техники. Л.: Медгиз, 1956.
- 3. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. Тверь: Триада, 2004
- 4. Швальб П.Г., Ухов У.Ю. Патология венозного возврата из нижних конечностей. Рязань: Тигель, 2009.
- 5. Lauvao L.S., Ihnat D.M., Goshima K.R. et al. Vein diameter is the major predictor of fistula maturation // J. Vasc. Surg. 2009. 49. (6). 1499–1504.
- 6. Lazich I., Chang A., Watson S. et al. Morphometric and histological parameters in veins of diabetic patients undergoing brachiocephalic fistula placement // Hemodial. Int. 2015. 19. (4). 490–498.

- 7. Lee T., Chauhan V., Krishnamoorthy M. et al. Severe venous neointimal hyperplasia prior to dialysis access surgery // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. 26. (7), 2264–2270.
- 8. *Moe S.M., Chen N.X.* Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease // Circ. Res. 2004. 95. (6). 560–567.
- 9. *Plante G.E.* The blood vessel as a target organ in hypertension: protective effect of perindopril // Can. J. Cardiol. 1994. 10. (Suppl. D). 25D–29D.
- 10. *Plante G.E.* Vascular response to stress in health and disease // Metabolism. 2002. 51. (6, Suppl. 1). 25–30.
- 11. Schepers E., Glorieux G., Dou L. et al. Guanidino compounds as cause of cardiovascular damage in chronic kidney disease: an in vitro evaluation // Blood Purif. 2010. 30. (4). 277–287.
- 12. *Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.* Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // Circulation. 2007. 116. (1). 85–97.
- 13. Vanholder R., Baurmeister U., Brunet P. et al. A bench to bedside view of uremic toxins // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. 19. (5). 863–870.

# MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF THE SUPERFICIAL VEINS OF LIMBS IN NORMAL AND IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Olga Nikolaevna Leonova<sup>1,2</sup>, Arkadi Vasilevich VOLKOV<sup>1</sup>, Tatyana Avgustovna AGEEVA<sup>2</sup>, Aleksandr Georgievich KAIDORIN<sup>1</sup>, Konstantin Viktorovich ATAMANOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 11 630120, Novosibirsk, Tankisty str., 23

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The morphofunctional characteristic of the superficial veins of upper and lower limbs in normal and properties of the superficial veins of upper limbs of patients with chronic kidney disease of stage 5 has been presented. The additional classification of superficial veins types has been carried out depending on the specificity of morphological structure. There were severe structural changes in superficial vein wall, such as structural disorganization and multiple sclerosis, in case of chronic kidney disease. There were significant differences in morphometric characteristic of cephalic vein wall in normal and in patients with chronic kidney disease of stage 5, such as hyperplasia and hypertrophy intimal and middle layers.

**Key words:** limb superficial veins, chronic kidney disease, morphofunctional features.

**Leonova O.N.** – researcher of the department of surgery of faculty of pediatrics

*Volkov A.V.* – doctor of medical sciences, professor, head of the department of operative surgery and topographic anatomy

Ageeva T.A. – doctor of medical sciences, professor of the department of pathological anatomy

**Kaydorin A.G.** – doctor of medical sciences, vascular surgeon of the highest qualification category

Atamanov K.V. – doctor of medical sciences, head of the department of surgery of faculty of pediatrics

# ВЛИЯНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Ирина Яковлевна ЦЕЙМАХ<sup>1</sup>, Александр Викторович ТИМОФЕЕВ<sup>2</sup>, Татьяна Анатольевна ТОЛСТИХИНА<sup>2</sup>, Сергей Вадимович ДРОНОВ<sup>3</sup>, Яков Нахманович ШОЙХЕТ<sup>1</sup>

Цель исследования — определить значение обострения хронической обструктивной болезни легких как фактора риска осложнений у госпитализированных в кардиологическое отделение пациентов с ишемической болезнью сердца. Материал и методы. В обсервационное ретроспективное сравнительное исследование включен 151 пациент с обострением хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, в группу сравнения вошли 183 больных с ишемической болезнью сердца. Результаты. Обострение хронической обструктивной болезни легких явилось фактором риска острой дыхательной недостаточности у госпитализированных пациентов со стенокардией напряжения и у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

**Ключевые слова:** обострение хронической обструктивной болезни легких, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, пароксизмальная фибрилляция предсердий.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ассоциируется с возрастающими показателями утраты трудоспособности и летальности, связанными с коморбидными заболеваниями [1, 3, 11, 12, 14]. Сопутствующие болезни системы кровообращения имеют более высокую распространенность у больных ХОБЛ, значимо повышают риск смерти, составляя от 20 до 30 % ее причин [14]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) и другие острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) часто становятся этиологическими факторами обострений ХОБЛ, определяющими их тяжесть и частоту [1, 2, 14, 15]. С другой стороны, обострения ХОБЛ увеличивают риск ИМ,

часто ассоциируются с повышенным уровнем биологических маркеров дисфункции миокарда [1, 14, 15, 17]. Показано, что риски смерти от всех причин, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний коррелируют у больных ХОБЛ с такими маркерами прогрессирования заболевания, как снижение индекса массы тела, объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ $_1$ ), ацидемия, сердечная недостаточность. В ряде исследований ХОБЛ с выраженным снижением ОФВ $_1$  являлся независимым фактором риска смерти от всех причин у больных с сердечной недостаточностью [14, 17]. Одним из факторов, способствующих прогрессированию сердечной недостаточности,

**Цеймах И.Я.** – к.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, e-mail: irintsei@mail.ru **Тимофеев А.В.** – зав. кардиологическим отделением, e-mail: A.Timofeev@list.ru **Толстихина Т.А.** – к.м.н., зам. главного врача по клинической фармакологии, e-mail: gb1 barnaul@mail.ru

**Толстихина Т.А.** – к.м.н., зам. главного врача по клинической фармакологии, e-mail: gb1\_barnaul@mail.ru **Дронов С.В.** – к.ф.-м.н., доцент кафедры математического анализа, e-mail 656037@mail.ru

**Шойхет Я.Н.** – д.м.н., проф., член-кор. РАН, зав. кафедрой факультетской хирургии им. И.И. Неймарка с курсом хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, e-mail: starok100@mail.ru

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи 656038, г. Барнаул, просп. Комсомольский, 73а

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Алтайский государственный университет 656049, г. Барнаул, просп. Ленина, 61

являются аритмии. Наиболее распространена фибрилляция предсердий (ФП), частота которой у больных ХОБЛ коррелирует со степенью снижения ОФВ<sub>1</sub>, легочной гипертензией [13, 16, 19]. Пароксизмальная ФП связана с правожелудочковой дисфункцией, декомпенсацией сердечной недостаточности, часто ассоциируется с обострением ХОБЛ, что позволяет предполагать важную роль ишемических изменений миокарда в ее развитии.

Несмотря на повышение эффективности специализированной помощи больным с ИБС, летальность у госпитализированных пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС сохраняется на прежнем уровне [2, 14, 18]. Остаются недостаточно изученными вопросы влияния обострения ХОБЛ на течение и исход отдельных клинических форм ИБС

Цель исследования — определить значение обострения хронической обструктивной болезни легких как фактора риска осложнений у госпитализированных в кардиологическое отделение пациентов с ишемической болезнью сердца.

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обсервационное ретроспективное сравнительное исследование было включено 334 пациента с ИБС, госпитализированных в кардиологическое отделение краевой клинической больницы скорой медицинской помощи в период 2010-2014 гг.; на его проведение получено одобрение комитета по этике при Алтайском государственном медицинском университете. В основную группу вошел 151 пациент с обострением ХОБЛ в сочетании с острыми и хроническими формами ИБС. Диагноз обострения ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD, 2011 [3], с учетом документированного анамнеза заболевания, включавшего данные исследования функции внешнего дыхания, клинико-лабораторного и рентгенологического исследований. В период госпитализации больные с обострением ХОБЛ курировались врачом-пульмонологом. Клиническая оценка включала определение степени тяжести одышки по модифицированной шкале (Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC) и применение вопросника для оценки состояния здоровья больного ХОБЛ (COPD Assessment test – САТ). По классификции ХОБЛ, основанной на спирометрических показателях, ІІ степень тяжести выявлялась у 55 (36,4 %) пациентов, III степень – у 92 (60,9 %), IV степень – у 4 (2,6 %). При интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ, в соответствии с рекомендациями GOLD, 2011 [3], в группу А с низким риском обострений и малосимптомным течением ХОБЛ были отнесены 3 (2,0 %) больных, в группу В с низким риском обострений и выраженными симптомами заболевания – 42 (27,8 %), в группу С с высоким риском обострений и малосимптомным течением – 5 (3,3 %), в группу D с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания – 101 (66,9 %). В группу сравнения вошли 183 пациента с ИБС, не страдавших ХОБЛ.

Критериями включения в исследование были возраст старше 40 лет, диагностированные в соответствии с Национальными рекомендациями клинические формы ИБС. Для включения в основную группу дополнительным критерием явилось наличие обострения ХОБЛ. Критериями исключения были стабильная фаза ХОБЛ; другие хронические заболевания органов дыхания; наличие показаний к инвазивным диагностическим процедурам и хирургическому лечению болезней коронарных сосудов и ассоциированных с ИБС нарушений ритма сердца; сердечная недостаточность, не обусловленная ИБС и ХОБЛ; острая хирургическая патология; тяжелые инфекции и сепсис; острое нарушение мозгового кровообращения; тяжелая почечная недостаточность; тяжелые заболевания печени; системные заболевания соединительной ткани; передозировка лекарственных средств; злоупотребление алкоголем; тяжелая анемия; миелопролиферативные заболевания; сопутствующие онкологические заболевания; редкие генетические заболевания и болезни обмена веществ; случаи досуточной летальности и отказов больных от госпитализации.

Преобладание мужчин в основной группе (117 человек, 77,5 %) было сопоставимо с группой сравнения (127 человек, 69,4 %; p > 0,05). Женщин в основной группе было 34 человека (22,5 %), в группе сравнения – 56 человек (30,6 %, p > 0,05). Все женщины находились в постменопаузальном периоде. Средний возраст пациентов основной группы был на 3,2 года выше, чем в группе сравнения (соответственно 70,5 ± 0,8 и 67,3 ± 0,7 лет; p < 0,01).

ИБС была диагностирована у всех пациентов, включенных в исследование. Острые формы ИБС наблюдались у 119 (35,6 %) пациентов, включали ИМ и прогрессирующую стенокардию. Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ устанавливался на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, 2007 г. [4]. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с последующим уточнением диагноза ИМ или прогрессирующей стенокардии напряжения диагностировались в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов, 2006 г. [7]. У всех включенных в исследование

**Таблица 1** Структура клинических форм ишемической болезни сердца в зависимости от наличия у больных ХОБЛ, п (%)

2050707077077	Группа (	больных	
Заболевание/синдром	основная	сравнения	p
Острый инфаркт миокарда,	20 (13,2)	28 (15,3)	> 0,1
в том числе:			
ОИМ и ПИКС	9 (6,0)	10 (5,5)	> 0,1
ОИМ без ПИКС	11 (7,3)	18 (9,8)	> 0,1
Прогрессирующая СН,	38 (25,2)	33 (18,0)	> 0,1
в том числе:			
прогрессирующая СН и ПИКС	17 (11,3)	13 (7,1)	> 0,1
прогрессирующая СН без ПИКС	21 (13,9)	20 (10,9)	> 0,1
Всего случаев острого коронарного синдрома	58 (38,4)	61 (33,3)	> 0,1
Стабильная СН,	86 (57,0)	118 (64,5)	> 0,1
в том числе:			
стабильная СН и ПИКС	8 (5,3)	13 (7,1)	> 0,1
стабильная СН без ПИКС	78 51,7)	105 (57,4)	> 0,1
ПИКС	7 (4,6)	4 (2,2)	> 0,1
Всего хронических форм ИБС	93 (61,6)	122 (66,7)	> 0,1
Всего	151 (100,0)	183 (100,0)	

пациентов с острым коронарным синдромом проводилось консервативное лечение, так как имелось одно из следующих состояний: ИМ длительностью более 24 ч, многососудистое поражение коронарного русла по данным ангиографии, прогрессирующая стенокардия напряжения с низким риском смерти и ИМ, определявшимся по шкале ТІМІ на этапе оказания скорой медицинской помощи [7]. Хронические формы ИБС отмечены у 215 (64,4 %) больных, были представлены стабильной стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

Диагностика хронических форм ИБС проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза (2013 г.), на основе Международной классификации болезней IX пересмотра и рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ (1979) с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984) [5]. Диагностика легочной гипертензии проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов, 2007 г. [6], острой сердечной недостаточности (ОСН) - на основе рекомендаций ВНОК, 2006 г. [10]. Тяжесть ОСН у больных с ИМ оценивалась по классификации Killip. Диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН) осуществлялась в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, третий пересмотр, 2009 г., Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН, четвертый пересмотр, 2013 г. [8]. Острую дыхательную недостаточность (ОДН) диагностировали в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества [11].

При сопоставлении структуры ИБС в зависимости от наличия ХОБЛ установлено, что удельный вес острых и хронических форм ИБС в основной группе и группе сравнения был одинаковым (табл. 1). Группы не различались также по удельному весу отдельных нозоологических форм ИБС: ИМ, прогрессирующей стенокардии, стабильной стенокардии напряжения. При сопоставлении групп больных по отдельным клиническим формам ИБС проводилась стратификация в зависимости от наличия ПИКС. Анализ удельного веса больных с ПИКС в категориях пациентов с ИМ, прогрессирующей стенокардией и стабильной стенокардией напряжения показал сопоставимость основной группы и группы сравнения. Доля больных, имевших ПИКС без сочетания с острыми формами ИБС или со стабильной стенокардией напряжения, также была одинакова в обеих группах. У этой категории пациентов наблюдалось сочетание ПИКС с нарушениями ритма сердца.

Анализ клинических типов ИМ проводился на основе критериев согласованных рекомендаций Европейского общества кардиологов, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, 2012 г. [20]. У включенных в исследо-

Таблица 2 Сравнительный анализ терапии ИБС в зависимости от наличия у больных ХОБЛ

Мотоп торонун	Группа больных		p p
Метод терапии	основная сравнения		
Антиишемические препараты,	134 (88,7)	137 (74,9)	< 0,001
в том числе:			,
бета-адреноблокаторы	71 (47,0)	102 (55,7)	= 0,05
нитраты	41 (27,2)	30 (16,4)	< 0,02
ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы	75 (49,7)	84 (45,9)	> 0,1
и блокаторы рецепторов ангиотензина			
недигидропиридиновые антагонисты кальция	44 (29,1)	12 (6,6)	< 0,001
Статины	26 (17,2)	38 (20,8)	> 0,1
Антитромботические препараты,	143 (94,7)	175 (95,6)	> 0,1
в том числе:			
антитромбоцитарные средства	101 (66,9)	133 (72,7)	> 0,1
непрямые антикоагулянты	28 (17,9)	36 (19,7)	> 0,1
прямые антикоагулянты	109 (72,2)	130 (71,0)	> 0,1
в том числе гепарины	97 (64,2)	94 (51,4)	< 0,02
пероральные прямые ингибиторы тромбина	12 (7,9)	36 (19,7)	< 0,001
Респираторная поддержка,	30 (19,9)	26 (14,2)	> 0,1
в том числе:			
кислородотерапия	30 (19,9)	26 (14,2)	> 0,1
инвазивная вентиляция легких	4 (2,6)	4 (2,2)	> 0,1

вание пациентов отсутствовали III, IVa, IVb, V типы ИМ, связанные соответственно с внезапной смертью больного ИБС, чрескожным коронарным вмешательством, тромбозом коронарного стента и операцией аортокоронарного шунтирования. І тип ИМ (спонтанный ИМ) наблюдался у 10 человек (6,6%) основной группы и 13 человек (7,1%; p > 0,1) группы сравнения. ІІ тип ИМ (ИМ вследствие ишемического дисбаланса) определен у 10 человек (6,6%) основной группы и 15 человек (8,2%; p > 0,1) группы сравнения.

Лечение ИБС в обеих группах больных включало назначение антиишемических лекарственных средств, статинов, антитромботическую терапию, респираторную поддержку (табл. 2). Антиишемические препараты чаще (на 13,8 %, p < 0.001) применялись в основной группе больных, в том числе выше была частота использования недигидропиридиновых антагонистов кальция (на 22,5 %, p < 0.001) и нитратов (на 10,8 %, p < 0.02). Между изучаемыми группами отсутствовали различия по удельному весу больных, принимавших статины. Частота назначения лекарственных средств антитромботического действия была одинаково высока в обеих группах. Отсутствовали различия в частоте применения антитромбоцитарных препаратов, непрямых антикоагулянтов. Прямые антикоагулянты применялись с одинаковой частотой в обеих группах. При этом гепарины чаще использовались у больных основной группы (на 12,8%, p < 0,02), а пероральные прямые ингибиторы тромбина — в группе сравнения (на 11,8%, p < 0,001). Распространенность применения методов респираторной поддержки не отличалась в обеих группах, включая частоту длительной кислородотерапии и искусственной вентиляции легких.

Помимо лечения ИБС, в основной группе пациенты получали терапию обострения ХОБЛ, включавшую системные глюкокортикоиды -122 человека (80,8 %), антибактериальную терапию – 101 человек (66,9 %), ингаляционные антихолинергики и бета2-агонисты короткого действия -59 человек (39,1 %), эуфиллин -12 человек (7.9 %). Только 45 больных ХОБЛ (29.8 %) до госпитализации регулярно принимали антихолинергики длительного действия и β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия, в том числе 19 пациентов (12,6 %) - комбинированные препараты β<sub>3</sub>-агониста длительного действия и ингаляционного глюкокортикоида. Регулярно использовали бронходилататоры короткого действия до госпитализации 130 больных ХОБЛ (86,1 %).

Комплексное обследование, выполнявшееся для всех пациентов, включало электрокардиографию с использованием аппарата «Cardofax C-ECG 1150» (Nihon Konden, Япония), холтеровское мониторирование электрокардиограммы и артериального давления на трехканальном аппарате «Кардиотехника 04» (Инкарт, Россия).

Трансторакальная эхокардиография проводилась с использованием ультразвукового сканера «Acuson Antares PE» с цветовым допплеровским картированием (Siemens, Германия). Для исключения легочной тромбоэмболии, аномалий сосудов легких у больных с легочной гипертензией выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки с болюсным контрастированием сосудов легких на компьютерном томографе «Light Speed-16» (General Electric. США). Содержание маркера повреждения миокарда тропонина Т в сыворотке крови определяли с использованием метода иммунохроматографического анализа на экспресс-анализаторе «Cobas h 232» (Roche, Швейцария). Диагностика дыхательной недостаточности осуществлялась с применением пульсоксиметра и прикроватного кардиомонитора «BSM-2351K» (Nihon Konden, Япония), в палатах интенсивной терапии проводился анализ газового состава крови с использованием газоанализатора ABL 800 Flex (Radiometer, Дания). В составе отделения имелись палаты интенсивной терапии, оборудованные для оказания специализированной помощи больным с острыми формами сердечно-сосудистых заболеваний. Для электрической кардиоверсии использовался дефибриллятор «CardioLife-TEC-7731K» (Nihon Konden, Япония).

Статистический анализ различий между изучаемыми группами, основанный на сравнении удельного веса лиц с одинаковыми признаками, проводился с помощью z-критерия Фишера. Для определения влияния обострения ХОБЛ на течение ряда нозоологических форм ИБС и ассоциированных клинических синдромов, а также уровня статистической значимости результатов привлекались методы анализа относительного риска по четырехпольным таблицам. Критический уровень значимости результатов исследования принимался p < 0.05.

# **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Длительность госпитализации больных основной группы была несколько больше, чем пациентов группы сравнения, соответственно  $12.0 \pm 0.5$  и  $10.5 \pm 0.4$  дня (p < 0.02). По продолжительности лечения в палате интенсивной терапии обе группы были сопоставимы:  $4.5 \pm 0.6$  дня у больных основной группы и  $3.6 \pm 0.4$  дня в группе сравнения (p > 0.1). Летальность пациентов в основной группе составила 6.6 %, в группе сравнения -6.6 % (p > 0.1).

Индекс массы тела (ИМТ) в основной группе составил  $29.3 \pm 0.5$  кг/м², в группе сравнения  $29.3 \pm 0.4$  кг/м² (p > 0.1). Группы были сопоста-

вимы по доле больных, имевших анамнез курения — 119 человек (78,8 %) в основной группе и 139 человек (76,0 %) в группе сравнения, p > 0,1. Курящих в настоящем времени в основной группе было больше, чем в группе сравнения (соответственно 42 (27,8 %) и 28 человек (15,3 %), p < 0,01). Индекс курения в основной группе был больше, чем в группе сравнения — соответственно 38,2 ± 1,0 и 34,4 ± 0,9 пачка-лет; p < 0,01.

У пациентов основной группы и группы сравнения отсутствовали различия в распространенности основных нарушений ритма сердца: наджелудочкой и желудочковой экстрасистолии (соответственно 10 (6,6 %) и 10 человек (5,5 %), p > 0.1); пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (соответственно 1 (0,7 %) и 3 человека (1,6%), p > 0,1); пароксизмальном трепетании предсердий (соответственно 7 (4,6 %) и 14 человек (7,7 %), p > 0,1).  $\Phi\Pi$  дифференцировалась в зависимости от длительности течения заболевания на пароксизмальную, персистирующую и постоянную формы [9]. Для анализа влияния ХОБЛ на течение нарушений ритма сердца у больных с ИБС пароксизмальная и персистирующая формы ФП были объединены и обозначены как пароксизмальная ФП. Наблюдалась сопоставимо высокая частота пароксизмальной ФП в основной группе и в группе сравнения – соответственно 82 (54,3%) и 110 человек (60,1%), p > 0,1. Между группами больных не наблюдались различия по распространенности нарушений проводимости сердца – 27 человек (17,9 %) в основной группе и 25 человек (13,7 %) в группе сравнения, p > 0,1.

В основной группе легочная гипертензия наблюдалась чаще, чем в группе сравнения, соответственно у 74 (49,0 %) и у 59 человек (30,3 %, p < 0,01). В соответствии с международной классификацией легочной гипертензии [6] у включенных в исследование больных была диагностирована легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левого желудочка (2.1 класс), и ассоциированная с ХОБЛ (3.1 класс).

ОСН выявлялась у 31 пациента (20,5 %) основной группы и у 41 больного (22,4 %; p > 0,1) группы сравнения. При сравнительном анализе структуры ОСН установлено, что основная группа и группа сравнения не различались по частоте различных клинических форм, включая острую декомпенсированную сердечную недостаточность (соответственно 13 (8,6 %) и 16 человек (8,7 %), p > 0,1), отек легких (соответственно 12 (7,9 %) и 17 человек (9,3 %), p > 0,1), ОСН с низким сердечным выбросом или кардиогенным шоком (соответственно 4 (2,6 %) и 8 человек (4,4 %), p > 0,1). Частота ОСН II—IV стадии была одинаковой в основной группе и группе сравнения.

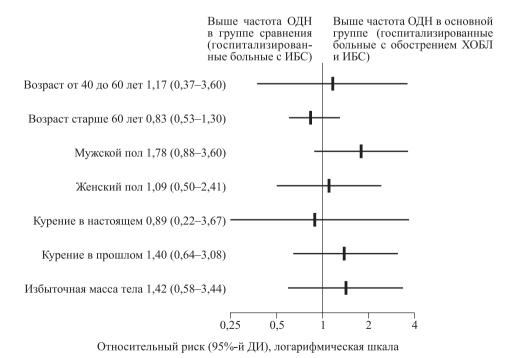
ХСН наблюдалась с одинаковой частотой в основной группе и группе сравнения, соответственно 120 (79,5 %) и 142 человека (77,6 %). В зависимости от нарушений систолической функции левого желудочка (СФ ЛЖ) у пациентов обеих групп выделяли сердечную недостаточность с сохраненной или незначительно сниженной СФ ЛЖ (при фракции выброса ЛЖ  $\geq$  35 %) и сердечную недостаточность со сниженной СФ ЛЖ (при фракции выброса ЛЖ < 35 %). В основной группе и группе сравнения не обнаружены различия по частоте сердечной недостаточности со сниженной СФ ЛЖ, соответственно 5 (3,3 %) и 13 человек (7,1 %; p > 0,05).

Между основной группой и группой сравнения отсутствовали различия по частоте наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, влияющих на течение ИБС: гипертонической болезни (соответственно 133 (88,1 %) и 156 человек (85,2 %), p>0,1); сахарного диабета 2 типа (соответственно 27 (17,9 %) и 36 человек (19,7 %), p>0,1); хронической болезни почек (соответственно 21 (13,9 %) и 28 человек (15,3 %), p>0,1). Группы больных не различались по распространенности плеврального выпота, наблюдавшегося у 8 больных (5,3 %) основной группы и 9 пациентов (4,9 %) группы сравнения (p>0,1). Во всех случаях была исключена эмпиема плевры.

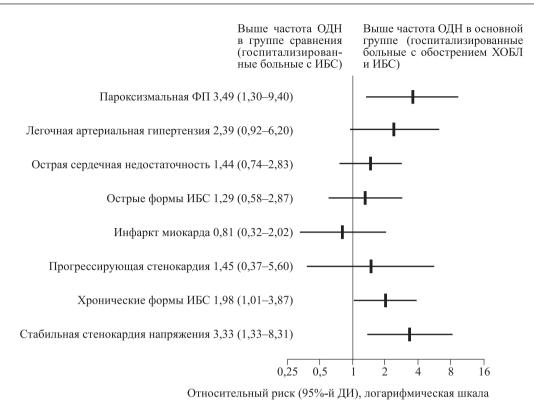
Основная группа больных отличалась большей распространенностью дыхательной недоста-

точности, чем в группе сравнения, соответственно у 98 (64,9 %) и 33 человек (18,0 %, p < 0,001). Преобладала ОДН I степеней, наблюдавшаяся у 75 человек (49,7 %) в основной группе и 18 человек (9,8 %, p < 0,001) в группе сравнения, ОДН II степеней имели 18 человек (11,9 %) основной группы и 13 человек (7,1 %, p > 0,1) в группе сравнения, ОДН III степени диагностирована у 5 человек (3,3 %) основной группы и 2 человек (1,1 %, p > 0,1) группы сравнения. Определено влияние ОДН на относительный риск (ОР) летального исхода: он оказался повышен в основной группе больных (ОР 10,4; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,9–36,6; p < 0,001) и в группе сравнения (ОР 8,0; 95 % ДИ 2,9–22,2; p < 0,001).

Для оценки роли обострения ХОБЛ как фактора риска ОДН у госпитализированных больных с ИБС пациенты в основной группе и группе сравнения были стратифицированы по демографическим факторам, статусу курения, наличию избыточной массы тела, сочетанным клиническим синдромам и формам ИБС. Проведен анализ относительного риска развития ОДН в зависимости от наличия ХОБЛ у стратифицированных по подгруппам больных. В подгруппах пациентов с ИБС, стратифицированных по возрасту, полу, анамнезу курения и наличию избыточной массы тела, отсутствовали значимые изменения относительного риска возникновения ОДН в зависимости от наличия обострения ХОБЛ (рис. 1). В под-



**Рис. 1.** Анализ влияния обострения ХОБЛ на риск возникновения ОДН у госпитализированных больных ИБС в стратифицированных по демографическим факторам, анамнезу курения и наличию избыточной массы тела подгруппах



**Рис. 2.** Анализ влияния обострения ХОБЛ на риск возникновения ОДН у госпитализированных больных ИБС в стратифицированных по нозологическим формам и ассоциированным клиническим синдромам подгруппах

группах больных ИБС с ОСН, острыми формами ИБС, с ПИКС обострение ХОБЛ не оказывало влияния на относительный риск ОДН (рис. 2). В то же время обострение ХОБЛ повышало риск развития ОДН у госпитализированных больных со стабильной стенокардией напряжения, у госпитализированных пациентов с ИБС при сочетании с пароксизмальной ФП.

# ОБСУЖДЕНИЕ

Данное обсервационное исследование не включает пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении ИБС и нарушений ритма сердца. Антитромботическая и антиишемическая терапия, кислородотерапия и другие методы респираторной поддержки являются базовыми в лечении острых и хронических форм ИБС. Консервативная терапия направлена на устранение известных патогенетических механизмов этих заболеваний: несоответствие между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда, тромбоз и тромбоэмболия венечных артерий, коронарный ангиоспазм. Обострение ХОБЛ ассоциируется с увеличением содержания в системном кровотоке медиаторов воспаления, окислительным стрессом, гипоксемией и, при тяжелой дыхательной недостаточности, с ацидемией, что создает условия для реализации указанных механизмов патогенеза ИБС [11, 14, 17]. Большинство наблюдавшихся пациентов с ХОБЛ относились к группе D, менее значительная часть – к группе В (по классификации GOLD, 2011 г.). В ряде исследований показано, что пациенты, относящиеся к этим группам, имеют наиболее высокие показатели смертности при длительном наблюдении, связанной с наличием значительно влияющих на прогноз сопутствующих заболеваний, среди которых ведущая роль принадлежит болезням сердца и сосудов [12]. Полученные результаты дают возможность оценить влияние модифицированного современными методами консервативной терапии течения обострения ХОБЛ на прогноз ряда острых и хронических форм ИБС.

У включенных в исследование пациентов преобладали хронические формы ИБС, большинство из которых было представлено стенокардией напряжения. При анализе сочетания стенокардии напряжения с нарушениями ритма сердца установлено, что наиболее часто имело место ее сочетание с пароксизмальной  $\Phi\Pi-y$  60 человек (39,7%) в основной группе и 83 человек (45,4%) в группе сравнения (p>0,1). Ряд авторов отмечали ухудшение прогноза у больных с обострением ХОБЛ при сочетании с пароксизмальной  $\Phi\Pi$  [16, 19]. Негативное влияние пароксизмальной

ной ФП на сердечную гемодинамику, в частности развитие дисфункции желудочков сердца, прогрессирование сердечной недостаточности, описано в литературе [9]. В нашем исследовании показано влияние обострения ХОБЛ на увеличение риска возникновения ОДН у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, а также у больных ИБС с пароксизмальной ФП. При этом не наблюдалось влияния обострения ХОБЛ на риск ОДН у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Полученные результаты указывают на связь между ишемическими изменениями в миокарде и риском развития ОДН у больных с обострением ХОБЛ. В то же время продемонстрировано повышение риска летального исхода у больных с ОДН как в основной группе, так и в группе сравнения.

В настоящем исследовании подверглось анализу влияние обострения ХОБЛ на течение и исход ИМ при многососудистом поражении коронарного русла или длительности заболевания более 24 ч. В этих условиях пациентам обеих изучаемых групп не проводилось оперативное лечение, фибринолитическая терапия. Указанные методы лечения являются определяющими в прогнозе развития осложнений и исходов ИМ [4, 20]. В данном исследовании не продемонстрировано влияние обострения ХОБЛ на риск возникновения осложнений и исходы ИМ.

# выводы

- 1. Острая дыхательная недостаточность является значимым фактором риска летального исхода у госпитализированных больных с ишемической болезнью сердца, независимо от наличия хронической обструктивной болезни легких.
- 2. Обострение хронической обструктивной болезни легких является значимым фактором риска возникновения острой дыхательной недостаточности у госпитализированных больных со стабильной стенокардией напряжения.
- 3. Обострение хронической обструктивной болезни легких ассоциируется с повышенным риском острой дыхательной недостаточности у госпитализированных больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Авдеев С.Н.* Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. 2013. (3). 5–19.
- 2. *Акрамова Э.Г., Хамитова Р.Я.* Сопутствующая кардиальная патология у больных хронической

- обструктивной болезнью легких: диагностика и экономика // Терапевт. арх. 2014. (3). 24–27.
- 3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ.; ред. А.С. Белевский. М.: Российское респираторное общество. 2012. 80 с.
- 4. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. 6. (8). Прил. 1.
- 5. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза. М., 2013. http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii
- 6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. 6. (6). Приложение 2.
- 7. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. 8. (5). Приложение 1.
- 8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. 14. (7). 379–472.
- 9. Национальные рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Рос. кардиол. журн. 2013. (4). Приложение 3.
- 10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. 5. (6). Прил. 1.
- 11. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / ред. А.Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 800 с.
- 12. Agusti A., Hurd S., Jones P. et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts // Eur. Respir. J. 2013. 42. 1391–1401.
- 13. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // Eur. Respir. J. 2003. 21. (6). 1012–1016.
- 14. COPD and comorbidity / Eds. K.F. Rabe, J.A. Wedzicha, E.F.M. Wouters (ed.). Norwich: Page Bros Ltd., 2013.
- 15. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and

- stroke: a comprehensive analysis using data from primary // Thorax. 2010. 65. (11). 956–962.
- 16. Huang B., Yang Y., Zhu J. et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2014. 15. (8). 576–581.
- 17. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Am. Thorac, Soc. 2013. 10. (2), 81–89.
- 18. Stefan M.S., Bannuru R.R., Lessard D. et al. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction // Chest. 2012. 141. (6). 1441–1448.
- 19. *Terzano C., Romani S., Conti V. et al.* Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. 18. (19). 2908–2917.
- 20. *Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al.* Third universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. 2012. 33. (20). 2551–2567.

# INFLUENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION ON THE COURSE OF ACUTE FORMS OF CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS HOSPITALIZED IN CORONARY CARE UNIT

Irina Yakovlevna TSEYMAKH<sup>1</sup>, Alexander Viktorovich TIMOFEEV<sup>2</sup>, Tatyana Anatolevna TOLSTIKHINA<sup>2</sup>, Sergey Vadimovich DRONOV<sup>3</sup>, Yakov Nakhmanovich SHOYKHET<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Altai State Medical University of Minzdrav of Russia 656038, Barnaul, Lenin av., 40
- <sup>2</sup> Altai State University 656049, Barnaul, Lenin av., 61
- <sup>3</sup> Regional Clinical Ambulance Hospital 656038, Barnaul, Komsomolskiy av., 73a

**Purpose.** To determine the significance of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation as a risk factor of complications in patients with coronary heart disease hospitalized in coronary care unit. **Materials and methods.** 151 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary artery disease have been included in the observational retrospective comparative study, 183 patients with coronary artery disease have been involved in the comparison group. **Results.** The exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease was the risk factor of acute respiratory distress in hospitalized patients with effort angina and in patients with coronary artery disease combined with paroxysmal atrial fibrillation.

**Key words:** exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, stable angina, paroxysmal atrial fibrillation

**Tseymakh I. Ya.** – candidate of medical sciences, assistant professor of chair for therapy and general practice of faculty for upgrade qualification and professional retraining, e-mail: irintsei@mail.ru

**Timofeev** A.V. – head of the department of cardiology, e-mail: A.Timofeev@list.ru

**Tolstikhina T.A.** – candidate of medical sciences, deputy chief physician on clinical pharmacology, e-mail: gb1 barnaul@mail.ru

**Dronov S.V.** – candidate of physical and mathematical sciences, assistant professor of chair for mathematical analysis, e-mail 656037@mail.ru

**Shoykhet Ya.N.** – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, head of the department of surgery n.a. I.I. Neymark with the surgery course of faculty for upgrade qualification and professional retraining, e-mail: starok100@mail.ru

УДК 616.36-002.1: 616.36-002.2

# ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОК С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Любовь Ильинична КОЛЕСНИКОВА, Мария Александровна РАШИДОВА, Марина Александровна ДАРЕНСКАЯ, Леонид Федорович ШОЛОХОВ, Людмила Анатольевна ГРЕБЕНКИНА, Наталья Викторовна СЕМЕНОВА

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Произведен анализ параметров липидного статуса, перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста с различными формами течения гепатита. Обследовано 25 женщин, больных острым вирусным гепатитом, и 44 пациентки с хроническим вирусным гепатитом, а также 28 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Использованы спектрофотометрические и флуориметрические методы исследования. Установлено, что для острой и хронической форм гепатита характерно накопление атерогенных фракций крови и продуктов липопероксидации с одновременным снижением активности системы антиоксидантной защиты. Острое течение заболевания характеризуется более выраженными метаболическими нарушениями, что требует более тщательного подхода при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: липопероксидация, антиоксидантная защита, липидный обмен, парентеральный гепатит, острый вирусный гепатит, хронический вирусный гепатит, женщины, репродуктивный возраст.

Вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи - одна из наиболее глобальных и актуальных проблем здравоохранения [14]. Высокий уровень инфицирования населения парентеральными вирусными гепатитами В и С, существенное омоложение основных групп больных, значительный рост хронических форм болезни, приводящих к снижению трудоспособности и дальнейшему распространению инфекции среди населения, определяют обширность проблемы и актуальность ее исследования у репродуктивной части населения, а именно женщин фертильного возраста [15]. Парентеральные вирусные гепатиты В и С представляют собой серьезную медико-социальную проблему благодаря их широкому распространению, тяжелому течению и формированию хронических форм с развитием цирроза и рака печени [16]. По распространенности, уровню заболеваемости, тяжести течения

и частоте хронизации эти типы вирусных гепатитов занимают в России одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека [17]. В последнее десятилетие на смену резкому подъему заболеваемости острыми вирусными гепатитами пришла эпидемия хронических вирусных гепатитов [18]. Ежегодно регистрируется увеличение количества впервые выявленных случаев хронического поражения печени вирусной этиологии и числа носителей вирусов В и С [13]. Одной из причин развития хронических форм вирусных гепатитов считается неполноценность иммунного ответа [10, 19]. Для обеспечения жизнедеятельности клетки требуется постоянное обновление липидного слоя клеточных мембран, что осуществляется, в частности, посредством перекисного окисления липидов (ПОЛ), резкая активация которого является универсальным механизмом повреждения клеток [6, 9, 11]. Комплексная оцен-

Колесникова Л.И. – член-кор. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Рашидова М.А. – исполняющая обязанности младшего научного сотрудника лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, e-mail: stella-m90@mail.ru

**Даренская М.А.** – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, e-mail: mops my@front.ru, marina darenskaya@inbox.ru.

**Шолохов Л.Ф.** – д.м.н., проф., руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Гребенкина Л.А.** – д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии,

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Семенова Н.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

ка интенсивности процессов ПОЛ и активности системы антиоксидантной защиты (AO3) при остром и хроническом гепатите В и С позволяет глубже взглянуть на патогенез этого заболевания и открывает перспективы для поиска возможных терапевтических способов коррекции возникших нарушений [20].

Целью настоящей работы явилась оценка липидного статуса, активности процессов ПОЛ и состояния системы АОЗ у женщин репродуктивного возраста с различными формами гепатита.

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 69 пациенток репродуктивного возраста, больных парентеральными вирусными гепатитами В и/или С. На основании клиникоанамнестических и лабораторных данных с учетом принятых критериев врачом-гепатологом из них были сформированы 2 группы: 25 женщин, находящихся в периоде острого вирусного гепатита (ОВГ), протекавшего в желтушной форме средней степени тяжести, тяжелой и тяжелой степени (средний возраст  $26.9 \pm 7.9$  года), и 44 женщины с хроническим течением вирусного гепатита (XBГ) (средний возраст  $28.9 \pm 7.5$  года). Исследуемые клинические группы статистически значимо не различались по возрасту, индексу массы тела, потреблению алкоголя, табакокурению, потреблению наркотических средств. Критерии включения: репродуктивный возраст (18–40 лет), отсутствие эндокринной патологии, верифицированный диагноз острой или хронической формы гепатита, информированное согласие пациентки на исследование; критерии исключения: несоответствие критериям включения и наличие тяжелых соматических заболеваний. Для сравнения использовали данные контрольной группы, состоявшей из 28 практически здоровых женщин (средний возраст  $30.8 \pm 2.9$  года), критерии включения: репродуктивный возраст – 18–40 лет, отсутствие на момент обследования острого заболевания или обострения хронического заболевания, информированное согласие женщины на исследование.

Исследования проводились в лабораториях патофизиологии, физиологии и патологии эндокринной системы Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ) и в гепатологическом отделении городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска. В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964; последний пересмотр – октябрь 2013, Сеул).

Методы стандартного клинического обследования: сбор анамнеза, общеклиническое обследование и консультация узких специалистов (гинеколога, эндокринолога) для выявления сопутствующих заболеваний. Всем женщинам проводилось физикальное обследование, пальпация края печени, селезенки, осмотр молочных желез, наружных половых органов. Объективный осмотр включал оценку параметров физического развития, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, осмотр кожи и склер для оценки наличия или отсутствия геморрагий, желтухи, отеков.

В качестве материала для лабораторных исследований использовалась сыворотка, плазма или гемолизат крови. Забор крови производился в гепатологическом отделении Иркутской областной инфекционной клинической больницы г. Иркутска и в НЦ ПЗСРЧ. Спектрофотометрическими методами определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) с использованием коммерческих наборов «Bio Systems» (Испания). Измерения производили на биохимическом анализаторе BTS-330 (Испания). В работе использованы следующие методы расчета: липопротеиды очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) = ТГ/2,2; липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП) = = OXC - (XC ЛПВП + XC ЛПОНП). Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию его первичных продуктов - диеновых конъюгатов (ДК) [4]. Уровень конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ определяли флуориметрически [3]. О состоянии системы АОЗ судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) [22], уровню восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона [21] и по их соотношению (GSH/ GSSG). Оптическую плотность и флуоресценцию регистрировали с помощью спектрофлуорофотометра «SHIMADZU-1501» (Япония), состоящего из двух блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501.

Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. Для анализа статистически значимых различий в случае нормального распределения использовали параметрический критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — непараметрический критерий Манна—Уитни. Результаты представлены в виде среднегрупповых значений показателей и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ,

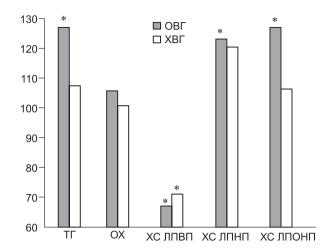
где M — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение). Различия считались значимыми при p < 0.05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе женщин, больных ОВГ, установлено повышение относительно данных контрольной группы содержания в крови ТГ (на 25,4 %, p=0,040), ХСЛПНП (на 22,5 %, p=0,029) и ХС ЛПОНП (на 24,7 %, p=0,045) на фоне снижения ХС ЛПВП (на 35,7 %, p<0,001). Параметры липидного статуса у женщин, больных ХВГ, статистически значимо не отличались от контрольных значений, за исключением снижения содержания ХСЛПВП (на 31,0 %, p<0,001) (см. рисунок).

Результаты исследования активности процессов ПОЛ и состояния АОЗ у обследованных представлены в таблице. У женщин, больных ОВГ и ХВГ, отмечалось статистически значимое увеличение концентрации ТБК-активных продуктов ПОЛ (соответственно в 2,5 раза, p < 0,001, и в 1,9 раза, p = 0.006) по сравнению с контрольными значениями. Статистически значимых различий в содержании первичных продуктов ПОЛ – ДК – не выявлено (p > 0.05). Система AO3 в группах обследованных также характеризовалась изменением ряда показателей. Так, у пациенток с ОВГ регистрировалось статистически значимое снижение активности основного антиоксидантного фермента СОД (на 26,8 %, p < 0.001), при этом у группе женщин с ХВГ активность СОД уменьшалась на 20,7 %, p < 0.001. В то же время при ХВГ незначительно увеличивалось содержание GSH (на 12,9 %, p = 0.035) и, соответственно, повышалась величина соотношения GSH/GSSG (на 22.9 %, p = 0.007) (см. таблицу).

Хорошо известно, что печень играет ключевую роль в обмене липидов, так как синтез холестерина, жирных кислот, гормоноподобных



**Рис.** Содержание липидов у пациенток с различными формами гепатита по отношению к контролю, принятому за 100 %

веществ липидной природы, сложных липидов и липопротеидов происходит именно в печени. В синтезе холестерина, например, участвует 40 % массы печени, а гепатоцитами синтезируется около 90 % холестерина. Таким образом, в основе развития дислипидемии, которая оказывает негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, лежит нарушение функционального состояния печени. Вирусиндуцированная жировая инфильтрация печени, регистрируемая у 70 % больных ХВГ, приводит к повреждению митохондрий и лизосом гепатоцитов, нарушению преобразования свободных жирных кислот, впоследствии к холестазу и увеличению синтеза липидов [2]. Подобные результаты подтверждены и рядом экспериментальных исследований [5]. Показано, что в условиях хронического воспаления происходит активация свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот, что способствует увеличению содержания насыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембран с изменением их физико-химических свойств [5].

**Таблица** Состояние процессов ПОЛ-AO3 у пациенток с различными формами гепатита,  $M\pm\sigma$ 

Показатель	Контрольная группа	Группа с ОВГ	Группа с ХВГ
Содержание ДК, мкмоль/л	$1,15 \pm 0,37$	$1,05 \pm 0,63$	$0.99 \pm 1.10$
Содержание ТБК-активных продуктов,	$1,03 \pm 0,49$	$2,62 \pm 1,71*$	1,96 ± 1,68*
мкмоль/л			
Активность СОД, усл. ед.	$1,79 \pm 0,19$	$1,31 \pm 0,43*$	$1,42 \pm 0,37*$
Содержание GSH, ммоль/л	$2,17 \pm 0,40$	$2,15 \pm 0,47$	2,45 ± 0,62*
Содержание GSSG, ммоль/л	$2,01 \pm 0,22$	$1,86 \pm 0,44$	$1,89 \pm 0,39$
Отношение GSH/GSSG	$1,09 \pm 0,25$	$1,23 \pm 0,46$	$1,34 \pm 0,42*$

*Примечание*. Здесь и на рисунке \* – отличие от величины соответствующего показателя контрольной группы статистически значимо при p < 0.05.

Результаты изучения процессов липопероксидации свидетельствовали об увеличении содержания конечных токсичных ТБК-активных продуктов у пациенток с обеими формами гепатита, что согласуется с результатами ряда авторов [8, 12]. В патогенезе парентеральных вирусных гепатитов существенное значение имеют нарушения в системе «ПОЛ – AOЗ», причем среди негативных последствий липопероксидации выделяют усиление фиброгенеза и дальнейшее прогрессирование патологического процесса [6, 7]. Рассматривая изменения в системе АОЗ, мы наблюдали снижение активности СОД в группах независимо от формы клинического течения заболевания, что закономерно сопровождалось накоплением токсичных продуктов липопероксидации. Кроме того, удаление повышенных количеств супероксид-аниона при его гиперпродукции необходимо для защиты от окисления внутриклеточного глутатиона, восстановленная форма которого представляет собой эффективную ловушку радикалов [1]. В исследовании показано, что у женщин с ХВГ уровень низкомолекулярных тиолов изменяется в сторону повышения содержания восстановленной формы глутатиона и уменьшения концентрации окисленной формы, соответственно увеличивается их соотношение (GSH/GSSG) относительно контроля. Изменение содержания компонентов системы глутатиона и активности СОД, вероятно, связано с действием активных форм кислорода, способных модифицировать ферментативные белки, как непосредственно, так и с помощью других механизмов [16, 23]. Причем изменения в глутатионовом статусе при хроническом течении заболевания можно расценивать в качестве компенсаторного механизма, направленного на торможение липопероксидных реакций.

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Можно заключить, что у пациенток с парентеральными вирусными гепатитами, независимо от формы клинического течения заболевания, происходит увеличение содержания в крови атерогенных фракций липидов и продуктов липопероксидации с одновременным снижением активности системы АОЗ. Компенсаторное увеличение содержания компонентов системы глутатиона в группе с хроническим течением заболевания может способствовать нивелированию накопления токсичных продуктов. Полученные результаты позволяют рассматривать показатели липидного статуса, а также уровень интермедиатов ПОЛ в качестве дополнительных диагностических клинико-лабораторных критериев, характеризующих течение патологического процесса в печени.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Арипходжаева Г.*3. Глутатионовая система и интоксикационный синдром при хроническом гепатите С // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. (4). 39–42.
- 2. Булыгин В.Г., Аксенова Н.А., Булыгин Г.В. Активность тканевых ферментов печени и лимфоцитов периферической крови у детей с хроническим гепатитом В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010. 20. (1). 52–56.
- 3. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. химии. 1987. (1). 118–122.
- 4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная Н.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови// Лаб. дело. 1983. (3). 33–36
- 5. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, по-казатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2008. Т. 18. № 6. С. 38–42.
- 6. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (Обзор) // Сиб. научн. мед. журн. 2012. (1). 58–66.
- 7. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Уровень ТБК-активных продуктов и компонентов антиоксидантной защиты у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: мат. итоговой научно-практич. конф. с междунар. участием. Красноярск, 2011. 49–50.
- 8. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Характеристика процессов липопероксидации у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием // Журн. акушерства и женских болезней. 2011. LX. (5). 55–61.
- 9. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В. и др. Особенности процессов перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты в различных этнических группах Восточной Сибири // Экология человека. 2010. (2). 26–29.
- 10. Колесникова Л.И., Карпова Е.А., Власов Б.Я. и др. Состояние системы липопероксидации антиоксидантной защиты при токсическом поражении печени и его профилактике нанокомпозитным препаратом селена и арабиногалактана // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015. 159. (2). 183–187.
- 11. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Нарушения репродуктивного здоровья

- и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. (2). 41–43.
- 12. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Состояние структурных и функциональных показателей биомембран у реконвалесцентов с острым гепатитом В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2006. 16. (5). 20–25.
- 13. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Неронов В.А. u др. Опыт использования различных схем лечения хронического гепатита С // Лечащий врач. 2014. (2). URL: http://www.lvrach.ru/2014/02/15435902/ (дата обращения 31.03.2016).
- 14. Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю. u др. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. (3). 4–9.
- 15. Пестрикова Т.Ю., Косенко Н.А. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С // Дальневосточный мед. журн. 2012. (4). 59–62.
- 16. Плахтий Л.Я., Нагоев Б.С., Отараева Б.И.  $u \ \partial p$ . Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С // Успехи соврем. естествознания. 2010. (9). 141–143.
- 17. Рекомендации «круглого стола» Комитета Государственной Думы по охране здоровья на тему: «Обеспечение доступности лечения хрони-

- ческих вирусных гепатитов для граждан Российской Федерации. Правовые аспекты» Москва, Георгиевский пер., д. 2, Зал 830. 23 марта 2014 г. 11.00. URL: http://www.komitet2-2.km.duma.gov.ru/site. xp/052054050124050052052054.html (дата обращения 14.03.2016).
- 18. «Скрытая эпидемия» вирусных гепатитов в России: как ее остановить? // СанЭпидемКонтроль. 2012. (5). URL: http://www.profiz.ru/sec/5\_2012/virusnye\_gepatity/ (дата обращения 14.03.2016).
- 19. Соловьева Н.В., Бажукова Т.А., Агафонов В.М. Пробиотическая коррекция нарушений функций печени и микроэкологии толстой кишки при хронических вирусных гепатитах // Экология человека. 2012. (3). 39–44.
- 20. Farias M.S., Budni P., Ribeiro C.M. et al. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in chronic hepatitis C patients // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. 35. (6). 386-394.
- 21. *Hissin H.Y., Hilf R.* Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues // Anal. Biochem. 1976. 74. (1). 214–226.
- 22. *Misra H.P., Fridovich I*. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem. 1972. 247. 3170–3175.
- 23. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. 154. (2). 203–205.

# PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS OF PATIENTS WITH PARENTERAL VIRAL HEPATITISES

Lyubov' Il'inichna KOLESNIKOVA, Mariya Aleksandrovna RASHIDOVA, Marina Aleksandrovna DARENSKAYA, Leonid Fedorovich SHOLOKHOV, Lyudmila Anatol'evna GREBENKINA, Natal'ya Viktorovna SEMENOVA

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems 664003, Irkutsk (Russia), Timirvazeva str. 16

Lipid state, lipid peroxidation and antioxidant protection in women of reproductive age with viral hepatitis were studied. 25 women with acute viral hepatitis, 44 women with chronic viral hepatitis and 28 apparently healthy women of the same age were observed. Spectrophotometric and fluorometric methods were used. The increase of concentration of atherogenic lipoproteins and decrease of activity antioxidant protection system have been revealed in women with acute and chronic hepatitis. The acute form of hepatitis is characterized with more pronounced metabolic disorders that requires more careful approach to therapeutic and diagnostic activities.

**Key words:** lipid peroxidation, antioxidant protection, lipid metabolism, parenteral hepatitis, acute viral hepatitis, chronic viral hepatitis, women, reproductive age.

Kolesnikova L.I. – corresponding member of RAS, doctor of medical sciences, professor, scientific director, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Rashidova M.A.** – acting junior researcher of laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, e-mail: stella-m90@mail.ru

**Darenskaya M.A.** – doctor of biological sciences, leading researcher of pathophysiology laboratory, e-mail: mops my@front.ru, marina darenskaya@inbox.ru.

**Sholokhov L.F.** – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Grebenkina L.A. – doctor of biological sciences, chief researcher of laboratory of pathophysiology, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Semenova** N.V. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of pathophysiology, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

# НЕСКОЛЬКО КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ РЕТИНАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ МАКРОАНЕВРИЗМЫ

# Ирина Александровна КРЫЛОВА

МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Тамбовский филиал 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1

Ретинальная артериальная макроаневризма представляет собой локальное расширение артериолы сетчатки. Встречаются различные варианты манифестации макроаневризмы. Данные оптической когерентной томографии и ангиооптической когерентной томографии помогают правильной постановке диагноза. Проходимость для кровотока определяется по флуоресцентной ангиограмме. К осложнениям относят отек, кровоизлияния, отслойку сетчатки, неоваскуляризацию. Встречаются бессимптомные формы. Представлены четыре клинических случая манифестной ретинальной макроаневризмы. Проведение комбинированного лазерного лечения позволило достичь инволюции макроаневризмы и восстановить остроту зрения.

**Ключевые слова**: ретинальная артериальная макроаневризма, оптическая когерентная томограмма, ангиооптическая когерентная ангиография, дифференциальная диагностика, комбинированное лазерное лечение.

Ретинальная артериальная макроаневризма представляет собой локальное мешотчатое или веретенообразное расширение артериол сетчатки, поражающее, как правило, ветви центральной артерии сетчатки первого, второго или третьего порядка. Термин «макроаневризма сетчатки» был предложен D. Robertson в 1973 г. Истинная частота ретинальной артериальной макроаневризмы неизвестна, так как чаще всего она выявляется случайно при осмотре глазного дна. Наиболее подвержены ретинальной макроаневризме пожилые женщины с артериальной гипертонией. Факторами риска развития ретинальной макроаневризмы являются также атеросклероз, саркоидоз, сахарный диабет, ревматоидный артрит. В 90 % случаев изменения являются односторонними. Существуют следующие варианты манифестации заболевания: случайное выявление у пациента без каких-либо симптомов; постепенное снижение остроты зрения вследствие распространения макулярного отека и отложения твердого экссудата; в редких случаях внезапное снижение зрения, связанное с кровоизлиянием в стекловидное тело [3, 4].

Известна классификация A.G. Palestine, которая основывается на локализации патологического процесса:

1. Ретинальная артериальная макроаневризма, расположенная в пределах сосудистых аркад с вовлечением макулярной области, сопутствующие признаки — отек сетчатки, «твердые экссудаты», геморрагии.

- 2. Ретинальная артериальная макроаневризма, расположенная в пределах сосудистых аркад с осложнениями или без них, но без вовлечения макулярной области.
- 3. Ретинальная артериальная макроаневризма на периферии сосудистой аркады с наличием осложнений или без них, без вовлечения макулярной зоны.

Функциональный прогноз у пациентов с первой формой непредсказуем и зависит от степени выраженности и длительности существования осложнений, 2 и 3 формы являются бессимптомными макроаневризмами с благоприятным зрительным прогнозом. Иногда встречаются множественные аневризмы одной или нескольких артериол. Вид аневризмы на флуоресцентной ангиограмме определяется тем, насколько она проходима для кровотока, и выраженностью сопутствующего кровоизлияния. В типичном случае отмечаются контрастирование сосудистого расширения в ранней фазе исследования и просачивание флуоресцеина в поздних фазах. Возможно неполное заполнение аневризмы, что может быть связано с полной или частичной обтурацией просвета тромбом [5]. Разрыв макроаневризмы может приводить к субретинальному, интраретинальному, преретинальному кровоизлиянию или кровоизлиянию в стекловидное тело. В таком случае сама аневризма может быть скрыта, что затрудняет диагностику. Очень часто аневризма тромбируется с последующим фиброзом и спонтанной инволюцией. Иногда этому предшеству-

**Крылова И.А.** – врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии, email: naukatmb@mail.ru

ет массивная экссудация или кровоизлияние из аневризмы. Нередко наблюдается хроническая экссудация с отеком макулярной области и отложением липидов.

К осложнениям аневризмы относят гемофтальм, кистовидный отек сетчатки в макуле, макулярный разрыв, отслойку сетчатки, хориоидальную неоваскуляризацию. Как правило, снижение зрения связано с отеком сетчатки и макулярным кровоизлиянием, которое может быть интраретинальным, субретинальным, или преретинальным. Исходом этих изменений являются рубцовые и дегенеративные очаги в макуле [9].

Для лечения манифестных форм ретинальной макроаневризмы применяется лазеркоагуляция. Цель лечения – инволюция аневризмы, резорбция геморрагий, твердого экссудата, купирование макулярного отека, особенно если это сопровождается снижением зрения. Лазеркоагуляты наносятся вокруг макроаневризмы, непосредственно в области макроаневризмы или сочетанно. В случае обширного нерассасывающегося преретинального кровоизлияния в макулярной области может применяться YAG-лазерная гиалоидотомия. Это позволяет дренировать кровь в стекловидное тело, откуда она быстрее адсорбируется [1, 6, 11, 12]. В случае высокой остроты зрения у пациента и при отсутствии угрозы вовлечения макулы, а также при незначительной выраженности кровоизлияний и отека показано наблюдение с расчетом на спонтанный регресс аневризмы [2].

Дифференциальную диагностику следует проводить с окклюзией ветвей центральной вены сетчатки, диабетической ретинопатией, кавернозной гемангиомой, меланомой хориоидеи, метастазом хориоидеи, особенно при бессимптомных формах, влажной формой возрастной макулярной дегенерации, болезнью Коатса [7, 8, 10]. Из-за разнообразия клинических проявлений диагностика данной патологии может вызвать затруднения, а постановка неправильного диагноза — привести к назначению неадекватного лечения.

Цель исследования – провести анализ клинических случаев ретинальной артериальной макроаневризмы для оценки эффективности лазерного лечения.

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические случаи четырех пациентов, которые наблюдались и проходили лечение в лазерном центре Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» в 2014—2015 гг. с диагнозом «ретинальная артериальная макроаневризма». Это были женщины в возрас-

те от 48 до 79 лет, страдающие артериальной гипертензией. Три пациентки обратились в клинику с жалобами на постепенное снижение зрения в течение года на одном глазу, у одной зрение снизилось внезапно после поднятия тяжести. Направлены они были с различными диагнозами: «влажная форма возрастной макулярной дегенерации», «тромбоз ветви центральной вены сетчатки», «метастаз хориоидеи». Проведено полное офтальмологическое обследование, включая флуоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и ангиооптическую когерентную томографию. После установления диагноза выполнена лазеркоагуляция.

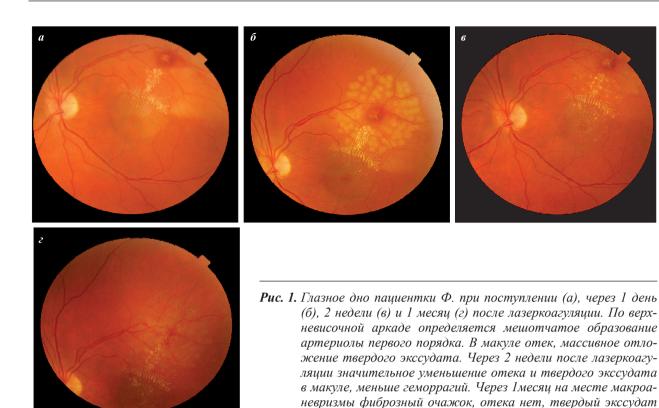
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Клинический случай № 1 (рис. 1–3). Пациентка Ф. 48 лет направлена в лазерный центр с диагнозом «влажная форма возрастной макулярной дегенерации». Из анамнеза: отмечает постепенное снижение зрения на левый глаз. Страдает гипертонической болезнью.

Максимально корригированная острота зрения при поступлении: правого глаза - 0,9, левого – 0,2. При периметрии левого глаза определяется обширная абсолютная центральная скотома. При офтальмоскопии по верхневисочной аркаде определяется мешотчатое образование ретинальной артерии с перифокальным кровоизлиянием и отеком, который распространяется до фовеа. Отмечается большое количество твердого экссудата в зоне поражения. На оптической когерентной томограмме отек высотой 402 микрона. На ангиооптической когерентной томограмме определяются границы мешотчатого образования ретинальной артерии. Проведена лазеркоагуляция в 2 этапа: 1-й этап – ограничительная лазеркоагуляция макроаневризмы, 2-й этап через 14 дней – прямая коагуляция аневризмы на офтальмокоагуляторе Quantel Medical (Франция) с длиной волны 577 нм. При повторном обследовании через неделю после второго этапа максимально корригированная острота зрения левого глаза повысилась до 0.4. При офтальмоскопии наблюдается уменьшение отека и твердого экссудата. По томограмме высота отека 361 микрон. При обследовании через 1 месяц отек сетчатки полностью резорбировался, на месте макроаневризмы офтальмоскопируется фиброзный очажок. Максимально корригированная острота зрения 0,4, что можно объяснить остаточным твердым экссудатом.

Клинический случай № 2. Пациентка М. 67 лет обратилась в лазерный центр с жалобами на постепенное, в течение двух месяцев, снижение зрения левого глаза. Страдает гипертониче-

сохраняется

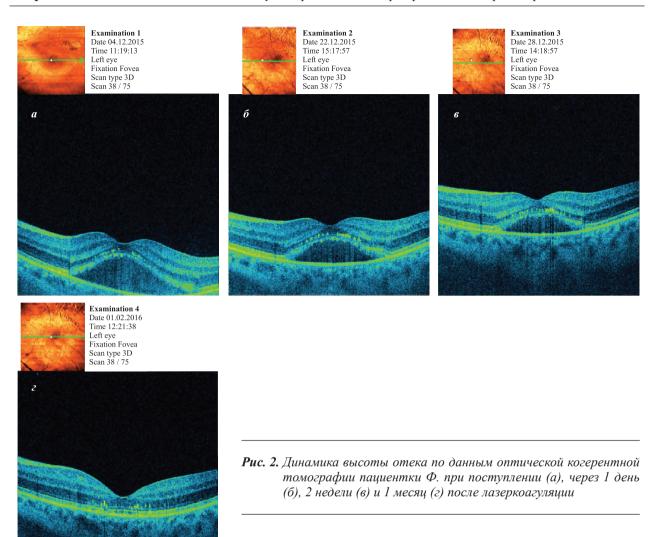


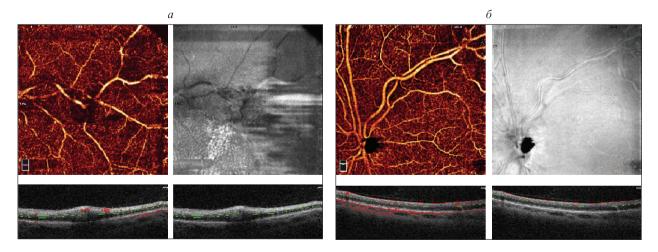
ской болезнью. Максимально корригированная острота зрения правого глаза 1,0, левого – 0,2. При офтальмоскопии по верхневисочной аркаде на артериоле 1-го порядка определяется фиброзный очаг с перифокальным отеком и геморрагиями. По оптической когерентной ангиограмме – отек, отслойка нейроэпителия в макуле. Был поставлен диагноз «ретинальная артериальная макроаневризма». Проведено лазерное лечение, включающее ограничение макроаневризмы и зон отека в макуле. Лазеркоагуляция проводилась на офтальмокоагуляторе IRIDEX (США) с длиной волны 532 нм. При повторном обследовании через 2 месяца после лечения максимально корригированная острота зрения левого глаза составила 0,45. При офтальмоскопии в макуле отек минимальный, сохраняется твердый экссудат, размеры макроаневризмы гораздо меньше. При обследовании через 6 месяцев острота зрения 0,8, отека нет, твердого экссудата меньше, макроаневризма не визуализируется, остается фиброзный очаг. При обследовании через год жалоб нет. При офтальмоскопии отека нет, твердого экссудата нет. На месте макроаневризмы остается лишь нежный фиброзный рубчик. Максимально корригированная острота зрения 0,8, что объясняется катарактальными изменениями в хрусталике.

Клинический случай № 3. Пациентка П. 64 лет, была направлена с диагнозом «пост-

тромботическая ретинопатия, частичный гемофтальм». Из анамнеза: зрение на правый глаз снизилось за один день после подъема тяжести. Страдает гипертонической болезнью. Максимально корригированная острота зрения с правого глаза 0,2, левого - 0,8. При офтальмоскопии правого глаза в стекловидном теле частичный гемофтальм, между верхневисочной и верхненосовой аркадами определяется проминирующий сосудистый пучок с перифокальным отеком и геморрагиями, в макуле крупные интраретинальные геморрагии. Оптическая когерентная ангиограмма оказалась неинформативна из-за мутности оптических сред. Поставлен диагноз «ретинальная артериальная макроаневризма» и выполнена ограничительная лазеркоагуляция аневризмы на офтальмокоагуляторе IRIDEX с длиной волны 532 нм. При повторном обращении через два месяца острота зрения правого глаза повысилась до 0,5, гемофтальм сохранялся, но геморрагий в макуле меньше. Сосудистый пучок проминировал по-прежнему. Выполнена лазеркоагуляция по поверхности ретинальной артериальной макроаневризмы. В дальнейшем пациентка на осмотр не явилась.

Клинический случай № 4. Пациентка Ч. 63 лет, обратилась с жалобами на постепенное снижение зрения правого глаза в течение трех месяцев. В анамнезе черепно-мозговая травма.





**Рис. 3.** Данные ангиооптической когерентной томографии пациентки Ф. при поступлении (а) и через 1 месяц (б) после лазеркоагуляции. Определяется мешотчатое образование на артериоле первого порядка, которое исчезает после лазеркоагуляции

Страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом второго типа, энцефалопатией. Проходит курс химиотерапии по онкологическому заболеванию. Пациентка направлена с диагнозом «метастаз хориоидеи». Максимально корригированная острота зрения правого глаза 0,05, левого – 0,2. Поля зрения концентрически сужены на правом и левом глазу соответственно до 10° и 15°. При офтальмоскопии диски зрительных нервов обоих глаз бледные, с четкими границами. В макулярной области правого глаза отек, кровоизлияния, отложение твердого экссудата. По периферии нижневисочной аркады на артериоле первого порядка определяется мешотчатое образование с перифокальным отеком и кровоизлияниями. В макулярной области левого глаза деструкция пигментного эпителия. Пациентке выполнена флуоресцентная ангиография, так как методика ангиооптической когерентной томографии в то время в клинике еще не использовалась. Она тоже подтвердила наличие мешотчатого образования на артериоле, контрастирование стенок аневризмы в ранние фазы с интенсивным накоплением красителя в поздних фазах исследования.

На оптической когерентной ангиограмме высокий отек, отслойка нейроэпителия в фовеа. Поставлен диагноз «ретинальная артериальная макроаневризма правого глаза», сухая форма возрастной макулярной дегенерации левого глаза, нисходящая атрофия зрительных нервов обоих глаз. Выполнена лазеркоагуляция макроаневризмы в два этапа. Первым этапом проведена ограничительная лазеркоагуляция, через три недели фокальная коагуляция самой аневризмы. При повторном обращении через три недели пациентка отмечала незначительное улучшение остроты зрения. Офтальмоскопически наблюдалось небольшое уменьшение отека, что подтверждалось данными оптической когерентной томографии. Через полтора месяца после этого отек значительно уменьшился, однако острота зрения оставалась прежней (0,04), что можно объяснить наличием нисходящей атрофии зрительного нерва. Зона макроаневризмы офтальмоскопически не определялась.

Таким образом, мы наблюдали три случая хронической формы ретинальной артериальной макроаневризмы, которая проявляется массивным отеком и экссудативным выпотом, и один случай острой формы с частичным гемофтальмом и интраретинальными геморрагиями в макуле. Проведение ангиооптической когерентной томографии и флуоресцентной ангиографии позволило подтвердить наличие ретинальной артериальной макроаневризмы. Постановка данного диагноза внесла коррективы в ранее намеченную тактику лечения, в частности, позволила избежать многоэтапной панретинальной лазеркоагуляции, которая применяется при тромбозе центральной вены сетчатки, интравитреального введения луцентиса и озурдекса для лечения отека. После проведенной ограничительной и фокальной лазеркоагуляции отмечена инволюция ретинальной артериальной макроаневризмы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- 1. При проведении дифференциальной диагностики нужно учитывать, что возможной причиной внутриглазного кровоизлияния и экссудативной макулопатии может оказаться ретинальная артериальная макроаневризма.
- 2. Использование ангиооптической когерентной томографии и флуоресцентной ангиографии позволяет подтвердить диагноз ретинальной артериальной макроаневризмы.
- 3. Ограничительная лазеркоагуляция макроаневризмы в комбинации с ее фокальной лазеркоагуляцией позволяет восстановить остроту зрения и добиться регресса патологического процесса.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Гойдин А.П*. Опыт применения ND: YAG лазера в лечении макулярных разрывов // Федоровские чтения: тез. науч.-практ. конф. М., 2007. 326.
- 2. *Иванишко Ю.А.* Релакс-разминка ретинологов 1 (наблюдения, парад мнений) // Макула 2008: сб. тез. докл. 3 Всерос. семинара. Ростов-на-Дону, 2008. 128–141.
- 3. *Кански Дж. Дж., Милевски С.А., Дамато Бертил Э. и др.* Заболевания глазного дна / ред. С.Э. Аветисов. М., 2008. 424 с.
- 4. *Кацнельсон Л.А.*, *Форофонова Т.И.*, *Бунин А.Я.* Сосудистые заболевания глаз. М., 1990. 272 с.
- 5. Коэн С.И., Квинтель  $\Gamma$ . Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна / ред. В.В. Нероев, М.В. Рябина. М., 2005. 311 с.
- 6. Магарамов Д.А. Эффективность лазерных методов лечения пациентов при обширных кровоизлияниях в центральной зоне сетчатки // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: сб. науч. ст. М., 2007. 151–154.
- 7. Педанова Е.К., Куранова О.И. Фокальная лазеркоагуляция макроаневризмы цилиоретинальной артерии перипапиллярной локализации (клинический случай) // Современные технологии в офтальмологии. 2015. (1). 103–105.
- 8. Педанова Е.К., Тимохов В.Л., Жидкова Т.А. Ретинальная макроаневризма в дифференциальной диагностике внутриглазных кровоизлияний и экссудативной макулопатии // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: сб. тез. М., 2013. 138.

- 9. Селезнев А.В., Нагорнова З.М., Воронина Л.Г. Клинический случай ретинальной артериальной макроаневризмы // Вестник Ивановской мед. академии. 2015. (2). 62–65.
- 10. *Хоу А.К.*, *Браун Г.К.* Сетчатка / ред. С.Э. Аветисов, В.К. Сургуч. М., 2009. 132–133.
- 11. *Шуко А.Г.* Лазерная хирургия сосудистой патологии глазного дна. М., 2014. 207 с.
- 12. Щуко А.Г., Букина В.В., Юрьева Т.Н. и др. Тактика ведения пациентов с ретинальной артериальной макроаневризмой // Офтальмохирургия. 2015. (2). 62–67.

#### SEVERAL CLINICAL CASES OF RETINAL ARTERY MACRO ANEURYSM

#### Irina Alexandrovna KRYLOVA

Tambov Branch of Eye Microsurgery n.a. academician S.N. Fyodorov 392000, Tambov, Rasskazovskoe shosse, I

Retinal artery macro aneurysm is the local dilation of the retinal artery. There are different types of macro aneurysm manifestation. The data of optical and angio-optical coherence tomography help to make the correct diagnosis. Blood outflow passage is defined by the fluorescent angiogram. The complications include edema, bleeding, retinal detachment, neovascularization. Some forms are asymptomatic. Four clinical cases of the manifest retinal macro aneurysm are presented. The combined laser treatment allows achieving macro aneurysm involution and restoring the visual acuity.

**Key words:** retinal artery macro aneurism, clinical picture, optical coherence tomogram, angio-optical coherence tomography, differential diagnosis, combined laser treatment.

Krylova I.A. – ophthalmologist of the laser surgery department, email: naukatmb@mail.ru

## КАСКАД ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ЭНТЕРОЦИСТОПЛАСТИКОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

#### Геннадий Юрьевич ЯРИН<sup>1</sup>, Анатолий Васильевич ЮДАНОВ<sup>2</sup>, Олеся Сергеевна БОДЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

На современном этапе развития онкоурологии достичь онкологической радикальности цистэктомии недостаточно, необходимо обеспечить высокое качество жизни пациента и минимизировать риск развития хронической мочевой инфекции и почечной недостаточности. В статье описан клинический случай лечения рака мочевого пузыря путем выполнения радикальной цистэктомии с ортотопической энтероцистопластикой отключенным сегментом подвздошной кишки по Штудеру. В послеоперационном периоде у пациента развился каскад осложнений, с целью коррекции которых потребовалось проведение нескольких повторных оперативных вмешательств, в том числе нефрэктомии справа, экстирпации необладдера, уретерокутанеостомии. Пациент был выписан с выздоровлением на 119-е сутки после цистэктомии. При анализе данного клинического примера сделан вывод о необходимости прецизионной хирургической техники при формировании мочевого резервуара, так как при нарушении его герметичности могут формироваться осумкованные мочевые затеки, являющиеся источником воспалительных осложнений в последующем. Кровотечение в просвет мочевых путей легко приводит к тампонаде резервуара низкого давления, что требует агрессивной хирургической тактики, как и при коррекции других осложнений.

**Ключевые слова:** инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, ортотопическая энтероцистопластика, осложнения цистэктомии, осложнения энтероцистопластики.

В настоящее время основным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия [1, 4, 8, 12]. В Европе и США накоплен большой опыт энтероцистопластик при радикальной цистэктомии и оценены их преимущества в отношении качества жизни пациентов, поэтому ортотопическая энтероцистопластика с восстановлением естественного акта мочеиспускания является стандартным методом деривации мочи, кроме того, может применяется операция Бриккера, а также формирование гетеротопического континентного резервуара [6, 11]. В отечественной литературе также стали появляться сообщения о значительных преимуществах энтероцистопластики над уретерокутанеостомией и пересадкой мочеточников в непрерывный кишечник в отношении общей выживаемости пациентов в отдаленном периоде [2].

Однако при всех преимуществах эта операция очень травматична и сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений,

что, по данным разных авторов [5, 7], составляет от 11 до 70 % и во многом зависит от метода деривации мочи. Так, по классификации Н.А. Лопаткина выделяют 6 видов деривации мочи [3]. При этом чем сложнее методика, тем больше послеоперационных осложнений. К угрожающим жизни ранним послеоперационным осложнениям относятся: недостаточность уретро-резервуарного анастомоза, недостаточность межкишечного анастомоза, раневая инфекция, сепсис, перитонит, механическая кишечная непроходимость, некроз резервуара, а также тромбоэмболические осложнения, инфаркт миокарда [9, 10]. В этой связи не вызывает сомнений опасность энтероцистопластики в отношении развития различных послеоперационных осложнений, что иллюстрирует описанный в настоящей статье клинический пример.

Пациент 53 лет находился на лечении в урологическом отделении Государственной Новосибирской областной клинической больницы в

**Ярин Г.Ю.** – к.м.н., руководитель функциональной группы нейроурологии, e-mail: metrogil@yandex.ru

**Юданов А.В.** – главный врач, руководитель центра колопроктологии

**Боденко О.С.** – врач-уролог

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

течение 119 суток. При поступлении предъявлял жалобы на периодическую тотальную макрогематурию, постоянные тупые боли в правой поясничной области. Из анамнеза известно, что описанные жалобы пациент предъявлял в течение года, за медицинской помощью обратился только при их усилении.

В отделении была выполнена цистоскопия, при которой выявлено, что всю шейку с распространением на левую, правую и заднюю стенки занимает инфильтративная опухоль, устья мочеточников в опухолевой ткани не идентифицируются. Выполнена биопсия, гистологически определяется опухоль с выраженным полиморфизмом клеток с гиперхромными ядрами, с умеренной митотической активностью, клетки стромы тубулярной структуры собираются в крупные пласты, что более всего соответствует инвазивному низкодифференцированному переходно-клеточному раку. При цитологическом исследованием мочи также выявлены клетки переходно-клеточного рака. При УЗИ и компьютерно-томографическом исследовании (КТ) выявлены признаки множественных опухолей мочевого пузыря с прорастанием в глубокие мышечные слои, без экстравезикального распространения. Имеется гидронефроз справа, в экскреторную фазу КТ – немая почка справа. Причиной гидронефроза посчитали инфильтративную опухоль мочевого пузыря Т2b. При обследовании метастазов не выявлено.

Предоперационный диагноз: опухоль мочевого пузыря T2bN0M0G3. Уретерогидронефроз справа II ст. Вторичный хронический пиелонефрит, латентное течение.

Пациенту выполнена радикальная цистэктомия, ортотопическая энтероцистопластика отключенным сегментом подвздошной кишки по Штудеру. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный переходно-клеточный рак мочевого пузыря с участками изъязвлений и кровоизлияний с прорастаниями в глубокие мышечные слои. Инвазии в предстательную железу нет. В краях резекции и удаленных лимфоузлах опухолевой ткани не обнаружено. Послеоперационная стадия рT2bN0M0G2. Послеоперационный период протекал гладко, дренажи удалены в обычные сроки. На 18-е сутки удалены уретеростомы, на 19-е — цистостома. Заживление раны обеспечивалось первичным натяжением.

На 23 сутки после цистэктомии диагностировано обострение хронического пиелонефрита справа, проводилась консервативная терапия — без эффекта. При УЗИ выявлен гидронефроз справа. На 25-е сутки послеоперационного периода выполнена перкутанная пункционная нефростомия справа. Атака пиелонефрита купирована.

В течение недели нефростома функционировала хорошо, но на 32-е сутки послеоперационного периода перестала функционировать, что вызвало повторную атаку пиелонефрита. Выполнена попытка коррекции положения нефростомы подрентгеноскопическим контролем, осложнившаяся почечным кровотечением по нефростоме и в артифициальный мочевой пузырь с тампонадой лоханки правой почки, которая разрешена консервативно. Функция нефростомы не возобновилась, однако на фоне проводимой терапии атака пиелонефрита купирована. У пациента периодически повторялась незначительная гематурия по уретральному катетеру.

На 36-е сутки после цистэктомии выполнена ретроградная цистография по уретральному катетеру, при которой обнаружено, что контуры резервуара ровные, затеков контраста в брюшную полость нет, однако имеется ограниченный плоский затек контраста в брюшную стенку, вероятно, по свищу от цистостомы, который опорожняется при удалении контраста из резервуара. Имеются двусторонние пассивные пузырно-лоханочные рефлюксы. Справа – пиелоэктазия на фоне перегиба в верхней трети мочеточника, вероятно, из-за добавочного нижнеполярного сосуда. При этом контраст свободно сбрасывается в резервуар, признаков тампонады лоханки нет. Слева гидронефроза нет. Нефростома не функционирует, пережата.

Таким образом, причиной гидронефроза справа являлась не только опухоль мочевого пузыря рТ2bN0M0G2, но и перегиб мочеточника, вероятно, обусловленный добавочным нижнеполярным сосудом. Вследствие нарушения экскреторной функции правой почки, а также опухолевого поражения устьев мочеточников выявить это до операции не представлялось возможным. При этом наличие гидронефроза справа привело к атаке пиелонефрита после удаления уретеростом и потребовало пункционной нефростомии.

На 39-е сутки после цистэктомии удален уретральный катетер, восстановлено самостоятельное мочеиспускание удовлетворительной струей мочи, остаточной мочи не было, мочу удерживал. Сохранялась непостоянная незначительная гематурия.

После восстановления мочеиспускания на фоне пузырно-лоханочных рефлюксов вновь отмечено вялотекущее обострение хронического пиелонефрита, проводилась консервативная терапия, обострение купировано; планировалось удаление нефростомы. Однако на 46-е сутки после цистэктомии повторился эпизод интенсивного почечного кровотечения справа, по нефростомическому свищу, в просвет лоханки и необладде-

ра с их тампонадой. С целью эмболизации кровоточащего сосуда выполнена суперселективная артериография правой почки, однако источника кровотечения, в том числе артериовенозных шунтов, не обнаружено. Интраоперационно нефункционирующая нефростома удалена, при этом возникло интенсивное кровотечение из нефростомического свища, которое было остановлено прошиванием свищевого отверстия. Подкожная гематома не образовалась, признаков забрюшинной гематомы также не было. Установлен уретральный катетер, тампонада отмыта.

После повторной тампонады лоханки возобновилась атака пиелонефрита. При УЗИ гидронефроза не выявлено. Сохранялась умеренная гематурия по уретральному катетеру, проводилась консервативная терапия.

На 49-е сутки послеоперационного периода отмечается нарастание азотемии, обусловленное перенесенной неолигурической острой почечной недостаточностью на фоне тампонады лоханки правой почки и необладдера. Несмотря на адекватный диурез по уретральному катетеру с умеренной макрогематурией с наличием небольшого количества сгустков, заподозрена рецидивная тампонада лоханки правой почки и необладдера.

При КТ выявлена небольшая плоская субкапсулярная гематома правой почки размером  $1 \times 5$  см, тампонада лоханки правой почки и необладдера (рис. 1, a,  $\delta$ ). Кроме того, при ретроградном введении контрастного вещества левее и каудальнее резервуара выявляется жидкостное образование неправильной формы размером  $59 \times 54 \times 52$  мм с четкими контурами, затеков контраста нет, при опорожнении необладдера данное образование также опорожняется, что расценено как часть (задний сегмент необладера Штудера) деформированного (возможно перекрученного) необладдера (рис. 1, a, 2). Тампонада мочевого пузыря отмыта.

На 50-е сутки после цистэктомии, в связи с продолжающимся внутрипочечным кровотечением, тампонадой лоханки, активным пиелонефритом и нарастанием почечной недостаточности, выполнена нефрэктомия справа.

В послеоперационном периоде после нефрэктомии – атака пиелонефрита единственной левой почки и развитие анурии, обусловленной рецидивной тампонадой необладдера, которая сформировалась на фоне продолжающегося почечного кровотечения справа за время предоперационной подготовки и операции. Отмыть тампонаду не удалось, по данным УЗИ выявлен гидронефроз единственной левой почки, в связи с чем принято решение о релапаротомии, ревизии необладдера, устранении тампонады и при восстановлении пассажа по мочеточнику – цистостомии. На 51-е сутки после цистэктомии пациент опери-



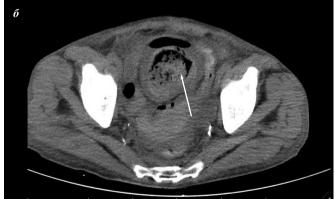
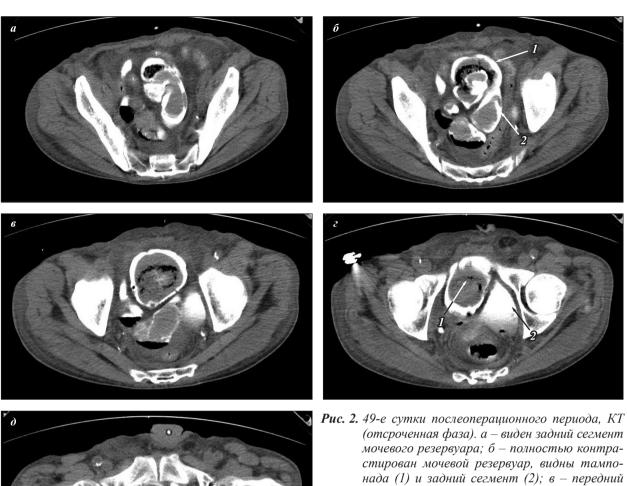




Рис. 1. 49-е сутки послеоперационного периода, КТ (нативная фаза). Тампонада лоханки правой почки (а) и мочевого резервуара (б); в — виден катетер (1) в просвете необладдера и паравезикальная полость слева (2)



(отсроченная фаза). а — виден задний сегмент мочевого резервуара; б — полностью контрастирован мочевой резервуар, видны тампонада (1) и задний сегмент (2); в — передний сегмент необладдера с тампонадой; г — виден необладдер (1), левее и каудальнее которого начинает контрастироваться отграниченная полость (2); д — виден катетер (1) в просвете необладдера и паравезиальная полость слева (2), по медиальной стенке которой имеется дефект контура (3), вероятное место сообшения с необладдером

рован: удалена тампонада необладдера, анурия устранена, признаков разгерметизации необладдера не выявлено, выполнена цистостомия.

В послеоперационном периоде состояние очень тяжелое, обусловлено тяжелым уросепсисом, полиорганной недостаточностью, развитием левосторонней нижнедолевой пневмонии, сохранялась олигурия. С 54-х суток послеоперационного периода начата постоянная заместительная почечная терапия. Течение послеоперационного периода очень тяжелое, динамика отрицательная, отмечается централизация кровообращения, анурия, проводилась вазопрессорная поддержка, искусственная вентиляция легких.

На 60-е сутки после цистэктомии появилась примесь каловых масс в моче, что обусловлено формированием сообщения между кишечником и артифициальным мочевым пузырем. При ци-

стографии имеются признаки контрастирования кишки по заднему контуру мочевого пузыря, определить точную локализацию свища не представляется возможным, показано оперативное лечение. Выполнена релапаротомия. При ревизии органов брюшной полости отмечается выраженный спаечный процесс в малом тазу, признаков перитонита нет. Выполнен энтеролиз. При дальнейшем разделении тканей в малом тазу выяснилось, что слева и позади артифициального мочевого пузыря имеется полость около 5 см в диаметре (которая ранее выявлялась при ретроградной цистографии и КТ, однако расценивалась как задний сегмент необладера) (рис.  $1, e, 2, \epsilon, \partial$ ) с наличием нагноившейся старой гематомы, слизи и каловых масс. Стенками этой полости являются стенка таза, артифициальный мочевой пузырь и сигмовидная кишка с участками некроза и де-

струкции стенок сигмовидной кишки и артифициального мочевого пузыря (размер дефектов 5×5 см). Полость дренировалась через необладдер и цистостому. Кроме того, в сигмовидной кишке проксимальнее указанной полости выявлены 2 участка некроза без перфорации размерами  $3 \times 2$  и  $5 \times 5$  см. Условий для восстановления герметичности и сохранения артифициального мочевого пузыря не было, выполнена экстирпация необладдера и уретерокутонеостомия слева. В малом тазу фиксированы несколько петель подвздошной кишки, которые удалось выделить только острым путем, с формированием множественных участков десерозации и рассечением брыжейки. При этом участок подвздошной кишки на 10 см проксимальнее илеоцекального угла протяженностью 12 см имел признаки нежизнеспособности. Выполнена резекция данного участка кишки с формированием концевой илеостомы. Учитывая, что толстая кишка выключена из пассажа, от резекции сигмовидной кишки решено воздержаться, выполнена некрэктомия и ушивание дефектов сигмовидной кишки.

Вероятный патогенез данного осложнения представляет следующее. В области уретрорезервуарного анастомоза сформировался небольшой свищ с осумкованной полостью, которая свободно дренировалась в необладдер и была клинически незначимой (рис. 1,  $\epsilon$ , 2). Кроме того, пациенту выполнялась цистотомия и ревизия необладдера, при которой, несмотря на целенаправленные поиски, сообщения с данной полостью, как и ее самой, выявлено не было. Однако на фоне рецидивирующей тампонады необладдера в эту полость попали сгустки крови, что на фоне уросепсиса привело к их нагноению с деструкцией стенки необладдера и прилежавшей сигмовидной кишки. Учитывая найденные очаги некроза сигмовидной кишки значительно проксимальнее кишечно-мочепузырного свища, большая роль в патогенезе принадлежит системной сердечно-сосудистой недостаточности и централизации кровообращения в составе полиорганной недостаточности на фоне тяжелого уросепсиса. Наличие местных ишемических нарушений в кишечнике подтверждает дальнейшее течение послеоперационного периода.

В послеоперационном периоде динамика положительная, анурия разрешена, вазопрессорная поддержка не требуется, пациент в сознании, искусственная вентиляция легких, илеостома функционирует.

На 66-е сутки после цистэктомии в нижнем углу раны появилось скудное отделяемое химуса, признаков перитонита нет, установлена активная аспирация, продолжена консервативная тера-

пия. На 68-е сутки после цистэктомии перестала функционировать илеостома, тотальный сброс химуса по дренажу. Выполнена релапоротомия, при ревизии выявлен участок некроза подвздошной кишки с перфорацией на 10 см проксимальнее илеостомы. Выполнена резекция 15 см подвздошной кишки, реилеостомия.

После операции состояние пациента очень тяжелое, обусловлено тяжелым уросепсисом, полиорганной недостаточностью. На фоне проводимой терапии положительная динамика: анурия разрешена с 89-х суток после цистэктомии, на 94-е сутки – спонтанное дыхание. На 97-е сутки пациент переведен в отделение урологии. Состояние постепенно улучшалось, явления уросепсиса купированы и на 119-е сутки после цистэктомии больной выписан под наблюдение хирурга и терапевта по месту жительства.

Схема патогенеза и течения данное клиническое случая представлены на рис. 3.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На современном уровне развития онкоурологии достичь онкологической радикальности цистэктомии недостаточно, необходимо обеспечить наилучшее качество жизни пациента и минимизировать риск развития хронической мочевой инфекции и почечной недостаточности. В этой связи наиболее актуальным вопросом является методика деривации мочи.

Пересадка мочеточника в непрерывный кишечник совершенно не удовлетворяет данному требованию в связи с быстрым развитием хронического пиелонефрита и уремии. Уретерокутанеостомия также снижает качество жизни пациента, однако, учитывая простоту операции и минимальное количество осложнений, данная методика, по нашему мнению, может применяться у соматически тяжелых, ослабленных пациентов, а также при паллиативных и экстренных цистэктомиях.

Таким образом, на сегодняшний день наиболее приемлемыми методиками деривации мочи является формирование изолированных мочевых резервуаров, как инконтинентных (наиболее простая методика), так и континентных гетеро- и ортотопических. А с точки зрения качества жизни пациента лучшим является ортотопический резервуар с восстановлением самостоятельного мочеиспускания. Однако это наиболее сложные методики, сопровождающиеся большим количеством осложнений.

При анализе приведенного клинического примера становится понятной необходимость тщательного выполнения всех этапов энтеро-

Цистэктомия с ортотопической энтероцитоспластикой
Ţ.
Формирование небольшой паравезикальной осумкованной полости (на тот момент клинически незначимой), сообщающейся с необладдером
$ar{ar{ar{ar{ar{ar{ar{ar{ar{ar{$
Обычное течение послеоперационного периода, удаление уретеростом на 18 сутки, цистостомы на 19 сутки
<u> </u>
23 сутки. Атака пиелонефрита справа на фоне гидронефроза, обусловленного добавочным нижнеполярным сосудом
25 сутки. Пункционная нефростомия справа
32 сутки. Перестала функционировать нефростома, повторная атака пиелонефрита. При регулировке нефростомы интенсивное почечное кровотечение с тампонадой лоханки. На фоне консервативной терапии тампонада лоханки разрешена, атака пиелонефрита купирована
39 сутки. Удален уретральный катетер, восстановлено мочеиспускание
<u> </u>
46 сутки. Планировалось удаление нефростомы, однако произошел повторный эпизод интенсивного почечного кровотечения с тампонадой лоханки и атакой пиелонефрита. Выполнена аортография, источник кровотечения не обнаружен, нефростома удалена
49 сутки. Рецидив почечного кровотечения с тампонадой лоханки и необладдера, ОПН. Вероятно, на этом этапе поступление сгустков крови в паравезикальную полость
50 сутки. Нефрэктомия справа
<u> </u>
51 сутки. За время предоперационной подготовки и операции повторная тампонада необладдера, анурия, уросепсис. Выполнена релапаротомия, ревизия необладдера, устранение тампонады, цистостомия
Тяжелый уросепсис, полиорганная недостаточность, централизация кровообращения, проводится постоянная заместительная почечная терапия
<del></del>
60 сутки. На фоне уросепсиса, нарушений микроциркуляции происходят некротические изменения кишечника, нагноение паравезикальной полости, появление сообщения между сигмовидной кишкой и необладдером
Релапаротомия, энтеролиз, экстирпация необладдера, уретерокутанеостомия слева, некрэктомия и ушивание дефектов сигмовидной кишки, резекция подвздошной кишки, илеостомия.
68 сутки. На фоне тяжелого уросепсиса, сохраняющихся нарушений микроциркуляции происходит некроз подвздошной кишки на 10 см проксимальнее илеостомы, выполняется релапаротомия, резекция подвздошной кишки, реилеостомия
На фоне лечения динамика положительная. На 87 сутки восстанавливается диурез, на 94 сутки спонтанное дыхание, на 97 сутки пациент переводится из отделения реанимации и на 119 выписывается

Рис. 3. Схема патогенеза

цистопластики, поскольку последствием даже минимальных нарушений гидрогерметичности резервуара могут быть тяжелейшие осложнения в последующем. Минимальное кровотечение в просвет мочевых путей может приводить к тампонаде резервуара низкого давления, кроме того, консервативные методы устранения тампонады значительно менее эффективны. Все это требует тщательного контроля за состоянием пациента в послеоперационном периоде и агрессивной хирургической тактики в случае возникновения каких-либо осложнений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н.* Опухоли мочеполовых органов. СПб.: Питер, 2000. 121 с.
- 2. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. u др. Радикальная цистэктомия в лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря // Онкол. журн. 2009. 3. (4). 7–15.
- 3. *Лопаткин Н.А.* Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря: пленум Всерос. общества урологов. Кемерово, 1995. 157–174.
- 4. *Gaston R., Heidenreich A.* Open versus laparoscopic radical cystectomy // Eur. Urol. Suppl. 2006. 5. (3). 385–394.
- 5. Gburek B.M., Lieber M.M., Blute M.L. Comparison of Studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative

- outcome and late complications // J. Urol. 1998. 160. (3). 721–723.
- 6. *Hautmann R.E., Stein J.P.* Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: A step in the wrong direction // Urol. Clin. North. Am. 2005. 32. (2). 177–185.
- 7. Hautmen R.E., De Petriconi R., Gottfried H.-W. et al. The ileal neobladder: complication and functional results in 363 patients after 11 years of followup // J. Urol. 1999. 161. (2). 422–428.
- 8. Madersbacher S., Hochreiter W., Burkhard F. et al. Radical cystectomy for bladder cancer today a homogeneous series without neoadjuvant therapy // J. Clin. Oncol. 2003. 21. (4). 690–696.
- 9. Roth S., Van Ahlen H., Semjonow A. et al. Does the success of ureterointestinal implantation in orthotopic bladder substitution depend more on surgeon level of experience or choice of technique? // J. Urol. 1997. 157. (7). 56–60.
- 10. Stein J.P., Freeman J.A., Esrig D. et al. Complication of the afferent antireflux valve mechanism in Kock ileal reservoir // J. Urol. 1996. 155. (5). 1579–1584.
- 11. Stenzl A., Holtl L. Orthotopic bladder reconstruction in women—what we have learned over the last decade // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003. 47. (2). 147–154.
- 12. Stenzl A. et al. Cystectomy technical considerations in male and female patients // EAU Update Series. 2005. 3. (3). 138–146.

### CASCADE OF COMPLICATIONS FOLLOWING A RADICAL CYSTECTOMY WITH ORTHOTOPIC BLADDER SUBSTITUTION

#### Gennadiy Yurevich YARIN<sup>1</sup>, Anatoli Vasilevich YUDANOV<sup>2</sup>, Olesya Sergeevna BODENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L.Tsivyan 630090, Novosibirsk, Frunze str., 17

<sup>2</sup> Novosibirsk State Regional Hospital 630087. Novosibirsk. Nemirovich-Danchenko str.. 130

At the present stage of oncourology development, radical cystectomy is considered insufficient and a need to ensure high quality of life of patient and to minimize the risk of chronic urinary infections and renal insufficiency is required. The article describes a clinical case of treatment for bladder cancer using radical cystectomy with orthotopic neobladder with the use of an excluded ileal segment according to Studer. The cascade of complications occurred postoperatively causing several corrective reoperations, including nephrectomy of the right kidney, extirpation of the neobladder, and ureterocutaneostomy. The patient recovered and was discharged on the 119th days after cystectomy. The analysis of this clinical case reveals the need for a precise surgical technique for forming the urinary reservoir, since its permeability can cause encysted extravasation of urine, which is the source of inflammatory complications. Hemorrhage into urinary tract can easily cause tamponade of the low-pressure reservoir, which requires an aggressive surgical approach, as in the case of treatment for other complications.

**Key words:** invasive bladder cancer, radical cystectomy, orthotopic neobladder, complications after cystectomy, complications after bladder substitution.

**Yarin G.Yu.** – candidate of medical sciences, head of functional group of neuro-urology e-mail: metrogil@yandex.ru **Yudanov A.V.** – candidate of medical sciences, head physician of coloproctology center **Bodenko O.S.** – urologist

УДК 159.96; 616.008

#### НЕМЕДЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЯРКОГО СВЕТА НА ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА В ПОКОЕ ПРИ СЕЗОННОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Яна Анатольевна ИВАНОВА, Сергей Николаевич ВОДЯНИЦКИЙ, Дмитрий Юрьевич УРЮМЦЕВ, Сергей Георгиевич КРИВОЩЕКОВ, Олег Витальевич ГРИШИН, Константин Васильевич ДАНИЛЕНКО

НИИ физиологии и фундаментальной медицины 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

**Цель исследования** — выявить, обладает ли яркий свет немедленным активирующим действием на энергообмен. **Объект и методы.** 10 женщин, подверженных зимней депрессии, и 10 соответствующих им по возрасту, индексу массы тела и менопаузальному статусу сезононезависимых женщин прибывали в институт утром дважды с перерывом 1—5 дней для 30-минутного воздействия на них ярким белым и неярким красным светом (в разные дни). Пятиминутная оксиспирография проводилась до световоздействия, в конце него и через 15 минут после световоздействия. **Результаты и выводы.** Уровень потребления кислорода и выделения углекислого газа не зависел ни от типа световоздействия, ни от наличия сезонозависимости. Исследование не выявило немедленного действия яркого света на энергообмен.

Ключевые слова: сезонное аффективное расстройство, световоздействие, потребление кислорода в покое.

Сезонное аффективное расстройство, или зимняя депрессия, – депрессия, наступающая ежегодно осенью-зимой. Характеризуется аффективными, когнитивными, физическими и «вегетативными» (гиперсомния, повышение аппетита/веса) симптомами [11, 1]. Страдают преимущественно женщины. Яркий утренний искусственный свет, действуя через глаза, является методом выбора в лечении зимней депрессии [7]. Механизм действия света остается неизвестным.

Одним из механизмов действия света на лиц с зимней депрессией может быть усиление основного обмена. Предыдущие исследования, тем не менее, дали противоречивые результаты влияния недельного курса светолечения на энергообмен в состоянии покоя (по данным оксиспирографии – потребления кислорода): уменьшение энергообмена, который изначально был повышен в сравнении со здоровыми лицами [5], и увеличение энергообмена (на уровне тенденции [10]), который был понижен в сравнении с пациентами с несезонной депрессией и здоровыми лицами [9].

Два других исследования, выполненных не на лицах с зимней депрессией, а на женщинах с избыточной массой тела, показали снижение (жировой) массы тела после 3—4-недельного курса световоздействия, независимо от сезонозависимости (светозависимости) обследованных [3, 4]. Возможные объяснения включали снижение аппетита (подтверждено [3]), усиление метаболизма (не изучено), нормализацию суточного ритма пищевого поведения (не изучено), увеличение настроя к снижению веса (не подтверждено [3]).

Данное исследование впервые направлено на оценку немедленного действия яркого света на энергообмен, по данным оксиспирографии. Обследовны светозависимые (подверженные зимней депрессии) лица, которые ранее проходили недельный курс стандартного лечебного световоздействия, и светонезависимые люди. В качестве контроля к яркому свету использовался неяркий красный свет, который, как известно, не оказывает значимого физиологического влияния на человека [8].

**Иванова Я.А.** – главный врач клиники, e-mail: ivanovaya@physiol.ru

Водяницкий С.Н. – научный сотрудник

**Урюмцев** Д.Ю. – научный сотрудник

**Кривощеков С.Г.** – д.м.н., проф., зав. лабораторией

**Гришин О.В.** – д.м.н., зав. лабораторией

**Даниленко К.В.** – д.м.н., проф., зам. директора по научной и лечебной работе, e-mail: danilenko@physiol.ru

#### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Испытуемые. Исследование выполнено в период с 27 января по 6 марта 2014 г., его проведение одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ физиологии и фундаментальной медицины (НИИФФМ). Набор испытуемых проводился из врачебной базы пациентов с зимней депрессией и посредством объявлений. Критерии включения: женщины в возрасте 18-65 лет; удовлетворительное и стабильное состояние здоровья; регулярный сон с 22:00-1:00 до 6:00-9:00; для сезонозависимых лиц: женщины с сезонным аффективным расстройством зимнего типа (согласно классификации DSM-IV [2]), получавшие ранее недельный курс воздействия ярким светом с положительным эффектом; для сезононезависимых лиц: отсутствие депрессий и сезонозависимости по данным опросника на сезонозависимость ([12] - короткая, модифицированная версия) и опроса врачом-исследователем. Критерии исключения: серьезные и/или некомпенсированные заболевания (онкологические и др.); беременность, кормление грудью; пересечение более чем двух часовых зон; острое заболевание в течение последнего месяца; для сезонозависимых лиц: иные психические расстройства (согласно структурированному опросу MINI [14]), а также суицидальные планы и намерения.

Целевое количество обследованных в каждой группе (сезонозависимых и сезононезависимых) — 10 человек. Каждому испытуемому с зимней депрессией подбирался аналогичный по возрасту, индексу массы тела и менопаузальному статусу (пре- или пост-менопауза) сезононезависимый обследованный.

Схема исследования. Это — открытое (неслепое) перекрестное рандомизированное сравнительное исследование, проводившееся для каждой исследуемой в два разных дня с интервалом 1—5 дней, по полтора часа каждое. Один раз использовался светильник яркого белого света, в следующий раз — красного света, в остальном эти две сессии между собой существенно не различались. Рандомизация осуществлялась последо-

вательным распределением двух разных светильников между очередными лицами одной группы (сезонозависимыми или сезононезависимыми), вступающими в исследование («псевдорандомизация»). В подписанном испытуемыми информированном согласии не уточнялось, в чем предполагается различие между физиологическими эффектами белого и красного света.

Время начала исследования согласовывалось с испытуемой исходя из ее обычного времени пробуждения, с учетом времени на сбор и дорогу в НИИФФМ. Дома возможен легкий завтрак, идентичный в оба дня обследования; крепкий чай и кофе исключены. Следуя в НИИФФМ в послерассветное время, а тем более при солнечной погоде, испытуемая должна была воспользоваться солнцезащитными очками, которые заранее брала у исследователя. Данные о времени сна, дороге и пользовании солнцезащитными очками заносились в Протокол исследования. Испытуемая заранее знакомилась с предстоящим обследованием в течение 10-20 мин (примеряла маску для дыхания, включала светильник), проходила инструктаж по заполнению шкал.

Для обследования испытуемые размещались в звукоизолированной камере площадью 4 м<sup>2</sup> или в обычной комнате, с освещением не более 50–100 люксов. В течение всего полуторачасового обследования женщина сидела, откинувшись в удобном кресле, в расслабленном состоянии. После первых 15 мин адаптации трижды по 10 мин выполнялся комплекс обследований, включавший оксиспирографию (дыхание в маску в течение 7 мин), а также проводилось 30-минутное световоздействие (рис. 1).

Воздействие белым светом осуществлялось с помощью люминесцентного светильника Lumie Arabica LBA (Lumie, Великобритания), красным светом — с помощью внешне похожего светильника Lumie Sunray2-Max, в котором была удалена одна люминесцентная лампа и за рассеивающим экраном был размещен пленочный красный фильтр.

Светильник располагался на столе на расстоянии 30 см от экрана до глаз (для светильни-

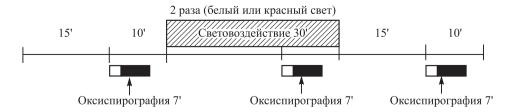


Рис. 1. Схема исследования

ка Arabica LBA) или 41 см от экрана до глаз (для светильника Sunray2-Max), чтобы интенсивность света составила 4300 люксов (при белом свете) или 500 люксов (при красном свете). Во время сеанса смотреть на экран было необязательно; важно, чтобы оба глаза были доступны свету.

Регистрируемые показатели и статистический анализ. Основной регистрируемой переменной в исследовании было потребление кислорода, деленное на массу тела (мл/(мин × кг)), она оценивалась при дыхании через маску на спирометаболическом комплексе Ultima PFX (Medical Graphics Corporation, США) или Охусоп Pro (Erich Jaeger, Германия). Первые 2 минуты дыхания после надевания маски отводились на адаптацию и не учитывались в расчетах, затем регистрация легочного газообмена продолжалась в течение 5 мин. Дополнительной регистрируемой переменной было выделение углекислого газа.

Сонливость оценивалась по 9-пунктной ранжированной шкале сонливости Каролинского университета (Karolinska sleepiness scale [6]). Уровень депрессии оценивался только у сезонозависимых лиц с помощью 29-пунктного опросника SIGH-SAD-SR [15], на вопросы которого испытуемая отвечала, занося номера ответов в бланк для ответов; пороговым значением для наличия депрессии считалось 16 баллов, из которых не менее 10 баллов — по 21-пунктной подшкале Гамильтона.

В файл данных вносились усредненные за 15 с значения потребления кислорода и выделения углекислого газа. Основным статистическим методом явился дисперсионный анализ для повторных переменных (rANOVA).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные данные об испытуемых приведены в таблице. Группы сезононезависимых и сезонозависимых женщин не различались между собой по количеству (10 человек в каждой группе), возрасту, индексу массы тела, числу лиц с менопаузой. Распределение световоздействия (ярким или неярким светом), применявшегося первым, было одинаково сбалансированным в группах; интервал между двумя сессиями составлял 1-5 дней. Уровень утренней сонливости и время начала световоздействия не различались между сессиями и между группами. У 9 из 10 женщин с зимней депрессией опросниковый уровень депрессии достигал клинического порога на момент обследования. Из 20 испытуемых у 16 исследование проводилось в изолированной камере (метаболограф Ultima PFX, «MGC Diagnostics», США), у 4 остальных – в комнате (метаболограф Охусоп Pro, «ВД», США).

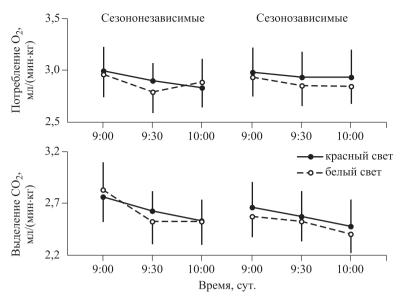
В течение 5-минутных оксиспирографий значимых изменений газометрических показателей в какие-либо отрезки времени не обнаружено (p > 0.05), поэтому для дальнейшего анализа значения за каждые 5 мин были усреднены. Обнаружена тенденция к снижению уровня потребления кислорода и выделения углекислого газа в процессе полуторачасовых сессий (фактор «Время», p = 0.20 и p < 0.0001 соответственно, рис. 2), что с очевидностью обусловлено продолжающимся приведением организма к состоянию покоя после предшествующего бодрствования. Вопреки гипотезе, не выявлено, что яркий свет — в сравнении с красным — влияет на уровень потребле-

Таблица

#### Сведения об испытуемых

Переменная	Сезононезависимые			Сезонозависимые		
Возраст, лет1	$44.9 \pm 12.3 (22-59)$			44,1 ± 11,6 (22–63)		
Индекс массы тела, ед. <sup>1</sup>	29,0 ± 7,3 (18,4–39,6)			$29.0 \pm 7.6 (20.9 - 41.2)$		
Менопауза <sup>2</sup>	5				5	
Яркий: неяркий свет первым <sup>2</sup>	5:5			5:5		
Разница между сессиями, дней <sup>3</sup>	3,5 (1–5)			2 (1–4)		
Уровень депрессии (по шкале SIGH-SAD-SR), баллов				у 9 женщин – 18–35 баллов, у 1 – 12 баллов (нет депрессии)		
	Красный Яркий Разница		Красный свет	Яркий свет	Разница	
Утренняя сонливость, баллов <sup>3</sup>	5 (1-8) 5 (3-9) 0 (-4-1)		4 (2–5)	4 (1–7)	0 (-2-3)	
Начало световоздействия	9:15 ± 9:18 ± -3 ± 23 мин 23 мин 14 мин		9:12 ± 27 мин	9:06 ± 25 мин	6± 14 мин	

Примечание. 1 – среднее ± стандартное отклонение (диапазон); 2 – количество, 3 – медиана (межквартильный интервал).



**Рис. 2.** Динамика потребления кислорода и выделения углекислого газа до, во время и после 30-минутного воздействия ярким белым светом — в сравнении с красным светом — у сезононезависимых (N=10) и сезонозависимых (N=10) женщин

ния кислорода, будь то в группе сезонозависимых или сезононезависимых лиц: значимость фактора «Свет» или его взаимодействия с факторами «Группа» и/или «Время» оказалась за пределами порога (p > 0,38). Для уровня выделения углекислого газа p > 0,63.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Выполненное исследование не подтвердило гипотезу о немедленном активирующем действии света на энергообмен, измеренном оксиспирографически по уровню потребления кислорода в покое, как у сезононезависимых, так и у сезонозависимых лиц (светочувствительных, подверженных зимней депрессии). Не исключено, что иной вывод мог бы быть получен, если бы исследование выполнялось в более контролируемых условиях (сразу после пробуждения, не вставая с постели), если бы свет был более интенсивным, или в иное время суток (так, частота сердечных сокращений увеличивается при воздействии ярким светом ночью, но не днем [13]). Не исключено также, что свет обладает не немедленным, а кумулятивным действием на метаболизм, через опосредованные механизмы, требующие время для развертывания.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Благодарим фирму Lumie (Англия; www. lumie.com), поддержавшую выполнение исследования, в том числе предоставив светильники для светолечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Симуткин Г.Г.* Сезонные аффективные расстройства (клинико-конституциональные и хронобиологические аспекты). Томск, 2005. 360 с.
- 2. APA: American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. American Psychiatric Press, Washington, DC, USA, 1994. http://www.iimed.ru/struktura-instituta/nauchnyie-czentryi/czentr-klinicheskoj-xronobiologii.html
- 3. Danilenko K.V., Mustafina S.V., Pechyonkina E.A. Bright light for weight loss: results of a controlled crossover trial // Obes. Facts. 2013. 6. (1). 28–38.
- 4. *Dunai A., Novak M., Chung S.A. et al.* Moderate exercise and bright light treatment in overweight and obese individuals // Obesity (Silver Spring). 2007. 15. (7). 1749–1757.
- 5. Gaist P.A., Obarzanek E., Skwerer R.G. et al. Effects of bright light on resting metabolic rate in patients with seasonal affective disorder and control subjects // Biol. Psychiatry. 1990. 28. (11). 989–996.
- 6. Gillberg M., Kecklund G., Akerstedt T. Relation between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake // Sleep. 1994. 17. (3). 236–241.
- 7. Golden R.N., Gaynes B.N., Ekstrom R.D. et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence // Am. J. Psychiatry. 2005. 162. (4). 656–662.
- 8. *LeGates T.A., Fernandez D.C., Hattar S.* Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect // Nat. Rev. Neurosci. 2014. 15. (7). 443–454.
- 9. Pinchasov B.B., Grischin O.V., Putilov A.A. Rate of oxygen consumption in seasonal and non-seasonal

depression // World J. Biol. Psychiatry. 2002. 3. (2). 101–104.

- 10. Putilov A.A., Danilenko K.V. The sympato-adrenal and energy-regulating systems in winter depression / Eds. Holick M.F., Jung E.G. Biological Effects of Light 1998: proc. symp. Boston; London; Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999. 455–458.
- 11. Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // Arch. Gen. Psychiatry. 1984. 41. 72–80.
- 12. Rosenthal N.E., Genhart M.J., Sack D.A. et al. Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia / Eds. Hudson J.I., Pope Jr H.G. The Psychology of Bulimia. Washington: American Psychiatric Press, 1987. 205–228.
- 13. Rüger M., Gordijn M.C.M., Beersma D.G.M. et al. Time-of-day-dependent effects of bright light exposure on human psychophysiology: comparison of daytime and nighttime exposure // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2006. 290. 1413–1420.
- 14. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // J. Clin. Psychiatry. 1998. 59. (Suppl. 20). 22–33. Quiz 34–57.
- 15. Williams J.B.W., Link M.J., Terman M. Selfrating Version for the Hamilton Depression Rating Scale: Seasonal Affective Disorder Version (SIGH-SAD-SR). 1998. Авторизованный перевод: http://www.iimed.ru/assets/files/1/9%20SIGH-SAD-SR%201998%20rus%20adopted.pdf

### IMMEDIATE EFFECT OF BRIGHT LIGHT ON REST-STATE OXYGEN CONSUMPTION IN SEASONAL AFFECTIVE DISORDER

Yana Anatolievna IVANOVA, Sergei Nikolaevich VODYANITSKIY, Dmitriy Yurievich URYUMTSEV, Sergei Georgievich KRIVOSHCHYOKOV, Oleg Vitalievich GRISHIN, Konstantin Vasilievich DANILENKO

Research Institute of Physiology and Basic Medicine 630117, Novosibirsk, Timakova str., 4

**Objective:** to reveal whether bright light may immediately activate energy expenditure in humans. **Subjects and methods:** 10 women with diagnosis of winter depression and 10 matched by age, body mass index and menopausal status non-seasonal women attended the Institute in the morning twice within 1–5 days to receive 30-min bright white light and non-bright red light (in different days). Oxyspirography was performed for 5 minutes before, at the end and 15 minutes after the end of the light intervention. **Results and conclusion:** the levels of oxygen consumption and carbon dioxide emission did not depend on either the type of light or subjects group. The study did not reveal any immediate effect of bright light on energy expenditure.

**Key words:** seasonal affective disorder, bright light, resting oxygen consumption.

Ivanova Ya.A. – chief physician, e-mail: ivanovaya@physiol.ru

Vodyanitskiy S.N. – researcher

Uryumtsev D. Yu. – researcher

Krivoshchekov S.G. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory

Grishin O.V. – doctor of medical sciences, head of laboratory

**Danilenko K.V.** – doctor of medical sciences, vice-director on scientific and clinical research,

e-mail: danilenko@physiol.ru

# ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ — АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» НА КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Вера Иннокентьевна ЯНЬКОВА<sup>1</sup>, Людмила Васильевна ВЕРЕМЧУК<sup>1</sup>, Татьяна Исааковна ВИТКИНА<sup>1</sup>, Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО<sup>1</sup>, Кирилл Сергеевич ГОЛОХВАСТ<sup>1,2</sup>

**Цель исследования** — изучить ответную реакцию системы «перекисное окисление липидов—антиоксидантная защита» на воздействие среды при заболеваниях органов дыхания. **Материал и методы.** Использовали данные мониторинга метеоусловий и загрязнения атмосферного воздуха Приморской гидрометслужбы; доклады о состоянии природной среды; косвенные показатели. Исследовали аэрозольные микровзвеси; параметры пероксидации и антиоксидантной защиты. **Результаты и их обсуждение.** Влияние среды на прооксидантно-антиоксидантный баланс у лиц с заболеваниями органов дыхания в экологически благополучных районах г. Владивостока опосредовано техногенными факторами. В неблагополучных районах снижение адаптационной способности организма вызывает формирование метеочувствительности.

**Ключевые слова:** болезни органов дыхания, пероксидация липидов, антиоксидантная защита, климатические факторы, загрязнение воздуха, взвешенные частицы, тяжелые металлы.

В последние годы значительно возросло понимание роли качества среды обитания в формировании уровня здоровья городского населения. В промышленно развитых странах болезни органов дыхания (БОД) представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. Высокая распространенность БОД среди всех возрастных категорий населения связана с тем, что дыхательная система реагирует одной из первых на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды. Помимо загрязнения воздуха, важнейшее биотропное действие на органы дыхания оказывают климатические условия, обусловленные не столько абсолютной величиной метеорологического компонента, сколько его временным

градиентом [5, 9]. От состояния механизмов, поддерживающих определенный уровень резистентности, зависит исход взаимодействия организма и среды. Система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» («ПОЛ – АОЗ») участвует в процессе энергообеспечения клетки и является важнейшим пусковым механизмом химической модификации клеточных мембран. Инициаторами пероксидации липидов может выступать большое количество факторов внешней среды, как природных, так и антропогенных. Активность ПОЛ при этом увеличивается, но до определенных пределов уравновешивается ее «противовесом» – системой антиоксидантной защиты (АОЗ). Однако возможности последней в

**Янькова В.И.** – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, e-mail: jankova\_nch@list.ru

**Веремчук Л.В.** – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, e-mail: veremchuk\_lv@mail.ru

**Виткина Т.И.** – д.б.н., зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, e-mail: tash30@mail.ru

 $\Gamma$ возденко T.A. — д.м.н., директор, e-mail: tagvozdenko@mail.ru

**Голохваст К.С.** – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, зам. директора по развитию, e-mail: droopy@mail.ru

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания— НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет Минобрнауки России 690990, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

этом плане не безграничны, и может наступить ее истощение, скорость которого зависит от целого ряда факторов [10]. Поэтому изменения в системе «ПОЛ – АОЗ» могут являться индикаторными в комплексном воздействии природных и техногенных факторов, контактирующих непосредственно с органами дыхания и оказывающих существенное влияние на их состояние.

Целью исследования явилось изучение ответной реакции системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» на воздействие факторов внешней среды у пациентов с болезнями органов дыхания, проживающих в различных экологических условиях.

#### материал и методы

Для оценки качества внешней среды г. Владивостока были взяты районы проживания и трудовой деятельности обследуемого контингента лиц с БОД. Климатические параметры отобраны по данным мониторинга «Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» (Приморское УГМС) [6]. Стандартные метеопараметры (температура воздуха, скорость и направление ветра, атмосферные явления, давление и влажность воздуха, осадки) дополнялись комплексным показателем точки росы (Т,), учитывающим совместное действие температуры и относительной влажности воздуха на органы дыхания человека. Использовались «фактические» (день обследования), «предшествующие» (за один и два дня до обследования) и «последующие» (1-й и 2-й день после обследования) метеорологические данные. «Предшествующие» климатические параметры позволяли оценивать степень метеочувствительности. «Последующие» метеорологические показатели указывали на пролонгированную негативную реакцию организма.

Оценка загрязнения атмосферы г. Владивостока проводилась на основании данных мониторинга «Приморского УГМС» за период 2008-2014 гг. по шести стационарным постам (средние декадные концентрации взвешенных веществ, диоксидов азота и серы, оксида углерода, аммиака, формальдегида и др.) [6]. Использовались данные маршрутного отбора проб в различных районах города, проводимых Центром гигиены и эпидемиологии Приморского края [1]. Общее загрязнение городской среды оценивалось согласно ежегодным докладам о состоянии окружающей природной среды Приморского края [3]. Помимо многолетних данных мониторинга использовались косвенные показатели (плотность автомобильных дорог, характер застройки территории, опасность предприятий, суммарный показатель загрязнения почв (СПЗ) и др.), опосредованно влияющие на качество воздуха через множество источников техногенных выбросов. Исследовали аэрозольные взвеси твердых частиц, которые собирали в виде атмосферных осадков (снег) и проб воздуха. Снег собирали в моменты снегопада в 14 районах города с разным уровнем техногенной нагрузки. Талые воды анализировали на лазерном анализаторе частиц Analysette 22 NanoTech (Германия). Размерность твердых взвешенных частиц (ТВЧ) в приземном слое атмосферы определяли методом лазерной гранулометрии с предварительной аспирацией заданного объема воздуха в жидкую среду [8], содержание ионов тяжелых металлов - методом масс-спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Все используемые в работе показатели окружающей среды были структурированы в три системы (техногенное загрязнение, климатические параметры, погодные комплексы).

На основании соотношения неблагоприятного и благоприятного влияния на организм человека природной и техногенной среды был рассчитан интегральный показатель (ИП), который позволил выделить «благоприятные» (ИП = 0.03-5.00) и «неблагоприятные» (ИП = 5,00-16,00) районы г. Владивостока [2]. В исследовании 2008–2014 гг. на условиях добровольного информированного согласия участвовали 244 человека с БОД, из них в благоприятных районах проживали и работали 141, в неблагоприятных – 103 человека. В обеих группах распределение больных по нозологическим формам (хроническая обструктивная болезнь легких легкой степени тяжести стабильного течения; бронхиальная астма контролируемого течения; хронический необструктивный бронхит) было приблизительно равным. Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях» (2013).

Антиоксидантную защиту характеризовали как совокупность величины интегрального показателя – антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови (Randox Laboratories Ltd., Великобритания) и содержания антиоксидантных ферментов. АОА определяли спектрофотометрически по степени обесцвечивания раствора катион-радикала ABTS<sup>-+</sup>, образующегося при окислении ABTS феррилмиоглобином. Ферментативное звено антиоксидантной системы оценивали по содержанию супероксиддисмутазы (СОД) (eBioscience, США), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и восстановленного глутатиона (GSH) (MyBioSource, США) в плазме крови методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями к наборам. Для характеристики прооксидантных процессов определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (Northwest Life Science Specialties, USA) и рассчитывали соотношение МДА/АОА. В системе «ПОЛ – АОЗ» для проведения регрессионного анализа были выделены две функциональные подсистемы – прооксидантная (МДА, МДА/АОА) и антиоксидантная (АОА, СОД, GSH, ГП, ГР).

Методической основой исследования явилось изучение взаимосвязей между системами окружающей среды и системой «ПОЛ – AO3» у лиц с БОД, проживающих в различных экологических условиях г. Владивостока. На первом этапе оценивали межсистемные канонические связи  $(R_{\nu})$  факторов среды с подсистемами «ПОЛ – АОЗ» в «благоприятной» и «неблагоприятной» зонах. В качестве инструмента использовали модуль «Канонический анализ» программы STATISTICA 8. Задачей второго этапа явилось изучение ответной реакции  $(R_{\rm per})$  показателей системы «ПОЛ – АОЗ» на воздействие факторов окружающей среды. Данная процедура проводилась с использованием модуля «Множественной регрессии» (STATISTICA 8).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная математико-статистическая обработка данных на первом этапе исследования позволила выявить особенности различия комплексного влияния структурированных в системы факторов окружающей среды на подсистемы «ПОЛ» и «АОЗ» у лиц с БОД, проживающих в «благоприятных» и «неблагоприятных» районах г. Владивостока (табл. 1).

У пациентов с БОД из «благоприятных» районов города (территории озелененные, прибрежные, с хорошей аэрацией) установлено наличие канонических (групповых) связей слабой и умеренной силы параметров техногенного загрязнения преимущественно с подсистемой «AO3» (см. табл. 1), что свидетельствует о приоритетности антиоксидантной составляющей в реализации ответной реакции организма со стороны системы «ПОЛ-АОЗ». В экологически благоприятной зоне проживания на состояние системы «ПОЛ – AO3» у лиц с БОД наиболее выраженное влияние оказывает содержание ионов тяжелых металлов в атмосферном воздухе, что подтверждается наличием канонических связей и с прооксидантной, и с антиоксидантной составляющими. Выявленная зависимость указывает на равновесие системы «ПОЛ – АОЗ», обеспечивающей удовлетворительную адаптационную способность организма к незначительному уровню загрязнения среды, что позволяет сдерживать процессы с участием прооксидантов на стационарном уровне даже у лиц с хронической бронхолегочной патологией. Отсутствие реакции изученных индикаторных систем на изменение климатических параметров также можно объяснить достаточной резистентностью организма лиц, проживающих в экологически благоприятных условиях.

При оценке ответной реакции системы «ПОЛ – АОЗ» у лиц с БОД, проживающих в экологически неблагоприятных районах города, выявлен значительный уровень воздействия на нее газовых компонентов и ТВЧ микроразмерного ряда в атмосферном воздухе. Ответная реакция наблюдается со стороны как прооксидантной, так и антиоксидантной подсистем. Комплексное воздействие пылевых фракций атмосферного воздуха, как одного из факторов техногенного загрязнения, в большей степени проявляется по отношению к системе AO3 ( $R_{\kappa}$  = 0,51), чем к ПОЛ  $(R_{\nu} = 0.36)$ . Особенностью отклика индикаторов резистентности в загрязненной среде является активная реакция системы «ПОЛ – AO3» на изменение климатических условий, что свидетельствует о снижении адаптационной способности организма. Полученную связь можно объяснить тем, что более высокий уровень загрязнения усугубляет патогенный эффект отдельных климатических параметров (температурный фон, циркуляция атмосферы и выпадение осадков) и фактического погодного комплекса (см. табл. 1). Следует отметить, что воздействие климатических параметров на прооксидантную систему слабее, чем на систему АОЗ. Установленный характер взаимосвязей соответствует физиологической функции системы АОЗ, сдерживающей провоцируемую внешними воздействиями генерацию прооксидантов в организме. Такое сочетанное и многофункциональное действие климатоэкологических условий может способствовать усилению дисбаланса в системе «ПОЛ – AO3».

Второй этап исследования включал расчет «отклика» ( $R_{\rm per}$ ) отдельных компонентов системы «ПОЛ – АОЗ» у лиц с БОД, проживающих в разных природно-экологических условиях, на воздействие отдельных факторов среды. При этом для исследования были отобраны только статистически значимые регрессионные зависимости ( $R_{\rm per}$  при p < 0.05). В результате в «благоприятном» районе из 36 факторов среды статистически значимыми оказались 11 факторов, а в «неблагоприятном» – 19 (табл. 2, 3).

Проведенные расчеты «отклика» компонентов системы «ПОЛ – АОЗ» у лиц с БОД для «благоприятной» зоны показали наиболее активную ответную реакцию на внешнее воздействие антиоксидантной составляющей (см. табл. 2).

**Таблица 1**Воздействие факторов среды на систему «ПОЛ – АОЗ» у лиц с болезнями органов дыхания, проживающих в районах г. Владивостока с различной экологической ситуацией (канонические связи  $R_{\kappa}$ )

	Подо	системы в сист	геме «ПОЛ – А	AO3»
Системные блоки климатотехногенных факторов среды	Проокси- дантная	Антиокси- дантная	Проокси- дантная	Антиокси- дантная
	Благоприя	гный район	Неблагопри	ятный район
Техногенное	загрязнение			
Общее загрязнение среды (ИП, СПЗ, застройка, автодороги, опасность предприятий), у.е.	*	p = 0.006		
Загрязнение воздуха (оксид и диоксид азота, взвешенные вещества, окись углерода, мг/м <sup>3</sup> )		0.36 $p = 0.04$	0,41 $p = 0,03$	0,45 $p = 0,01$
Пылевые фракции в воздухе (средний диаметр 0–1, 1–10, 10–50, 50–100, 100–400, 400–700, >700 мкм)		0.32 $p = 0.02$	0.36 $p = 0.03$	0.51 $p = 0.003$
Содержание ионов тяжелых металлов в воздухе (Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, мкг/дм³)	0.34 $p = 0.02$	0.53 $p = 0.001$		
Климатическ	ие параметры	-	1	1
Скорость ветра (факт., предш., послед., м/с)			p = 0.001	p = 0.001
Атмосферные явления (факт., предш., послед.)				p = 0.006
Температура воздуха (факт., предш., послед., °C)			0,41 $p = 0,01$	0,57 $p = 0,001$
Влажность воздуха (факт., предш., послед., %)				0.48 $p = 0.05$
Точка росы $(T_p)$ (факт., предш., послед., °C)			0.39 $p = 0.04$	0,49 $p = 0,003$
Давление воздуха (факт., предш., послед., мм. рт. ст.)			0,41 $p = 0,02$	0,49 $p = 0,01$
Количество осадков (факт, предш., послед., мм, см)			0,42 $p = 0,009$	0,50 $p = 0,007$
Предшествующие и последующие погодные атмосферное явление, температура воздуха, точ				
Фактический погодный комплекс (п.к.) – день обследования	-		0,54 $p = 0,001$	p = 0,0006
Предшествующий п.к. – за один день до обследования			0,47 $p = 0,002$	0.55 $p = 0.003$
Предшествующий п.к. – за два дня до обследования			0,47 $p = 0,05$	0,55 $p = 0,05$
Последующий п.к. – 1-й день после обследования			0,41 $p = 0,05$	0.51 $p = 0.003$
Последующий п.к. – 2-й день после обследования			0,41 $p = 0,05$	0,55 $p = 0,01$

 $\Pi$ римечание. Приведены величины коэффициентов корреляции, характеризующих каноническую связь факторов среды с подсистемами «ПОЛ – AOЗ» ( $R_*$ ); p – статистическая значимость связи.

Загрязнение воздушной среды тяжелыми металлами вызывает у пациентов с БОД ответную реакцию со стороны обеих составляющих системы «ПОЛ – АОЗ». Значительное влияние на компоненты, характеризующие интенсивность процессов ПОЛ, в организме людей с БОД оказывают ионы Сг, Мп, Си, Fe (см. табл. 2), содержащиеся в воздушной среде благополучных по природ-

но-экологическим условиям районов. Ионы металлов с переменной степенью окисления могут способствовать усилению генерации активных форм кислорода, а в качестве коферментов антиоксидантных ферментов участвовать в процессах детоксикациии их и окисленных ими биомолекул. Работа систем «ПОЛ» и «АОЗ» увеличивает потребность в меди, цинке, железе и марганце.

**Таблица 2** «Отклик» показателей системы «ПОЛ – AO3» на воздействие факторов среды у лиц с болезнями органов дыхания, проживающих в благоприятных районах c. Владивостока (регрессионные связи c0 к деления c1 к деления c3 к деления c4 к деления c4 к деления c5 к деления c6 к деления c7 к деления c8 к деления c9 к деления c9

	Компол	енты ПОЛ	Компоненты АОЗ						
Факторы окружающей		i .			Пы АОЗ	T			
среды	МДА, мкмоль/л	МДА/АОА, у.е.	АОА, ммоль/л	GSH, мкг/ мл	ГР, нг/мл	СОД, нг/мл			
Общее загрязнение среды									
Интегральный показатель			p = 0.05	0.27 $p = 0.001$	p = 0.0003	p = 0.00003			
Характер застройки			0.23 $p = 0.05$	0.21 $p = 0.004$	p = 0.0008	p = 0.0003			
Автотранспортные нагрузки			p = 0.000001	0.23 $p = 0.007$	p = 0.0008	p = 0.0003			
Опасность предприятий (% площади)				p = 0.03					
		Загрязнен	ие воздуха						
Взвешенные вещества, мг/м <sup>3</sup>			p = 0.00005	0.24 $p = 0.01$	p = 0.35 $p = 0.00003$	p = 0.0002			
	•	Пылевые фран	сции в воздухе						
1—10 мкм			p = 0.005	0.21 $p = 0.01$	p = 0.003				
100–400 мкм					0.19 $p = 0.03$				
400–700 мкм					0.26 $p = 0.002$				
	Ио	ны тяжелых мо	еталлов в возду	/xe					
Сг, мкг/дм <sup>3</sup>		p = 0.000001		0.18 p = 0.03	p = 0.03	p = 0.008			
Мп, мкг/дм³	p = 0.0003		0,27 $p = 0,002$	0,22 $M = 0,009$	p = 0.004	p = 0.005			
Fe, мкг/дм <sup>3</sup>		0.17 $p = 0.04$							
Си, мкг/дм <sup>3</sup>	p = 0.006		p = 0.02	0.17 $p = 0.04$		p = 0.01			

 $\Pi$ римечание. Здесь и в табл. 3 приведены величины коэффициентов корреляции, характеризующих регрессионную связь «отклика» показателей системы «ПОЛ – АОЗ» на воздействие факторов окружающей среды  $(R_{per})$ ; p — статистическая значимость связи

В связи с этим достаточно объяснимы высокозначимые связи содержания ионов Мп и Си с отдельными компонентами антиоксидантной составляющей, особенно с важнейшим ферментом антиоксидантной защиты — СОД, содержащим медь и цинк или марганец в зависимости от локализации в эукариотических клетках [7]. Подтверждением такой зависимости является и обнаружение в органоспецифической биологической жидкости (конденсате выдыхаемого воздуха) марганца, меди, цинка — элементов с антиоксидантными функциями, участвующих в процессах антирадикальной защиты, показывающих наиболее выраженную взаимосвязь с содержанием продуктов пероксидации липидов [4].

В «неблагоприятной» зоне «отклик» системы «ПОЛ – АОЗ» у лиц с БОД на внешнее воздействие достаточно разнообразен (см. табл. 3), его главной особенностью является высокая чувствительность компонентов как проксидантной, так и антиоксидантной составляющих. «Отклик» системы «ПОЛ – АОЗ» обусловлен загрязнением воздуха как газовыми, так и пылевыми компонентами разных фракций (0–700 мкм), при этом наибольшее влияние оказывают фракции с диаметром твердых частиц 0,1–1 и 10–50 мкм. Особенностями «отклика» компонентов системы «ПОЛ – АОЗ» больных в этой зоне проживания является наличие регрессионных связей компонентов прооксидантной составляющей с комплек-

**Таблица 3** «Отклик» показателей системы «ПОЛ – AO3» на воздействие факторов среды у лиц с болезнями органов дыхания, проживающих в неблагоприятных районах г. Владивостока (регрессионные связи  $R_{pes}$ )

	Компоне	нты ПОЛ	Компоненты АОЗ					
Факторы окружающей среды	МДА, мкмоль/л	МДА/ АОА, у.е.	АОА, ммоль/л	GSH, мкг/мл	ГП, нг/мл	ГР, нг/мл	СОД, нг/мл	
		Загрязнен	ние воздуха					
Оксид азота, мг/м3		0.23 $p = 0.02$	p = 0.009					
Взвешенные в-ва, мг/м3					p = 0.03			
Оксид углерода, мг/м <sup>3</sup>	p = 0.002	p = 0.007	p = 0.009			p = 0.004		
	П	ылевые фра	кции в возд	ıyxe				
0–1 мкм	$\begin{vmatrix} 0.33 \\ p = 0.0006 \end{vmatrix}$	p = 0.002	p = 0.02			p = 0.007		
10–50 мкм	p = 0.003	p = 0.004			p = 0.05	p = 0.03		
50–100 мкм	p = 0.03		p = 0.04					
400–700 мкм	p = 0.03	p = 0.03						
Климатич	еские парам	етры (факт.	, за 1 дн., за	2 дн., до 1	дн., до 2 дн	.)		
Направление ветра	p = 0.006	p = 0.008			p = 0.005	p = 0.04		
Скорость ветра, м/с		p = 0.005		0.34 p = 0.03	p = 0,0007			
Атмосферные явления							0,44 $p = 0,01$	
Температура воздуха, °С					0,51 $p = 0,0002$	0.34 $p = 0.03$		
Точка росы, °С		0.38 $p = 0.01$			p = 0.0005	0.39 $p = 0.008$	0.34 $p = 0.03$	
Влажность воздуха, %						p = 0.001		
Давление воздуха, мм рт. ст.	0.36 p = 0.02	p = 0.003			p = 0.0002	0.33 $p = 0.04$		
Количество осадков, мм							p = 0.01	
Погодный комплекс (на	Погодный комплекс (направление и скорость ветра, температура воздуха, точка росы, влажность, давление, осадки)							
Фактический погодный комплекс (п.к.) – день обследования		p = 0,003		p = 0.02	p = 0,0004		p = 0,48 p = 0,001	
Предшествующий п.к. – за один день до обследования	p = 0.01	0,46 $p = 0,003$			p = 0.02			
Предшествующий п.к.— за два дня до обследования		0,43 $p = 0,01$			p = 0.02			
Последующий п.к. – 1-й день после обследования	p = 0.02	0.4 p = 0.03			0,46 $p = 0,01$			
Последующий п.к. – 2-й день после обследования		0,4 $p = 0,04$			0,43 $p = 0,01$			

сом «загрязнение воздуха», а также с отдельными газовыми компонентами (оксид азота, оксид углерода), с комплексом «пылевые фракции в воздухе» и фракциями определенных размеров. Характер реагирования компонентов антиоксидантной составляющей отличается у больных, проживающих в экологически напряженных районах, и особенно при воздействии техногенного загрязнения.

Приоритетную роль в «отклике» компонентов АОЗ играют ферменты — ГП и ГР, участвующие в удалении гидропероксидов липидов, пероксида водорода и восстановлении окисленного глутатиона, при отсутствии регрессионных связей с СОД, осуществляющей детоксикацию и предотвращающей образование наиболее агрессивных активных форм кислорода. Такой отклик системы АОЗ хорошо согласуется с наличием регрессионных связей компонентов прооксидантной составляющей (МДА, МДА/АОА) с компонентами техногенного загрязнения и с отсутствием связей с ионами тяжелых металлов в воздухе.

Значительный вклад в ответную реакцию системы глутатионзависимых антиоксидантных ферментов у лиц с БОД, проживающих в «неблагоприятной» зоне, вносят климатические факторы (см. табл. 3). Наибольшее действие на систему «ПОЛ – AOЗ» оказывают факторы направления и скорости ветра, зависящие от давления воздуха и резкого изменения температуры воздуха, которые определяют погодный комплекс. Система «ПОЛ – AOЗ», как одна из основных гомеостатических систем организма, остро реагирует на резкие изменения климатических факторов и погодного режима. Локализованный «отклик» системы «ПОЛ – AO3» на действие загрязнения среды и воздуха дает возможность сделать предположение о сложности механизма совместного действия климатических условий на фоне общего сильного загрязнения среды и о включении других механизмов, резко снижающих адаптационные способности организма.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Пациенты с БОД, проживающие в различных природно-экологических условиях г. Владивостока, имеют различную ответную реакцию системы «ПОЛ – АОЗ». Установлено, что влияние климатических и техногенных факторов среды в экологически благополучных районах на систему «ПОЛ – АОЗ» можно характеризовать как одновекторное, опосредованное только техногенными факторами загрязнения среды и не зависящее от изменения климатических параметров. Наибольшее влияние на ответную реакцию со стороны антиоксидантной составляющей оказывают ин-

тенсивность автотранспортных нагрузок, содержание в воздухе взвешенных веществ и мелкодисперсных фракций твердых взвешенных частиц со средним диаметром 1–10 мкм. Загрязнение воздушной среды ионами тяжелых металлов вызывает у лиц с БОД ответную реакцию со стороны обеих составляющих системы «ПОЛ – АОЗ», среди которых наиболее чувствительной к их комплексному воздействию является система АОЗ (см. табл. 1). По усилению интенсивности вызываемой ответной реакции и вовлечению в нее различных компонентов системы «ПОЛ – АОЗ» ионы конкретных тяжелых металлов располагаются в ряд Fe—Cr—Cu—Mn.

Главной особенностью ответной реакции системы «ПОЛ – AO3» у лиц с БОД, проживающих в экологически неблагополучных районах города, является комплексное воздействие факторов техногенного загрязнения и климатических условий. Наибольшее действие оказывают такие факторы, как направление и скорость ветра, во многом зависящие от давления воздуха и резкого изменения температуры воздуха, которые, в целом, и определяют погодный комплекс. В зоне с высокой техногенной нагрузкой наибольший вклад в ответную реакцию системы «ПОЛ – AO3» вносит система глутатионзависимых антиоксидантных ферментов. Этот процесс можно расценивать как повышение напряженности функционирования триггерных физиологических систем за счет перестройки адаптационных механизмов, изменения порога их реагирования.

Установленная нами зависимость может быть расценена как модуляция реактивности одной из основных гомеостатических систем организма, обусловленная адаптацией к неблагоприятным факторам окружающей среды. В «неблагоприятных» районах города на фоне сильного общего загрязнения среды и воздуха адаптационная способность организма снижается, что вызывает повышение уровня метеочувствительности. Хронический воспалительный процесс и поллютанты, содействуя активации и рекрутированию фагоцитирующих клеток в легкие, способствуют развитию и поддержанию окислительного стресса. Действие активных форм кислорода, в свою очередь, создает благоприятную основу для бактериальных воздействий и нарушения функций легких, поддерживает хронизацию БОД.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьев В.Ю., Жигаев Д.С., Кислицина Л.В., Кику П.Ф. Оценка влияния атмосферного воздуха на здоровье населения Владивостока и ее особенности // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. 49. (3-4). 79–82.

- 2. Веремчук Л.В., Черпак Н.А., Гвозденко Т.А., Волкова М.В. Влияние загрязнения воздушной среды на формирование уровней общей заболеваемости бронхолегочной патологией во Владивостоке // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. 55. (1). 4–8.
- 3. Доклад о состоянии окружающей природной среды Приморского края в 2000—2008 годах. Приморский край / Комитет охраны окружающей среды и природных ресурсов; ред. ком. М.Н. Бибиков, К.М. Кученко, С.А. Киселев. Владивосток, 2013.
- 4. *Хасина М.Ю., Киселев В.И.* Состояние минерального обмена в легких при пневмонии по данным исследования конденсата выдыхаемого воздуха // Тихоокеанский мед. журн. 2006. (2). 19–21.
- 5. Хижняк Ю.Ю., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский мед. журн. 2009. (1). 82–84.

- 6. Чем дышал Владивосток [Электронный ресурс]. http://www.Primpogoda.ru.
- 7. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи соврем. естествознания. 2006. (7). 29–36.
- 8. Янькова В.И., Гвозденко Т.А., Голохваст К.С. и др. Гранулометрический анализ атмосферных взвесей экологически благополучного и неблагополучного районов Владивостока // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. 56. (2). 62–66.
- 9. Veremchuk L.V., Yankova V.I., Vitkina T.I. et al. Urban air pollution, climate and its impact on asthma morbidity // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2016. 6. (1). 76–79.
- 10. Golokhvast K.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A. et al. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. 2015. ID 412173.

### THE RESPONSE OF THE LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM ON THE COMPLEX IMPACT OF THE ENVIRONMENTAL FACTORS IN RESPIRATORY DISEASES

Vera Innokent'evna YAN'KOVA¹, Lyudmila Vasil'evna VEREMCHUK¹, Tatiana Isaakovna VITKINA¹, Tatiana Alexandrovna GVOZDENKO¹, Kirill Sergeevich GOLOKHVAST¹,²

<sup>1</sup> Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatmen, 690105, Vladivostok, Ruskaya str., 73-g

<sup>1,2</sup> Far Eastern Federal University of Ministry of Education and Science of Russia 690990, Vladivostok, Sukhanov str., 8

**Objective:** The purpose of research is to study the response of the lipid peroxidation — antioxidant protection system on the environmental impact in respiratory diseases. **Materials and methods:** The data of weather and air pollution monitoring obtained from the Hydrometeorological cenre of Primorsky Krai, the reports on the environmental state and the indirect indicators were used for analysis. The aerosol microparticles and the parameters of peroxidation and antioxidant protection were studied. **Results and discussion:** The impact of the environment on the prooxidant-antioxidant balance in patients with respiratory diseases in ecologically favorable areas of Vladivostok is related to the technogenic factors. In non-favorable areas the reduction in the adaptive capacity of organism leads to the development of meteosensitivity.

**Key words:** respiratory diseases, lipid peroxidation, antioxidant protection, climatic factors, air pollution, suspended particles, heavy metals.

**Yan'kova V.I.** – candidate of biological sciences, associate professor, senior researcher of the laboratory of medical ecology and recreational resources, e-mail: jankova\_nch@list.ru

**Veremchuk L.V.** – doctor of biological sciences, leading researcher of the laboratory of medical ecology and recreational resources, e-mail: veremchuk lv@mail.ru

**Vitkina T.I.** – doctor of biological sciences, head of the laboratory of medical ecology and recreational resources, e-mail: tash30@mail.ru

Gvozdenko T.A. – doctor of medical sciences, director, e-mail: tagvozdenko@mail.ru

**Golokhvast K.S.** – doctor of biological sciences, senior researcher of the laboratory of medical ecology and recreational resources, deputy director on development e-mail: droopy@mail.ru

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА ФОНЕ СОВРЕМЕННОЙ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ

Иван Валерьевич БЕРЕЖНЯК<sup>1</sup>, Андрей Павлович МОМОТ<sup>2,3</sup>, Игорь Викторович МЕРКУЛОВ<sup>2</sup>, Ирина Викторовна ОСИПОВА<sup>2</sup>

Цель исследования — определить значимые факторы тромбогенного риска (ТР) развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) на фоне современной тромбопрофилактики, включая нефармакологические и фармакологические воздействия. Материал и методы. В статье приведены результаты наблюдений, выполненных у 351 больного, которым проводилось первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС). С целью выявления потенциальных факторов ТР в предоперационном периоде проводился опрос больных и изучение медицинской документации, выполнялся ряд лабораторных, в том числе генетических методов анализа. Результаты. Определены шесть факторов ТР из 27 рассмотренных, которые значимо увеличивали вероятность возникновения ВТЭО. В их число вошли сахарный диабет 2 типа (отношение шансов ОШ 5,6; 95%-й доверительный интервал ДИ 1,8–17,0), принадлежность к женскому полу (ОШ 4,6; ДИ 1,5–13,6), низкий уровень физической активности (ОШ 4,4; ДИ 1,7–11,1), возраст старше 60 лет (ОШ 4,3; ДИ 1,8–10,6), повышенный уровень D-димеров непосредственно перед операцией (ОШ 3,5; ДИ 1,4–8,9) и варикозная болезнь нижних конечностей (ОШ 3,4; ДИ 1,5–7,7). Заключение. Выявленные факторы ТР позволяют определить группу высокого риска ВТЭО после ЭТС и выработать подходы к индивидуальной тромбопрофилактике у данной категории больных.

**Ключевые слова:** факторы тромбогенного риска, венозные тромбоэмболические осложнения, эндопротезирование тазобедренного сустава, эноксапарин натрия, дабигатрана этексилат, ривароксабан, прогнозирование.

В соответствии с современными представлениями венозные тромбозы и тромбоэмболический синдром относятся к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. Частота новых симптоматичных случаев ВТЭО только в США и Европе достигает более 1,6 млн ежегодно, обусловливая около 10 % от всех случаев смерти в стационаре [15]. Описываемые сосудистые события нередко служат причиной инвалидизации и смертности пациентов, перенесших ЭТС [8]. Так, в отсутствии эффективной тромбопрофилактики частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) после тотального ЭТС достигает 57 %,

фатальная легочная эмболия составляет от 0,1 до 2%, а тяжелая форма посттромботического синдрома развивается у 5-10% пациентов, перенесших ТГВ [16].

Внедрение в практику современных схем фармакологической и нефармакологической профилактики венозного тромбоэмболизма улучшило результаты оперативного лечения у ортопедических больных [2, 14]. В качестве общей тенденции видится все более востребованное применение у данной категории пациентов современных пероральных антикоагулянтов для профилактики ВТЭО [2]. Тем не менее проблема венозных

**Бережняк И.В.** – врач-анестезиолог-реаниматолог, e-mail:iv1378@yandex.ru

**Момот**  $A.\Pi. - \partial.м.н.$ , проф., директор филиала, e-mail: xyzan@yandex.ru

**Меркулов И.В.** – д.м.н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии, e-mail: aandrtech@rambler.ru **Осипова И.В.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней

с курсом клинической фармакологии, главный специалист по профилактической медицине Алтайского края, e-mail: i.v.osipova@gmail.com

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/3

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Гематологический научный центр Минздрава России, Алтайский филиал 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, I

тромбоэмболий при тотальном ЭТС признается по-прежнему актуальной [11].

Для снижения тромботических осложнений на фоне регламентированной фармакопрофилактики важное значение могут иметь учет и модификация индивидуальных факторов ТР, о чем свидетельствует ряд авторов [12]. Однако следует учесть, что в настоящее время описано более 100 таких факторов, способных по отдельности или в сочетании привести к сосудистым катастрофам [3].

Продолжение исследований в этом направлении, изучение встречаемости и роли тех или иных факторов тромбогенного риска в каждом конкретном случае, а также возможности управления ими могут явиться весомым вкладом на пути дальнейшего снижения числа послеоперационных ВТЭО. Учитывая изложенное, целью настоящей работы явилось выявление значимых факторов ТР и создание модели прогнозирования ВТЭО после первичного одностороннего тотального ЭТС на фоне приема современных антикоагулянтов — эноксапарина, ривароксабана или дабигатрана этексилата.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

В период с 2010 по 2013 г. на базе отделений ортопедии, а также анестезиологии и реанимации Краевой клинической больницы г. Барнаула проведено проспективное рандомизированное исследование. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике, все участники обследования подписали информированное согласие.

В исследование включен 351 больной, из них 156 мужчин (44,4 %), 195 женщин (55,6 %). Критерии включения и исключения были те же, что и в исследованиях RECORD 1 и RE-NOVATE. Возраст больных колебался от 30 до 74 лет (в среднем  $57,3 \pm 9,7$  года), масса тела — от 54 до 158 кг (в среднем —  $81,1 \pm 15,3$  кг). Все пациенты были госпитализированы по поводу коксартроза 2—3 степени и после рандомизации распределены на три группы в зависимости от применяемого антикоагулянта — эноксапарина (156 больных), дабигатрана этексилата (122 человека), ривароксабана (73 пациента).

Первую дозу прямых оральных антикоагулянтов больные получали после операции. В случае ривароксабана пациенты принимали 10 мг препарата через 8 ч после оперативного вмешательства (в последующем — 1 раз в сутки в той же дозе в течение 30 дней). При назначении дабигатрана этексилата препарат принимался в дозе 110 мг через 4 ч после операции (в последующем — 220 мг в сутки, в течение 30 дней). Эноксапарин

же начинал использоваться за 12 ч до операции (в дозе 40 мг), повторно вводился через 12 ч после операции (в той же дозе) и в последующем 1 раз в сутки в течение 10 дней (в той же дозе). Фармакопрофилактика у всех больных в послеоперационном периоде сочеталась с эластической компрессией нижних конечностей и ранней активизацией [2, 8].

ТГВ диагностировали на основании известных клинических и инструментальных данных [8]. Для визуализации тромбоза применялось ультразвуковое ангиосканирование нижних конечностей – до операции, на 3-и, 5-е, 10-е сутки, а также спустя 1 и 3 месяца.

С целью выявления потенциальных факторов ТР в предоперационном периоде проводились опрос больных и изучение медицинской документации, выполнялся ряд лабораторных, в том числе генетических, методов анализа. Для этого перед операцией выполнялась оценка психоэмоционального напряжения и двигательных возможностей пациентов с помощью индекса Ривермида, который может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 баллов (возможность пробежать 10 м) [13]. Психологический статус оценивали с использованием адаптированного для России психометрического теста - «госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [5].

Согласно рекомендациям курящими считались лица, выкуривающие более одной сигареты в сутки; ожирение диагностировалось при индексе массы тела ≥30,0 кг/м², артериальная гипертония – при повышении систолического артериального давления более 140 мм рт. ст. и/или диастолического более 90 мм рт. ст. [6], ИБС, варикозная болезнь нижних конечностей – клинические проявления по классификации СЕАР от С2 до С4 [7], сахарный диабет (СД) 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе [1].

При анализе лабораторных методов принимались во внимание данные общего анализа крови, агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, концентрация фибриногена (по Clauss), количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), уровень D-димеров при использовании тест-системы, активность фактора XIII, концентрация С-реактивного белка, уровень гомоцистеина в сыворотке крови. Данные исследования проводили в соответствии с инструкциями к наборам реагентов и с учетом имеющихся рекомендаций [4]. Кроме того, у пациентов устанавливалось носительство ряда протромбогенных мутаций и полиморфизмов генов белков, участвующих в реакциях гемостаза — FII (гено-

тип G20210 G/A), фактор протромбина; фактор V Лейден (генотип 1691 G/A); PAI-1 (генотипы 675 5G/4G и 675 5G/4G) – ингибитора активатора плазминогена и метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (генотипы 677 C/T и 677 T/T).

При выполнении статистической обработки данных в зависимости от рассчитываемых частот вычисления производились с помощью критерия  $\chi^2$ , двустороннего критерия Фишера и с использованием поправки Йетса. Статистически значимыми принимались различия при p < 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для поиска значимых факторов ТР, определяющих возможность развития ВТЭО после тотального ЭТС, были использованы данные пациентов с тромботическими венозными осложнениями. Таких случаев было 25, или 7,1 % от общего числа наблюдаемых больных. Определено, что ВТЭО чаще (в 2,6 раза) возникали в период до 5 суток после операции (n=18; 5,1 %), в сравнении с периодом от 10 до 30 суток (n=7; 1,9 %; p<0,05). Отметим, что через три месяца после операции ни одного случая венозного тромбоза зарегистрировано не было, а у 16 больных (64 %) ВТЭО были клинически бессимптомны.

Отметим, что в настоящей работе, несмотря на увеличение в 1,9–2,5 раза количества тромбозов у больных, получающих эноксапарин, статистически значимых различий между группами пациентов, получающих различные антикоагулянты, обнаружено не было, что соответствовало ранее опубликованным данным [10]. В связи с этим в дальнейших расчетах роль тех или иных факторов ТР учитывалась вне зависимости от вида антикоагулянта. Ассоциация известных и принятых во внимание факторов ТР с венозным тромбозом и их прогностическая значимость отражены в табл. 1.

В число значимых факторов ТР, достоверно (в среднем в 3,35–5,58 раза; 95 % ДИ) повышающих риск развития ВТЭО, из числа изученных вошли метаболические расстройства в виде СД 2 типа, женский пол, варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК), снижение мобильности в предоперационном периоде, возраст старше 60 лет и повышенный уровень D-димеров в плазме крови непосредственно перед операцией.

Наибольший риск ВТЭО сопутствовал больным, страдающим СД 2 типа, наличие которого увеличивало вероятность возникновения ВТЭО (по ОШ) в 5,58 раза; p < 0,004. Данный факт можно связать с закономерно возникающей дисфункцией эндотелия кровеносных сосудов при этом виде метаболических расстройств на фоне

действия провоспалительных цитокинов, с приобретением им протромбогенных свойств [1]. Вторым по значимости фактором ТР оказалась гиподинамия, способная привести, как известно, к замедлению венозного кровотока и стазу, являющемуся важным элементом патогенеза венозного тромбоза [8]. По этой же причине в число наиболее значимых факторов ТР в нашем исследовании вошла ВБНК, связанная с поражением клапанного аппарата вен. Как известно, повышение гидростатического давления и гипоксия в варикозно-расширенных венах запускают патологический круг перестройки венозной стенки и тромбообразования [9].

Следующим значимым фактором ТР был возраст 60 и более лет. Данная особенность рассматривалась в ранее опубликованных работах и рекомендациях [2, 8]. По нашим данным, отмеченный фактор риска увеличивал вероятность возникновения ВТЭО в 1,8-10,6 раза (95%-й ДИ). И, наконец, в число информативных факторов, способствующих формированию тромбоза после операции, вошел увеличенный уровень D-димеров, обнаруженный на этапе подготовки больных к оперативному вмешательству. Как известно, этот лабораторный маркер количественно отражает процессы активации свертывания крови, состоявшегося фибринообразования и последующего тромболизиса, иными словами, повышенное содержание D-димеров свидетельствует о состоянии тромботической готовности [4]. Вполне понятно, что изменение гемостатического равновесия в сторону фибринообразования, как после эндопротезирования, так и предшествующее артропластике на фоне массивной ятрогенной травмы, является предпосылкой к усилению процессов свертывания крови.

Такие факторы ТР, рассматриваемые в индивидуальном контексте, как тромботический анамнез, ИБС, артериальная гипертония, полиглобулия, ассоциирующаяся с повышением вязкости крови, проявления воспалительной реакции (лейгиперфибриногенемия, коцитоз, увеличение уровня С-реактивного белка), носительство протромбогенных мутаций и полиморфизмов и ряд других не показали прогностической значимости. Однако при анализе сочетания ряда из них получены следующие данные (табл. 2). В частности, установлено, что сочетание ожирения, артериальной гипертонии и гипергликемии способствует увеличению вероятности возникновения ВТЭО в раннем послеоперационном периоде в 8,5 раза. Отметим также, что у больных пожилого возраста с ТГВ сочетание этих факторов ТР имелось во всех случаях. Кроме того, определено, что низкая физическая активность, являющаяся осо-

**Таблица 1** Анализ прогностической значимости различных факторов TP у больных после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

	Больные (л	n = 351), %	OHI		
Фактор тромбогенного риска	без ТГВ (n = 326)	c ΤΓΒ (n = 25)	ОШ (95%-й ДИ)	p	
Сахарный диабет 2 типа	4,3	20,0	5,58 (1,8–17,0)	0,004**	
Женский пол	53,4	84	4,58 (1,5–13,6)	0,003***	
Низкий уровень физической активности	40,8	75,0	4,35 (1,7–11,1)	0,001**	
(по индексу Ривермида < 14 баллов)					
Возраст 60 лет и более	37,4	72,0	4,30 (1,8–10,6)	0,001**	
Нарушение толерантности к глюкозе	3,1	12	4,31 (1,1–16,8)	0,057	
Уровень D-димеров > 500 нг/мл	10,1	28,0	3,46 (1,4–8,9)	0,017**	
Варикозная болезнь нижних конечностей	19,0	44,0	3,35 (1,5–7,7)	0,003	
Тромбоз в личном анамнезе	7,4	16,0	2,40 (0,8–7,6)	0,17	
Ишемическая болезнь сердца	7,4	16,0	2,40 (0,8–7,6)	0,17	
Мутация фактор V Лейден (генотип 1691 G/A)	3,7	8,0	2,28 (0,2–8,7)	0,28	
Гиперфибриногенемия (> 5,0 г/л)	12,3	24,0	2,26 (0,9–6,0)	0,27	
Активность фактора XIII (> 140 %)	40,8	60,0	2,18 (1,0-5,0)	0,26	
Уровень тревоги/депрессии (≥ 11 баллов)	22,4	37,5	2,07(0,9-4,9)	0,37	
Гипергомоцистеинемия (> 15 мкмоль/л)	39,3	56,0	1,97(0,9–4,5)	0,39	
Уровень C-реактивного белка > 5,0 мг/мл	10,1	17,6	1,89 (0,6–5,6)	0,79	
Ожирение (ИМТ ≥30)	37,7	48,0	1,52 (0,7–3,5)	0,81	
Артериальная гипертония	17,5	24,0	1,49(0,6-3,9)	0,93	
Полиморфизм гена MTHFR	18,1	24,0	1,43(0,6–3,8)	0,95	
(генотипы 677 C/T и 677 T/T)					
Полиглобулия *	35,3	40,0	1,22 (0,5–2,8)	0,99	
Гиперагрегация тромбоцитов (> 80 %)	17,5	20,0	1,18 (0,4–3,3)	1,00	
Группа крови – не «0»	63,5	64,0	1,02 (0,4–2,4)	1,00	
Лейкоцитоз (> $8,0 \times 10^9/\pi$ )	18,1	16,0	0,86 (0,3–2,6)	1,00	
Полиморфизм гена <i>PAI-1</i>	44,8	36,0	0,69 (0,3–1,6)	0,89	
(генотипы 675 5G/4G и 675 5G/4G)					
Повышение уровня РФМК (> 10 мг/100 мл)	22,4	16,0	0,66 (0,2–2,0)	0,95	
Активное курение	19,0	12,0	0,58 (0,2–2,0)	0,91	
Мужской пол	46,6	16,0	0,22 (0,1–0,7)	0,003	
Мутация протромбина (генотип G20210 G/A)	1,2	0	_	_	

Примечание. \* − гемоглобин > 160 г/л и количество эритроцитов >  $5.0 \times 10^{12}$ /л у мужчин, гемоглобин > 140 г/л и количество эритроцитов >  $4.5 \times 10^{12}$ /л у женщин; \*\* −  $\chi^2$  с поправкой Йетса; \*\*\* − точный критерий Фишера (двусторонний).

бенностью пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата (коксартроз), в сочетании с ожирением также значительно увеличивала шансы развития ВТЭО, в 4,1–7,2 раза, на что влиял и возраст больных.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По результатам анализа прогностической значимости 27 потенциальных факторов ТР в условиях современной антитромботической фармакопрофилактики установлены шесть из них,

статистически значимо увеличивающих вероятность возникновения ВТЭО после ЭТС. В их число вошли СД 2 типа, низкая физическая активность, уровень D-димеров выше нормальных значений перед операцией, наличие ВБНК, принадлежность к женскому полу и возраст старше 60 лет. Другие факторы ТР — гипергликемия, включающая нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, артериальная гипертония и ожирение — в значимой степени проявили себя лишь в сочетании, в том числе с вышеприведенными факторами ТР.

**Таблица 2**Анализ прогностической значимости сочетания факторов тромбогенного риска для развития ВТЭО после первичного ЭТС

Сочетание	Вс	е больные (п	= 351), %	Больные 60 лет и старше (n = 140), %			
факторов ТР	без ТГВ (n = 326)	c ΤΓΒ (n = 25)	ОШ (95%-й ДИ)	без ТГВ $(n = 122)$	c ΤΓΒ (n = 18)	ОШ (95%-й ДИ)	
Гипергликемия*, АГ, ожирение	2,2	16,0	8,5 (2,3–31,8)**	0	16,7	_	
АГ, ожирение	11,0	40,0	5,4 (2,3–12,9)***	12,1	44,4	5,8 (2,0–17,0)***	
Гиподинамия, ожирение	16,2	44,0	4,1 (1,8–9,4)***	14,9	55,6	7,2 (2,5–20,5)**	

*Примечание.* \* - СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе; А $\Gamma$  – артериальная гипертония; отличие от величины соответствующего показателя пациентов без ТГВ статистически значимо при p < 0.005 (\*\*\*), p < 0.001 (\*\*\*).

Полученные результаты позволяют отбирать пациентов с крайне высоким риском развития ВТЭО и обеспечить индивидуальный подход к тромбопрофилактике, который может предусматривать модификацию (в период перед операцией) управляемых факторов ТР (гипергликемия, гиподинамия, повышение коагуляционных свойств крови, варикозная болезнь нижних конечностей) или увеличение дозы используемого антикоагулянта.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2015. 18. (1, Прил.) 1–112.
- 2. Миронов С.П., Кириенко А.И., Скороглядов А.В. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации // Травматология и ортопедия России. 2012. (Прил. 1). 1–24.
- 3. *Момот А.П.* Проблема тромбофилии в клинической практике // Рос. журн. детской гематол. онкол. 2015. 2. (1). 36–48.
- 4. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. u др. Современные методы распознания состояния тромботической готовности. Барнаул: Изд-во АГУ, 2011. 138 с.
- 5. Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Агеев Ф.Т. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. 10. (6, Прил. 2). 1–64.
- 6. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC2013 // Рос. кардиол. журн. 2014. (1). 7–94.
- 7. Савельев В.С., Покровский А.В., Затевахин И.И. и др. Российские клинические рекоменда-

- ции по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2013. 7. (2). 8–12.
- 8. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2010. 1. (2). 5–6.
- 9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И. Основы клинической флебологии. М.: Медицина, 2013. 312 с.
- 10. Adam S.S., McDuffie J.R., Lachiewicz P.F. et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review // Ann. Intern. Med. 2013. 159. 275–284.
- 11. Aikens G.B., Osmundson J.R., Rivey M.P. New oral pharmacotherapeutica agents for venous thromboprophylaxis after total hip arthroplasty // World J. Orthop. 2014. 5. (3). 188–203.
- 12. Anderson FA. Jr, Spenser FA. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. 2003. 107. (Suppl. 1). 19–16.
- 13. Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment // Int. Disabil. Stud. 1991. 13. 50–54.
- 14. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A. et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. 141. (2, Suppl.). 278–325.
- 15. Spencer F.A., Emery C., Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism // J. Gen. Intern. Med. 2006. 21. (7). 722–727.
- 16. Thromboembolism in orthopedic surgery / Ed. *J.V. Llau*. London: Springer-Verlag, 2013. 171 p.

### PROGNOSIS OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AFTER THE HIP JOINTS ENDOPROTHESIS REPLACEMENT AGAINTS THE BACKGROUND OF MODERNT THROMBOPROPHYLAXIS

Ivan Valerevich BEREZHNYAK<sup>1</sup>, Andrei Pavlovich MOMOT<sup>2,3</sup>, Igor Viktorovich MERKULOV<sup>2</sup>, Irina Viktorovna OSIPOVA<sup>2</sup>

The research aim is to determine sufficient factors of thrombogenic risk (TR) of post operative venous thromboembolic complications (VTC) development against the background of modern thromboprophylaxis including non-pharmacological and pharmacological implications. **Materials and methods.** The observation data of 351 patients underwent the primary total hit joint endoprothesis replacement have been presented. The patient interview and medical documentation researching, some laboratory analyses including genetical study have been carried out to reveal the potential factors of TR. **Results**. Six TR factors among considered 27 that significantly increased the possibility of VTC incurrence have been determined. There are diabetes mellitus of 2 type (odd ratio OR 5,6; 95% confident interval CI 1.8–17.0), female sex belonging (OR 4.6; CI 1.5–13.6), physical activity low level (OR 4.4; CI 1.7–11.1), age over 60 (OR 4.3; CI 1.8–10.6), increased level of D-dimers straight before operation (OR 3.5; CI 1.4–8.9) and low extremities varicose disease (OR 3.4; CI 1.5–7.7). **Conclusion**. Revealed TR factors allow to determine the group of VTC high risk after the hit joint endoprothesis replacement and to develop approaches to the individual thromboprophylaxis among these patients category.

**Key words:** factors of thrombogenic risk, venous thromboembolic complications, hit joint endoprothesis replacement, enoxaparin sodium, dabigatran etexilate, rivaroxaban, prognosis.

Berezhnyak I.V. – anaesthesiologist, e-mail: iv1378@yandex.ru

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

**Merkulov I.V.** – doctor of medical sciences, professor of the chair for anesthesiology and intensive care medicine, e-mail: aandrtech@rambler.ru

**Osipova I.V.** – doctor of medical sciences, professor of the chair for faculty therapy, occupational diseases with the course of clinical pharmacology, chief specialist on prophylactic medicine of Altai district, e-mail: i.v.osipova@gmail.com

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Federal Center of Traumatology, Orthopedy and Endoprothesing of Minzdrav of Russia 656045, Barnaul, Lyapidevski str., 1/3

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Altai State Medical University of Minzdrav of Russia 656045, Barnaul, Lenin av., 40

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Hematology Scientific Center of Minzdrav of Russia, Altai Branch 656045, Barnaul, Lyapidevski str., I

## ЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН — ПРЕДСТАВИТЕЛЬНИЦ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯМАЛО-НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

Лев Михайлович ПОЛЯКОВ<sup>1</sup>, Александр Анатольевич РОЗУМЕНКО<sup>1</sup>, Галина Сергеевна РУССКИХ<sup>1</sup>, Наталья Григорьевна БИУШКИНА<sup>1</sup>, Ольга Николаевна ПОТЕРЯЕВА<sup>1</sup>, Татьяна Владимировна ГОЛЬЦОВА<sup>1</sup>, Татьяна Валерьевна ЧУРКИНА<sup>2</sup>, Людмила Павловна ОСИПОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ биохимии 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 2

Цель настоящего исследования – изучение основных эндокринных показателей у представительниц коренного (лесные и тундровые ненки) и пришлого населения, проживающих в районных поселках Ямало-Ненецкого автономного округа. Определяли состояние тиреоидного звена (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин), концентрацию в сыворотке крови инсулина, а также стероидных гормонов (кортизол, дегидроэпиандростеронсульфат и тестостерон). Показано, что такие эндокринные показатели, как содержание тиреотропного гормона, тироксина и кортизола, у женщин-северянок находятся в пределах референсных значений нормы. Отличительной особенностью эндокринного спектра крови у женщин на Севере является повышенный уровень трийодтиронина, а также, что особенно важно, инсулина на фоне снижения концентрации тестостерона.

**Ключевые слова**: тиреоидные гормоны, кортизол, тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, Крайний Север.

Известно, что в условиях проживания на Севере человек сталкивается с целым комплексом специфических неблагоприятных факторов, которые обусловливают значительную напряженность адаптационных механизмов и систем организма, одним из которых является изменение реактивности нейрогуморально-эндокринной системы [2, 3]. При изучении эндокринного статуса населения Севера основное внимание было обращено на состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, а также гормоны поджелудочной железы [4, 5, 11]. Принято считать, что адаптация человека к условиям Севера сопровождается изменением функционального состояния системы «гипоталамус – гипофиз – половые стероиды», ее взаимоотношения с глюкокортикоидными и тиреоидными

гормонами, непосредственно участвующими в поддержании энергетического обмена в организме, а также с инсулином. В работах Л.Е. Панина с сотрудниками показано, что у жителей Севера концентрация глюкокортикоидов в крови выше, чем у жителей средних широт, в то время как содержание их контргормона инсулина - ниже [6-9]. Такое состояние организма при проживании на Севере было охарактеризовано как «диабет напряжения», а метаболические изменения состояли в переключении энергетического обмена с углеводного типа на жировой и явились основой концепции «полярного метаболического типа». Отсюда особую актуальность приобретает исследование гормонального звена в механизмах развития нарушений липидного обмена и развития диабета у жителей Северных территорий страны.

Поляков Л.М. – д.м.н., проф., зав. лабораторией медицинской биотехнологии, e-mail: plm@niibch.ru

**Розуменко A.A.** – к.б.н., e-mail: alexandr.rozumenko@gmail.com

**Русских Г.С.** – к.б.н., e-mail: russkikh g@mail.ru

**Биушкина Н.Г.** – научный сотрудник, e-mail: biushkinanovosib@mail.com

Потеряева О.Н. – д.м.н., e-mail: olga poteryaeva@mail.ru

Гольцова Т.В. – ученый секретарь, e-mail: ibch@niibch.ru

Чуркина Т.В. – научный сотрудник, e-mail: tanych@ngs.ru

**Осипова Л.П.** – к.б.н., e-mail: ludos77@yandex.ru

Целью настоящего исследования явилось изучение эндокринного статуса у представительниц коренного (лесные и тундровые ненки) и пришлого населения, проживающих в районных поселках Ямало-Ненецкого автономного округа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках договора о научном сотрудничестве с Институтом цитологии и генетики СО РАН. Объектом исследования являлись жители районных поселков Ямало-Ненецкого автономного округа. Обследовано 187 женщин: 101 представительница коренной национальности (лесные и тундровые ненки), 66 представительниц пришлого населения и 20 практически здоровых женщин, проживающих в г. Новосибирске (группа сравнения). Возраст обследуемых составлял от 40 до 48 лет. Все женщины подписывали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании. Забор крови производили из локтевой вены в утренние часы, натощак, после 12-часового периода ночного голодания, методом венепункции в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer». У обследованных в сыворотке крови определяли содержание тиреотропного гормона  $(TT\Gamma)$ , тироксина  $(T_4)$ , трийодтиронина  $(T_3)$ , инсулина, кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) и тестостерона с использованием наборов «Алкор Био» (Россия) и «Monobind Inc.» (США). Величину оптической плотности измеряли на микропланшетном фотометре для ИФА «Stat Fax 2100» (Awareness technology, CIIIA).

Данные представлены в виде M (среднее значение)  $\pm m$  (стандартная ошибка среднего значения). Величину уровня значимости различий (p) принимали равной 0,05, что соответствует крите-

риям, принятым в медико-биологических исследованиях.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Важная роль в реакции организма человека к условиям Заполярья отводится состоянию гипофизарно-тиреоидной системы. Считается, что адаптация человека к социально-экологическим условиям Севера сопровождается активацией тиреоидного звена. Так, у мужчин и женщин, длительно проживающих на территории Республики Саха (Якутия), выявлен «высоко нормальный уровень» ТТГ, что свидетельствует о функциональном напряжении гипофизарно-тиреоидной ситемы [4]. С другой стороны, по данным А.В. Ткачева и соавт. [2, 12], северный стаж пришлого населения сопровождается минимизацией функции щитовидной железы, которая приближается по уровню активности к таковой у коренного населения.

В нашем исследовании не выявлено достоверно значимых различий в уровне ТТГ у представительниц коренного и пришлого населения. Однако все же следует отметить выраженную тенденцию к повышению содержания ТТГ у северянок по сравнению с контрольной группой женщин Новосибирска (см. таблицу). Практически на одном уровне было содержание  $T_4$  во всех обследованных группах. Тем не менее у женщинсеверянок отмечалось значительное увеличение содержания  $T_3$  за счет периферической конверсии  $T_4$  в  $T_3$ .

Известно, что у коренных народов Севера, сохраняющих традиционный образ жизни с белково-липидным типом питания и высокой физической активностью, низкий уровень инсулина [3, 8, 9]. С другой стороны, рост распространен-

**Таблица**Показатели эндокринного статуса у представительниц коренного и пришлого населения
Ямало-Ненеикого AO

Содержание гормона	Представительницы коренного населения $(n = 101)$	Представительницы пришлого населения $(n = 66)$	Группа сравнения (г. Новосибирск) (n = 20)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,99 ± 0,09***	1,68 ± 0,10***	$1,70 \pm 0,14$
$T_3$ , нмоль/л	$1,58 \pm 0,04$	$1,61 \pm 0,04$	$1,11 \pm 0,07$
$T_4$ , нмоль/л	$90,4 \pm 2,0$	$88,3 \pm 2,4$	$94,7 \pm 2,0$
Инсулин, мкЕд/мл	10,86 ± 0,62***,#	12,29 ± 0,53***	$5,87 \pm 0,26$
Кортизол, нмоль/л	574,4 ± 29,2#	$503,0 \pm 36,1$	$548,3 \pm 42,7$
ДГЭА-С, мкмоль/л	$4,04 \pm 0,18^{\#}$	4,81 ± 0,21*	$3,73 \pm 0,24$
Тестостерон, нмоль/л	1,74 ± 0,09***	1,93 ± 0,20**	$2,50 \pm 0,13$

*Примечание*. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (\* – при p < 0.05, \*\* – при p < 0.01, \*\*\* – при p < 0.001) и представительниц пришлого населения (# – при p < 0.05).

ности инсулин-независимого сахарного диабета отмечен среди коренного населения в связи с переходом на «урбанизированную диету», содержащую нетрадиционные для северян продукты с высоким содержанием углеводов [15]. Обращает на себя внимание статистически значимая (p < 0.001) разница в содержании инсулина у коренных и пришлых женщин Заполярья по сравнению с жительницами средних широт (Новосибирск). Так, у ненок он был выше в 1,9 раза, а у некоренных жительниц — в 2,5 раза, чем у лиц группы сравнения. Повышенный уровень инсулина у северянок, вероятно, связан с переходом от традиционного к преимущественно углеводному типу питания.

Литературные данные, относящиеся к функции системы «гипофиз – кора надпочечников» у коренного и пришлого населения Севера достаточно противоречивы. Одни авторы выявили признаки активации функции коры надпочечников [1, 5, 6]. Другие либо не находили отличий от нормы, либо отмечали даже снижение функции, в том числе и у коренных жителей. Так, у коренных жителей Ямало-Ненецкого АО, ненцев и коми, а также у местного русского населения содержание кортизола в крови соответствовало пределам среднеширотной нормы [12]. В работе В.Г. Селятицкой [11] подчеркнута роль глюкокортикоидных гормонов в адаптации организма человека к влиянию экологических факторов Севера. Однако также обосновывается предположение об их негативной дизадаптивной роли в формировании метаболических нарушений при длительном действии стресс-фактров, в частности, в развитии ожирения и сахарного диабета. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что содержание кортизола у коренных и пришлых жителей Заполярья может значительно различаться [5]. Нами выявлена противоположная картина: уровень кортизола во всех группах не выходил за границы нормы, при этом у женщин коренной национальности он был несколько выше, чем у пришлых. Относительно повышенный уровень кортизола у коренных женщин по сравнению с некоренными, возможно, является следствием их проживания в поселках, приближенным к городскому типу.

Известно, что андрогены являются предшественниками эстрогенов, которые образуются из тестостерона путем ароматизации в гранулезных и тека-клетках яичников, а также в периферических тканях. Главными андрогенами в сыворотке у женщин с нормальным менструальным циклом являются тестостерон и ДГЭА. Возросший интерес к ДГЭА связан с целым рядом данных, свидетельствующих о его способности снижать риск

развития многих заболеваний, непосредственно связанных с процессами старения. Установлено, что гормон улучшает процессы обмена веществ при ожирении и сердечно-сосудистой патологии, стимулирует иммунитет и оказывает противоопухолевое действие. Свободная и сульфатированная формы гормона у женщин синтезируются и секретируются главным образом в сетчатой зоне надпочечников, а также в тека-клетках яичников [13]. Проведенное нами исследование уровня ДГЭА-С выявило, что в группе женщин некоренной национальности он был выше, чем у ненок и женщин группы сравнения (p < 0.05). Учитывая стресс-протекторное и антиглюкокортикоидное действие ДГЭА, данный факт можно трактовать как благоприятный, особенно если учесть относительно пониженное содержание кортизола в данной группе.

До последнего времени повышенный уровень тестостерона рассматривался лишь в качестве причины различных метаболических и функциональных нарушений женского организма. Действительно, одним из побочных эффектов тестостерона является его негативное влияние на липидный обмен, в частности, на снижение уровня липопротеинов высокой плотности. Отмечено, что повышенное содержание тестостерона прямо связано с увеличением концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, с одной стороны, и низким уровнем липопротеинов высокой плотности, с другой [14]. По нашим данным, обращает на себя внимание статистически значимая (p < 0.001) разница в уровне тестостерона у коренных и пришлых женщин Заполярья по сравнению с женщинами, проживающими в средних широтах (Новосибирск). Так, у ненок он был меньше на 30 %, а у некоренных жительниц – на 23 % по сравнению с лицами группы сравнения. Нельзя не отметить тот факт, что пониженный уровень тестостерона у коренных жительниц сочетался с отмеченными нами ранее в работе [10] благоприятным антиатерогенным соотношением отдельных компонентов липидного спектра, а также с меньшим индексом атерогенности.

#### выводы

1. У представительниц коренного и пришлого населения Заполярья эндокринный спектр крови характеризовался повышенными значениями уровня трийодтиронина, инсулина на фоне снижения содержания тестостерона относительно соответствующих величин у жительниц средних широт (Новосибирск).

2. Такие эндокринные показатели, как уровень тиреотропного гормона, тироксина и кортизола, находились в пределах референсных значений нормы и не отличались от таковых у жительниц средних широт (Новосибирск).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Влощинский П.Е. Состояние углеводного и жирового обменов, их взаимосвязь со структурой питания у жителей Крайнего Севера: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. Новосибирск, 1999.
- 2. Вопросы экологической эндокринологии на Севере / ред. Е.Н. Шацова, А.В. Ткачев. Л.: ЛСГМИ, 1989. 69 с.
- 3. Догадин С.А. Гормонально-метаболические особенности и распространенность сахарного диабета 2 типа у коренных жителей Севера и Сибири // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: матер. итоговой науч.-практ. конф. Красноярск, 2006. 41—45.
- 4. Лелькин М.К., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В. u др. Нарушения тиреоидного статуса у работающих мужчин и женщин в зависимости от длительности проживания на Севере // Бюл. СО РАМН. 2009. 29. (5). 9–15.
- 5. Пирогов А.Б., Маслова Л.В., Маврина И.И. Соотношения гонадотропинов, пролактина, эстрадиола, прогестерона и кортизола при нормальном менструальном цикле у женщин Северо-Востока СССР // Физиология человека. 1990. 16. (2). 83–89.
- 6. *Панин Л.Е*. Полярный метаболический тип // Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. Новосибирск, 1979. 23–32.

- 7.  $\Pi$ *анин Л.Е*. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск, 1983. 233 с.
- 8. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюл. СО РАМН. 2010. 30. (3). 6–11.
- 9. Панин Л.Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины // Бюл. СО РАМН. 2013. 33. (6). 5–10.
- 10. Поляков Л.М., Розуменко А.А., Осипова Л.П. u др. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа // Сиб. науч. мед. журн. 2015. 35. (6). 66–69.
- 11. Селятицкая В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете // Бюл. СО РАМН. 2012. 32. (1). 13–20.
- 12. Ткачев А.В., Раменская Е.Б. Эколого-физиологические особенности системы гипофиз–кора надпочечников—щитовидная железа // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар, 1992. 15–44.
- 13. *Burger H.G.* Androgen production in women // Fertil. Steril. 2002. 77. (Suppl. 4). 3–5.
- 14. Lambrinoudaki I., Christodoulakos G., Rizos D. et al. Endogenous sex hormones and risk factors for atherosclerosis in healthy Greek postmenopausal women // Eur. J. Endocrinol. 2006. 154. (6). 907–916.
- 15. *Young T.K., Harris S.B.* Risk of clinical diabetes in a Northern Native Canadian cohort // Arct. Med. Res. 1994. 53. (2). 64–70.

### ENDOCRINE STATUS OF WOMEN – REPRESENTATIVES OF INDIGENOUS AND ALIEN POPULATION OF YAMAL-NENETS AUTONOMOUS OKRUG

Lev Mikhailovith POLYAKOV<sup>1</sup>, Alexandr Anatolevith ROZUMENKO<sup>1</sup>, Galina Sergeevna RUSSKIKH<sup>1</sup>, Nataliya Grigorevna BIUSHKINA<sup>1</sup>, Olga Nikolaevna POTERYAEVA<sup>1</sup>, Tatyana Vladimirovna GOLTZOVA<sup>1</sup>, Tatyana Valerevna CHURKINA<sup>2</sup>, Ludmila Pavlovna OSIPOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

The aim of this study was to investigate the main endocrine parameters in indigenous representatives (forest and tundra Nenets) and alien population residing in the district towns of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug. The state of the thyroid level (thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine), serum insulin concentration and the level of steroid hormones (cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate and testosterone) have been determined. It has been shown that these endocrine parameters as thyrotropin, thyroxine and cortisol in indigenous women are within the reference values of the norm and do not differ from those in women of middle latitudes. The endocrine status of women in indigenous and alien population is characterized with elevated values of blood triiodothyronine and insulin levels on the background of underestimated testosterone values

**Key words**: thyroid hormones, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, Far North.

**Polyakov L.M.** – head of the laboratory of medical biotechnology, doctor of medical sciences, professor, e-mail: plm@niibch.ru

Rozumenko A.A. – candidate of biological sciences, e-mail: alexandr.rozumenko@gmail.com

Russkikh G.S. – candidate of biological sciences, e-mail: russkikh g@mail.ru

**Biushkina** N.G. – researcher, e-mail: biushkinanovosib@mail.com

**Poteryaeva O.N.** – doctor of medical sciences, e-mail: olga poteryaeva@mail.ru

Goltsova T.V. – scientific secretary, e-mail: ibch@niibch.ru

Churkina T.V. – researcher, e-mail: tanych@ngs.ru

Osipova L.P. – candidate of biological sciences, e-mail: ludos77@yandex.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Institute of Cytology and Genetics 63090, Novosibirsk, Akademik Lavrentev av., 10