

## РОЛЬ ГЛУТАРЕДОКСИНА И ГЛУТАТИОНА В ПРОЛИФЕРАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПРОТЕКТОРА ТИОЛОВЫХ ГРУПП

**Евгения Викторовна ШАХРИСТОВА, Елена Алексеевна СТЕПОВАЯ,  
Ольга Леонидовна НОСАРЕВА, Евгений Валерьевич РУДИКОВ,  
Мария Юрьевна ЕГОРОВА, Дария Юрьевна ЕГОРОВА,  
Вячеслав Викторович НОВИЦКИЙ**

*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

Цель исследования – установление роли глутаредоксина и глутатиона в регуляции пролиферации опухолевых клеток молочной железы линии MCF-7 при действии протектора SH-групп 1,4-дитиоэритритола. **Материал и методы.** Исследования проводили в культуре опухолевых клеток молочной железы человека линии MCF-7. Редокс-статус клеток линии MCF-7 модулировали с помощью протектора SH-групп белков и пептидов 1,4-дитиоэритритола. Оценивали величину отношения восстановленной к окисленной форме глутатиона, концентрацию SH-групп белков, глутаредоксина, циклина E, циклинзависимых протеинкиназ 2 и 4, активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в интактных опухолевых клетках и в присутствии 1,4-дитиоэритритола. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что 1,4-дитиоэритритол снижает пролиферативную активность клеток линии MCF-7. Показано, что редокс-зависимая модуляция функционирования внутриклеточных белков, регулирующих пролиферацию, осуществляется при участии систем глутатиона и глутаредоксина. Данное направление исследований представляется перспективным для разработки персонализированных подходов для диагностики и терапии злокачественных новообразований молочной железы.

**Ключевые слова:** глутаредоксин, система глутатиона, аденокарцинома молочной железы, циклин-зависимые протеинкиназы, пролиферация.

Важную роль в жизнеспособности клеток играют редокс-зависимые процессы контроля над пролиферацией и программированной гибелью. Тиольные группы остатков цистеина в составе молекул белков и пептидов способны обратимо изменять свое редокс-состояние с последующими модификациями конформационных, каталитических и регуляторных свойств протеинов. Активация свободнорадикального окисления на фоне снижения резерва антиоксидантной защиты сопровождается изменением редокс-состояния

клеток и лежит в основе патогенеза многих социально-значимых заболеваний (сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, воспалительные, онкологические и др.) [5, 6, 11].

Системы глутатиона и глутаредоксина функционально тесно взаимосвязаны и необходимы для поддержания редокс-статуса клеток. Глутаредоксин (КФ 1.20.4.1) представляет собой глутатион-зависимую оксидоредуктазу, играющую важную роль в регуляции редокс-зависимых клеточных процессов, он способен восстанавливать

*Шахристова Е.В. – к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: shaxristova@yandex.ru*

*Степовая Е.А. – д.м.н., проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: tuiir@mail.ru*

*Носарева О.Л. – к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: olnosareva@yandex.ru*

*Рудиков Е.В. – интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: korvin\_w@mail.ru*

*Егорова М.Ю. – студентка 3-го курса лечебного факультета, e-mail: egorova.m.u.egorova@ya.ru*

*Егорова Д.Ю. – студентка 3-го курса лечебного факультета, e-mail: masha\_dasha@mail.ru*

*Новицкий В.В. – д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой патофизиологии*

дисульфиды, в том числе и их смешанные формы с белками [2]. Для восстановления глутаредоксина необходим глутатион, поддержание восстановленной формы которого обеспечивается глутатионредуктазой, использующей в качестве донора протонов и электронов НАДФН [3].

Большинство исследований свидетельствует о том, что редокс-зависимая регуляция функционирования белковых молекул наиболее вероятно происходит в цитоплазме, где осуществляются ключевые процессы внутриклеточных сигнальных механизмов. В то же время в ряде работ показано, что редокс-протеины и глутатион могут обеспечивать регуляцию транскрипции определенных генов в ядре [7]. Поскольку многие транскрипционные факторы содержат остатки цистеина в ДНК-связывающих доменах, которые могут подвергаться окислению, большое значение имеет восстановительный потенциал систем глутатиона и глутаредоксина, необходимый для поддержания функционально-активного состояния белковых молекул. Несмотря на имеющиеся данные о выживании опухолевых клеток в условиях окислительного стресса [1, 2, 5, 13], остается открытым вопрос о механизмах редокс-регуляции, управления пролиферацией клеток и «ускользания» от апоптотической гибели.

Цель исследования – установить роль систем глутатиона и глутаредоксина в регуляции пролиферации опухолевых клеток молочной железы линии MCF-7 при действии протектора SH-групп 1,4-дителиозитритола (DTE).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в культуре опухолевых клеток молочной железы человека линии MCF-7, полученной из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Клетки культивировали адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей 90 % ЕМЕМ («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной телячьей сыворотки («Invitrogen», США), 1 % заменимых аминокислот («ПанЭко»), 10 мкг/мл бычьего инсулина («ПанЭко»), 0,3 мг/мл L-глутамин («ПанЭко») и 100 мкг/мл гентамицина («MP Biomedicals», США). Жизнеспособность клеток оценивали микроскопическим методом с трипановым синим («Serva», США). Для установления роли систем глутатиона и глутаредоксина в регуляции пролиферации опухолевые клетки инкубировали в течение 18 ч при 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub> в присутствии DTE («Sigma-Aldrich», США), защищающего SH-группы белков и пептидов от окисления, в конечной концентрации 5 мМ [10].

Протекторное действие DTE оценивали по концентрации SH-групп белков и пептидов в клетках линии MCF-7 методом, основанном на способности тиоловых соединений при взаимодействии с 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойной кислотой) (ДТНБ) образовывать окрашенное соединение 5'-тио-2-нитробензойную кислоту, водный раствор которой имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм, регистрируемый спектрофотометрически [13]. Продукцию активных форм кислорода (АФК) определяли методом проточной цитофлуориметрии на проточном лазерном цитометре «FaCSCanto II» («Becton Dickinson», США), клетки предварительно инкубировали с 2,7-дихлорфлуоресцеиндиацетатом в конечной концентрации 5 мкМ («Sigma-Aldrich»). Оценку распределения клеток линии MCF-7 по фазам клеточного цикла проводили методом проточной цитофлуориметрии по протоколу Cycle Test Plus («Becton Dickinson», США).

Концентрации общего, восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона определяли методом I. Rahman и соавт. [12], основанным на способности GSH взаимодействовать с ДТНБ. Введение в реакционную смесь глутатионредуктазы позволяет определять содержание общего глутатиона; для измерения концентрации GSSG образцы предварительно инкубировали с блокатором SH-групп 2-винилпиридином («Wako», Япония), который необратимо связывает восстановленный глутатион, поэтому в данном случае скорость образования окрашенного продукта пропорциональна содержанию GSSG. Поскольку наиболее информативным показателем редокс-состояния клеток является величина отношения восстановленной формы трипептида к окисленной (GSH/GSSG), то в данной работе мы приводим значения только этой величины [1, 5].

Активность глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) оценивали по НАДФН-зависимому восстановлению GSSG [16] с дальнейшим его взаимодействием с ДТНБ. Активность глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9) определяли по способности катализировать реакцию взаимодействия GSH с гидропероксидом *трет*-бутила [4]. Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию красителя Кумасси голубого G-250 с аминокислотными остатками лизина и аргинина белковых молекул [8].

Внутриклеточное содержание глутаредоксина, циклина Е и циклин-зависимых протеинкиназ 2 (CDK2) и 4 (CDK4) определяли методом вестерн-блоттинга с использованием моноклональных антител («Abcam»; «Sigma-Aldrich», «Thermo Scientific» США соответственно) по протоколу фирмы-производителя. Расчет содержания исследуемых

двух белков проводили относительно концентрации референсного протеина β-актина.

При оценке полученных данных использовали методы статистического описания и проверки статистических гипотез. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро–Вилка. В связи с отсутствием согласия данных с нормальным распределением на уровне значимости  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  вычисляли средневыборочные характеристики: медиана (Me), первый и третий квартили ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Достоверность различий выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для малых групп. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,01$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение редокс-статуса клеток аденокарциномы молочной железы достигалось добавлением в культуральную среду 5 мМ DTE [10] – низкомолекулярного серосодержащего углевода, поддерживающего SH-группы белков и пептидов в восстановленном состоянии. Культивирование клеток линии MCF-7 в присутствии DTE приводило к увеличению ( $p < 0,01$ ) концентрации сульфгидрильных групп белков и возрастанию величины отношения GSH/GSSG по сравнению с

аналогичными показателями в интактной культуре (таблица). Добавление DTE в среду инкубации клеток аденокарциномы молочной железы способствовало снижению в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) активности глутатионпероксидазы по сравнению с интактной культурой (см. таблицу), сопровождающемуся изменением редокс-статуса.

Системы глутатиона и глутаредоксина, осуществляя глутатионилирование/деглутатионилирование и восстановление дисульфидов, участвуют в поддержании структуры и функций редокс-регулируемых белков, в частности транскрипционных факторов [9], восстанавливают функциональную активность ферментов, в том числе глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, протеинтирозинфосфатазы 1B, креатинкиназы, каспазы-3 и др. [2].

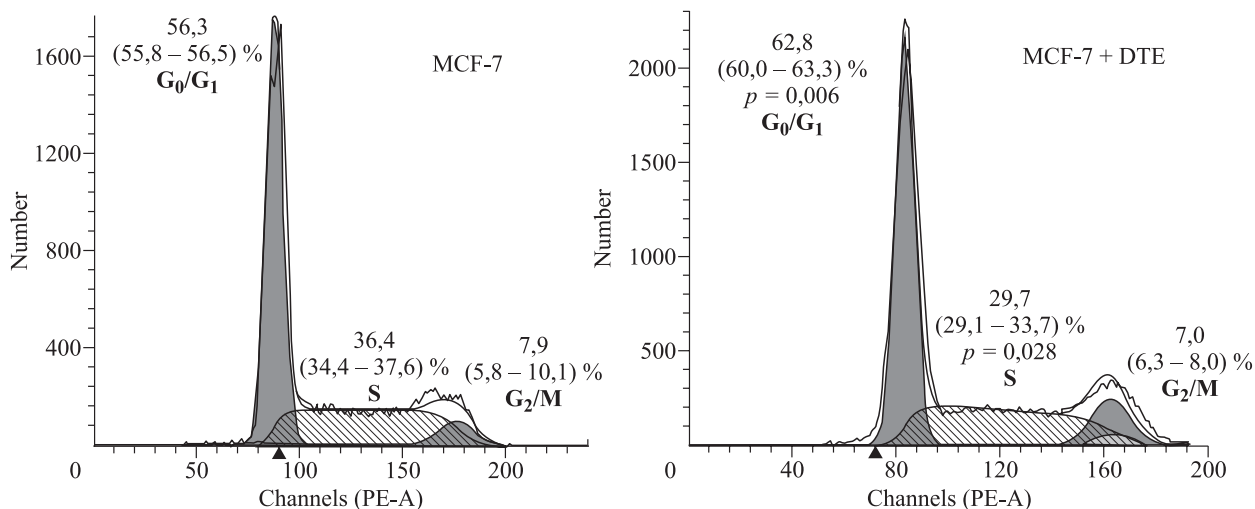
Возрастание величины отношения GSH/GSSG в опухолевых клетках, культивируемых в присутствии протектора SH-групп белков и пептидов, могло способствовать увеличению активности редокс-регулируемых транскрипционных факторов, в частности Nrf2, контролирующего редокс-зависимую экспрессию ряда генов, в том числе глутатион-зависимых ферментов – глутатионтрансферазы и глутаредоксина. Так, мы установили в клетках линии MCF-7, культивируемых в присутствии DTE, возрастание в 2,0 раза ( $p < 0,01$ ) активности глутатионтрансферазы и в

Таблица

Показатели системы глутатиона, концентрация глутаредоксина, АФК, циклина E, циклин-зависимых протеинкиназ 2 и 4 в клетках линии MCF-7 при действии протектора SH-групп белков DTE, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )

Показатель	Группа	
	Интактные MCF-7	MCF-7 + DTE
Величина отношения GSH/GSSG	9,71 (9,55–9,73)	10,65* (10,26–12,48)
Продукция АФК, у. е.	0,81 (0,80–0,83)	1,16 (0,81–1,17)
Содержание SH-групп белков, нмоль/мг белка	2,91 (2,22–3,03)	7,70* (7,52–7,93)
Активность глутатионредуктазы, мкмоль НАДФН/(мин × мг белка)	82,61 (81,66–84,45)	165,29* (163,67–179,52)
Активность глутатионпероксидазы, нмоль НАДФН/(мин × мг белка)	27,54 (23,14–30,06)	16,28* (14,43–17,18)
Содержание глутаредоксина, у. е.	1,43 (1,39–1,45)	1,76* (1,72–1,78)
Содержание циклина E, у. е.	1,18 (1,14–1,21)	0,59* (0,56–0,64)
Содержание циклин-зависимой протеинкиназы 2, у. е.	0,96 (0,94–1,12)	0,66* (0,55–0,71)
Содержание циклин-зависимой протеинкиназы 4, у. е.	0,35 (0,28–0,41)	0,05* (0,02–0,09)

Примечание. \* – отличие от величины соответствующего показателя интактных клеток MCF-7 статистически значимо при  $p < 0,01$ .



**Рис.** Распределение клеток аденокарциномы молочной железы по фазам клеточного цикла при действии протектора тиоловых групп DTE, Me ( $Q_1-Q_3$ );  $p$  – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7

1,2 раза ( $p < 0,01$ ) концентрации глутаредоксина по сравнению со значениями аналогичных показателей в интактной культуре (см. таблицу). Кроме того, глутаредоксин был обнаружен в ядре клетки [15], где он участвует в работе рибонуклеотидредуктазы, осуществляющей синтез дезоксирибонуклеотидов в присутствии тиоредоксина.

В клетках линии MCF-7, культивируемых в присутствии DTE и имеющих более высокое значение величины соотношения GSH/GSSG, нами выявлено уменьшение концентрации CDK2 в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), CDK4 в 7,0 раза ( $p < 0,01$ ) и циклина E в 2,0 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с интактной культурой (см. таблицу). Это приводило к снижению пролиферативной активности опухолевой линии MCF-7 (рисунок): количество клеток в фазе  $G_0/G_1$  увеличилось в 1,1 раза ( $p < 0,01$ ), а в S-фазе – снижалось в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Увеличение концентрации глутатиона и глутаредоксина в опухолевых клетках при действии протектора сульфгидрильных групп могло способствовать глутатионированию остатков цистеина ДНК-связывающих доменов в составе редокс-чувствительных транскрипционных факторов, что приводило к снижению их способности взаимодействовать с молекулами-мишенями в ядре и уменьшению экспрессии циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ, приводя к нарушению регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы.

В результате проведенного нами исследования установлено, что культивирование клеток линии MCF-7 в присутствии протектора SH-групп белков и пептидов приводит к снижению пролиферативной активности клеток на фоне изме-

нения редокс-состояния, обусловленного уменьшением концентрации циклина E, CDK2 и CDK4 под влиянием систем глутаредоксина и глутатиона. Результаты наших исследований позволяют предполагать, что глутаредоксин и компоненты системы глутатиона могут являться молекулярными мишенями для последующей разработки персонализированных подходов диагностики и терапии злокачественных новообразований молочной железы.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования выполнены в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (грант № МК-1742.2017.7).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб., 2006. 400 с.
2. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестн. РАМН. 2010. (3). 46–54.
3. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. химия. 2009. 55. (3). 255–277.
4. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагно-



- стике: в 2 т. / Ред. А.И. Карпищенко. Т. 2. М., 2013. 792 с.
5. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др.* Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск, 2008. 284 с.
6. *Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В.* Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия. 2007. 72. (2). 158–174.
7. *Arner E.S.J., Holmgren A.* Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase // Eur. J. Biochem. 2000. 267. (20). 6102–6109.
8. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. 1976. 7. (1, 2). 248–254.
9. *Brigelius-Flohé R., Flohé L.* Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors // Antioxid. Redox Signal. 2011. 15. (8). 2335–2381.
10. *Brunelli L., Crow J.P., Beckman J.S.* The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite to *Escherichia coli* // Arch. Biochem. Biophys. 1995. 316. (1). 327–333.
11. *Burchill B.R., Oliver J.M., Pearson C.B. et al.* Microtubule dynamics and glutathione metabolism in phagocytizing human polymorphonuclear leukocytes // J. Cell Biol. 1978. 76. (2). 439–447.
12. *Lysell J., Vladic Y.S., Ciarlo N. et al.* Immunohistochemical determination of thioredoxin and glutaredoxin distribution in the human cervix, and possible relation to cervical ripening // Gynecol. Endocrinol. 2003. 17. (4). 303–310.
13. *Rahman I., Kode A., Biswas S.K.* Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method // Nat. Protoc. 2006. 1. (6). 3159–3165.
14. *Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y.* Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // Cell Signal. 2012. 24. (5). 981–990.
15. *Sedlak J., Lindsay R.H.* Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochem. 1968. 25. (1). 192–205.
16. *Sengupta R., Holmgren A.* Thioredoxin and glutaredoxin-mediated redox regulation of ribonucleotide reductase // World J. Biol. Chem. 2014. 5. (1). 68–74.
17. *Worthington D.J., Rosemeyer M.A.* Glutathione reductase from human erythrocytes. Catalytic properties and aggregation // Eur. J. Biochem. 1976. 67. (1). 231–238.

## THE ROLE OF GLUTAREDOXIN AND GLUTATHIONE IN PROLIFERATION OF BREAST CANCER CELLS UNDER THE EFFECT OF 1,4-DITHIOERYTHRIOL, A THIOL GROUP PROTECTOR

**Evgeniya Viktorovna SHAKHRISTOVA, Elena Alekseevna STEPOVAYA,  
Ol'ga Leonidovna NOSAREVA, Evgeniy Valerievich RUDIKOV,  
Mariya Yurievna EGOROVA, Dariya Yurievna EGOROVA,  
Vyacheslav Viktorovich NOVITSKIY**

*Siberian State Medical University  
634050, Tomsk, Moscovski Trakt, 2*

---

**The objective.** To determine the role of glutaredoxin and glutathione in regulating proliferation of MCF-7 breast cancer cells under the effect of 1,4-dithioerythriol, an SH group protector. **Materials and methods.** The study was conducted in the culture of MCF-7 human breast cancer cells. We modulated the redox status of MCF-7 cells with 1,4-dithioerythriol, a protecting agent for SH groups. We estimated the reduced/oxidized glutathione ratio, the concentration of protein SH groups, glutaredoxin, cyclin E, cyclin-dependent kinase 2, and cyclin-dependent kinase 4. We also evaluated the activity of glutathione reductase and glutathione peroxidase in intact tumor cells and in the presence of 1,4-dithioerythriol. **Results and discussion.** We found out that 1,4-dithioerythriol reduces the activity of MCF-7 cells. We showed that glutathione and glutaredoxin play an essential role in redox-dependent modulation of the functioning of proliferation-regulating intracellular proteins. This research area is promising for developing personalized approaches to diagnostics and therapy of breast cancer.

---

**Key words:** glutaredoxin, glutathione system, breast adenocarcinoma cells, cyclin dependent kinases, proliferation.

---

*Shakhristova E.V. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: shaxristova@yandex.ru*

*Stepovaya E.A. – doctor of medical sciences, professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: muir@mail.ru*

*Nosareva O.L. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: olnosareva@yandex.ru*

*Rudikov E.V. – intern of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: korvin\_w@mail.ru*

*Egorova M.Yu. – student, e-mail: egorova.m.u.egorova@ya.ru*

*Egorova D.Yu. – student, e-mail: masha\_dasha@mail.ru*

*Novitskiy V.V. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, head of the chair for pathophysiology*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПЕГИЛИРОВАННОГО ИНТЕРФЕРОНА $\alpha$ -2b ДЛЯ ТЕРАПИИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Дмитрий Николаевич КИНСИТ<sup>1,2</sup>, Павел Геннадьевич МАДОНОВ<sup>1,2</sup>, Виктор Александрович СВЯТЧЕНКО<sup>3</sup>, Владимир Александрович ТЕРНОВОЙ<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

<sup>3</sup> Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» 630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

Цель работы – изучение противовирусной активности и некоторых параметров фармакокинетики пероральной формы пегилированного интерферона  $\alpha$ -2b (ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b), полученного с помощью технологии электронно-лучевого синтеза. **Материал и методы.** Противовирусная активность ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b изучалась в отношении вируса Коксаки на культуре клеток RD. Для исследования фармакокинетики использован ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b, меченый ФИТЦ. **Результаты и обсуждение.** ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b обладает сравнимой специфической активностью с исходным интерфероном. Биодоступность ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b при внутривенном введении 29,68 %. Препарат обнаруживается в ткани тонкого кишечника в достаточно высокой концентрации.

**Ключевые слова:** интерферон  $\alpha$ -2b, энтеровирусная инфекция, пегилирование, нанотехнологии, иммобилизация, иммобилизованный интерферон  $\alpha$ -2b.

Одним из глобальных вызовов в современной медицине является отсутствие достаточно арсенала высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) для лечения инфекционных заболеваний энтеровирусной этиологии. Между тем энтеровирусная инфекция распространена повсеместно, а источником инфекции является только человек. Для ее успешного лечения потенциальный лекарственный препарат помимо специфичности действия должен иметь особые фармакокинетические свойства, позволяющие ему представлять на протяжении желудочно-кишечного тракта в достаточной терапевтической концентрации. Помимо этого, он должен создавать терапевтически значимые концентрации и в кровеносном русле. Многолетний клинический опыт лечения инфекционных вирусных заболеваний свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале лекарственных

препаратов на основе рекомбинантных интерферонов. Однако у таких ЛС, как и других белков, малая устойчивость в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта, низкая энтеральная биодоступность.

В то же время решение задачи, связанной с биодоступностью белковых препаратов при пероральном применении, с успехом осуществлено с помощью использования технологии радиационного синтеза. Радиационный синтез позволяет создавать конъюгаты интерферона и полимера, которые, с одной стороны, существенно не нарушают фармакодинамических свойств интерферона, а с другой – выгодно улучшают его фармакокинетические свойства. Такой синтез осуществляется с помощью применения направленного потока ускоренных электронов с использованием широкого диапазона энергии электронов (1–5 МэВ) и доз от 0,5 до 6 Мрад [3].

*Кинсит Д.Н.* – к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: kinsht@scpb.ru

*Мадонов П.Г.* – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

*Святченко В.А.* – к.б.н., зав. лабораторией вирусологии флавивирусов

*Терновой В.А.* – к.б.н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии особо опасных инфекций

Целью данной работы явилось изучение противовирусной активности и некоторых параметров фармакокинетики пероральной формы ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b, полученного с помощью технологии электронно-лучевого синтеза.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пероральную форму ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b получали с помощью облучения пучком электронов в дозе 1,5 Мрад предварительно замороженной при  $-70$  °С смеси рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с 5%-м раствором полиэтиленгликоля-1500.

Исследование противовирусной активности ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b проводилось в отношении вируса Коксаки А7 (штамм ЖЭВ-8) и В6 (штамм ЖЭВ-15) на культуре клеток RD с использованием схемы с предынкубацией клеток с различными концентрациями исследуемого ЛС. Для этого разведения ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b на культуральной среде DMEM добавляли к клеткам, культивируемым в стандартных 96-луночных культуральных микропланшетах за 6 ч до инфицирования согласно [7].

Эффективность подавления репликации вируса исследована посредством количественного ОТ-ПЦР анализа в режиме реального времени. Монослой клеток RD с указанными концентрациями ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b инкубировали в течение 6 ч, после чего клетки инфицировали дозой 100 ТЦД<sub>50</sub> вируса Коксаки А7 и через 30 ч в клеточных лизатах определяли количество вирусной РНК. Количественный ОТ-ПЦР анализ выполняли согласно [7]. Количество вирусной РНК в клетках, предынкубированных с ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b, нормализовали относительно контроля вируса (инфицированные вирусом клетки RD без предынкубации с интерфероном).

Для определения концентрации ИФН в крови животных обычно применяются иммуноферментные методы, однако существующие наборы могут давать недостоверные результаты при попытке определения концентрации ИФН, иммобилизованных на инертных носителях. Поэтому для определения фармакокинетических параметров была использована методика определения ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b, меченного ФИТЦ [1]. В процессе получения ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b, меченного ФИТЦ, раствор может содержать как несвязанный ФИТЦ, так и молекулы избыточно меченого белка. Для удаления примесей непрореагировавшего ФИТЦ использовалась ультрафильтрация на центрифужных концентраторах (тип Vivaspin, GE, США), для удаления избыточно меченого белка – ионообменная хроматография.

Исследование фармакокинетики проводилось на половозрелых конвенциональных аутбредных крысах-самцах стока CD разводки отдела экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Животные, участвующие в экспериментах, содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, Правилами лабораторной практики в Российской Федерации.

Активность ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b составляла  $10^7$  МЕ/мл. ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b вводился крысам однократно внутривенно в дозе 100 000 МЕ/кг (10 мкг/кг), внутривенно однократно в дозе 100 000 МЕ/кг и курсом в течение 5 суток в дозе 100 000 МЕ/кг. Изучение фармакокинетики ЛС проводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [6].

Количество меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в биологических пробах определяли по интенсивности флуоресценции ФИТЦ, используя спектрофлуориметр «Hitachi-HP-4» (Hitachi Ltd., Япония). ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b, меченный ФИТЦ, был изучен на предмет флуоресцентных свойств. Раствор, содержащий изучаемый препарат, обладал специфическими флуоресцентными свойствами. Установлено, что оптимальная длина волны возбуждения флуоресценции соответствует 493,5 нм, а оптимальная длина волны для регистрации флуоресценции – 523,9 нм. Методика валидирована, построена калибровочная зависимость между концентрацией и откликом детектора, которая описывалась уравнением  $y = -0,5638x^2 + 29,628x - 17,394$ , но в диапазоне концентраций 2–300 нг/мл была близка к линейной с коэффициентом корреляции 0,9998.

Пробы крови и ткани тонкого кишечника у крыс после однократного и многократного внутривенного введения в различных дозах отбирали до и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 и 24 ч после последнего введения ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b. Кровь и органы у крыс забирали после эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере. Сыворотку крови получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10–15 мин. Отобранные образцы сыворотки хранили при температуре  $-20$  °С до выполнения анализа. Полученные образцы тканей и органов промывали в физиологическом растворе и замораживали в индивидуальных контейнерах при температуре  $-20$  °С до выполнения анализа.

Для определения концентрации лекарственного вещества в биологических объектах проводили предварительную пробоподготовку.



**Сыворотка крови.** Для определения меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b образцы сыворотки объемом 500 мкл помещали в чистые круглодонные пробирки и добавляли 500 мкл воды, перемешивали, центрифугировали при 3000 g 10 мин и оценивали интенсивность флуоресценции при установленной длине волны возбуждения 493,6 нм и длине волны испускания 523,9 нм. Для оценки исходного уровня автофлуоресценции у 6 интактных животных пробы сыворотки крови получали аналогичным способом.

**Ткань тонкого кишечника.** Для определения меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в тканях навеску ткани (около 1 г) тщательно растирали в ступке при добавлении 2 мл воды. После гомогенизации добавляли еще 2 мл воды, тщательно перемешивали содержимое и переносили суспензию в чистые пробирки. Полученную суспензию встряхивали на шейкере в течение 10 мин. После этого пробирки центрифугировали при 3000 g 10 мин. Супернатант переносили в чистые пробирки и использовали для анализа. Для оценки исходного уровня автофлуоресценции у 6 интактных животных пробы ткани получали аналогичным способом.

После определения концентраций меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b во всех образцах сыворотки крови и ткани кишечника определяли усредненный фармакокинетический профиль исследуемого препарата.

Для расчета фармакокинетических параметров использовали внемодельный метод статистических моментов [4]. Площади  $AUC$  и  $AUMC$  рассчитывали методом трапеций [2]. Результаты экспериментов обрабатывались методами вариационной статистики: вычисляли среднее значение выборки и стандартную ошибку среднего. В ходе исследований рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: суммарную площадь под экспериментальной кривой «концентрация – время»  $AUC$ , суммарную площадь

под кривой момента  $AUMC$ , общий клиренс  $Cl$ , константу элиминации  $k_{el}$ , время полувыведения  $T_{1/2}$ , среднее время удержания лекарственного вещества  $MRT$ , максимальную концентрацию  $C_{max}$  и время достижения максимальной концентрации  $T_{max}$ .

Абсолютную биодоступность  $F$  меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b рассчитывали по формуле

$$F = \frac{AUC_{в/с} \times D_{в/в}}{AUC_{в/в} \times D_{в/с}},$$

где  $AUC_{в/с}$  – площадь под фармакокинетической кривой после внесосудистого введения;  $AUC_{в/в}$  – площадь под фармакокинетической кривой после внутривенного введения;  $D_{в/в}$  – величина дозы для внутривенного введения;  $D_{в/с}$  – величина дозы для внесосудистого введения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Исследование противовирусной активности пегилированного интерферона  $\alpha$ -2b.** В предварительном эксперименте выявлено, что исследуемый препарат не оказывал токсического воздействия на культуру клеток RD во всем диапазоне используемых концентраций (разведения 1:30 – 1:93750).

Инфицирование осуществляли дозой 100 ТЦД<sub>50</sub> вируса Коксаки А7. В контролях вируса (к клеткам вместо исследуемого ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b добавляли равные объемы культуральной среды) к этому сроку наблюдалась 100%-я вирусиндуцированная гибель клеточного монослоя. Параллельно проведено аналогичное исследование в отношении вируса Коксаки В6 (штамм ЖЭВ-15). Как видно из данных, представленных в табл. 1, достоверных различий противовирусной активности ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в отношении двух используемых энтеровирусных штаммов не отмечено. Результаты исследования эффек-

Таблица 1

Противовирусная активность ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в отношении вируса Коксаки А7 (штамм ЖЭВ-8), Коксаки В6 (штамм ЖЭВ-15)

Препарат	Количество жизнеспособных клеток в монослое, %					Контроль вируса
	Концентрация ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2b, МЕ/мл					
	80	400	2000	10 000	50 000	
Коксаки А7 (штамм ЖЭВ-8)						
рЧИФН $\alpha$ -2b	50	100	100	100	100	0
ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2b	0	50	100	100	100	0
Коксаки В6 (штамм ЖЭВ-15)						
рЧИФН $\alpha$ -2b	50	100	100	100	100	0
ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2b	5	47	100	100	100	0

Таблица 2

Количественный анализ уровней вирусной РНК в клетках RD, инфицированных вирусом Коксаки А7 (штамм ЖЭВ-8) и предынкубированных с различными концентрациями ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b

Препарат	Количество вирусной РНК относительно контроля вируса, %					Контроль вируса
	Концентрация ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2b, МЕ/мл					
	80	400	2000	10 000	50 000	
рЧИФН $\alpha$ -2b	50	33	20	10	3	–/–
ПЭГ-ИФН $\alpha$ -2b	100	42	28	15	5	–/–

Таблица 3

Фармакокинетические параметры меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в сыворотке крови крыс после внутривенного и внутрижелудочного введения в дозе 100 000 МЕ/кг (10 мкг/кг), полученные на основании усредненных значений концентраций

Показатель	Значение параметра	
	Внутривенно	Внутрижелудочно
$AUC$ , (нг $\times$ ч)/мл	564,11	167,44
$AUMC$ , (нг $\times$ ч <sup>2</sup> )/мл	3610,34	1671,21
$C_{max}$ , нг/мл		15,61
$Cl$ , мл/час	1,8	23,9
$k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,15	0,11
$T_{1/2}$ , ч	4,53	6,28
$MRT$ , ч	6,4	9,98
$T_{max}$ , ч		4,0

Таблица 4

Фармакокинетические параметры меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в сыворотке крови и тонком кишечнике крыс при пятикратном внутрижелудочном введении препарата в дозе 100 000 МЕ/кг (10 мкг/кг), полученные на основании усредненных значений концентраций

Показатель	Сыворотка крови	Тонкий кишечник
$AUC$ , (нг $\times$ ч)/мл	250,89	71,02
$AUMC$ , (нг $\times$ ч <sup>2</sup> )/мл	2483,67	537,94
$Cl$ , мл/ч	15,90	
$C_{max}$ , нг/мл	18,83 (нг/мл)	27,96
$T_{max}$ , ч	4,0	0,5

тивности подавления репликации вируса Коксаки А7 (штамм ЖЭВ-8) исследуемым ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в инфицированных клетках RD посредством количественного ОТ-ПЦР анализа в режиме реального времени представлены в табл. 2. Таким образом, исследование противовирусной активности ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b показало, что ЛС на основе ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b менее активен в сравнении с не иммобилизованным интерфероном  $\alpha$ -2b (рЧИФН  $\alpha$ -2b). Эти данные хорошо согласуются с данными для пегилированных белков (цитоклинов) на *in vitro* моделях [8].

**Некоторые параметры фармакокинетики лекарственного препарата на основе иммобилизованного на полиэтиленгликоле интер-**

**фероне  $\alpha$ -2b.** Результаты расчета некоторых фармакокинетических параметров меченого ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в сыворотке крови крыс, полученные на основании усредненных значений концентраций, после однократного внутривенного и внутрижелудочного введения препарата в дозе 100 000 МЕ/кг (10 мкг/кг), приведены в табл. 3.

Поскольку доза, вводимая крысам внутривенно и внутрижелудочно, была одинаковой, биодоступность рассчитывали как отношение искомых площадей под фармакокинетической кривой. Величина  $AUC_{в/в}$  равнялась 564,11 (нг $\times$ ч)/мл,  $AUC_{в/с}$  – 167,44 (нг $\times$ ч)/мл, таким образом, абсолютная биодоступность для меченого ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b составила 29,68 %.

Меченный ФИТЦ ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b вводили один раз в сутки в течение 5 дней в дозе 100 000 МЕ/кг (10 мкг/кг), результаты расчета фармакокинетических параметров препарата в сыворотке крови и тонком кишечнике крыс приведены в табл. 4.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение противовирусной активности и некоторых параметров фармакокинетики пероральной формы ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b, полученного с помощью технологии электронно-лучевого синтеза.

При исследовании противовирусной активности ЛС на основе иммобилизованного на полиэтиленгликоле с помощью электронно-лучевой технологии интерферона  $\alpha$ -2b показано, что оно обладает специфической активностью, сравнимой с исходным не иммобилизованным ИФН  $\alpha$ -2b (производство ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии», Новосибирск).

Абсолютная биодоступность ЛС ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b при однократном внутривенном введении в дозе 100 000 МЕ/кг составила 29,68 %. После пятикратного применения исследуемого препарата в суточной дозе 100 000 МЕ/кг площадь под кривой была увеличена на 49,8 % по сравнению с однократным введением ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b в аналогичной дозе. При пятикратном внутривенном введении ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2b препарат обнаруживается в ткани тонкого кишечника в достаточно высокой концентрации ( $C_{\max}$  27,96 нг/г).

Высокая биодоступность при пероральном приеме и транспорт пегилированного с помощью электронно-лучевой технологии интерферона  $\alpha$ -2b в кровоток позволяет рассчитывать на его клиническую эффективность в отношении энтеровирусной инфекции. Также следует отметить, что создание пероральных лекарственных препаратов на основе пегилированных интерферонов выглядит перспективно не только для лечения энтеровирусной инфекции, а также с позиции создания новой фармакологической технологии лечения вирусных заболеваний пищеварительной системы. Ожидаемая медико-социальная и экономическая эффективность от внедрения модификации интерферонов с помощью технологии

электронно-лучевого синтеза изменяет парадигму лечения вирусных инфекций с точки зрения сочетания эффективности и безопасности по сравнению с представленными на современном фармацевтическом рынке препаратами.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Данная работа проведена в рамках исполнения Государственного контракта от 14 мая 2012 г. № 16.N08.12.1017, ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (шифр темы проекта «2012-2.5-16-N08-0001-001»).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дингл Дж. Лизосомы. Методы исследования. М.: Мир, 1980. 342 с.
2. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. 383 с.
3. Мадонов П.Г., Ершов К.И., Дубровин А.В. и др. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств // Мед. и образ. в Сибири. 2013. (4). Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1115](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1115) (дата обращения: 13.02.2017).
4. Пат. 2554761 РФ. Противоэнтеровирусное и иммуностимулирующее средство / А.В. Артамонов, А.А. Бекарев, Н.В. Балданов и др. Опубл. 13.05.2014.
5. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // Фармакология и токсикология. 1986. (5). 118–125.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Общ. ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
7. Lu J., Yi L., Zhao J., Yu J. et al. Enterovirus 71 disrupts interferon signaling by reducing the level of interferon receptor 1 // J. Virol. 2012. 86. (7). 3767–3776.
8. Veronese F.M., Pasut G. Protein PEGylation // Long Acting Injections and Implants / Eds. J.C. Wright, D.J. Burgess. N.Y.; Dordrecht; Heidelberg; L.: Springer, 2012. 295–314.

## **EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF PEGYLATED INTERFERON $\alpha$ -2b ORAL FORMULATION FOR THERAPY OF ENTEROVIRAL INFECTION**

**Dmitriy Nikolaevich KINSHT<sup>1,2</sup>, Pavel Gennad'evich MADONOV<sup>1,2</sup>, Victor Alexandrovich SVYATCHENKO<sup>3</sup>, Vladimir Alexadrovich TERNOVOY<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> *Siberian Center of Pharmacology and Biotechnology  
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 10*

<sup>3</sup> *State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»  
630559, Novosibirsk region, settlement Koltsovo*

---

The purpose of the work is the study of the antiviral activity and some pharmacokinetic parameters of oral formulation of pegylated interferon  $\alpha$ -2b (PEG-IFN  $\alpha$ -2b) obtained by technology of electron-beam synthesis. **Material and Methods.** The antiviral activity of PEG-IFN  $\alpha$ -2b against Coxsackie virus was studied in RD cells culture. To study the pharmacokinetics we used FITC-labeled PEG-IFN  $\alpha$ -2b. **Results and Discussion.** PEG-IFN  $\alpha$ -2b has a specific activity comparable to the original interferon. Bioavailability of PEG-IFN  $\alpha$ -2b is 29.68% in intragastric administration. The drug is detected in the intestinal tissue in a sufficiently high concentration.

---

**Key words:** interferon  $\alpha$ -2b, enteroviral infection, pegylation, nanotechnology, immobilization, immobilized interferon  $\alpha$ -2b.

*Kinsht D.N. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine, e-mail: kinsht@scpb.ru*

*Madonov P.G. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine*

*Svyatchenko V.A. – candidate of biological sciences, head of the laboratory of flaviviruses virology*

*Ternovoy V.A. – candidate of biological sciences, head of laboratory of molecular epidemiology especially dangerous infections*



## **ВЛИЯНИЕ N-(4-МЕТИЛ-3-ХЛОРФЕНИЛ)-2-АЦЕТОКСИ-3,5-ДИХЛОРБЕНЗАМИДА НА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ И ЮВЕНИЛЬНЫХ ОСОБЕЙ *O. FELINEUS* В УСЛОВИЯХ *IN VITRO* И *IN VIVO***

**Дамира Фуатовна АВГУСТИНОВИЧ<sup>1</sup>, Галина Борисовна ВИШНИВЕЦКАЯ<sup>1</sup>,  
Дарья Сергеевна ПИРОЖКОВА<sup>1</sup>, Михаил Александрович ЦЫГАНОВ<sup>1,2</sup>,  
Валентин Андреевич ВАВИЛИН<sup>3</sup>, Мария Юрьевна ПАХАРУКОВА<sup>1</sup>,  
Александр Геннадьевич ШИЛОВ<sup>1</sup>, Владимир Геннадьевич ДУДАРЕВ<sup>4</sup>,  
Вячеслав Алексеевич МОРДВИНОВ<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> *Институт цитологии и генетики СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2*

<sup>3</sup> *НИИ молекулярной биологии и биофизики  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12*

<sup>4</sup> *Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14*

Цель работы – определить антигельминтные свойства нового вещества из класса салициланилидов, N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензамида (надината), при воздействии на трематоду *O. felineus* в условиях *in vitro* и *in vivo*. **Материал и методы.** В условиях *in vivo* оценивали действие вещества на ювенильные формы паразита у мышей инбредной линии C57BL/6, на взрослых описторхов у сирийских хомячков (*Mesocricetus auratus*). В экспериментах *in vitro* чувствительность взрослых и ювенильных гельминтов оценивали по значениям полуэффективной (IC<sub>50</sub>) и эффективной (IC<sub>95</sub>) концентрации надината, обуславливающего их обездвиженность. **Результаты и их обсуждение.** В экспериментах *in vitro* установлена высокая чувствительность взрослых гельминтов к данному веществу, но еще более выраженный обездвиживающий эффект надинат оказывал на ювенильных описторхов. В исследованиях *in vivo* антигельминтного действия надината на взрослых червей *O. felineus* не установлено. Однако ювенильные особи паразита, как и в условиях *in vitro*, оказались чувствительными к введению этого вещества. Высказано предположение о возможных протекторных антигельминтных свойствах исследуемого соединения.

**Ключевые слова:** *O. felineus*, антигельминтик, хомячки, мыши, эффекты *in vitro* и *in vivo*.

*Августинович Д.Ф.* – д.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, e-mail: avgust@bionet.nsc.ru

*Вишневская Г.Б.* – научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, e-mail: wishn@bionet.nsc.ru

*Пирожкова Д.С.* – инженер лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, e-mail: pirozhkova@bionet.nsc.ru

*Цыганов М.А.* – инженер научно-образовательного отдела ИЦиГ СО РАН, аспирант НГУ, e-mail: tsyganov@bionet.nsc.ru

*Вавилин В.А.* – д.м.н., проф., зав. лабораторией метаболизма лекарств и фармакокинетики, e-mail: drugsmet@niimbb.ru

*Пахарукова М.Ю.* – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, e-mail: pakharukova@bionet.nsc.ru

*Шилов А.Г.* – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, e-mail: shilov@bionet.nsc.ru

*Дударев В.Г.* – к.х.н., старший преподаватель кафедры химической технологии лекарственных веществ, e-mail: vladimir.dudarev@pharmintotech.com

*Мордвинов В.А.* – д.б.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов патологических процессов ИЦиГ СО РАН, врио директора НИИМББ СО РАМН, e-mail: mordvin@bionet.nsc.ru

Описторхоз – серьезное заболевание млекопитающих животных и человека, вызываемое представителями семейства Opisthorchiidae – *Opisthorchis viverrini* и *O. felineus*. На всей территории Российской Федерации и в странах Западной Европы распространен вид *O. felineus*, с максимальной выраженностью в Обь-Иртышском регионе [24]. Различают острую и хроническую стадию заболевания в соответствии с наличием в гепатобилиарной системе и поджелудочной железе ювенильных (незрелых) мариит паразита или взрослых особей, продуцирующих яйца, соответственно. Острая стадия описторхоза начинается сразу после внедрения метацеркарий *O. felineus* в организм млекопитающих в результате употребления в пищу сырой или недостаточно обработанной термически рыбы семейства карповых. Выявить эту стадию сложно, поскольку ее симптоматические проявления маскируются под признаки других заболеваний, прежде всего, острых респираторных (повышение температуры тела, озноб, лихорадка и боли в правом подреберье). Иногда острая стадия протекает бессимптомно, и диагностировать ее можно только при наличии эозинофилии. Коварство хронической стадии описторхоза связано не только с тем, что страдает гепатобилиарная система и поджелудочная железа, но и с тем, что в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы хозяина, которые не имеют непосредственного контакта с паразитами [2, 4, 16]. При этом есть и другие исследования, в которых находят положительное влияние инфицирования *O. felineus* на организм хозяина [22]. Авторы обнаружили, что у людей в возрасте от 20 до 60 лет и более присутствие в организме паразитов снижает содержание холестерина в крови и тем самым оказывает антиатеросклеротический эффект. Однако полагаем, что высокий патогенный потенциал паразитов *O. felineus*, в том числе канцерогенный [23], обуславливает необходимость поиска эффективных средств для лечения этого заболевания.

Описторхоз успешно моделируют на золотистых хомячках (*Mesocricetus auratus*). Однако в организме хомячков созревание описторхов до зрелых форм происходит очень быстро, и уже через 2 недели в гепатобилиарной системе обнаруживаются взрослые формы мариит *O. felineus* [1]. Ювенильные особи паразита длительно сохраняются при моделировании описторхоза на мышцах инбредной линии C57BL/6 [1, 16] Через две [1] и четыре–шесть недель после инфицирования мышцей в желчных протоках печени и желчном пузыре обнаруживаются особи с хорошо развитыми ветвями кишечника, но при отсутствии половых органов и, следовательно, яйцепродукции.

Поэтому мыши являются удобными животными для исследования процессов, связанных с острой стадией описторхоза.

До настоящего времени основным терапевтическим средством против описторхоза является антигельминтный препарат широкого спектра действия – празиквантел. Механизм его действия связан с повышением проницаемости клеточных мембран для ионов кальция, что вызывает сокращение мускулатуры паразитов, переходящее в спастический паралич. Однако ведется постоянный поиск новых лекарственных средств, более совершенных и эффективных антигельминтиков, поскольку празиквантел обладает множеством побочных эффектов, обусловленных, прежде всего, индуцированием воспалительных реакций в организме в ответ на мертвых червей, приводящим к развитию окислительного и нитрозирующего стресса [26]. Кроме того, празиквантел может оказывать негативное влияние на кишечник и нервную систему (дезориентации, галлюцинации). Помимо празиквантела в качестве антигельминтных препаратов применяют вещества из химической группы «салициланилиды», например, клозантел, никлозамид, оксиклозанид, рафоксанид [6]. Этот класс антигельминтиков был открыт в 60-х годах. XX века при поиске биоцидных свойств у фенольных соединений (фенолы, бифенолы, тиофенолы и др.), применявшихся в качестве антимикробных и фунгицидных средств [6]. В настоящее время галогенированные салициланилиды рассматриваются как перспективные субстанции для лечения трематодозов различной локализации [3, 6].

В 2010 г. в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии синтезировано новое химическое соединение из класса салициланилидов – N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензамид (шифр – МСТ-02), получившее название «надинат» [12], которое в дальнейшем прошло новую разработку [7] (рис. 1). Считается, что введение атомов галогенов повышает липофильность салициланилидов, в результате чего достигается высокая эффективность агента в отношении как поло-

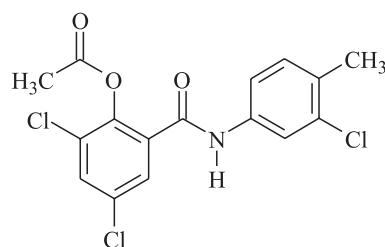


Рис. 1. Структурная формула N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензамида (надината)

возрелых, так и ювенильных гельминтов [3]. Показано, что надинат обладает широким спектром активности не только в отношении цестод, но и нематод пищеварительного тракта. Основные исследования этого вещества выполнены на крысах и мышах, и в меньшей степени – на других млекопитающих [8]. Продемонстрированы антигельминтные свойства надината на модели гименолепидоза и показана его 100%-я эффективность у мышей в дозе 500 мг/кг [5, 12, 14]. Исследование действия надината в отношении печеночного паразита *O. felineus* до настоящего времени не проводилось.

Поскольку известно, что эффективность химиотерапии во многом определяется не только особенностями хозяина паразита и влиянием внешней среды, но также циклом развития гельминта [6, 15, 25, 28], была поставлена задача определить эффективность действия МСТ-02 у двух представителей хозяина трематоды *O. felineus* – у сирийских хомячков, у которых происходит ускоренное созревание мариты паразита [1], а также у мышей инбредной линии C57BL/6, у которых ювенильная форма *O. felineus* сохраняется длительное время. Кроме того, предполагалось исследовать зависимость действия МСТ-02 от жизненного цикла гельминта *O. felineus* в экспериментах *in vitro*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы половозрелые самцы сирийских хомячков (*Mesocricetus auratus*) и мыши инбредной линии C57BL/6, полученные в ЦКП «SPF-виварий» Института цитологии и генетики СО РАН (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI61914X0010). Во время проведения экспериментов животных содержали в стандартных конвенциональных условиях: при световом режиме 12 : 12 ч (свет : темнота), температуре воздуха 23–24 °С, наличии гранулированного корма и воды *ad libitum*. Хомячки были помещены индивидуально в клетки размером 36 × 23 × 12 см, в эти же клетки клали брусочки листовых пород дерева размером 2 × 4 см, необходимые для стачивания зубов у животных. Мышей содержали группами по 3–6 животных в аналогичных клетках, в комнатах, отдаленных от комнат с хомячками. Длительность инфицирования хомячков была 6 мес. Мышей использовали в работах *in vivo*, длительность инфицирования составляла не более 1 мес.

Метацеркарий *O. felineus* получали из инфицированных язей, выловленных из реки Обь Новосибирской области, методом, описанным ранее [10]. После определения жизнеспособности ме-

тацеркарий под световым микроскопом каждому хомячку или мышке вводили по 100 особей внутривентрикулярно с помощью специализированных зондов (Braintree Scientific, Inc., США).

Все эксперименты выполняли согласно директивам Совета Европейского союза от 24 ноября 1986 г. (86/609/ЕЕС), а также согласно заключению Комиссии по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН (№ 25 от 12 декабря 2014 г.).

N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензамид (надинат) синтезирован в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии (шифр – МСТ-02) [12]. В исследованиях *in vitro* препарат растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) (Sigma-Aldrich, США). В работах *in vivo* все концентрации препарата готовили на 2%-м водном растворе кукурузного крахмала (далее по тексту – «растворитель»). Сухой препарат тщательно гомогенизировали в растворителе до получения однородной суспензии непосредственно перед введением животным.

Для изучения эффектов надината *in vitro* половозрелых особей *O. felineus* выделяли из желчных протоков печени и желчного пузыря хомячков через 3 мес. после инфицирования метацеркариями. Червей тщательно промывали в стерильном физиологическом растворе, визуальную оценивали их состояние и подвижность и распределяли по 5–7 подвижных неповрежденных особей в лунку 12-луночного стерильного культурального планшета (Corning®Costar®, Sigma-Aldrich), содержащую 1 мл среды RPMI 1640 с L-глутамином (LifeTechnologies, США) при добавлении 100 мкг/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 25 мкг/мл амфотерицина В и 1 % глюкозы. Планшет с червями помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор (37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>). Через сутки, после 5-кратного промывания червей инкубационной средой, в контрольные лунки добавляли 990 мкл среды и 10 мкл ДМСО. В опытные лунки с червями добавляли 10 мкл раствора МСТ-02 в ДМСО, так, чтобы конечная концентрация ДМСО в лунке была 1 %, а МСТ-02 – в диапазоне концентраций от 0,005 до 10 мкМ. На каждую концентрацию использовали 5–7 гельминтов в двух повторах (2 лунки). После добавления препаратов планшет с гельминтами вновь помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор. На следующие сутки под микроскопом (Axiovert 40CFL, Carl Zeiss, Германия) при 10–50-кратном увеличении оценивали подвижность особей в каждой лунке по общепринятому методу [20] с использованием 4-балльной шкалы: 1 – неподвижные, 2 – слабые движения ротовой присоски, 3 – слабо выраженные волнообразные движения всего тела червя,



4 – активные движения червя. Полученные значения степени подавления веществом МСТ-02 подвижности червей использовали для вычисления полуэффективной ( $IC_{50}$ ) и эффективной ( $IC_{95}$ ) концентраций.

Для оценки подвижности ювенильных особей *O. felineus* на фоне введения препарата МСТ-02 использовали метацеркарии, тщательно отмытые стерильным фосфатно-солевым буфером (PBS), содержащим антибиотики (100 мкг/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина). Метацеркарии переносили в культуральный планшет по 30–60 на лунку, добавляли 0,25%-й раствор трипсина с 0,03 % ЭДТА в буфере Дульбекко (DPBS). Планшет помещали в  $CO_2$ -инкубатор на 15–30 мин для стимуляции выхода личинок из цист. Затем, после 5-кратного промывания ювенильных червей инкубационной средой, в лунки добавляли ДМСО (конечная концентрация 1 %) (контроль) или раствор МСТ-02 в нужной концентрации (опыт). Для вычисления  $IC_{50}$  и  $IC_{95}$  использовали диапазон концентраций от 0,01 до 0,1 мкМ. Планшет помещали в  $CO_2$ -инкубатор, через 24 ч оценивали степень подвижности личинок, используя 4-балльную шкалу, и рассчитывали эффективные дозы препарата так, как описано выше для половозрелых особей.

В исследованиях *in vivo* через 5 мес. после инфицирования хомячков метацеркариями *O. felineus* всех животных разделили на 3 группы (по 8 животных в каждой). Животным первой группы (контроль) однократно вводили растворитель, второй – малую дозу (125 мг/кг), третьей – большую дозу (500 мг/кг) препарата МСТ-02. В первую неделю после введения препарата ежедневно измеряли суточное потребление пищи, а также определяли прирост массы тела за неделю и рассчитывали метаболический параметр как отношение прироста массы тела за неделю (г) к общему потреблению пищи (г) за неделю согласно M. Razzoli et al. [27]. Через 21 день после введения препарата оценивали количество взрослых особей *O. felineus* в желчных протоках печени, желчном пузыре и поджелудочной железе хомячков. Червей извлекали после эвтаназии хомячков с помощью  $CO_2$ . Описаторхов тщательно промывали в физиологическом растворе для дальнейшей оценки их подвижности через 2 ч после содержания в  $CO_2$ -инкубаторе. Кроме того, у каждого хомячка определяли массу печени в пересчете на 1 г массы тела животного.

Состояние хомячков оценивали не только по потреблению пищи, но и по поведению в тесте «открытое поле», используемом для оценки эффектов вводимых препаратов на двигательную, исследовательскую активности грызунов,

а также на состояние тревожности [17]. Существуют различные модификации поля [19]. В своих экспериментах мы использовали поле размером 80 × 80 см, расчерченное на 25 квадратов (16 × 16 см). Поведение животных оценивали через 2 ч после введения МСТ-02. За 5 мин до тестирования каждого хомячка приносили в тестовую комнату для активации и адаптации к новым условиям, затем помещали в центр поля и регистрировали поведение в течение 5 мин с помощью специальной видеокамеры (стандарт GigE Vision). После видеозаписи поведения каждого животного поле тщательно промывали и высушивали салфетками. Дальнейший анализ поведения проводили с помощью программы «Observer 7.1» (Noldus Information Technology, Голландия). У животных фиксировали число пересеченных квадратов, время и число вставаний на задние лапы (стойки), число и время грумингов.

Для исследования влияния МСТ-02 на ювенильных особей *O. felineus* выбрана доза 500 мг/кг, которая, согласно литературным данным, была ниже полуэффективной острой токсической дозы при пероральном введении мышам [8, 9]. Интактных мышей делили на 2 группы, животным одной группы вводили растворитель (контроль, 8 мышей), животным второй группы – МСТ-02 (10 мышей). Инъекцию МСТ-02 осуществляли через 14–15 ч после инфицирования мышей обеих групп личинками *O. felineus*. Через 1 мес. после этого оценивали прирост массы тела у мышей обеих групп, животных декапитировали и выделяли печень с желчным пузырем, в которых определяли количество ювенильных особей паразита.

Все полученные данные представлены как  $M \pm SEM$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $SEM$  – ошибка среднего. В зависимости от нормальности распределения признаков был использован либо параметрический (ANOVA), либо непараметрический (Kruskal-Wallis ANOVA) однофакторный дисперсионный анализ. При параметрическом дисперсионном анализе последующее сравнение групп проводили с помощью метода группирования выборок с наименее значимой разницей (LSD-критерий). Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  и на уровне тенденции при  $0,05 < p < 0,1$ . Для вычисления  $IC_{50}$  и  $IC_{95}$  исследуемого препарата МСТ-02 в работах *in vitro* использовали программу CompuSyn v.1.0 (ComboSyn, Inc, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование влияния МСТ-02 на половозрелых червей *in vitro* показало заметный обездвиживающий эффект. Полуэффективная кон-



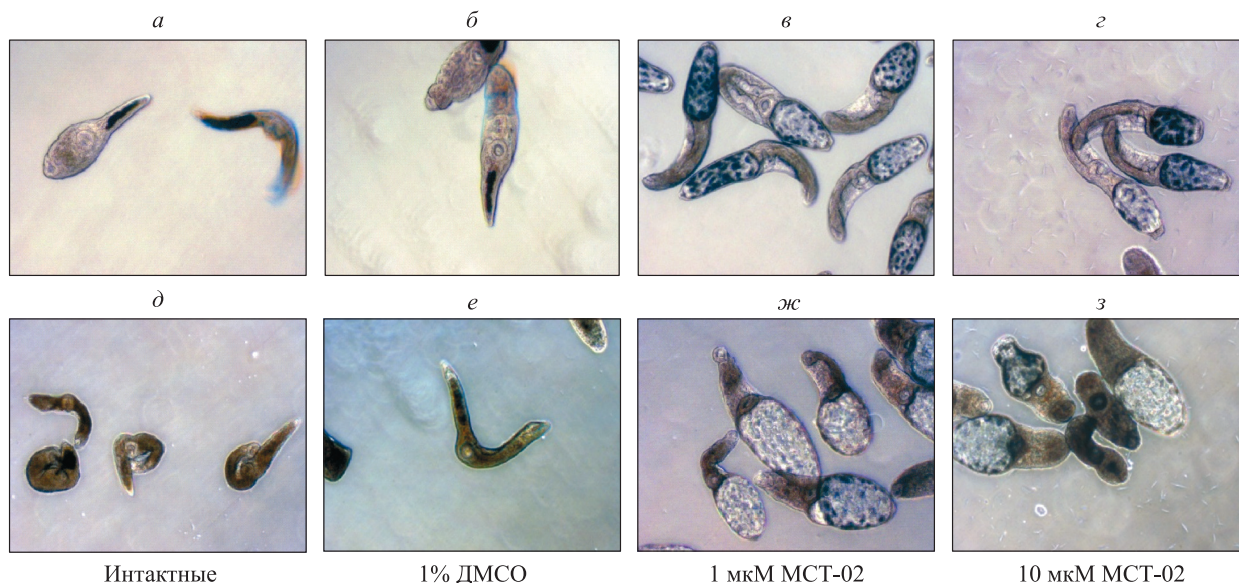


Рис. 2. Морфологические изменения у ювенильных особей *Opisthorchis felineus* через 2 (а–г) и 24 ч (д–з) после воздействия МСТ-02

центрации вещества ( $IC_{50}$ ) составила 0,21 мкМ (77,7 нг/мл), эффективная ( $IC_{95}$ ) – 0,377 мкМ (140 нг/мл). Еще более значительный эффект препарат оказывал на ювенильных червей:  $IC_{50}$  – 12,3 нМ (4,58 нг/мл), а  $IC_{95}$  – 60 нМ (22,2 нг/мл). Ювенильные особи *O. felineus*, находившиеся в течение 2 ч в среде, содержащей ДМСО, не отличались от интактных по внешнему виду (рис. 2, а, б) и степени подвижности (интактные – 3,2 балла, ДМСО – 3,4 по 4-балльной шкале). Под влиянием МСТ-02 в концентрациях 1 и 10 мкМ у ювенильных описторхов практически полностью исчезала способность двигаться (соответственно 1,9 и 1,0 балла). Кроме того, под действием препарата у ювенильных особей были увеличены размеры экскреторного пузыря (рис. 2, в, г). Спустя 24 ч подвижность интактных и подверженных действию ДМСО описторхов снизилась незначительно (2,8 и 2,6 балла соответственно), выраженных морфологических изменений также не обнаружено (рис. 3, д, е). Препарат МСТ-02 в концентрациях 1 и 10 мкМ приводил к полному обездвиживанию и гибели большей части ювенильных описторхов. Наблюдалось значительное увеличение экскреторного пузыря и появление пузырей на поверхности тегумента описторхов (рис. 2, ж, з).

Следует отметить, что празиквантел, в отличие от МСТ-2, оказывал больший повреждающий эффект на взрослых особей *O. felineus*, чем на ювенильных [25]. Для других паразитов, например для фасциолы (*Fasciola hepatica*), установлена большая чувствительность неполовозрелых особей к антигельминтику диаμφенетиду [15],

его влияние было более существенным у неполовозрелых фасциол, начиная с однодневного возраста и кончая 6-недельными, но не у 9-недельных фасциол [28]. Таким образом, у разных паразитов обнаруживается разная чувствительность к антигельминтным препаратам, обусловленная стадией развития паразита.

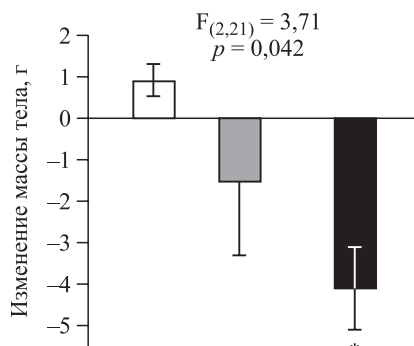
По полученным результатам *in vitro* можно сделать вывод, что МСТ-02 хорошо зарекомендовал себя в качестве потенциального антигельминтного препарата в отношении *O. felineus* как у взрослых, так и, особенно, у ювенильных особей этого паразита. Причем его антигельминтный потенциал был даже выше, чем у празиквантела – общепринятого препарата для лечения описторхоза у человека и животных. Полуэффективная концентрация празиквантела, вызывающая обездвиженность взрослых особей паразита, составляет 0,14 мкг/мл для *O. felineus* [25] и 0,16 мкг/мл для *O. viverrini* [20]. Поэтому было продолжено исследование МСТ-02 по влиянию на половозрелых и ювенильных особей *O. felineus* в условиях *in vivo*.

Известно, что при исследованиях эффектов антигельминтных препаратов важно учитывать не только их непосредственное действие на гельминта, но и влияние на организм хозяина паразита [13]. При эффективном действии веществ на паразитов окончательный вывод об их пригодности можно сделать из результатов, выявляющих устойчивость хозяина к возможному токсическому действию исследуемых агентов. Празиквантел считается основным эффективным средством в борьбе с трематодозами, однако всегда учитыва-

ют его негативный эффект на хозяина, связанный с инициацией различных патологий в печени, вплоть до холангиокарциномы [18].

Исследование эффектов МСТ-02 на ювенильных особей *O. felineus* проведено на мышях, для которых ранее установлена 100%-я противогименолепидозная активность при дозе 500 мг/кг [5], не вызывающей токсического эффекта у животных [8, 9]. В наших исследованиях установлено противоописторхозное действие МСТ-02 в этой дозе у мышей ( $H_{(1,18)} = 5,19, p = 0,023$ ). Препарат, введенный через 14–15 ч после инфицирования животных метацеркариями *O. felineus*, статистически значимо снижал количество паразитов в желчных протоках печени, оцениваемое через месяц после введения ( $33,13 \pm 2,75$  у мышей с введением растворителя и  $26,50 \pm 3,03$  у мышей с введением МСТ-02). Причем из 10 мышей, получавших препарат, лишь у одной было обнаружено 50 червей в желчных протоках печени, у остальных 9 животных это число было меньше 30 ( $23,9 \pm 1,72$ ). С учетом этого различия между экспериментальными группами представляются еще более выраженными ( $H_{(1,18)} = 8,16, p = 0,004$ ). При этом прирост массы тела за месяц был приблизительно одинаковым у мышей с введением растворителя ( $4,29 \pm 0,45$ ) и МСТ-02 ( $3,71 \pm 0,35$ ), в результате чего через месяц после введения веществ животные не различались по массе тела ( $H_{(1,18)} = 0,20, p = 0,657$ ). Следовательно, при отсутствии видимого негативного влияния МСТ-02 на состояние мышей, оцениваемое по приросту массы тела, вещество оказывало заметное антигельминтное действие на стадии неполовозрелых особей паразита. Полученный результат считаем важным, поскольку он свидетельствует о возможном превентивном антигельминтном эффекте МСТ-02. Сведения о протекторном действии антигельминтных препаратов у человека и животных в настоящее время отсутствуют.

Далее мы исследовали эффекты МСТ-02 на взрослых особей *O. felineus* в условиях *in vivo*. Для этого были выбраны хомячки, на которых успешно моделируют хронический описторхоз, а половозрелые особи паразита обнаруживаются уже через 2 недели после инфицирования животных [1]. Учитывая отсутствие предварительных данных по воздействию этого вещества на хомячков, были выбраны 2 дозы МСТ-02 – 500 и 125 мг/кг, возможные негативные эффекты которых на состояние хозяина паразита оценивали по суточному потреблению пищи в течение 7 дней, приросту массы тела животных за этот период, метаболическому параметру, поведению хомячков в тесте «открытое поле» сразу после введения вещества, относительной массе печени и ее внешнему виду при вскрытии животных.



**Рис. 3.** Изменение массы тела у хомячков через неделю после введения МСТ-02. Здесь и на рис. 4 белые столбики – животные с введением растворителя (контроль), серые столбики – животные с введением 125 мг/кг МСТ-02, черные столбики – животные с введением 500 мг/кг МСТ-02; обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от соответствующих показателей: \* – контроля, # – животных с введением 125 мг/кг МСТ-02

Установлено, что через 7 дней после введения МСТ-02 масса тела хомячков уменьшилась (рис. 3). Причем в наибольшей степени это снижение было у животных, которым вводили большую дозу МСТ-02.

Суточное измерение потребления пищи хомячками показало, что в первый день животные обеих групп с введением препарата уменьшали потребление гранул, наиболее выражено это было в группе животных с введением бóльшей дозы вещества (рис. 4). Причем животные этой группы сохраняли сниженное потребление пищи на второй и третий день эксперимента. К четвертым суткам потребление пищи хомячками с введением МСТ-02 нормализовалось и не отличалось от потребления в контрольной группе. Установлено, что у хомячков с дозой 500 мг/кг на 7 день потребление пищи повышалось как по сравнению с контрольными животными, так и по сравнению с хомячками, которым вводили меньшую дозу вещества. Это можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на нормализацию потерянной массы тела в первые дни после введения вещества МСТ-02.

Установлены существенные различия между хомячками сравниваемых групп по метаболическому параметру ( $F_{(2,21)} = 3,58, p = 0,046$ ). При этом хомячки с высокой дозой МСТ-02 статистически значимо отличались низким уровнем этого показателя от контрольных животных ( $p = 0,016$ ) и заметно сниженным уровнем ( $p = 0,096$ ) – от хомячков с меньшей дозой МСТ-02.

Относительная масса печени у хомячков всех трех групп не различалась и составляла у кон-

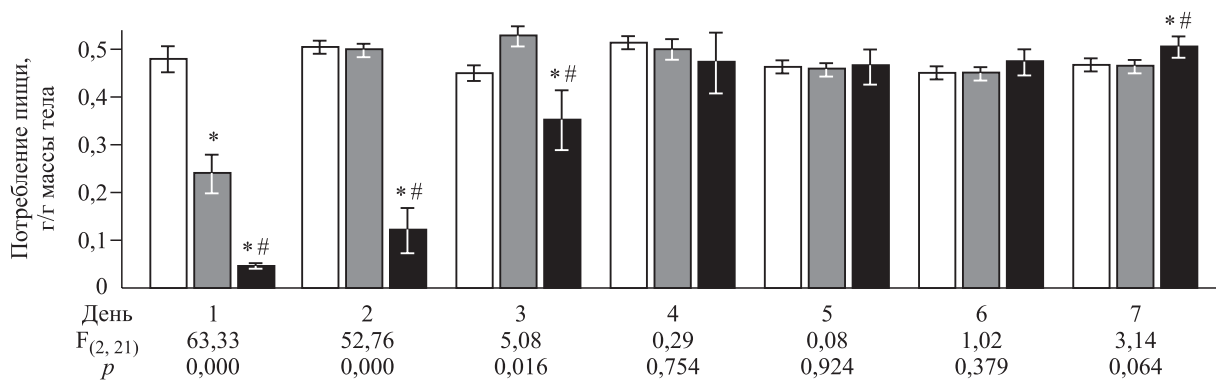


Рис. 4. Суточное потребление пищи хомячками в течение недели

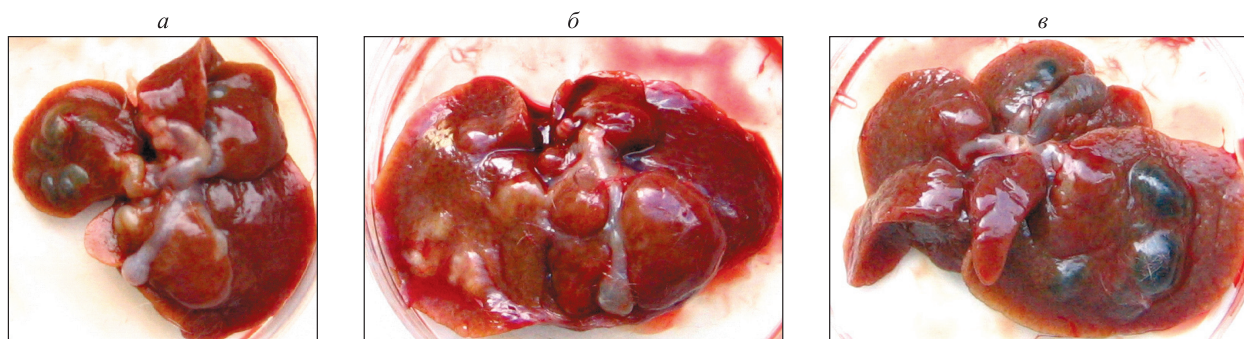


Рис. 5. Внешний вид печени хомячков с введением растворителя (а), 125 мг/кг МСТ-02 (б) и 500 мг/кг МСТ-02 (в)

троля, животных с введением 125 и 500 мг/кг МСТ-02 (соответственно  $0,53 \pm 0,02$ ,  $0,54 \pm 0,02$  и  $0,53 \pm 0,01$  г/г;  $F_{(2,21)} = 0,14$ ,  $p = 0,871$ ). На фотографиях печени (рис. 5), выделенной из хомячков сравнимых трех групп, видны сильно расширенные протоки, которые наблюдаются всегда при вскрытии хомячков с хроническим экспериментальным описторхозом [23]. Во всех долях печени были заметны крупные вкрапления белого и черного содержимого.

Как показало исследование поведения хомячков в тесте «открытое поле» (см. таблицу), через 2 ч после введения соединения оцениваемые параметры не изменялись. Животные не различались по исследовательской активности – числу и длительности стоек, двигательной активности – числу пересеченных квадратов, а также по

смещенной активности – числу и длительности грумингов.

Таким образом, учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что большая доза вещества МСТ-02 (500 мг/кг) оказывает заметный негативный эффект на состояние хозяина паразита *O. felineus*, особенно в первые дни после введения. Животные теряют в весе, у них снижен аппетит и метаболический коэффициент. Хотя при этом параметры поведения в тесте, отражающем двигательную, исследовательскую и смещенную активности, не изменены. Введение МСТ-02 не усугубляет состояние печени, если учитывать ее относительную массу и внешний вид, но и не улучшает, как это видно на фотографиях. Однако окончательный вывод о влиянии МСТ-02 на печень животных можно делать на

Таблица

Параметры поведения хомячков в тесте «открытое поле» через 2 ч после введения МСТ-02

Параметр поведения	Растворитель	125 мг/кг	500 мг/кг
Число грумингов	$0,9 \pm 0,23$	$0,6 \pm 0,26$	$1,4 \pm 0,46$
Длительность грумингов, с	$2,5 \pm 0,82$	$2,6 \pm 1,32$	$3,5 \pm 1,25$
Число стоек	$7,0 \pm 2,56$	$10,4 \pm 3,61$	$7,6 \pm 1,89$
Длительность стоек, с	$24,8 \pm 6,31$	$36,9 \pm 17,42$	$23,6 \pm 5,39$
Число пересеченных квадратов	$45,5 \pm 7,67$	$52,0 \pm 14,72$	$42,0 \pm 5,49$



основании дальнейших гистологических и молекулярных исследований.

Учитывая значительный антигельминтный эффект МСТ-02 на половозрелых особей *O. felineus*, полученный *in vitro*, превосходящий даже эффект празиквантела, предполагалось получить положительный результат и в условиях *in vivo*. Но, как показал подсчет числа описторхов, выделенных из желчных протоков печени, оно было приблизительно одинаковым у сравниваемых экспериментальных групп животных. В контрольной группе хомячков было  $32,0 \pm 1,96$  описторхов, в группах с введением 125 и 500 мг/кг – соответственно  $30,4 \pm 3,71$  и  $37,1 \pm 4,08$  ( $F_{(2,21)} = 1,09$ ,  $p = 0,255$ ). Незначительное количество описторхов (1–5 особей) обнаруживалось в поджелудочной железе некоторых хомячков, в контрольной группе таких животных было 2, в группе с дозой МСТ-02 125 мг/кг – 4 и в группе с дозой 500 мг/кг – 2. В среднем содержание описторхов в поджелудочной железе было приблизительно одинаковым ( $F_{(1,21)} = 1,01$ ,  $p = 0,381$ ). Следовательно, при инфицировании хомячка 100 метацеркарий на животное приблизительно 30–40 % взрослых особей *O. felineus* содержатся в желчных протоках печени и желчном пузыре и существенно меньшее количество – в поджелудочной железе. И эти соотношения были равными для всех исследуемых групп животных. При дальнейшей оценке активности описторхов, выделенных их желчных протоков печени хомячков, не установлено различий между группами. Через 2 ч после выделения из хомячков подвижность червей была достаточно высокой, и процент подвижных особей, оцененный по 4-бальной шкале, в каждой группе был приблизительно одинаковым ( $58,0 \pm 6,60$  % – контроль;  $53,3 \pm 12,12$  % – доза 125 мг/кг;  $56,7 \pm 5,27$  % – доза 50 мг/кг;  $F_{(2,21)} = 0,08$ ,  $p = 0,925$ ). Таким образом, выраженного антигельминтного эффекта МСТ-02 в отношении половозрелых особей *O. felineus* у животных с хроническим описторхозом не обнаружено.

В настоящее время предполагается, что действие салициланилидов направлено на разобщение процессов окислительного фосфорилирования у гельминтов, снижение уровня АТФ, ингибирование активности ферментов, участвующих в цикле трикарбоновых кислот [3]. Учитывая выраженный эффект МСТ-02 на ювенильных особей *O. felineus* как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, можно предположить, что несовершенная ферментная система цикла Кребса на этой стадии развития паразита является чувствительной мишенью для действия салициланилидов. И, следовательно, МСТ-02 является перспектив-

ным антигельминтным агентом в превентивной терапии острой стадии описторхоза. Однако на стадии хронического описторхоза, когда взрослые особи паразита имеют сформированные ферментные системы, антигельминтное действие вещества МСТ-02 малоэффективно. А, учитывая разные результаты влияния МСТ-02 на взрослых особей *O. felineus*, антигельминтного – в условиях *in vitro* и неэффективного – в условиях *in vivo*, можно предположить, что при неблагоприятных условиях существования паразита в организме хозяина, обусловленных токсическим действием химических соединений, для своего выживания он использует питательные вещества, имеющиеся в организме хозяина. Так, показано, что плоские черви могут питаться кровью хозяина [21] и влиять на липидный метаболизм в его организме [22]. Активное использование гликогена и липидов хозяина происходит уже на промежуточной стадии развития *O. felineus*, при паразитировании в пищеварительной железе моллюсков [11].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном исследовании обнаружены антигельминтные свойства нового вещества из класса салициланилидов – N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензида (шифр МСТ-02) на модели экспериментального описторхоза, индуцированного инвазией личинок *O. felineus*. Выявлена большая эффективность препарата у ювенильных особей паразита как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Препарат действовал на взрослых червей в условиях *in vitro*, причем более эффективно, чем общепринятый антигельминтик празиквантел. Однако в условиях *in vivo* действие МСТ-02 на взрослых червей *O. felineus* оказалось неэффективным.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках бюджетного проекта ФИЦ ИЦиГ СО РАН (№ 0324-2016-0002) и Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 17-04-00790).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Августинович Д.Ф., Орловская И.А., Топоркова Л.Б. и др. Экспериментальный описторхоз: исследование состава форменных элементов крови, гемопоэза и стартл-рефлекса у лабораторных животных // Вавил. журн. генетики и селекции. 2016. 20. (2). 155–164.
2. Ахмедов В.А., Кривевич М.А. Хронический описторхоз как полиорганная патология // Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед. 2009. 7. (1). 118–121.



3. Буренина Э.А. Влияние антигельминтных препаратов на ферментные системы плоских паразитических червей // *Паразитология*. 2007. 41. (2). 112–125.
4. Бычков В.Г., Соловьев Г.С., Соловьева О.Г. и др. Некоторые итоги изучения описторхоза // *Науч. мед. вестн. Югры*. 2014. (1-2). 31–33.
5. Гицу Г.А., Сафарова А.Я., Михайлицын Ф.С. и др. Сравнительная оценка противогименолепидозной активности рядов хлор- и бромпроизводных салициланилидов // *Мед. паразитология и паразитар. болезни*. 2015. (1). 42–43.
6. Джафаров М.Х. Эволюция химиотерапии гельминтозов животных и человека (обзор) // *С.-х. биол.* 2013. (4). 26–44.
7. Дударев В.Г., Фридман И.А., Малахова А.Ю. и др. Антигельминтик надинат (МСТ-02), полученный новым способом, и его противогименолепидозная активность // *Мед. паразитология и паразитар. болезни*. 2016. (2). 34–37.
8. Козлов С.А. Антигельминтная эффективность новых отечественных препаратов митранокс и надинат при мониезидозе и нематодозах овец и их фармакотоксикологические свойства: автореф. дис. ... канд. ветерин. наук. М., 2016.
9. Козлов С.А., Мусаев М.Б., Михайлицын Ф.С. и др. Изучение острой токсичности антигельминтика надината // *Рос. паразитол. журн.* 2013. (2). 120–123.
10. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П. и др. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felineus* // *Паразитология*. 2014. 48. (3). 169–184.
11. Маниковская Н.С., Сумбаев Е.А. Функциональная морфология взаимоотношений в системе «паразит–хозяин» на разных стадиях онтогенеза гепатотрематод // *Мед. в Кузбассе*. 2010. (1). 39–41.
12. Михайлицын Ф.С., Гицу Г.А., Севбо Д.П. и др. Противогименолепидозная активность соединения МСТ-02 // *Мед. паразитология и паразитар. болезни*. 2010. (1). 47–48.
13. Начева Л.В., Нестерок Ю.А. Микроморфологические исследования органов и тканей хозяина при описторхозе после воздействия антигельминтиков растительного и синтетического происхождения // *Рос. паразитол. журн.* 2012. (2). 101–104.
14. Трусов С.Н., Севбо Д.П., Бурякина А.В. и др. Поиск оригинальных доступных и эффективных антигельминтных средств в ряду салициланилидов и пути снижения их токсичности // *Здоровье – основа человеческого потенциала: пробл. и пути их решения*. 2010. 5. (1). 378–383.
15. Anderson H.R., Fairweather I. Fasciola hepatica: ultrastructural changes to the tegument of juvenile flukes following incubation *in vitro* with the deacetylated (amine) metabolite of diamphenethide // *Int. J. Parasitol.* 2010. 25. (3). 319–333.
16. Avgustinovich D.F., Marenina M.K., Zhanaeva S.Y. et al. Combined effects of social stress and liver fluke infection in a mouse model // *Brain Behav. Immun.* 2016. 53. 262–272.
17. Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review // *Behav. Brain Res.* 2001. 125. 141–149.
18. Boonmars T., Srirach P., Kaewsamut B. et al. Apoptosis-related gene expression in hamster opisthorchiasis post praziquantel treatment // *Parasitol. Res.* 2008. 102. (3). 447–455.
19. Dulawa S.C., Grandy D.K., Low M.J. et al. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli // *J. Neurosci.* 1999. 19. (21). 9550–9556.
20. Keiser J., Adelfio R., Vargas M. et al. Activity of tribendimidine and praziquantel combination therapy against the liver fluke *Opisthorchis viverrini in vitro* and *in vivo* // *J. Helminthol.* 2013. 87. 252–256.
21. Lvova M., Zhukova M., Kiseleva E. et al. Hemozoin is a product of heme detoxification in the gut of the most medically important species of the family Opisthorchiidae // *Int. J. Parasitol.* 2016. 46. (3). 147–156.
22. Magen E., Bychkov V., Ginovker A. et al. Chronic *Opisthorchis felineus* infection attenuates atherosclerosis—an autopsy study // *Int. J. Parasitol.* 2013. 43. (10). 819–824.
23. Maksimova G.A., Pakharukova M.Y., Kashina E.V. et al. Effect of *Opisthorchis felineus* infection and dimethylnitrosamine administration on the induction of cholangiocarcinoma in Syrian hamsters // *Parasitol. Int.* 2015. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138357691500166X>
24. Mordvinov V.A., Furman D.P. The Digenea parasite *Opisthorchis felineus*: a target for the discovery and development of novel drugs // *Infect. Disord. Drug Targets*. 2010. 10. (5). 385–401.
25. Pakharukova M.Y., Shilov A.G., Pirozhkova D.S. et al. The first comprehensive study of praziquantel effects *in vivo* and *in vitro* on European liver fluke *Opisthorchis felineus* (Trematoda) // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2015. 46. (1). 94–100.
26. Pinlaor S., Prakobwong S., Hiraku Y. et al. Oxidative and nitrate stress in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters: an indirect effect after praziquantel treatment // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008. 78. (4). 564–573.
27. Razzoli M., Carboni L., Andreoli M. et al. Different susceptibility to social defeat stress of BalbC and C57BL/6J mice // *Behav. Brain Res.* 2011. 216. (1). 100–108.
28. Rew R.S., Colglazier, Enzie F.D. Effect of diamfenetide on experimental infections of *Fasciola hepatica* in lambs: anthelmintic and clinical investigations // *J. Parasitol.* 1978. 64. (2). 290–294.

## INFLUENCE OF N-(4-METHYL-3-CHLOROPHENYL)-2-ACETOXY-3,5-DICHLOROBENZAMIDE ON THE ADULT AND JUVENILE WORMS OF *O. FELINEUS* UNDER *IN VITRO* AND *IN VIVO* CONDITIONS

Damira Fuatovna AVGUSTINOVICH<sup>1</sup>, Galina Borisovna VISHNIVETSKAYA<sup>1</sup>,  
Dar'ya Sergeevna PIROZHKOVA<sup>1</sup>, Mikhail Alexandrovich TSYGANOV<sup>1,2</sup>,  
Valentin Andreevich VAVILIN<sup>3</sup>, Mariya Yur'evna PAKHARUKOVA<sup>1</sup>,  
Alexandr Gennad'evich SHILOV<sup>1</sup>, Vladimir Gennad'evich DUDAREV<sup>4</sup>,  
Vyacheslav Alexeevich MORDVINOV<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrent'ev av., 10

<sup>2</sup> Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

<sup>3</sup> Research Institute of Molecular Biology and Biophysics  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2/12

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy  
197376, Saint-Petersburg, Professor Popov str., 14

---

The purpose was to determine the anthelmintic properties of the new substance from the class of salicylanilides – N-(4-methyl-3-chlorophenyl)-2-acetoxy-3,5-dichlorobenzamide (nadinate) on trematoda *O. felineus* under *in vitro* and *in vivo* techniques. *In vivo* studies, the effects of the substance on juvenile parasites in liver of inbred C57BL/6 mice and on adult worms in the liver of Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) were evaluated. *In vitro* experiments, the sensitivity of adult and juvenile helminths was assessed by the IC50 and IC95 values of nadinate when inducing non-motility of worms. In experiments *in vitro*, the high sensitivity of adult helminths to this substance was established. Even more pronounced immobilizing effect of the nadinate was obtained in juvenile *O. felineus* individuals. In studies *in vivo*, the anthelmintic impact of nadinate on adult *O. felineus* worms has not been established. However, the juvenile parasites, like *in vitro* situation, were sensitive to the administration of this substance. An assumption is made about the possible protective anthelmintic properties of the compound tested.

---

**Key words:** *O. felineus*, anthelmintic, hamsters, mice, effects *in vitro* and *in vivo*.

*Avgustinovich D.F.* – doctor of biological sciences, associate professor, senior researcher of the laboratory of molecular mechanism of pathological processes, e-mail: avgust@bionet.nsc.ru

*Vishnivetskaya G.B.* – researcher of the laboratory of molecular mechanism of pathological processes, e-mail: wishn@bionet.nsc.ru

*Pirozhkova D.S.* – engineer of the laboratory of molecular mechanism of pathological processes, e-mail: pirozhkova@bionet.nsc.ru

*Tsyganov M.A.* – engineer of scientific education department, postgraduate student, e-mail: tsyganov@bionet.nsc.ru

*Vavilin V.A.* – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of drug metabolism and pharmacokinetics, e-mail: drugsmet@niimbb.ru

*Pakharukova M.Yu.* – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of molecular mechanism of pathological processes, e-mail: pakharukova@bionet.nsc.ru

*Shilov A.G.* – senior researcher of the laboratory of molecular mechanism of pathological processes, e-mail: shilov@bionet.nsc.ru

*Dudarev V.G.* – candidate of chemical sciences, senior teacher of the chair for chemical technology of medicinal substances, e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

*Mordvinov V.A.* – doctor of biological sciences, head of the laboratory of molecular mechanism of pathological processes, acting director, e-mail: mordvin@bionet.nsc.ru

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СУБТИЛИЗИНОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Светлана Владимировна МИШЕНИНА<sup>1</sup>, Константин Игоревич ЕРШОВ<sup>1,2</sup>, Павел Геннадьевич МАДОНОВ<sup>1,2</sup>, Герман Игоревич БАЙКАЛОВ<sup>1</sup>

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

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

---

Представлены материалы по экспериментальному изучению тромболитического действия лекарственного препарата на основе субтилизина. В экспериментах *in vitro* показано прямое тромболитическое действие с описанием кинетики тромболитического действия. Установлено, что тромболитическое действие препаратом происходит послойно снаружи внутрь без образования крупных агрегатов; его протеиназы эффективно лизируют 1-, 2- и 24-часовые тромбы и уменьшают их массу в 8 раз: свежие тромбы за 90 мин, суточные – за 135 мин. В экспериментах *in vivo* на модели венозного тромбоза показана эффективность препарата по устранению тромбоза и восстановлению кровотока в бассейне тромботической окклюзии.

---

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, тромболитическое действие, субтилизин.

---

**Мишенина С.В.** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины  
**Ершов К.И.** – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины  
**Мадонов П.Г.** – д.м.н., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: [tadonov@scrb.ru](mailto:tadonov@scrb.ru)

**Байкалов Г.И.** – студент 5-го курса лечебного факультета

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Плотников М.Б., Дыгай А.М., Алиев О.И. и др. Антитромботический и тромболитический эффекты нового отечественного протеолитического препарата тромбовазима // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. 147. (4). 418–421.
2. Мадонов П.Г., Ершов К.И., Шилова М.А. Фармакологические свойства и клиническое применение тромбовазима // Флебология. 2014. 8. (2). 90–91.
3. Мадонов П.Г., Кинит Д.Н., Ершов К.И. и др. Опыт клинического применения нового лекарственного препарата тромбовазим в сосудистой хирургии // Ангиол. и сосуд. хирургия. 2015. 21. (1). 99–104.
4. Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Кинит Д.Н., Кихтенко Н.В. Химические и фармакологические свойства субтилизина // Сиб. науч. мед. журн. 2016. 36. (3). 13–22.
5. Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Кинит Д.Н., Кихтенко Н.В. Таргетная фармакодинамика субтилизина // Сиб. науч. мед. журн. 2016. 36. (4). 15–23.
6. Мишенина С.В., Мадонов П.Г., Кинит Д.Н. и др. Эффективность перорального препарата Тромбовазим® в терапии тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хирургия. 2016. 22. (3). 91–95.
7. Diaz J.A., Obi A.T., Myers D.D., Jr. et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012. 32. (3). 56–562.
8. Gailani D., Cheng Q., Ivanov I.S. Murine models in the evaluation of heparan sulfate-based anticoagulants // Methods Mol. Biol. 2015. 1229. 483–496.
9. Yan C., Liu G., Hou L. Research progress of preparing mice model with deep venous thrombosis // Liaoning J. Tradit. Chin. Med. 2014. (5). 1067–1068.

10. Fu J., Tang B., Chen Y. et al. Reproduction of a new inferior vena cava thrombosis model and study of the evolutionary process of thrombolysis in rats // *Med. J. Chin. People's Liberation Army*. 2015. 40. (8). 610–315.

11. Zhang X., Xiong G. Deep vein thrombosis establish methods and progress in animal models // *China Foreign Med. Treat.* 2015. (6). 197–198.

12. Ma N., Liu X.W., Yang Y.J. et al. Preventive effect of aspirin eugenol ester on thrombosis in  $\kappa$ -carrageenan-induced rat tail thrombosis model // *PLoS One*. 2015. 10. (7). e0133125.

## THROMBOLITIC EFFECTS OF SUBTILYZINE DRUG ON EXPERIMENTAL MODELS

Svetlana Vladimirovna MISHENINA<sup>1</sup>, Konstantin Igorevich YERSHOV<sup>1,2</sup>, Pavel Gennad'evich MADONOV<sup>1,2</sup>, German Igorevich BAYKALOV<sup>1</sup>

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

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

---

The article presents materials on the experimental study of the thrombolytic action of a drug based on subtilisin. A direct thrombolytic effect *in vitro* and a description of the kinetics of thrombolysis are shown. It has been established that thrombolysis by the drug occurs layerwise from the outside to the inside without the formation of large aggregates; its proteases effectively lyse 1-, 2- and 24-hour thrombi and reduce their weight eightfold: fresh blood clots in 90 min, daily – in 135 min. The effectiveness of the drug to eliminate thrombosis and restore blood flow in the pool of thrombotic occlusion is shown on the model of venous thrombosis *in vivo*.

---

**Key words:** venous thrombosis, thrombolysis, subtilisins.

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

*Yershov K.I.* – candidate of medical sciences, assistant of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

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

**Baykalov G.I.** – student

### REFERENCES

1. Plotnikov M.B., Dygai A.M., Aliev O.I. et al. Antithrombotic and thrombolytic effects of a new proteolytic preparation thrombovazim (Russia) // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009. 147. (4). 438-440.

2. Madonov P.G., Yershov K.I., Shilova M.A. The pharmacological properties and clinical application of Trombovazim // *Flebologiya = Phlebology*. 2014. 8. (2). 90-91. [In Russian].

3. Madonov P.G., Kinsht D.N., Yershov K.I. et al. Experience of clinical application of a new drug Trombovazim in vascular surgery // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2015. 21. (1). 99–104. [In Russian].

4. Madonov P.G., Mishenina S.V., Kinsht D.N., Kikhtenko N.V. Chemical and pharmacological properties of subtilisins // *Sibirskiy nauchnyy medtsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2016. 36. (3). 13-22. [In Russian].



5. Madonov P.G., Mishenina S.V., Kinsht D.N., Kikhtenko N.V. Targeted pharmacodynamic of subtilisins // *Sibirskiy nauchnyy medtsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2016. 36. (4). 15-23. [In Russian].
6. Mishenina S.V., Madonov P.G., Kinsht D.N. et al. Efficacy of oral drug Thrombovasim® in therapy of lower extremity deep vein thromboses // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016. 22. (3). 91–95. [In Russian].
7. Diaz J.A., Obi A.T., Myers D.D., Jr. et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. 32. (3). 556-562.
8. Gailani D., Cheng Q., Ivanov I.S. Murine models in the evaluation of heparan sulfate-based anticoagulants // *Methods Mol. Biol.* 2015. 1229. 483-496.
9. Yan C., Liu G., Hou L. Research progress of preparing mice model with deep venous thrombosis // *Liaoning J. Tradit. Chin. Med.* 2014. (5). 1067–1068. [In Chinese].
10. Fu J., Tang B., Chen Y. et al. Reproduction of a new inferior vena cava thrombosis model and study of the evolutionary process of thrombolysis in rats // *Med. J. Chin. People's Liberation Army*. 2015. 40. (8). 610–315. [In Chinese].
11. Zhang X., Xiong G. Deep vein thrombosis establish methods and progress in animal models // *China Foreign Med. Treat.* 2015. (6). 197–198. [In Chinese].
12. Ma N., Liu X.W., Yang Y.J. et al. Preventive effect of aspirin eugenol ester on thrombosis in  $\kappa$ -carrageenan-induced rat tail thrombosis model // *PLoS One*. 2015. 10. (7). e0133125.

## ИЗМЕНЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СТОЙКОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Ирина Валерьевна ТАРАСОВА, Ольга Александровна ТРУБНИКОВА, Ольга Леонидовна БАРБАРАШ, Леонид Семенович БАРБАРАШ

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Цель исследования – изучить изменения биоэлектрической активности коры мозга, ассоциированные со стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД), через один год после проведения коронарного шунтирования (КШ). **Материал и методы.** В исследование включены 65 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые были разделены на две группы в зависимости от наличия стойкой ПОКД: с наличием когнитивного расстройства ( $n = 36$ , средний возраст  $58,1 \pm 4,40$  года) и без такового ( $n = 29$ , средний возраст  $55,6 \pm 4,93$  года). Всем пациентам проводилось нейропсихологическое и электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование за 3–5 дней до операции, на 7–10-е сутки и через 1 год после КШ. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что вероятность развития стойкой ПОКД у пациентов через один год после КШ увеличивалась у пациентов более старшего возраста, при наличии ПОКД на 7–10-е сутки после КШ, а также при более высоких показателях мощности биопотенциалов тета1-ритма в левых окципитальных отделах, тогда как увеличение мощности биопотенциалов тета1-ритма в правых окципитальных отделах коры мозга через один год после КШ уменьшало вероятность развития стойкой ПОКД. Предполагается, что причиной стойкого дефицита могут быть хирургические факторы, однако нельзя исключать и влияние прогрессирующей с течением времени атеросклеротической патологии сосудов головного мозга у этих пациентов. Показана диагностическая значимость метода количественной ЭЭГ в оценке отдаленных неврологических исходов у кардиохирургических пациентов.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, тета-ритм, стойкая послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование с искусственным кровообращением.

*Тарасова И.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, e-mail: iriz78@mail.ru*

*Трубникова О.А. – д.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии*

*Барбараш О.Л. – член-кор. РАН, директор*

*Барбараш Л.С. – академик РАН, главный научный сотрудник*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EURO SCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом // Патол. кровообращения и кардиохирургия. 2010. (2). 52–56.
2. Бугрова С.Г. Сравнительная характеристика умеренных когнитивных нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии // Бюл. сиб. мед. 2009. 3. (2). 8–11.
3. Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П. и др. Электроэнцефалография как инструмент диагностики ишемических изменений головного мозга после аортокоронарного шунтирования // Креатив. кардиол. 2012. (1). 107–122.
4. Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «СТАТУС ПФ» // Валеология. 2004. (4). 70–73.
5. Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л. Электроэнцефалографические маркеры нарушений когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. 8. (3). 43–47.

6. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С. и др. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда // Рос. кардиол. журн. 2014. (8). 57–62.
7. Шмигельский А.В., Усачев Д.Ю., Лукин В.А. и др. Мультиmodalный нейромониторинг в ранней диагностике ишемии головного мозга при реконструкции сонных артерий // Анестезиология и реаниматология. 2008. (2). 16–21.
8. Chang Y.J., Golby A.J., Albers G.W. Detection of carotid stenosis. From NASCET results to clinical practice // Stroke. 1995. 26. (8). 1325–1328.
9. Eckenhoff R.G., Laudansky K.F. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych. 2013. 47. 162–166.
10. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A. et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery // Anesthesiology. 2016. 125. (1). 62–71.
11. Fink H.A., Hemmy L.S., MacDonald R. et al. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: a systematic review // Ann. Intern. Med. 2015. 163. (2). 107–117.
12. Gerriets T., Schwarz N., Bachmann G. et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting // Am. J. Cardiol. 2010. 105(8). 1095–1101.
13. Ghaffary S., Hajhossein Talasaz A., Ghaeli P. et al. Association between perioperative parameters and cognitive impairment in post-cardiac surgery patients // J. Tehran Heart Cent. 2015. 10. (2). 85–92.
14. Kazum S., Eisen A., Lev E.I., Iakobishvili Z. et al. Prevalence of carotid artery disease among ambulatory patients with coronary artery disease // Isr. Med. Assoc J. 2016. 18. (2). 100–103.
15. Knipp S.C., Matatko N., Wilhelm H. et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Thorac. Surg. 2008. 85. (3). 872–879.
16. Koster S., Hensens A.G., van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery // Ann. Thorac. Surg. 2009. 87. (5). 1469–1474.
17. Kozora E., Kongs S., Collins J.F. et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg. 2010. 90. (4). 1134–1141.
18. Mitchell R.N., Schoen F.J. Blood vessels: atherosclerosis // Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8<sup>th</sup> Edn. / Eds. V.K. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. 496–507.
19. Reineke D., Winkler B., König T. et al. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2015. 20. (1). 68–73.
20. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A. et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery // N. Engl. J. Med. 2012. 366. (3). 250–257.
21. Selnes O.A., Grega M.A., Bailey M.M. et al. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? // Ann. Thorac. Surg. 2009. 88. (2). 445–454.
22. Semmler A., Hermann S., Mormann F. et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism // J. Neuroinflammation. 2008. (5). 38.
23. Sorrell J.M. Postoperative cognitive dysfunction in older adults: a call for nursing involvement // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. 2014. 52. (11). 17–20.
24. Stebbins G.T., Nyenhuis D.L., Wang C. et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment // Stroke. 2008. 39. (3). 785–793.

## **BRAIN BIOELECTRIC ACTIVITY CHANGES ASSOCIATED WITH THE LONG-TERM POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**

**Irina Valer'evna TARASOVA, Ol'ga Aleksandrovna TRUBNIKOVA, Ol'ga Leonidovna BARBARASH, Leonid Semenovich BARBARASH**

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
650002, Kemerovo, Blvd Sosnovyi, 6*

---

The purpose of the study was to investigate the changes in the bioelectric activity of the cerebral cortex associated with long-term postoperative cognitive dysfunction (POCD) 1 year follow-up after coronary artery bypass grafting (CABG). **Material and methods.** The study included 65 patients with coronary artery disease (CAD). The patients were divided into two groups depending on the presence of long-term POCD: with the presence of cognitive impairment ( $n = 36$ , mean age  $58.1 \pm 4.40$  years) and without it ( $n = 29$ , mean age  $55.6 \pm 4.93$  years). All patients underwent neuropsychological and electroencephalographic (EEG) study 3–5 days before surgery, at 7–10 days and 1 year after CABG. **Results and discussion.** It was found that the factors associated with developing long-term POCD after CABG were: older age, the presence of early POCD, as well as higher values

teta rhythm power in the left occipital cortex, while the similar changes in the right occipital cortex reduced the likelihood of developing long-term POCD. It is assumed that the perioperative factors cause long-term cognitive deficit, but could be not excluded the effect of progressive atherosclerotic cerebrovascular disease in these patients. The diagnostic significance of quantitative EEG was shown in the assessment of long-term neurological outcomes in cardiac patients.

---

**Key words:** EEG, theta rhythm, long-term postoperative cognitive dysfunction, on-pump coronary artery bypass grafting.

*Tarasova I.V.* – candidate of medical sciences, leading researcher of laboratory for ultrasound and electrophysiological methods FSBSI RI SICVD, e-mail: iriz78@mail.ru

*Trubnikova O.A.* – doctor of medical sciences, head of laboratory for neurovascular pathology

*Barbarash O.L.* – corresponding member RAS, director

**Barbarash L.S.** – academician RAS, chief researcher

## REFERENCES

1. Barbarash L.S., Shafranskaya K.S., Ivanov S.V. et al. The possibility of using the modified EURO SCORE scale to estimate the annual prognosis of coronary bypass in patients with multivessel atherosclerosis // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2010. (2) 52-56. [In Russian].
2. Bugrova S.G. Comparative characteristics of mild cognitive disorders of degenerative and vascular etiology // *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian medicine*. 2009. 3. (2). 8-11. [In Russian].
3. Goluhova E.Z., Polunina A.G., Lefterova N.P. et al. Electroencephalography as a tool for diagnosing ischemic changes in the brain after aorto-coronary bypass grafting // *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*. 2012. (1). 107-122. [In Russian].
4. Ivanov V.I., Litvinova N.A., Berezina M.G. Automated complex for individual assessment of individual-typological properties and functional state of the human body "STATUS PF" // *Valeologiya = Journal of Health and Life Sciences*. 2004. (4). 70-73. [In Russian].
5. Tarasova I.V., Kuhareva I.N., Barbarash O.L. EEG markers of impaired cognitive status in patients with coronary artery disease // *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016. 8. (3). 43-47. [In Russian].
6. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Mamontova A.S. et al. Structure of cognitive disorders and dynamics of bioelectric activity of the brain in patients after direct myocardial revascularization // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology*. 2014. (8). 57-62. [In Russian].
7. Shmigel'skiy A.V., Usachev D.Yu., Lukshin V.A. et al. Multimodal neuromonitoring in early diagnosis of cerebral ischemia in the reconstruction of carotid arteries // *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2008. (2) 16-21. [In Russian].
8. Chang Y.J., Golby A.J., Albers G.W. Detection of carotid stenosis. From NASCET results to clinical practice // *Stroke*. 1995. 26. (8). 1325–1328.
9. Eckenhoff R.G., Laudansky K.F. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. 47. 162-166.



10. Evered LA., Silbert B.S., Scott D.A. et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery // *Anesthesiology*. 2016. 125. (1). 62-71.
11. Fink H.A., Hemmy L.S., MacDonald R. et al. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2015. 163. (2). 107-17.
12. Gerriets T., Schwarz N., Bachmann G. et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* 2010. 105(8) 1095-1101.
13. Ghaffary S., Hajhossein Talasaz A., Ghaeli P. et al. Association between perioperative parameters and cognitive impairment in post-cardiac surgery patients // *J. Tehran Heart Cent.* 2015. 10. (2). 85-92.
14. Kazum S., Eisen A., Lev E.I., Iakobishvili Z. et al. Prevalence of carotid artery disease among ambulatory patients with coronary artery disease // *Isr. Med. Assoc J.* 2016. 18. (2). 100-103.
15. Knipp S.C., Matatko N., Wilhelm H. et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. 85. (3). 872-879.
16. Koster S., Hensens A.G., van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. 87. (5). 1469-1474.
17. Kozora E., Kongs S, Collins J.F. et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. 90. (4). 1134-1141.
18. Mitchell R.N., Schoen F.J. Blood vessels: atherosclerosis // *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8<sup>th</sup> Edn. Eds. V.K. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. 496–507.
19. Reineke D., Winkler B., König T. et al. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015. 20. (1). 68-73.
20. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega MA, Baumgartner W.A. et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery // *N. Engl. J. Med.* 2012. 366. (3). 250-257.
21. Selnes O.A., Grega M.A., Bailey M.M. et al. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. 88. (2). 445-454.
22. Semmler A., Hermann S., Mormann F. et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism // *J. Neuroinflammation*. 2008. (5). 38.
23. Sorrell J.M. Postoperative cognitive dysfunction in older adults: a call for nursing involvement // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2014. 52. (11). 17-20.
24. Stebbins G.T., Nyenhuis D.L., Wang C. et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment // *Stroke*. 2008. 39. (3). 785-793.

## АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

Александр Юрьевич ОМЕЛЬЧЕНКО, Алексей Викторович ВОЙТОВ,  
Юрий Николаевич ГОРБАТЫХ, Юрий Юрьевич КУЛЯБИН,  
Артем Викторович ГОРБАТЫХ, Илья Александрович СОЙНОВ,  
Александр Владимирович БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ,  
Александр Михайлович КАРАСЬКОВ

*Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр  
им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России  
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

**Цель исследования** – сравнить результаты радикальной коррекции тетрады Фалло у пациентов с сохранением структур пути оттока из правого желудочка и трансаннулярной пластикой в отдаленном периоде. **Материал и методы.** Обследовано 158 пациентов после радикального хирургического вмешательства при тетраде Фалло. Пациенты были разделены на две большие группы: 1-я группа (RVISS, сохранение структур пути оттока из правого желудочка, 63 пациента) включала себя следующие подгруппы: а) ТАТР – трансатриальное транспульмональное вмешательство на выходном отделе правого желудочка (20 пациентов), б) RVOT – изолированная реконструкция инфундибулярного отдела (26 пациентов) и в) TwoPatch – двухзаплатная реконструкция с сохранением клапана легочной артерии (17 пациентов); 2-я группа – ТАР, трансаннулярная пластика выходного отдела правого желудочка (95 пациентов), у 28 пациентов использовалась моностворка – подгруппа ТАРм. Основная масса пациентов – с первичной радикальной коррекцией до одного года (81,1 %). **Результаты.** Межгрупповой анализ показал, что нормальная диастолическая функция правого желудочка в отдаленные сроки в группе RVISS встречается в 25 раз чаще, чем при выполнении трансаннулярной пластики. Ригидный тип дисфункции правого желудочка обнаруживается с одинаковой частотой как внутри групп, так и при межгрупповом анализе, а рестриктивная физиология правого желудочка – в 2,8 раза чаще в подгруппе с вентрикулотомией группы RVISS и в 4 раза чаще в группе ТАР. В группе RVISS нарушения систолической функции правого желудочка встречаются достоверно реже, чем в группе ТАР. У 67,7 % пациентов с резидуальным градиентом  $\geq 30$  мм рт. ст. отмечается его достоверное снижение в течение 4–10 лет. У пациентов группы RVISS в отдаленные сроки после операции значительно реже формируется симптоматическая хроническая сердечная недостаточность, требующая продолжения или возобновления лечения. **Заключение.** Выполнение радикальной коррекции тетрады Фалло с сохранением структур пути оттока правого желудочка достоверно улучшает его диастолическую и систолическую функцию, благоприятнее влияет на электрофизиологию правого желудочка и гемодинамику на легочном и трикуспидальном клапане в отдаленном послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** тетрада Фалло, систолическая и диастолическая дисфункция правого желудочка, электрофизиология, остаточный градиент.

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

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

*Горбатов Ю.Н. – д.м.н., проф., врач-сердечно-сосудистый хирург*

*Кулябин Ю.Ю. – стажер-исследователь центра новых хирургических технологий*

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

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

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

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

Тетрада Фалло – наиболее распространенный цианотический порок сердца, составляющий 7–10 % всех врожденных пороков сердца [9]. Ежегодно в мире регистрируется около 38 000 новых случаев. При естественном течении порока летальность в первый год жизни составляет 25 % и достигает 70 % за десятилетний период [8]. С развитием хирургического лечения порока выживаемость значительно улучшилась и составила более 95 % среди оперированных пациентов в течение первого года. По данным литературы прогнозируемая летальность после выписки составляет от 0,9 до 1,3 % как для этапного лечения, так и для первичной радикальной коррекции [3, 7]. Однако энтузиазм, внушенный результатами хирургического лечения тетрады Фалло, был охлажден результатами, получаемыми в отдаленном периоде после коррекции. Трансаннулярная пластика выводного тракта правого желудочка заплатой приводит к гемодинамически значимой легочной регургитации, что, в свою очередь, способствует дилатации правого желудочка, вторичной трикуспидальной регургитации, предсердным нарушениям ритма и, в итоге, правожелудочковой недостаточности, желудочковым аритмиям и внезапной сердечной смерти в отдаленном периоде [5, 6, 11]. Последние исследования выявили критерии высокого риска внезапной смерти в данной группе пациентов, при наличии которых требуется систематический мониторинг ЭКГ, подбор антиаритмической терапии, а в самых тяжелых случаях – хирургическое лечение. Понимание адаптивных возможностей правого желудочка натолкнуло авторов из Мельбурна на мысль, что в случае смешанного резидуального стеноза и резидуальной недостаточности можно добиться компенсаторного ограничения развития дилатации правого желудочка и сохранения адекватного сердечного выброса. Для ограничения недостаточности клапана легочной артерии и дисфункции правого желудочка также были предложены техники трансатриальной и транспульмональной коррекции с ограниченной трансаннулярной пластикой либо с сохранением фиброзного кольца клапана легочной артерии. Данные follow-up в течение 25 лет показывают 96,9%-ю выживаемость и хорошее качество жизни [2, 4, 5].

В настоящее время остается неизвестным вопрос о влиянии различных реконструктивных операций при тетраде Фалло на анатомо-физиологические свойства правого желудочка [1]. Данное исследование направлено на изучение функции правого желудочка после различных реконструктивных операций при тетраде Фалло.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отдаленном послеоперационном периоде обследовано 158 пациентов с тетрадой Фалло. Пациенты были разделены на две большие группы: 1-я группа (RVISS, сохранение структур пути оттока из правого желудочка, 63 пациента), включала себя следующие подгруппы: а) ТАТР – трансатриальное транспульмональное вмешательство (20 пациентов), б) RVOT – изолированная реконструкция инфундибулярного отдела (26 пациентов) и в) TwoPatch – двухзаплатная реконструкция с сохранением клапана легочной артерии (17 пациентов); 2-я группа – ТАР, трансаннулярная пластика выходного отдела правого желудочка (95 пациентов), в некоторых случаях пациентам вшивалась моностворка (28 человек, подгруппа ТАРm). Основная масса пациентов – с первичной радикальной коррекцией до одного года (81,1 %).

Исследование проводилось на аппаратах iE 33 и Sonos 5500 (Philips, Нидерланды), Vivid 7 Dimension (General Electric, США). Из парастернальной, апикальной и субкостальной позиции по длинной оси легочной артерии проводилась оценка легочной артерии и выходного отдела правого желудочка, измерение диаметра фиброзного кольца, ствола и ветвей легочной артерии, выходного отдела правого желудочка. С помощью цветного доплера визуализировалась струя регургитации, оценивались распространение, длина и ширина струи, а также количество потоков (от одного до трех). Производились измерения ширины *v. contracta*, длины и площади струи. По спектру потока в режиме непрерывно-волнового доплера визуально оценивалась форма потока, плотность струи, характер окончания потока (плавное или крутое). Для количественной оценки рассчитывался индекс легочной регургитации. Вычислялось отношение продолжительности струи регургитации к общей продолжительности диастолы в процентах. Определялся систолический градиент давления между правым желудочком и легочной артерией. Измерение правого желудочка выполнялось из 4-камерной апикальной позиции, из апикальной и субкостальной позиций. Для оценки систолической функции правого желудочка вычисляли FAC (fractional area change) как функцию изменения площади желудочка в диастолу и систолу. Оценка диастолической функции правого желудочка выполнялась методом импульсно-волновой доплерографии по транстрикуспидальному кровотоку [10]. Для исследования электрофизиологии сердца записывали электрокардиограмму.

При статистической обработке полученных данных оценивали нормальность распределения

признака с помощью гистограммы распределения признака, а также критериев Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), если не указано другое. Качественные переменные представлены в виде долей (%). При сравнении трех независимых групп по одному количественному признаку использовались методы непараметрической статистики (ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису). При выявлении статистически значимых различий в группах проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений. Значимость различий между несколькими группами оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Данные, имеющие категориальное выражение, сравнивали при помощи  $\chi^2$ -теста. Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По основным демографическим показателям на момент обследования пациенты не различались (табл. 1). В отдаленном послеоперационном периоде летальных исходов не выявлено. Средний период наблюдений составил 7,1 (4,2; 10,9) года. Основные характеристики диастолической, систолической функции и данные электрофизиологии сердца представлены в табл. 2.

Межгрупповой анализ показал, что нормальная диастолическая функция правого желудочка встречается в группе RVISS в 25 раз чаще, чем в группе TAP ( $p = 0,001$ ). При анализе типов диастолической дисфункции правого желудочка в подгруппах установлено, что вентрикулотомия в 7 раз чаще вызывает диастолическую дисфункцию ( $p = 0,001$ ), внутри группы RVISS – преимущество у пациентов, которым выполнялась TATP. Не было отмечено достоверных отличий между показателями подгрупп пациентов в зависимости от выполнения TAP или TAPm, что говорит о том, что использование моностворок в позиции пути оттока правого желудочка не влияет на диастолическую функцию правого желудочка.

При оценке фракции выброса (EF%), определенной методом FАС, достоверных различий в группах не выявлено (слабая чувствительность и специфичность метода), однако по значению MPI выявлены достоверные различия между RVISS и TAP, а также внутри группы RVISS в пользу более низкого миокардиального доплеровского индекса (MPI) в подгруппе TATP. Таким образом, у пациентов группы RVISS нарушения систолической функции правого желудочка встречаются достоверно реже, чем в группе TAP, полученные данные по показателю MPI говорят в пользу трансатриальной-транспульмональной коррекции.

Полная блокада правой ножки пучка Гиса в отдаленные сроки после коррекции выявлена у 124 пациентов данной выборки (78,4 %), что согласуется с литературными данными. В группе RVISS в отдаленном периоде полную блокаду правой ножки пучка Гиса имели 39 пациентов (61,9 %), в группе TAP – 62 пациента (65,2 %). При исследовании электрофизиологии обнаружена тенденция к пролонгированию комплекса QRS во всей выборке исследованной в отдаленном послеоперационном периоде, что говорит о нарушениях деполяризации в той или иной степени у всех пациентов, радикально оперированных по поводу тетрады Фалло. Внутригрупповые сравнения в группах RVISS и TAP не выявили достоверных различий ( $p > 0,05$ ), однако наблюдается статистическая тенденция к расположению значений подгруппы TATP в области корригированных (нормальных) значений, а также к уменьшению продолжительности интервала QT в подгруппах RVISS по сравнению с подгруппами TAP. При достоверно больших значениях продолжительности QT, выявленных в группе TAP, а также, учитывая большую статистическую разницу значений в пользу QT, можно судить и о более значительном удлинении интервала ST в этой группе, непосредственно отражающего процессы реполяризации миокарда. В отдаленном послеоперационном периоде выявлены более выраженные нарушения как де-, так и реполяризации миокарда у пациентов в группе TAP, однако критических значений –  $QRS \geq 160$  мс,  $QRSd \geq 40$  мс,  $QTd \geq 65$  мс – не определялось. Внутригрупповых различий не выявлено, сви-

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа 1, RVISS	Группа 2, TAP	<i>p</i>
Возраст, мес.	60,0 (41,3; 85,4)	72,0 (48,3; 100,7)	0,87
Масса тела, кг	15,7 (11,4; 23,0)	16,0 (10,4; 25,0)	0,19
Площадь поверхности тела ППТ, м <sup>2</sup>	0,67 (0,51; 0,97)	0,71 (0,52; 0,97)	0,09



**Таблица 2**  
 Параметры систолической и диастолической функции и электрофизиологии правого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде

Показатель	Группа 1, RVISS	Группа 2, TAP	p	Подгруппа TAP	Подгруппа RVOГ	Подгруппа TwoPatch	p	Подгруппа TAP	Подгруппа TAPm	p
E/A, мс	1,30 (0,97; 1,74)	1,10 (0,82; 0,36)	0,00	1,45 (1,16; 1,88)	1,20 (0,98; 1,60)	1,20 (0,87; 1,62)	0,00	1,10 (0,85; 1,33)	1,00 (0,78; 1,44)	0,97
ФИР, мс	65,0 (41,1; 84,3)	78,5 (59,4; 91,3)	0,19	56,0 (37,5; 76,2)	66,0 (44,2; 79,3)	66,0 (51,3; 85,4)	0,05	79,5 (59,2; 95,3)	78,0 (62,4; 90,7)	0,38
ЕФ, %	68,0 (52,3; 75,6)	72,0 (64,3; 77,4)	0,06	67,0 (60,3; 75,9)	70,0 (61,3; 77,8)	68,5 (61,3; 78,0)	0,23	71,5 (59,3; 78,2)	72,5 (64,3; 77,3)	0,63
МРІ	0,28 (0,19; 0,36)	0,41 (0,26; 0,54)	0,00	0,26 (0,16; 0,37)	0,28 (0,21; 0,35)	0,29 (0,21; 0,40)	0,02	0,40 (0,26; 0,54)	0,42 (0,25; 0,57)	0,32
Комплекс QRS, мс	100,7 ± 16,4 (95)	117,4 ± 18,9 (121,5)	0,00	99,8 ± 15,7 (100)	96,9 ± 12,6 (93,5)	105,4 ± 20,6 (98,4)	0,08	117,5 ± 16,8 (121,5)	118,3 ± 21,7 (122)	0,83
Интервал QT, мс	334,4 ± 58,2 (339)	380,7 ± 69,5 (366,5)	0,02	312,2 ± 60,3 (296)	333,5 ± 33,5 (339)	357,6 ± 70,8 (389,5)	0,21	377,8 ± 70,1 (377,5)	383,7 ± 72,5 (362,5)	0,82
PRAI, мм <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>										
< 10	46 (73 %)	27 (28,4 %)	0,00	16 (80 %)	20 (76,9 %)	10 (59 %)	0,32	18 (26,9 %)	9 (32,1 %)	0,64
10–15	17 (27 %)	42 (44,2 %)	0,03	4 (20 %)	6 (23,1 %)	7 (41 %)	0,57	30(44,8 %)	12(42,9 %)	0,81
> 15	0	26 (27,4 %)	0,00	0	0	0	1,00	19(26,4 %)	7 (25 %)	0,73

Примечание. E/A – отношение максимальных скоростей трансмитрального кровотока во время фазы раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения; ФИР – фаза изометрического расслабления; PRAI – площадь струи легочной регургитации.

детельствуя о том, что ни тип реконструкции, ни факт вентрикулотомии в группе RVISS, ни использование моностворок в группе TAP достоверно не влияют на электрофизиологическую стабильность миокарда после радикальной коррекции тетрады Фалло, однако определены статистические тенденции уменьшения продолжительности QRS и QT в подгруппе пациентов с трансатриальной-транспульмональной коррекцией (TATP).

У пациентов с остаточным градиентом на выходном отделе правого желудочка (ОСГ RV/PA) ≥ 30 мм рт. ст. отмечается регрессия градиента. Так, у 107 (67,7 %) пациентов имеет место достоверное снижение величины показателя до нормальных значений в течение 4–10 лет после радикальной коррекции тетрады Фалло. Семи пациентам (4,4 %) с резидуальным градиентом ≥ 30 мм рт. ст. была выполнена баллонная ангиопластика кольца клапана легочной артерии (ККЛА) в отдаленном периоде в связи с нарастанием градиента.

В группе RVISS отмечается достоверное уменьшение относительных размеров ККЛА с возрастом, согласующееся с нормальным развитием структур пути оттока правого желудочка, тогда как в группе TAP имеет место исходное нарушение данных пропорций развития с последующей тенденцией к дилатации ККЛА. Эти процессы, безусловно, связаны с выраженностью недостаточности КЛА (легочной регургитацией) в отдаленные сроки после операции, поэтому были исследованы относительные к площади поверхности переменные легочной регургитации (PRAI). Преобладающим значением в группе RVISS было < 10 мм<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>, что говорит и об эффективности сохранения клапана легочной артерии при радикальной коррекции тетрады Фалло и естественно связано с процессами развития сохраненного ККЛА в отдаленные сроки после операции (p = 0,00). Внутригрупповой анализ показал, что ни тип реконструкции при использовании стратегии RVISS, ни факт вентрикулотомии в этой выборке не влияет на выраженность легочной регургитации в отдаленные сроки (p > 0,05). В подгруппе TAPm факт использования моностворок достоверно не влияет на выраженность легочной регургитации в отдаленные сроки после операции (p > 0,05).

Процессы развития ККЛА и выраженность легочной регургитации в отдаленном послеоперационном периоде находятся соответственно в прямой и обратной зависимости от размеров правого желудочка. Дилатация правого желудочка встречается в 5 раз чаще в группе TAP в отдаленные сроки после коррекции (p = 0,84).

Рост и развитие структур пути оттока правого желудочка, их отклонения от нормы и дилатация, выраженность легочной регургитации и ее динамические изменения, размер правого желудочка, развитие и прогрессирование трикуспидальной недостаточности представляют собой специфический гемодинамический синдром, отражающий отдаленные результаты коррекции.

Для оценки трикуспидальной недостаточности использована общепринятая градация степени по распространению и объему. В данной выборке, обследованной в отдаленные сроки, пациентов с трикуспидальной недостаточностью > 2 степени и признаками выраженной дилатации фиброзного кольца трикуспидального клапана выявлено не было (что, вероятно, объясняется сроками отдаленных наблюдений). Поэтому оценка проведена по двум градациям: 1 и 1–2 степени. В отдаленные сроки после операции трикуспидальная недостаточность 1-й степени выявлена у 55 (87,4 %) пациентов группы RVISS и у 67 (70,5 %) пациентов группы TAP ( $p = 0,07$ ), 1–2 степени – соответственно у 8 (12,6 %) и 28 (29,5 %) пациентов ( $p = 0,023$ ). Таким образом, в группе TAP в 2,8 раза чаще выявлялась более выраженная трикуспидальная недостаточность (1–2 степени включительно) в отдаленные сроки после коррекции.

Для оценки хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовалась адаптированная для детей согласительной конференцией Канадской ассоциации кардиологов по лечению и ведению больных с сердечной недостаточностью функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). У пациентов данной выборки встречались I и II функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA. I ФК ХСН по NYHA выявлен у 54 (85,7 %) пациентов группы RVISS и у 52 (54,7 %) пациентов группы TAP ( $p = 0,06$ ), II ФК ХСН по NYHA – соответственно у 9 (14,3 %) и 43 (45,3 %) в отдаленные сроки после операции ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в группе TAP в 5 раз чаще в отдаленные сроки после операции развивается более выраженная ХСН (II стадии). Данные внутригрупповые различия недостоверны, из чего можно заключить, что тип реконструкции при использовании концепции RVISS и факт применения вентрикулотомии в этой группе, а также использование моностворок в группе TAP (подгруппа TAPm) не влияют на выраженность хронической сердечной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде. Пациенты с бессимптомной дисфункцией правого желудочка требовали более пристального внимания на этапах послеоперационного наблюдения и сезонной кардиометаболической те-

рапии, а во всех случаях симптоматической ХСН проводилось соответствующее лечение (общие рекомендации, препараты первой линии – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, кардиометаболические препараты) и всегда рекомендовалось продление соцобеспечения.

## ВЫВОДЫ

Выполнение радикальной коррекции тетрады Фалло с сохранением структур пути оттока правого желудочка в отдаленном периоде достоверно улучшает диастолическую и систолическую функцию правого желудочка, электрофизиологию правого желудочка и гемодинамику на легочном и трикуспидальном клапане, полученные данные говорят в пользу трансатриальной-транспульмональной коррекции.

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 выходного отдела правого желудочка, вовлекая в данный процесс анатомо-функциональные свойства синусовой части правого желудочка.

При анализе анатомо-гемодинамических результатов радикальной коррекции тетрады Фалло в отдаленные сроки после операции выявлено, что у 67,7 % пациентов с послеоперационным ОСГ RV/PA  $\geq 30$  мм рт. ст. имеет место достоверное снижение ОСГ до неоперационных значений в течение 4–10 лет после радикальной коррекции тетрады Фалло. У пациентов с сохраненными структурами пути оттока правого желудочка отмечается достоверное уменьшение относительных размеров ККЛА с возрастом, согласующееся с нормальным развитием структур пути оттока правого желудочка, тогда как в группе с трансаннулярной пластикой имеет место исходное нарушение данных пропорций развития с последующей тенденцией к дилатации ККЛА и нарастанию легочной регургитации и дилатации правого желудочка.

Доказано, что ни тип реконструкции при использовании стратегии сохранения структур пути оттока правого желудочка, ни факт вентрикулотомии не влияет на выраженность легочной регургитации, дилатации правого желудочка, трикуспидальную недостаточность и выраженность ХСН в отдаленные сроки после радикальной коррекции тетрады Фалло.

Использование моностворки при трансаннулярной пластике выходного отдела правого желудочка не влияет на частоту дисфункции правого желудочка и выраженность легочной ре-

гургитации, дилатации правого желудочка, трикуспидальную недостаточность и выраженность хронической сердечной недостаточности в отдаленные сроки после операции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Омельченко А.Ю., Горбатов Ю.Н., Соинов И.А. и др. Гемодинамическая и функциональная оценка правого желудочка после радикальной коррекции тетрады Фалло // Мед. альм. 2016. (4). 93–99.
2. Суханов С.Г., Орехова Е.Н., Синельников Ю.С., Суханов М.С. Механическая функция правого желудочка у детей первого года жизни с тетрадой Фалло // Патол. кровообращения и кардиохирургия. 2015. 19. (3). 19–25.
3. Al Habib H.F., Jacobs J.P., Mavroudis C. et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database // Ann. Thorac. Surg. 2010. 90. (3). 813–819.
4. 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.
5. d'Udekem Y., Galati J.C., Rolley G.J. et al. Low risk of pulmonary valve implantation after a policy of transatrial repair of tetralogy of Fallot delayed beyond the neonatal period: the Melbourne experience over 25 years // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. 63. (6). 563–568.
6. Gatzoulis M.A., Balaji S., Webber S.A. et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study // Lancet. 2000. 356. (9234). 975–981.
7. Sarris G.E., Comas J.V., Tobota Z., Maruszewski B. Results of reparative surgery for tetralogy of Fallot: data from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Congenital Database // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012. 42. (5). 766–774.
8. Starr J.P. Tetralogy of Fallot: yesterday and today // World J. Surg. 2010. 34. (4). 658–668.
9. Villafane J., Feinstein J.A., Jenkins K.J. et al. Hot topics in tetralogy of Fallot // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. 62. (23). 2155–2166.
10. Yu C.M., Sanderson J.E., Chan S. et al. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure // Circulation. 1996. 93. (8). 1509–1514.
11. Zervan K., Male C., Benesch T., Salzer-Muhar U. Ventricular interaction in children after repair of tetralogy of Fallot: a longitudinal echocardiographic study // Eur. J. Echocardiogr. 2009. 10. (5). 641–646.

## **ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CONDITION OF THE RIGHT VENTRICLE AFTER SURGICAL REPAIR OF PATIENTS WITH TETRALOGY OF FALLOT**

**Alexandr Yur'evich OMEL'CHENKO, Alexey Viktorovich VOYTOV,  
Yuriy Nikolaevich GORBATYKH, Yuriy Yur'evich KULYABIN,  
Artem Viktorovich GORBATYKH, Il'ya Alexandrovich SOYNOV,  
Alexandr Vladimirovich BOGACHEV-PROKOF'EV,  
Alexandr Mikhaylovich KARAS'KOV**

*Siberian Biomedical Research Center n.a. academician E.N. Meshalkin of Minzdrav of Russia  
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15*

**Objectives:** to investigate the results of surgical repair in patients with tetralogy of Fallot underwent transannular outflow plasty and reconstruction with preservation of the right ventricular outflow structures. **Methods.** 158 patients were investigated after TOF repair. Most patients had undergone primary surgical repair under the first year of life (81.1 %). All patients were divided in 2 main groups: 1 group (RVISS) – preservation of the right ventricular outflow structures, which includes three subgroups: a) TATP – transatrial-transpulmonary reconstruction (20 patients), b) RVOT – isolated reconstruction of the right ventricular infundibulum (26 patients), and c) TwoPatch – two patch plasty with preservation of the pulmonary valve (17 patients); 2 group (TAP) – transannular right ventricular outflow tract reconstruction (95 patients), which includes a subgroup of patients with monocusp (TAPm, 28 patients). **Results.** Normal diastolic function of the right ventricle in late postoperative period occurs in 7 times more often in the RVISS group, and in 25 times more often than after transannular plasty. A rigid type of diastolic dysfunction of the right ventricle occurs in similar fashion in both groups, however, restriction of the right ventricle occurs in 2,8 times more often in patients after ventriculomy in the RVISS group, and in 4 times more often in the TAP group. Impairment of systolic function of the right ventricle appears significantly less often in the RVISS group. 67.7 % patients with residual RVOT gradient higher than 30 mm Hg had significant reduction of OCF within 4–10 years. Patients from the RVISS group rarely had symptomatic chronic heart failure required therapy in late follow-up period. **Conclusion.** Surgical repair of tetralogy of Fallot with preservation of the right ventricular outflow structures significantly improves diastolic and systolic right ventricular functions, it also affects favorably on electrophysiology of the right ventricle and on hemodynamic of both tricuspid and pulmonary valves.

**Key words:** tetralogy of Fallot, systolic and diastolic dysfunction of the right ventricle, electrophysiology, residual gradient.

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

*Voytov A.V. – 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, cardio-vascular surgeon of cardio-surgical department of congenital heart disorders*

*Kulyabin Yu.Yu. – cardio-vascular surgeon of cardio-surgical department of congenital heart disorders, researcher of congenital heart disorders, researcher of center for novel surgical technologies*

*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*

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

*Bogachev-Prokof'ev A.V. – doctor of medical sciences, head researcher of center for novel surgical technologies*

*Karas'kov A.M. – doctor of medical sciences, professor, director, academician of the RAS*



## ПОГРАНИЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Алексей Николаевич СУМИН, Маргарита Валерьевна ОТТ,  
Юлия Алексеевна КОЛМЫКОВА, Ирина Николаевна КУХАРЕВА,  
Анна Александровна Морквенас, Ольга Александровна ТРУБНИКОВА,  
Андрей Владимирович КОВАЛЕНКО

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Цель исследования – изучить ассоциацию между пограничными значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными данными у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). **Материал и методы.** Обследованы 284 больных с инсультом (возраст  $63,1 \pm 7,2$  года, 157 мужчин и 127 женщин) в неврологическом отделении кардиологического диспансера. Выделены три группы пациентов: I группа ( $n = 81$ ) – пациенты со значением СЛСИ  $< 8,0$ , II группа ( $n = 50$ ) – пациенты со значением СЛСИ  $8,0-9,0$ , III группа ( $n = 153$ ) – пациенты со значением СЛСИ  $> 9,0$ . Группы были сопоставлены по основным демографическим показателям, наличию факторов риска и распространенности атеросклероза, сопутствующей патологии, данным лабораторного и инструментального обследования. Всем больным проводили стандартное неврологическое обследование, мультиспиральную компьютерную томографию головного мозга, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию, а также лабораторные исследования (липидограмма, биохимический анализ крови). **Результаты.** У больных с ОНМК нормальные значения СЛСИ выявлены в 28,5 %, пограничные – в 17,6 %, патологические – в 53,9 % случаев. Пациенты с ОНМК с пограничными значениями СЛСИ по распространенности факторов риска занимают промежуточное место по сравнению с пациентами с нормальными и патологическими значениями СЛСИ. У больных с пограничными и патологическими значениями СЛСИ чаще выявляются такие факторы, как наличие высшего образования, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), периферический атеросклероз, утолщение комплекса «интима-медиа» (КИМ), наличие стенозов брахиоцефальных артерий (БЦА), стенозы БЦА 30–49 %, снижение фракции выброса (ФВ) и повышение уровня общего холестерина. При проведении множественного логистического регрессионного анализа независимыми предикторами патологического СЛСИ были утолщение КИМ (отношение шансов ОШ 2,45;  $p = 0,04$ ), наличие стенозов БЦА (ОШ 1,01;  $p = 0,009$ ), ХСН (ОШ 2,01;  $p = 0,02$ ) и отсутствие высшего образования (ОШ 0,4;  $p = 0,003$ ). Независимыми предикторами промежуточного СЛСИ были наличие стенокардии (ОШ 2,47;  $p = 0,041$ ) и стенозов БЦА (ОШ 1,01;  $p = 0,037$ ). **Заключение.** Выделение больных с пограничными значениями СЛСИ целесообразно для динамического наблюдения за лечебно-профилактическими мероприятиями.

**Ключевые слова:** сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, патологический сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, пограничный сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, острое нарушение мозгового кровообращения, факторы риска, лечебно-профилактические мероприятия.

*Сумин А.Н. – д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза*

*Отт М.В. – младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА,  
e-mail: daisy1112@mail.ru, 8-923-503-06-97*

*Колмыкова Ю.А. – младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА*

*Кухарева И.Н. – научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА*

*Морквенас А.А. – младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА*

*Трубникова О.А. – к.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии отдела МФА*

*Коваленко А.В. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии  
отдела МФА*



Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) является маркером повышенной жесткости артериальной стенки и атеросклероза. Данный показатель имеет ряд преимуществ по сравнению с другими маркерами артериальной жесткости: он не зависит от изменений артериального давления во время измерений, представляет жесткость артериального дерева от начала аорты до лодыжки. Измерение артериальной жесткости в обычной медицинской практике важно для ранней диагностики атеросклероза и оценки его прогрессирования в дальнейшем, а также своевременного лечения и модификации образа жизни [1]. СЛСИ показал высокую диагностическую ценность при таких атеросклеротических заболеваниях, как заболевания коронарных артерий, инфаркт головного мозга, хронические заболевания почек, а также у большинства людей с различными факторами риска. При коррекции этих факторов риска изменяется и СЛСИ. Кроме того, сообщается о роли СЛСИ как о предсказателе будущих сердечно-сосудистых событий [13].

Показатель СЛСИ используется в диагностике атеросклероза различных локализаций и увеличивается даже при легкой степени атеросклеротического поражения. Так, показано, что СЛСИ выше у пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями, в частности с ишемическим поражением белого вещества, атеросклерозом крупных артерий и окклюзиями малых артерий, чем у здоровых людей и пациентов с транзиторной ишемической атакой. При проведении линейного регрессионного анализа выявлена значимая связь между СЛСИ и наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях [20]. Также установлено, что у лиц молодого и среднего возраста поражение мелких церебральных сосудов (повреждение белого вещества, немой лакунарный инфаркт и церебральные микрокровоизлияния), выявленных по МРТ, в значительной степени связаны с артериальной жесткостью, измеренной с помощью СЛСИ, что увеличивает риск инсульта и когнитивных нарушений в дальнейшем [7].

На данном этапе одним из ограничений широкого использования показателя СЛСИ в клинической практике является изученность его преимущественно в азиатской популяции, в основном в японской [9]. В то же время уже известно влияние географических и этнических факторов на значения СЛСИ [3, 6, 22]. В целом, несмотря на появившиеся в последнее время публикации [2, 4], в настоящее время имеется недостаточно сведений о прогностическом и клиническом значении СЛСИ у больных в европейской популяции [9].

Следует отметить, что в последнее время предложено выделять не только патологические значения СЛСИ ( $> 9,0$ ), но и промежуточные ( $8,0–9,0$ ), хотя клиническое значение последнего остается неясным. В свете приведенных региональных особенностей вполне вероятно, что в отечественной популяции промежуточные значения СЛСИ также уже могут быть признаком существенного повышения жесткости сосудистой стенки.

Целью настоящего исследования было изучить ассоциацию между пограничными значениями СЛСИ и клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными данными у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены 284 пациента (возраст  $63,1 \pm 7,2$  года, 157 мужчин и 127 женщин) с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), прошедших лечение в неврологическом отделении Кемеровского кардиологического диспансера за 2012–2013 гг. Всем пациентам проводилось стандартное неврологическое и инструментальное обследование, включая мультиспиральную компьютерную томографию головного мозга для верификации типа инсульта и выявления поражения сосудистого бассейна. Из инструментальных методов исследования пациентам проводились цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), эхокардиография (ЭХО-КГ). Также выполнены лабораторные исследования (липидограмма, биохимический анализ крови). При ЦДС БЦА оценивалось наличие стенозов или окклюзий, определялась толщина комплекса «интима-медиа» (КИМ), патологическим считалось значение  $КИМ > 1,0$  мм. Всем пациентам проводили исследование состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). При этом оценивали СЛСИ, расчет которого осуществлялся автоматически на основе регистрации плетизмограмм четырех конечностей, электрокардиограммы, фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hil). Патологическими считали значения СЛСИ  $9,0$  и выше, пограничными – СЛСИ  $8,0–9,0$ .

Для изучения были выделены три группы пациентов: I группа ( $n = 81$ ) – пациенты со значением СЛСИ  $< 8,0$ , II группа ( $n = 50$ ) – пациенты со значением СЛСИ  $8,0–9,0$  и III группа ( $n = 153$ ) – пациенты со значением СЛСИ  $> 9,0$ . Больные с проявлениями периферического атеросклероза (т.е. при лодыжечно-плечевом индексе  $< 0,9$ )

были исходно исключены из анализа. Эти группы были сопоставлены по основным демографическим показателям, наличию факторов риска и распространенности атеросклероза, сопутствующей патологии, данным лабораторного и инструментального обследования.

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов (Me,  $Q_1$ – $Q_3$ ). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования ( $n$ , %). Различия между группами оценивали с помощью метода Краскела–Уоллиса с последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий  $\chi^2$ , для оценки связи выявления патологического СЛСИ с количественными или качественными признаками – логистический регрессионный анализ. В однофакторный регрессионный анализ были включены такие параметры, как возраст, мужской пол, высшее образование, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), периферический атеросклероз, утолщение КИМ,

стенозы БЦА, фракция выброса, общий холестерин. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные группы не различались по возрасту и полу (табл. 1). Пациенты со значениями СЛСИ  $< 8,0$  чаще имели высшее образование, чем пациенты с патологическим или пограничным СЛСИ ( $p = 0,008$ ). По числу работающих группы достоверно не различались. Не выявлено достоверных различий групп по наличию длительного стресса, частоте и длительности курения. Атеросклероз нижних конечностей чаще ( $p = 0,06$ ) встречался у пациентов III группы. Существенных различий по встречаемости в группах инфаркта миокарда, наджелудочковых нарушений ритма, инсульта в анамнезе и наличию сахарного диабета не отмечено. По наличию стенокардии и ХСН группы достоверно различались (см. табл. 1).

Таблица 1

Факторы риска, клиничко-анамнестические данные пациентов, перенесших ОНМК

Показатель	Группа I (СЛСИ $< 8,0$ )	Группа II (СЛСИ 8,0–9,0)	Группа III (СЛСИ $> 9,0$ )	$p$
Количество мужчин, $n$ (%)	40 (50,0)	27 (54)	90 (58,8)	0,38
Возраст, лет	62,2 $\pm$ 10,9	63,5 $\pm$ 11,9	64,1 $\pm$ 11,1	0,3
Высшее образование, $n$ (%)	31 (38,3)	13 (26,0)*	30 (19,6)	0,008
Работающие, $n$ (%)	33 (40,7)	16 (32,0)	43 (28,1)	0,14
Длительный стресс, $n$ (%)	3 (3,7)	2 (4,0)	16 (10,5)	0,1
Курение, $n$ (%)	19 (23,5)	11 (22,0)	23 (15,0)	0,23
Длительность курения, лет	26,6 $\pm$ 6,8	25,1 $\pm$ 9,04	23 $\pm$ 9,11	0,6
Атеросклероз нижних конечностей, $n$ (%)	1 (1,2)	0	9 (5,9)*	0,06
Сахарный диабет, $n$ (%)	9 (11,1)	2 (4,0)	17 (11,1)	0,31
ОНМК в анамнезе, $n$ (%)	18 (22,2)	13 (26,0)	27 (17,6)	0,4
Наджелудочковые нарушения ритма, $n$ (%)	10 (12,4)	6 (12,0)	33 (21,6)	0,11
Пароксизмальная форма ФП, $n$ (%)	4 (4,9)	4 (8,0)	9 (5,9)	0,77
Постоянная форма ФП, $n$ (%)	8 (9,9)	2 (4,0)	23 (15,0)	0,09
Инфаркт миокарда в анамнезе, $n$ (%)	3 (3,7)	5 (10,0)	18 (11,76)	0,12
Стенокардия, $n$ (%)	13 (16,0)	15 (30,0)	52 (34,0)*	0,01
ХСН, $n$ (%)	26 (32,1)	22 (44,0)	76 (49,7)*	0,03

Примечание. Здесь и в табл. 2  $p$  – вероятность различия между группами (критерий Краскела–Уоллиса); \* – отличие от величины соответствующего показателя группы I статистически значимо при  $p < 0,05$  (критерий Манна–Уитни).

Таблица 2

Данные инструментального и лабораторного обследования пациентов, перенесших ОНМК

Показатель	Группа I (СЛСИ < 8,0)	Группа II (СЛСИ 8,0–9,0)	Группа III (СЛСИ > 9,0)	<i>p</i>
Нет стенозов БЦА, <i>n</i> (%)	72 (88,9)	38 (76,0)	112 (73,2)	0,12
Стенозы БЦА, <i>n</i> (%)	9 (11,1)	12 (24,0)	41 (26,8)*	0,02
5–29 %	4 (4,9)	6 (12,0)	13 (8,5)	0,55
30–49 %	2 (2,5)	3 (6,0)	17 (11,1)*	0,05
> 50	3 (3,7)	3 (6,0)	11 (7,2)	0,56
КИМ, мм	1,14 ± 0,13	1,14 ± 0,12	1,17 ± 0,11	0,07
КИМ утолщенный, <i>n</i> (%)	67 (82,7)	46 (92,0)	142 (92,8)*	0,045
ФВ, %	61,38 ± 7,45	61,69 ± 7,14	63,37 ± 4,93**	0,018
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,06 ± 1,40	5,07 ± 1,3	5,22 ± 1,30*	0,07
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,54 ± 0,74	1,59 ± 0,80	1,61 ± 0,77	0,52
Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,16 ± 0,77	1,15 ± 0,78	1,15 ± 0,5	0,89
Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,04 ± 1,12	3,02 ± 1,08	3,16 ± 1,16	0,62
Индекс атерогенности	3,27 ± 1,08	3,30 ± 1,22	3,39 ± 1,27	0,51
Содержание глюкозы, ммоль/л	6,62 ± 2,19	6,75 ± 2,60	6,61 ± 2,42	0,27

Примечание. × – отличие от величины соответствующего показателя группы II статистически значимо при  $p < 0,05$  (критерий Манна–Уитни).

По данным ЦДС БЦА, количество пациентов без стенозов было одинаковым во всех трех группах (табл. 2), в то время как больных со стенозами было больше в III группе ( $p = 0,02$ ). По наличию стенозов БЦА 5–29 и более 50 % достоверных между группами не выявлено, а стенозы от 30 до 49 % чаще встречались у пациентов III группы ( $p = 0,05$ ). По встречаемости утолщенного КИМ и его средней величине сравниваемые группы не различались. При оценке результатов ЭХО-КГ (см. табл. 2) выявлено, что фракция выброса у пациентов с патологическим СЛСИ была наибольшей (согласно критерию  $H$  независимых выборок Краскела–Уоллиса  $p = 0,018$ , отличие от групп I и II согласно критерию Манна–Уитни значимо при  $p = 0,002$  и  $p = 0,010$  соответственно) и практически не различалась у больных с нормальными и пограничными значениями СЛСИ (статистическая значимость различий по критерию Манна–Уитни составляет 0,82). По показателям липидного спектра и содержанию глюкозы в крови исследуемые группы не различались (см. табл. 2).

При изучении факторов, ассоциированных с СЛСИ > 9,0, в логистический регрессионный анализ были включены переменные, представленные в табл. 3. В целом по всей выборке пациентов при однофакторном анализе выявлена взаимосвязь патологического СЛСИ с наличием высшего образования, стенокардии, ХСН, утолщения КИМ,

стенозов БЦА, величиной фракции выброса. С учетом внутренних корреляций на основании однофакторного анализа составлены две модели для проведения множественного регрессионного анализа. В первую модель вошли ХСН и утолщение КИМ, во вторую – высшее образование и стенозы БЦА. При проведении множественного логистического регрессионного анализа с повышенным СЛСИ были связаны как утолщение КИМ и стенозы БЦА, так и высшее образование и наличие ХСН. При однофакторном анализе не выявлена взаимосвязь пограничного СЛСИ с представленными в табл. 3 переменными. С учетом внутренних корреляций на основании однофакторного анализа также составлены две модели для проведения множественного регрессионного анализа. В первую модель вошли ХСН и утолщение КИМ, во вторую – наличие стенокардии и стенозы БЦА. Множественный регрессионный анализ показал взаимосвязь пограничного СЛСИ с наличием стенокардии и стенозов БЦА.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании показано, что более чем у половины больных с ОНМК выявлены патологические значения СЛСИ (более 9,0), промежуточные значения (в пределах 8,0–9,0) встречаются реже. У пациентов с промежуточными значениями СЛСИ отмечаются клиничко-анамне-

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с патологическими и пограничными значениями СЛСИ пациентов, перенесших ОНМК

Показатель	Факторы, ассоциированные с СЛСИ более 9,0		Факторы, ассоциированные с СЛСИ 8,0–9,0	
	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
	Однофакторный анализ			
Возраст	1,02 (0,94–1,1)	0,83	0,94 (0,84–1,05)	0,28
Мужской пол	1,46 (0,85–2,53)	0,17	1,20 (0,59–2,45)	0,61
Высшее образование	0,39 (0,22–0,72)	0,002	0,57 (0,26–1,24)	0,15
Стенокардия	2,69 (1,36–5,34)	0,004	2,24 (0,95–5,27)	0,06
ХСН	2,12 (1,20–3,73)	0,009	1,66 (0,80–3,46)	0,17
Периферический атеросклероз	5,00 (0,62–40,63)	0,13		
Утолщение КИМ	2,70 (1,16–6,29)	0,02	2,4(0,74–7,85)	0,14
Стенозы БЦА	1,007 (1,001–1,013)	0,007	1,009 (0,999–1,020)	0,056
ФВ	0,93 (0,88–0,98)	0,01	1,00 (0,93–1,07)	0,93
Содержание общего холестерина	0,89 (0,72–1,09)	0,27	1,02 (0,76–1,37)	0,89
	Многофакторный анализ			
Модель 1	$p_{\text{модели}} = 0,004$		$p_{\text{модели}} = 0,16$	
ХСН	2,01 (1,13–3,57)	0,02	1,54 (0,73–3,24)	0,25
КИМ утолщенный	2,45 (1,04–5,77)	0,04	2,18 (0,66–7,23)	0,2
Модель 2	$p_{\text{модели}} = 0,0002$		$p_{\text{модели}} = 0,02$	
Высшее образование	0,4 (0,22–0,74)	0,003		
Стенозы БЦА	1,01 (1,00–1,02)	0,009	1,01 (1,00–1,02)	0,037
Стенокардия			2,47 (1,03–5,92)	0,041

Примечание. 95 % ДИ – 95-процентный доверительный интервал.

стические и лабораторные показатели, близкие к таковым у больных с патологическим СЛСИ, а именно: наличие высшего образования, стенокардии, ХСН, периферического атеросклероза, утолщения КИМ, стенозов БЦА, снижение ФВ и повышение уровня общего холестерина. Независимыми факторами, ассоциированными с промежуточными и патологическими значениями СЛСИ, были наличие стенозов БЦА и стенокардии, только с патологическими значениями – высшее образование, ХСН, утолщение КИМ.

Создатели прибора VaSera рекомендуют считать патологическими значения СЛСИ 9,0 и выше, однако эти референтные значения СЛСИ определены для японской популяции. Так, в проведенном недавно исследовании длительностью более 5 лет среди японских пациентов с метаболическими нарушениями (сахарный диабет, гипертония, дислипидемия) убедительно показано, что более высокие значения СЛСИ независимо связаны с факторами повышенного риска сердечно-сосудистых событий (относительный риск ОР 1,126;  $p = 0,039$ ), мужским полом (ОР 2,276;  $p = 0,001$ ), курением (ОР 1,846;  $p = 0,007$ ), сахарным диабетом (ОР 1,702;  $p = 0,020$ ), гипертонией (ОР 1,682;  $p = 0,023$ ) [16].

При сопоставлении значений СЛСИ у здоровых лиц различных этнических групп выявлены существенные различия [3, 6, 22]. Так, показано, что СЛСИ значительно ниже в китайской когорте, чем в японской [22]. Если сопоставление японской и китайской популяций для нас не особенно актуально, важен сам факт наличия таких различий, то прямое сопоставление российских и японских данных представляет несомненный интерес. Российскими учеными совместно с японскими коллегами проведено исследование, в котором молодые россияне показали значительно более высокие значения СЛСИ, нежели японцы (соответственно 5,87 и 5,36;  $p < 0,05$ ) [19]. Однако в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ при обследовании здоровых лиц разных возрастных групп среди населения региона Западной Сибири значения СЛСИ у россиян составили от 6,2 до 7,8 в разных возрастных группах, что было ниже, чем в аналогичных группах в японских исследованиях [3, 6]. Особенно следует отметить, что эти данные получены независимо в двух соседних регионах (Томская и Кемеровская области), с их учетом приходится более пристально рассматривать пациентов с так называемыми пограничными значениями СЛСИ



(8,0–9,0), поскольку в российской популяции и эти значения могут оказаться патологическими [5]. Следует отметить, что исследователи и ранее не ограничивались только патологическими величинами СЛСИ. Например, в одной из работ значения СЛСИ  $\geq 8,0$ , особенно с увеличением возраста, имели наибольшую чувствительность и специфичность для прогнозирования каротидного атеросклероза [10]. В другом исследовании корейскими авторами показано, что у пациентов молодого и среднего возраста заболевания мелких церебральных сосудов без клинических проявлений (повреждение белого вещества, немой лакунарный инсульт и микрокровоизлияния) обнаружены в 4,1 % случаев, при этом СЛСИ  $> 7,65$  статистически значимо связан с данными патологическими состояниями (ОШ 2,766;  $p = 0,028$ ) [7]. У пациентов с острым коронарным синдромом при СЛСИ  $> 8,325$  достоверно чаще случались сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный ишемический инсульт (ОР 18,00;  $p = 0,005$ ) [8]. У российских пациентов с ИБС наличие пограничных значений СЛСИ было ассоциировано с промежуточной распространенностью факторов риска в отличие от больных с нормальными и патологическими значениями СЛСИ. Также у пациентов с пограничными значениями СЛСИ чаще выявляются стенозы каротидных артерий  $\geq 30$  % [5]. Похожие закономерности выявлены и в настоящем исследовании у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Каково же клиническое значение СЛСИ в неврологической практике? Известно, что инсульт – одна из основных причин смертности во всем мире. Артериальная жесткость – важный фактор риска развития инсульта и прогрессирования неврологического дефицита. Сочетание патологии мелких церебральных артерий с повышенной артериальной жесткостью увеличивает риск возникновения «немного» поражения вещества головного мозга и когнитивных нарушений. Оценка СЛСИ может помочь в выявлении бессимптомных поражений вещества и артерий головного мозга, наличия ранних когнитивных нарушений [24]. В исследовании на японской популяции пациенты с немymi инфарктами мозга и/или гиперинтенсивным сигналом белого вещества по МРТ имели значения СЛСИ  $\geq 9,2$  после поправки на возраст и пол [14]. Улучшение окружающей среды, модификация факторов риска, а также разработка новых лекарственных препаратов, снижающих артериальную жесткость, могут замедлять прогрессирование патологии церебральных артерий, снижать риск развития инсульта и деменции [15].

В недавнем обзоре приведены терапевтические возможности по модификации повышенной жесткости артериальной стенки [23]. Так, доказано, что отказ от курения уменьшает артериальную жесткость. Применение  $\omega$ -3 жирных кислот в рационе питания (6 г рыбьего жира в день в течение 12 недель) может снизить артериальную жесткость у больных с гипертензией и метаболическим синдромом. Медикаментозное лечение такими препаратами, как антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, метформин и статины, показало положительные результаты у пациентов с гипертонией и диабетом. А снижение веса, в частности умеренная потеря веса на 8 % от исходной массы тела, и регулярные занятия аэробикой снижают артериальную жесткость. Причем выявлена дозовая зависимость между интенсивностью упражнений (частотой тренировок и абсолютной интенсивностью упражнений) и улучшением артериальной жесткости [23]. Соответственно, целесообразно использование СЛСИ для контроля эффективности первичной и вторичной профилактики (отказ от курения, коррекция веса, гипергликемии, гиперлипидемии, снижение артериального давления, поддержание необходимого уровня физической активности) [13], а также реабилитации неврологических больных. Определение СЛСИ может быть использовано для оценки эффективности лечебных [18], реабилитационных [21] и профилактических мероприятий [17]. Не только аэробные нагрузки оказались способны снижать значения СЛСИ [11], но и 4-недельный курс статического растягивания [12]. Кроме того, интенсивные силовые тренировки у больных после инсульта также приводили к снижению СЛСИ [21]. Данные настоящего исследования показали, что в группу риска надо включать больных и с промежуточными значениями СЛСИ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ОНМК нормальные значения СЛСИ выявлены в 28,5 % случаев, пограничные – в 17,6 % случаев, патологические – в 53,9 % случаев. Показано, что больные с ОНМК с пограничными значениями СЛСИ по распространенности факторов риска занимают промежуточное место по сравнению с пациентами с нормальными и патологическими значениями СЛСИ. У больных с пограничными и патологическими значениями СЛСИ чаще выявляются такие факторы, как наличие высшего образования, стенокардии, ХСН, периферического атеросклероза, утолщения КИМ, стенозов БЦА, стенозов БЦА 30–49 %, снижение ФВ и повышение



уровня общего холестерина. При проведении множественного логистического регрессионного анализа независимыми предикторами патологического СЛСИ были утолщение КИМ (ОШ 2,45;  $p = 0,04$ ), наличие стенозов БЦА (ОШ 1,01;  $p = 0,009$ ), ХСН (ОШ 2,01;  $p = 0,02$ ) и отсутствие высшего образования (ОШ 0,4;  $p = 0,003$ ). Независимыми предикторами промежуточного СЛСИ были наличие стенокардии (ОШ 2,47;  $p = 0,041$ ) и стенозов БЦА (ОШ 1,01;  $p = 0,037$ ). Выделение больных с пограничными значениями СЛСИ целесообразно для динамического наблюдения за лечебно-профилактическими мероприятиями.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2016. 15. (2). 4–19.
2. Гайсенко О.В., Медведев П.А., Трифонова С.С. и др. Применение индекса CAVI в клинической практике: расчетный сосудистый возраст как инструмент для принятия решения о дополнительном обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 2015. (7). 51–56.
3. Рогоза А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ // Систем. гипертензии. 2014. (4). 42–48.
4. Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка // Комплекс. пробл. сер.-сосуд. забол. 2016. (2). 51–58.
5. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В. и др. Взаимосвязь пограничных значений сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с клинико-инструментальными показателями у больных ИБС // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (4). 88–96.
6. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В. и др. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования эссе-рф в Кемеровской области // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2015. 14. (5). 67–72.
7. Choi S.Y., Park H.E., Seo H. et al. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects // J. Atheroscler. Thromb. 2013. 20. (2). 178–185.
8. Gohbara M., Iwahashi N., Sano Y. et al. Clinical impact of the cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular events after acute coronary syndrome // Circ. J. 2016. 80. (6). 1420–1426.
9. Gomez-Sanchez L., Garcia-Ortiz L., Patino-Alonso M.C. et al. The association between the cardio-ankle vascular index and other parameters of vascular structure and function in caucasian adults: MARK study // J. Atheroscler. Thromb. 2015. 22. (9). 901–911.
10. Hu H., Cui H., Han W. et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis // Hypertens. Res. 2013. 36. (4). 334–341.
11. Iwasa T., Amiya E., Ando J. et al. Different contributions of physical activity on arterial stiffness between diabetics and non-diabetics // PLoS One. 2016. 11. (8). e0160632.
12. Nishiwaki M., Yonemura H., Kurobe K. et al. Four weeks of regular static stretching reduces arterial stiffness in middle-aged men // Springerplus. 2015. 4. 555.
13. Saiki A., Sato Y., Watanabe R. et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases // J. Atheroscler. Thromb. 2016. 23. (2). 155–168.
14. Saji N., Kimura K., Shimizu H. et al. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI) // Hypertens. Res. 2012. 35. (7). 756–760.
15. Saji N., Toba K., Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: tsunami effect in the brain? // Pulse. 2015. 3. 182–189.
16. Sato Y., Nagayama D., Saiki A. et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders // J. Atheroscler. Thromb. 2016. 23. (5). 596–605.
17. Shirai K., Saiki A., Nagayama D. et al. The role of monitoring arterial stiffness with cardio-ankle vascular index in the control of lifestyle-related diseases // Pulse. 2015. 3. (2). 118–133.
18. Shirai K., Utino J., Saiki A. et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI) // Curr. Hypertens. Rev. 2013. 9. (1). 66–75.
19. Sorokin A., Kotani K., Bushueva O. et al. The cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index in young Russians // J. Atheroscler. Thromb. 2015. 22. (2). 211–218.
20. Suzuki J., Sakakibara R., Tomaru T. et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2013. 22. (2). 171–175.
21. Takatori K., Matsumoto D., Okada Y. et al. Effect of intensive rehabilitation on physical function and arterial function in community-dwelling chronic stroke survivors // Top Stroke Rehabil. 2012. 19. (5). 377–383.
22. Wang H., Shirai K., Liu J. et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese

and Japanese healthy subjects // Clin. Exp. Hypertens. 2014. 36. (8). 596–601.

23. Wu C.F., Liu P.Y., Wu T.J. et al. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. // World J. Cardiol. 2015. 7. (11). 742–753.

24. Yukutake T., Yamada M., Fukutani N. et al. Arterial stiffness determined according to the cardio-ankle vascular index(CAVI) is associated with mild cognitive decline in community-dwelling elderly subjects // J. Atheroscler. Thromb. 2014. 21. (1). 49–55.

## BORDERLINE VALUES OF CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX IN PATIENTS WITH ACUTE STROKE: CLINICAL IMPLICATIONS

Alexey Nikolaevich SUMIN, Margarita Valer'evna OTT, Yuliya Alekseevna KOLMYKOVA, Irina Nikolaevna KUKHAREVA, Anna Alexandrovna MORKVENAS, Ol'ga Alexandrovna TRUBNIKOVA, Andrey Vladimirovich KOVALENKO

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases  
650002, Kemerovo, Sosnovyi blvd., 6

Borderline values of cardio-ankle vascular index (CAVI) in patients with acute stroke: clinical significance. Aim. To study the association between borderline CAVI values and clinical anamnestic and experimental instrumental data in patients with stroke. **Material and methods.** A total of 284 stroke patients (age  $63.1 \pm 7.2$  years, 183 men and 118 women) have been examined in the neurological department of cardiology clinic. The patients were divided into three groups: I group ( $n = 81$ ) – patients with CAVI value  $< 8.0$ , II group ( $n = 50$ ) – patients with CAVI value of  $8.0–9.0$  and III group ( $n = 153$ ) – patients with CAVI value  $> 9.0$ . Groups were composed by basic demographic determinants, presence of risk factors and atherosclerosis prevalence, comorbidity, according to laboratory and instrumental examination data. All patients underwent: a standard neurological examination, brain MSCT, color duplex scanning of brachiocephalic arteries, echocardiography, and laboratory tests (lipidogram, blood chemistry). **Results.** In stroke patients normal CAVI values were identified in 28.5 % cases, boundary values – in 17.6 % cases, pathological values – in 53.9 % cases. Patients with acute cerebrovascular disorder (ACD) with borderline CAVI values occupy the intermediate position based on the risk factors prevalence compared to patients with normal and abnormal CAVI values. Such factors as: the presence of higher education, angina, heart failure, peripheral atherosclerosis, increase of intima-media thickness (IMT), the presence of brachiocephalic artery (BCA) stenosis, BCA 30–49 % stenosis, decrease of ejection fraction, and increase of total cholesterol content have been more frequently revealed in patients with borderline and abnormal CAVI values. In multiple logistic regression analysis independent predictors abnormal CAVI were IMT increase (OR 2.45;  $p = 0.04$ ), presence of BCA stenosis (OR = 1.01;  $p = 0.009$ ), of heart failure (odds ratio OR 2.01;  $p = 0.02$ ) and absence of higher education (OR 0.4;  $p = 0.003$ ). Independent predictors of intermediate CAVI were the presence of angina (OR 2.47;  $p = 0.041$ ) and of BCA stenosis (OR = 1.01;  $p = 0.037$ ). **Conclusion.** Assignment of patients with borderline CAVI values is reasonable for dynamic observation of treatment and preventive measures.

**Key words:** cardio-ankle vascular index, abnormal cardio-ankle vascular index, borderline cardio-ankle vascular index, stroke, risk factors, treatment and preventive measures.

*Sumin A.N. – doctor of medical sciences, head of the department of the multifocal atherosclerosis*

*Ott M.V. – junior researcher of laboratory neurovascular pathology of department of the multifocal atherosclerosis, e-mail: daisy1112@mail.ru*

*Kolmykova Yu.A. – junior researcher of laboratory neurovascular pathology of department of the multifocal atherosclerosis*

*Kukhareva I.N. – researcher of laboratory neurovascular pathology of department of the multifocal atherosclerosis*

*Morkvenas A.A. – junior researcher of laboratory neurovascular pathology of department of the multifocal atherosclerosis*

*Trubnikova O.A. – candidate of medical sciences, head of the laboratory of neurovascular pathology of department of the multifocal atherosclerosis*

*Kovalenko A.V. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher of laboratory neurovascular pathology of department of the multifocal atherosclerosis*

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ВИТРЕОХОРИОРЕТИНАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Наталья Викторовна ПОПОВА, Андрей Павлович ГОЙДИН

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

Периферическая витреохориоретинальная дистрофия (ПВХРД), патологический процесс на периферии глазного дна, является одной из важнейших причин возникновения отслойки сетчатки. Больше всех подвержены данному заболеванию пациенты с миопией. Особая опасность периферической дистрофии заключается в бессимптомном течении. Диагностику ПВХРД возможно осуществлять с помощью бинокулярного офтальмоскопа (или налобного), а также с помощью бесконтактных асферических линз на щелевой лампе. Наиболее детален и информативен осмотр с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана в условиях максимального медикаментозного мидриаза. Современный метод диагностики – оптическая когерентная томография, которая позволяет определить морфологическую структуру сетчатки, витреоретинальные взаимодействия, тракции, дефекты, интратетинальные полости в сетчатке. Наиболее эффективным методом лечения ПВХРД считается лазерная коагуляция. Пациенты с существующей патологией сетчатки и пациенты, относящиеся к группе риска, должны проходить профилактические осмотры 1–2 раза в год. Предупреждение грозных осложнений ПВХРД целиком зависит от дисциплинированности пациентов и внимания к собственному здоровью.

**Ключевые слова:** периферическая витреохориоретинальная дистрофия, отслойка сетчатки, миопия, профилактическая периферическая лазеркоагуляция.

Особенности развития сетчатой оболочки описаны в многочисленных исследованиях, которые продолжаются до настоящего времени [17, 22, 24, 26, 29]. На четвертой неделе эмбрионального развития (завершение образования зрительного пузырька) клетки внутреннего слоя зрительного пузырька митотически делятся и образуют три или четыре ряда компактно расположенных клеток. К 32-му дню сетчатка состоит из пяти или шести рядов нейроэпителиальных клеток. На всем протяжении эмбриогенеза, вплоть до 18 недели, происходят сложные процессы дифференцировки клеток сетчатки, которые заметно замедляются к 30 неделе развития [30]. На четвертом месяце эмбрионального развития появляется зубчатая линия (*ora serrata*) [17, 22, 24, 26], а к шестому месяцу периферия сетчатки состоит только из слоя нервных волокон.

Сетчатка является периферической частью зрительного анализатора. В соответствии со структурой и функцией в ней различают две части – оптическую и реснично-радужковую. Первая представляет собой высокодифференцированную нервную ткань с фоторецепторами. Эта часть сетчатки распространяется от диска зрительного нерва до плоской части цилиарного

тела, где заканчивается зубчатой линией. Далее в редуцированном до двух эпителиальных слоев виде она покрывает внутреннюю поверхность ресничного тела и радужки [9]. К подлежащей сосудистой оболочке сетчатка крепится прочно лишь в нескольких зонах: вдоль зубчатой линии, вокруг диска зрительного нерва и по краю желтого пятна. На остальных участках соединение рыхлое, поэтому именно здесь она легко отслаивается от своего пигментного эпителия, что имеет огромное клиническое значение.

Периферическая витреохориоретинальная дистрофия (ПВХРД) представляет собой патологический процесс на периферии глазного дна, который невозможно выявить при обычном осмотре. Однако именно в этой области могут развиваться такие дегенеративные изменения, которые с течением времени могут привести к отслойке сетчатки. Опасность ПВХРД состоит в том, что до начала нежелательных осложнений она протекает практически бессимптомно [18, 23]. С развитием эксимер-лазерной коррекции зрения с конца 80-х годов осмотр периферии глазного дна в условиях медикаментозного расширения зрачка приобрел значительное клиническое значение. Своевременная диагностика периферических

*Попова Н.В. – врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии, email: naukatmb@mail.ru*

*Гойдин А.П. – зав. отделением лазерной хирургии*

дистрофий позволила свести к минимуму опасность возникновения нежелательных побочных эффектов.

**Этиология и патогенез ПВХРД.** Данная патология встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Проявляться может в любом возрасте. В 40 % случаев в группе риска пациенты с миопией, так как их глазное яблоко имеет более вытянутую форму. В результате происходит растяжение оболочек и истончение сетчатки на периферии в связи с нарушением кровотока. Это приводит к нарушению обменных процессов и появлению дистрофических участков [1, 12, 31]. Под действием физических нагрузок, подъемов тяжестей, вибраций, психоэмоционального стресса, повышенной зрительной нагрузки возможны разрывы тонкой сетчатки.

Многие офтальмологи считают, что к числу основных факторов возникновения ПВХРД относится наследственность [7, 15, 20]. Активно изучается роль иммунологических факторов в развитии ПВХРД [16, 21]. Доказано влияние трофических и травматических факторов в развитии периферических дистрофий и отслойки сетчатки. В стадии изучения находится взаимосвязь клинической картины и состояния гемодинамики у пациентов с ПВХРД. Высказывается предположение о том, что нарушение питания крайней периферии сетчатки может изменять ее химизм, приводя к нарушению метаболизма клеточных мембран [3, 25, 27]. К основным причинам возникновения ПВХРД относятся воспалительные заболевания глаз, черепно-мозговые травмы, травмы глаза, сахарный диабет различных типов, атеросклероз, гипертоническая болезнь, интоксикации, перенесенные инфекционные заболевания.

**Современные классификации ПВХРД.** В настоящее время существует несколько видов классификаций периферических дистрофий.

Учитывая морфологические особенности, локализацию дистрофических изменений сетчатки и сосудистой оболочки в периферических отделах, Е.О. Саксонова и соавт. [14] подразделили ПВХРД на три формы: экваториальные (решетчатая, изолированные разрывы сетчатки, патологическая гиперпигментация), параоральные (кистевидная, ретиношизис, хориоретинальная атрофия) и смешанные формы. Данная классификация до настоящего времени является самой распространенной, но не совсем соответствует современным требованиям, так как не позволяет определить прогностически опасные периферические дистрофии и своевременно выполнить необходимые меры профилактики.

Указывая на особое значение вовлечения стекловидного тела в патологический процесс, Ю.А. Иванишко с соавт. [8] предложили классификацию, которая в приложении к каждому конкретному клиническому случаю однозначно бы указывала на прогноз и четко определяла показания к лазерному лечению. Предлагаются следующие виды дистрофий: по патоморфологии процесса (периферическая хориоретинальная дистрофия (ПХРД) и ПВХРД), по наиболее вероятному прогнозу (дистрофии, очень редко приводящие к возникновению разрывов и отслойки сетчатки (А), «условно» предотслоечные дистрофии (В) и облигатно предотслоечные дистрофии (С)), по степени выраженности изменений (I–V стадии).

Исходя из этого, основа классификации имеет следующий вид.

ПХРД

А. 1. Друзы.

2. Врожденная гипертрофия пигментного эпителия.

3. Жемчужная дистрофия.

4. Параоральные кисты.

5. Закрытые оральные бухты;

В. 1. «След медведя» (дистрофия типа «булыжной мостовой»).

2. «Каменноугольная», «асфальтовая» дегенерация.

3. Микрокистозная дегенерация.

4. Дегенеративный ретиношизис.

5. Врожденный ретиношизис.

6. Диффузная сенильная хориоретинальная атрофия.

7. Сенильная ретикулярная дегенерация с гиперпигментацией.

I стадия – указанные изменения без «предразрывов».

II стадия – наличие «предразрывов» (ламеллярных «надрывов») или локального расслоения сетчатки (ретиношизиса).

III стадия – наличие сквозных дефектов без локальной отслойки сетчатки или прогрессирующего ретиношизиса.

IV стадия – наличие сквозных дырчатых (атрофических и/или с эпиретинальными тракциями) дефектов с локальной отслойкой сетчатки (до 10 % ее площади).

V стадия – клинически выраженная отслойка сетчатки (более 10 % ее площади).

ПВХРД

В. 1. Меридиональные складки.

2. «Инеподобная» дистрофия.

3. «Ватообразная», «снеговидная» дистрофия.

С. 1. «Решетчатая» дистрофия.

2. «След улитки».



3. Гранулярные «хвосты» (типа пролиферативного ретинита).

4. Зонулярно-ретиальные тракционные пучки.

5. Пигментированные хориоретинальные рубцы с витреоретинальной тракцией.

I стадия – указанные изменения без «предразрывов».

II стадия – наличие «предразрывов»: витреоретинальных или эпиретинальных тракций, локального расслоения сетчатки, ламеллярных разрывов.

III стадия – наличие сквозных тракционных разрывов (клапанных, с «крышечкой», дырчатых с эпиретинальными тракциями) и атрофических дефектов без локальной отслойки сетчатки или прогрессирующего ретиношизиса.

IV стадия – наличие сквозных разрывов с локальной отслойкой сетчатки (до 10 % ее площади).

V стадия – клинически выраженная отслойка сетчатки (более 10 % ее площади).

Деление по стадиям отражает выраженность каждого конкретного вида дистрофии, наличие или отсутствие динамики дистрофического процесса. Деление на «облигатно» и «условно» предотслоечные дистрофии имеет следующий смысл. В IV и V стадиях «условно» и «облигатно» предотслоечные дистрофии не имеют никаких различий с точки зрения подходов к их лечению. В III стадии различия в вероятности перехода III стадии в IV при «условно» и «облигатно» предотслоечных дистрофиях несущественны, что делает сходной и тактику по отношению к лазерным вмешательствам. То же самое относится к переходу II стадии процесса в III стадию. Существенное отличие «условно» и «облигатно» предотслоечных дистрофий имеется в вероятности перехода I стадии во II. При дистрофиях, отнесенных к «облигатно» предотслоечным, вероятность формирования разрывов и отслойки сетчатки составляет не менее 10 %.

Необходимость выделения ПВХРД и ПХРД объясняется различиями относительно срочности выполнения лазерных вмешательств. Так, в III стадии при наличии эпиретинальных или витреоретинальных тракций отслойка может возникнуть и распространяться очень быстро под влиянием случайных провоцирующих факторов. При ПВХРД, когда разрывы носят трофический характер, условия для возникновения отслойки минимальны и развиваются постепенно. Это же можно сказать при переходе предразрывов в разрывы.

Следует отдельно остановиться на микро-разрывах с крышечкой. Сами по себе они менее

опасны, чем большие и тем более клапанные разрывы, однако являются признаком наличия витреоретинальных тракций, при которых велика вероятность возникновения более опасных видов тракционных разрывов [6, 8].

Данная классификация является несколько громоздкой и сложной, но четко определяет риск развития нежелательных осложнений (отслойки сетчатки) и объективные показания к проведению лазерного лечения, что может быть очень актуальным для начинающих хирургов.

**Основные клинические формы периферических дистрофий сетчатки.** Решетчатая дистрофия впервые описана в 1920 г. J. Gonin. Достаточно распространенная форма ПВХРД встречается часто на обоих глазах. По литературным данным, в 62,8 % случаев опасна в плане отслойки сетчатки [10]. При осмотре глазного дна можно увидеть ряд узких беловато-желтых, немного ворсистых полос, напоминающих веревочную лестницу, решетку. Иногда в этих множественных переплетающихся линиях сетчатка бывает ярко-красного цвета из-за истончения. Так выглядят запустевшие сосуды. Может быть изменена пигментация в виде более темных или более светлых тяжей вдоль сосудов. К краям дистрофии как бы фиксировано стекловидное тело, т. е. образуются так называемые «тракции» – тяжи, которые тянут сетчатку и легко могут привести к разрывам как непосредственно в зоне дистрофии, так и на участках нормальной сетчатки вблизи дистрофических зон. Кроме облитерации и гиалиноза сосудистых веточек важным патологическим феноменом является интра- и преретинальный фиброз сетчатки с истончением прилежащих участков, в которых и наблюдается разрыхление ткани и обеднение ее ядерными элементами («склеротический ареал»). Таким образом, гистологически решетчатая дистрофия и склеротические ареалы представляют собой единый процесс.

*Дистрофия по типу «след улитки»* часто выявляется у лиц с прогрессирующей осевой миопией. Чаще локализуется в верхненаружном квадранте. В стекловидном теле определяются зоны разжижения. На сетчатке выглядит как белесоватые, штрихообразные, слегка поблескивающие включения с многочисленными точечными истончениями, дырчатыми дефектами на уровне пограничной мембраны сетчатки.

*Инееподобная дистрофия* часто имеет двусторонний и симметричный характер. На крайней периферии определяются включения в виде «хлопьев снега», которые выступают над сетчаткой и располагаются у утолщенных, частично облитерированных сосудов. Данный вид дистрофии



очень медленно прогрессирует и достаточно редко приводит к возникновению отслойки сетчатки.

*Фокальная патологическая экваториальная гиперпигментация с витреальной тракцией* представляет собой достаточно грубые отложения пигмента черного цвета неправильной формы. Эти изменения достаточно опасны, так как их очень трудно отдифференцировать от возрастных, которые не грозят серьезными осложнениями. Часто пигментированные отложения локализуются в верхних отделах.

*Разрывы сетчатки клапанные и с «крышечкой»* возникают в результате витреальных тракций, по виду подразделяются на дырчатые, клапанные и по типу диализа. Дырчатые разрывы чаще всего возникают в результате решетчатой и мелкокистозной дистрофии, отверстие в сетчатке зияет. При клапанных разрывах участок сетчатки частично прикрывает место разрыва. Такие разрывы появляются за счет витреальных тракций, которые «тянут» за собой и разрывают сетчатку. Диализ – линейный разрыв сетчатки вдоль зубчатой линии – место прикрепления сетчатки к сосудистой оболочке.

*Кистовидная дистрофия* впервые описана в 1936 г., характерна для людей с миопической рефракцией, а также для пожилых. Располагается на крайней периферии, непосредственно по зубчатой линии. При осмотре определяются многочисленные или одиночные розовато-красные круглые кистовидные полости. Долгие годы изменения могут быть стабильными, но могут способствовать возникновению разрывов и даже отслойки сетчатки.

Термин *«ретиношизис»* впервые предложен М. Wilczek в 1935 г., а С.Л. Schepens в 1983 г. определил его как расщепление сетчатки, видимое офтальмоскопически в виде полости. Возникает как в юношеском, так и в более зрелом возрасте. Периферический ретиношизис подразделяют на наследственный (первичный) и вторичный (приобретенный, дегенеративный). В первом случае заболевание может быть рецессивно или доминантно унаследованным. Приобретенный ретиношизис возникает в пожилом и старческом возрасте, а также при аномалиях рефракции (миопии, гиперметропии). Развивается достаточно медленно, демаркационной линии нет, могут быть разрывы вдоль ретинальных сосудов, витреальные шварты. Юношеский X-хромосомный ретиношизис, связанный с полом, встречается только у мужчин. Для него характерно расслоение сетчатки на уровне слоя нервных волокон в нижненаружных квадрантах. Этот вид дистрофии сочетается с частичной атрофией зритель-

ного нерва, макулодистрофией. Сенильный ретиношизис развивается на фоне периферической кистовидной дистрофии. Процесс двусторонний с локализацией в нижненаружных квадрантах. Течение медленное, бессимптомное, часто без выпадения поля зрения. Офтальмоскопически имеет вид пузыревидного образования без ретинальных складок с многочисленными белыми точками и своеобразным блеском внутреннего листка [2].

*Дистрофия типа «булыжной мостовой»* располагается практически по зубчатой линии. Часто встречается у пациентов с миопией средней и высокой степени, а также у лиц преклонного возраста. Выявляется в нижних отделах глазного дна, но иногда может быть по всему периметру. Выглядит в виде округлых, слегка вытянутых очажков, возле которых определяются отложения глыбок пигмента. Морфологически в очагах выявляется истончение сетчатки из-за гибели наружных слоев, формируется хориоретинальная спайка, поэтому этот вид дистрофии не опасен в плане отслойки сетчатки.

*Диффузная хориоретинальная дистрофия* – достаточно доброкачественный вид дистрофии, прогрессирует медленно, не приводит к отслойке сетчатки. Патология сводится к возрастной диспигментации, что может сочетаться с друзами и формированием эрозий, кист. В участках поражения эта дистрофия имеет сероватый цвет с наличием мелких дырчатых разрывов.

*Диффузная гиперпигментация сетчатки* достаточно широко распространена у людей в возрасте 50 лет и старше. Не исключена роль генетической предрасположенности. Располагается несколько ближе к экватору. Выглядит как диффузное помутнение ткани в виде ленты, которая обрамляет зубчатую линию. Границы едва заметны [2, 10].

**Клиническая картина ПВХРД.** ПВХРД опасны тем, что протекают практически бессимптомно. Чаще всего выявляют их случайно при осмотре глазного дна в условиях мидриаза. Пациенты предъявляют жалобы на внезапное появление большего или меньшего количества плавающих помутнений, мушек, вспышек, молний.

**Диагностика ПВХРД.** Диагностика периферических дистрофий проводится с обязательным медикаментозным мидриазом. Возможно использование бинокулярного офтальмоскопа (или налобного), бесконтактных асферических линз на щелевой лампе. Но в первом случае не достигается четкой визуализации преретинального интерфейса и возникает вероятность «не заметить» нежные тракции сетчатки, во втором

случае осмотр крайней периферии значительно затрудняется при недостаточном расширении зрачка. Поэтому более детально и качественно диагностировать ПВХРД с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана. В некоторых случаях приходится прибегать к склерокомпрессии (надавлывании на склеру) для того, чтобы периферия сетчатки смещалась ближе к центру и была доступна для более детального осмотра. Несмотря на значительные достижения в изучении периферических дистрофий, ранняя диагностика все же нуждается в совершенствовании, о чем свидетельствует низкий уровень выявления данной патологии (14 %) до возникновения отслойки сетчатки [2, 28].

Современным методом диагностики ПВХРД является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая дает возможность определить морфологическую структуру и толщину сетчатки, а также, что особенно важно, витреоретинальные взаимодействия, дефекты в сетчатке, интравитреальные полости. Использование ОКТ в клинической практике для выявления признаков прогностической опасности периферических дистрофий позволяет четко определить показания к периферической лазеркоагуляции сетчатки. Но данный метод исследования применяется недостаточно активно, так как технические возможности разработаны для заднего полюса глаза, в то время как ПВХРД локализуется на экваторе и периферии глазного дна [11, 13].

**Лечение ПВХРД.** При выборе метода лечения ПВХРД следует исходить из следующих принципов: все разрывы сетчатки, не имеющие тенденции к самоограничению, и зоны решетчатой дистрофии с истончением сетчатки, а также все зоны дистрофии, сочетающиеся с витреальной тракцией, должны быть блокированы. На современном этапе периферическая профилактическая лазеркоагуляция (ППЛК) сетчатки считается наиболее эффективным и наименее травматичным способом профилактики развития отслойки сетчатки. Своевременно проведенная ППЛК позволяет свести до минимума опасность возникновения отслойки сетчатки [4, 5, 19].

**Профилактика ПВХРД.** Говоря о профилактике, прежде всего имеют в виду профилактику разрывов и отслойки сетчатки. Основной способ профилактики этих осложнений – это своевременная диагностика периферической дистрофии сетчатки у пациентов группы риска с последующим регулярным наблюдением и проведением, при необходимости, периферической профилактической лазерной коагуляции. Пациенты с существующей патологией сетчатки и пациенты, которые состоят в группе риска, а именно лица с

наследственной предрасположенностью, миопы, дети, родившиеся в результате тяжелого течения беременности и родов, пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, васкулитами и прочими заболеваниями, при которых наблюдается ухудшение периферического кровообращения, должны проходить обследование 1–2 раза в год. Во время беременности необходимо не менее двух раз осматривать глазное дно на широком зрачке – в начале и в конце беременности. После родов также рекомендован осмотр офтальмолога. Предупреждение грозных осложнений целиком зависит от дисциплинированности пациентов и внимания к собственному здоровью.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов Э.С., Фридман Ф.Е., Саксонова Е.О. и др. Роль растяжения склеры в генезе миопических витреохориоретинальных дистрофий // Офтальмол. журн. 1988. (3). 137–138.
2. Астахов Ю.С., Луковская Н.Г. Ретиношизис. Сообщение I. Диагностика, классификация, методы обследования // Вестн. офтальмологии. 2004. (1). 26–29.
3. Бездетко П.А., Шкиль Е.А., Соболева И.А. Значение нарушения гемодинамики в бассейне задних длинных цилиарных артерий у больных с периферическими дистрофиями сетчатки // Офтальмол. журн. 1991. (2). 85–89.
4. Пат. 2204367 РФ. Способ хирургического лечения дистрофических заболеваний сетчатки глаза и зрительного нерва / Ю.А. Белый, А.В. Терещенко, О.Л. Фабрикантов и др. Оpubл. 10.10.2001.
5. Большунов А.В., Родин А.С. Метод лазерной коагуляции в лечении разрывов и отслоек сетчатки. Современное состояние вопроса // Вестн. офтальмологии. 2001. (2). 51–53.
6. Егоров В.В., Коленко О.В. Периферические витреохориоретинальные дистрофии сетчатки: классификация, клиника и лечение: учебное пособие для врачей. Хабаровск, 2013. 108 с.
7. Захарова Г.Ю. Клинико-генетические исследования периферических витреохориоретинальных дистрофий и отслойки сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1983.
8. Иванишко Ю.А., Мирошниченко В.В., Нестеров Е.А. Периферические дистрофии сетчатки (первичные). Рабочая классификация. Показания к лазерной ретинопексии // Окулист. 2003. (4). 6.
9. Каган И.И., Канюков В.Н. Клиническая анатомия органа зрения. СПб, 1999. 192 с.
10. Поздеева О.Г., Дулыба О.Р. Изменения местной цитокинергической регуляции у пациентов с решетчатой формой периферических витреохориоретинальных дистрофий // Восток-Запад: сб. науч. тр. Уфа, 2012. 291–292.

11. Поздеева О.Г., Дулыба О.Р., Шаимова В.А. и др. Опыт использования оптической когерентной томографии для диагностики периферической витреохориоретинальной дистрофии «след улитки» // Мед. вестн. Башкортостана. 2014. (2). 133–135.
12. Поздеева О.Г., Ермак Е.М., Дулыба О.Р. и др. Особенности офтальмогемодинамики у пациентов молодого возраста с периферической дистрофией сетчатки по типу «след улитки» // Мед. вестн. Башкортостана. 2016. (1). 37–40.
13. Пшеничников М.В., Егоров В.В., Коленко О.В. и др. Способ определения признаков прогностической опасности витреоретинальных дистрофий // Вестн. офтальмологии. 2016. (4). 54–60.
14. Саксонова Е.О., Елисеева Р.Ф., Нестеров С.А. и др. О классификации периферических витреохориоретинальных дистрофий // V Всесоюз. съезд офтальмологов. М., 1979. 106–108.
15. Серебренникова С.В., Петров А.А., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм эндотелина-1 (Lys198Asn) у пациентов с периферической витреохориоретинальной дистрофией в Забайкальском крае // Молекул. мед. 2013. (2). 54–56.
16. Стукалов С.Е., Писаренко С.Л., Щепетнева М.А. Иммунологические исследования при дистрофических заболеваниях глазного дна // Офтальмолог. журн. 1992. (1). 8–12.
17. Фалин Л.И. Эмбриология человека (атлас). М., 1976. 542 с.
18. Франчук А.А. Диагностика предотслоечных изменений сетчатой оболочки и показания к профилактической лазерной коагуляции: метод. рекомендации. Одесса, 1980. 21 с.
19. Франчук А.А. Профилактическая лазерная коагуляция при периферических дегенерациях сетчатки на парных глазах у больных с односторонней отслойкой сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1982.
20. Шамишинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. М., 2001. 528 с.
21. Щепетнева М.А. Экологические и иммунологические аспекты патогенеза, клиники, лечения и профилактики сосудистых и дистрофических поражений сетчатой оболочки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 1999.
22. Apple D.J., Naumann G.O.H. General anatomy and development of the eye // Pathology of the eye. Springer-Verlag, 1997. 1–19.
23. Celorio J.M., Pruett R.C. Prevalence of lattice degeneration and its relation to axial length in severe myopia // Am. J. Ophthalmol. 1991. (1). 20–23.
24. Chow R.L. Early eye development in vertebrates // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2001. (17). 255–296.
25. Converse C.A., McLachlan T., Hammer H.M. et al. Retinal degeneration experimental and clinical studies. N. Y., 1985. 63–74.
26. Cook C.S., Ozanics V., Jakobiec F.A. Prenatal development of the eye and its adnexa // Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. Philadelphia, 1991. 2585–2591.
27. Eichhorn M., Schreckenberger M., Tamm E.R. Carbonic anhydrase activity is increased in retinal pigmented epithelium and choriocapillars of RCS rats // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1996. (4). 258–263.
28. Foos R.Y. Features in lattice degeneration of the retina // Ophthalmology. 1984. 91. 452.
29. Mann I. The Development of the Human Eye (3 rd ed). N. Y., 1969.
30. Rhodes R.H. A light microscopic study of the developing human neural retina // Am. J. Anat. 1979. 154. 195–207.
31. Shiomi Y. Study of lattice degeneration of the retina // Acta Soc. Ophthal. Japan. 1981. (3). 269–276.

## **PERIPHERAL VITREOCHORIORETINAL DYSTROPHY (THE REVIEW OF THE LITERATURE)**

**Nataliya Viktorovna POPOVA, Andrey Pavlovich GOYDIN**

*The Academician S.N. Fyodorov «Eye Microsurgery» Federal State Institution, Tambov branch  
392000, Tambov, Rasskazovskoe shosse, 1*

---

Peripheral vitreochorioretinal dystrophy (PVCRD) is a pathological process in the periphery of the ocular fundus and one of the most important reasons for retinal detachment. Patients with myopia suffer from this disease most of all. The particular danger of peripheral dystrophy consists in the asymptomatic course. PVCRD may be diagnosed by means of binocular ophthalmoscope (worn on the forehead) as well as of the non-contact aspherical slit lamp lenses. The most detailed and informative examination is performed using the Goldman three-mirror lens in maximum pharmaceutical-induced mydriasis. The up-to-date method of diagnosis is optical coherence tomography, which allows determining the morphological structure of the retina, vitreoretinal interactions, tractions, defects, intraretinal cavities. Laser coagulation is considered to be the most effective methods for PVCRD treating. Patients with the existing retinal pathology and those at risk should undergo the preventive examinations once or twice a year. Prevention of the severe complications entirely depends on the patients' discipline and attention to their own health.

---

**Key words:** peripheral vitreochorioretinal dystrophy, retinal detachment, myopia, preventive peripheral laser coagulation.

*Popova N.V. – ophthalmologist of the laser surgery department, email: naukatmb@mail.ru  
Goydin A.P. – head of laser surgery department*



## ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ОБРАЗОВАНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Наталья Владимировна СКРИПКИНА<sup>1,2</sup>, Ирина Александровна УРВАНЦЕВА<sup>1,2</sup>,  
Константин Юрьевич НИКОЛАЕВ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> *Окружной кардиологический диспансер “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”  
628403, г. Сургут, просп. Ленина, 69/1*

<sup>2</sup> *Сургутский государственный университет  
628405, г. Сургут, просп. Ленина, 1*

<sup>3</sup> *НИИ терапии и профилактической медицины  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Целью настоящего обзора послужило изучение патофизиологии формирования плеврального выпота в ранние послеоперационные сроки у пациентов с ишемической болезнью сердца после оперативной коррекции в объеме аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения у мужчин с различной коморбидной патологией в анамнезе, а также возможностей медикаментозной коррекции данного патологического состояния. На сегодняшний день изучению плеврального выпота после операции АКШ в медицинской литературе посвящено достаточно мало исследований, и настоящий обзор призван заполнить существующие пробелы.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, плевральный выпот, тора-семид, фуросемид, искусственное кровообращение.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из актуальных социально-медицинских проблем современности. Она приводит к потере трудоспособности, преждевременной смерти и поражает преимущественно мужчин активного возраста. По сложности оценки прогноза, тяжести проявлений, нарастающей распространенности среди молодого населения ИБС можно отнести к одной из медико-социальных катастроф человечества [10]. Во многих развитых странах значительную роль в лечении болезней сердца и сосудов играют хирургические методы. За последние 30 лет аортокоронарное шунтирование (АКШ) стало одной из самых востребованных хирургических операций, что делает научные исследования в этой области медицины исключительно важными [23].

АКШ является одним из самых эффективных методов реваскуляризации миокарда и восстановления качества жизни больных ИБС в послеоперационном периоде [3]. В настоящее время в ведущих клиниках мира госпитальная леталь-

ность после этой операции не превышает 1–2 % [15]. Однако существуют определенные группы пациентов, у которых риск хирургического вмешательства остается высоким. В соответствии с общепринятой стратификационной системой Euroscore такие группы составляют больные с инвалидизированным миокардом и сниженной насосной функцией левого желудочка, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, пожилые больные.

Несмотря на несомненно высокий клинический эффект оперативного лечения, частота послеоперационной инвалидизации пациентов остается высокой. Значительное увеличение в последние годы числа подобных операций выявляет новые проблемы, решение которых должно способствовать оптимизации результатов этого вида лечения. Проблемы касаются не только технической стороны, но и включают в себя большой круг вопросов по профилактике, своевременной диагностике, лечению послеоперационных ос-

*Скрипкина Н.В. – врач-кардиолог, аспирантка третьего года обучения кафедры патологической физиологии, e-mail: scripcina-natasha@rambler.ru*

*Урванцева И.А. – к.м.н., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой кардиологии, e-mail: post@okd.ru*

*Николаев К.Ю. – д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии, e-mail: nikolaevky@yandex.ru*

ложнений; изучение роли воспалительной реакции в реализации ближайших и отдаленных осложнений при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств при атеросклерозе коронарных артерий является особенно перспективным [9]. В связи с этим актуален поиск факторов, определяющих прогноз течения послеоперационного периода. Перспективна комплексная оценка роли воспалительных процессов в определении характера течения раннего и отдаленного послеоперационного периодов [5].

У большинства пациентов после вмешательства на открытом сердце возникает системный воспалительный ответ, который в последующем становится причиной осложнений и приводит к полиорганной недостаточности [2]. Одним из распространенных маркеров воспаления, который влияет на прогрессирование коронарного атеросклероза, является С-реактивный белок (СРБ). Значимость данного маркера исследуется более 30 лет. Выраженность субклинического воспаления оценивают по степени увеличения концентрации СРБ [7]. Установлено, что накопление СРБ происходит в участках, где имеется атеросклеротическое поражение сосудистой стенки, в результате чего активируется система комплемента, под влиянием макрофагов и моноцитов происходит выработка тканевого фактора, увеличивается продукция активных форм кислорода. Таким образом, СРБ является пусковым механизмом в развитии воспалительной реакции [18]. По данным проспективного исследования I. Tzoulaki и соавт. высокий плазменный уровень СРБ ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции, что делает воспаление пусковым механизмом прогрессирования атеросклероза различной локализации [24]. Показано, что у пациентов, перенесших АКШ на передней нисходящей артерии, исходно высокие уровни СРБ до операции коррелируют с увеличением 9-месячной летальности в 6 раз [25].

Несомненный научный интерес вызывает то обстоятельство, что сама операция, особенно в условиях искусственного кровообращения, является мощным фактором, провоцирующим системный и регионарный воспалительный ответ на организм больного [20]. Помимо системной воспалительной реакции искусственное кровообращение может приводить к прогрессированию сердечной недостаточности, дисфункции почек, печени и легких вплоть до развития синдрома полиорганной недостаточности, иммуносупрессии, развитию плеврального выпота, нарушений ритма и проводимости [22].

Использование экстракорпоральных технологий сопровождается взаимодействием крови с чужеродной поверхностью перфузиологических магистралей, гемодилюцией, артериальной гипероксией, ишемией и реперфузией тканей, повреждением и активацией форменных элементов крови [16, 22]. Являясь потенциальной угрозой генерализованного повреждения сосудистого эндотелия, активированные нейтрофилы способны оказывать деструктивный эффект и на местном уровне. Обширная травма мягких тканей, грудины, выделение из окружающих тканей органов переднего средостения и сердца во время доступа сопровождаются выходом большого количества белков и катионов из межклеточного пространства, высвобождением вазоактивных медиаторов и ацидозом вследствие тромбирования микрососудов. При этом образование хемоаттрактантов в тканях способствует миграции и активации нейтрофилов, которые благодаря вторичной альтерации потенцируют начальные воспалительные изменения. В итоге повышенная проницаемость сосудистой стенки, высокое гидростатическое давление крови вследствие артериальной и венозной гиперемии, а также выраженная гиперонкия и гиперииония тканей провоцируют интенсивную экстравазацию жидкости [8]. Локализация данного процесса в области операционной раны обуславливает скопление экссудата у больных ИБС в плевральной полости после операции АКШ, что существенно уменьшает дыхательный объем легких и может привести к развитию гиповентиляционных осложнений вплоть до острой дыхательной недостаточности.

Накопление жидкости в плевральных полостях является один из распространенных осложнений после кардиохирургических вмешательств, частота встречаемости данного состояния колеблется от 23–50 % [19]. Плевральный выпот – результат скопления жидкости в плевральной полости. Всегда вторичен, являясь синдромом или осложнением многих болезней: заболеваний легких, заболеваний органов средостения, брюшной полости, травм грудной клетки. При этом в определенный период времени может выдвигаться на первый план, маскируя основное заболевание. Он может возникать за счет нескольких механизмов, включая повышенную проницаемость плевральных листков, повышенное давление в легочных капиллярах, снижение отрицательного внутриплеврального давления, снижение онкотического давления и обструкцию лимфатических путей оттока [1].

В норме в полости плевры имеется очень небольшое количество жидкости, которая распределяется тонким слоем между париетальной

плеврой (ПП) и висцеральной плеврой (ВП). Увеличение количества плевральной жидкости свидетельствует о наличии плеврального выпота. Плевра выстлана одним слоем плоских мезотелиальных клеток и покрыта микроворсинками, которых на ВП больше, чем на ПП. Ворсинки увеличивают поверхность плевры, что имеет значение в транспорте жидкости через плевральную полость. В норме плевральная жидкость формируется в результате перетекания жидкой составляющей крови из системных плевральных сосудов обоих плевральных листков через проницаемые плевральные мембраны в плевральную полость и выводится оттуда по лимфатической системе ПП [14].

Движение жидкости осуществляется из легкого в плевральную полость и далее через ПП в лимфатический аппарат межреберий и нижнего отдела средостения. По другим данным, в соответствии с законом транскапиллярного обмена Старлинга движение жидкости идет, наоборот, от ПП в ВП и легкое. В настоящее время установлено, что у человека в нормальных условиях плевральная жидкость образуется в апикальной части ПП; дренирование жидкости происходит посредством лимфатических стоматов. Они описаны исключительно на поверхности ПП, и местом их наибольшей концентрации являются медиастинальная и диафрагмальная части плевральной полости. Таким образом, фильтрация и реабсорбция плевральной жидкости являются функцией ПП. В физиологических условиях ВП в фильтрации плевральной жидкости не участвует. При отсутствии воспаления и другой патологии отмечается двусторонняя проницаемость плевральных листков. При воспалительном процессе лимфатические капилляры расширены, наблюдаются отек ткани и инфильтрация подплеврального слоя. Происходит функциональная блокада резорбирующего аппарата плевры, что в итоге приводит к накоплению жидкости [6].

Этиология плевральных выпотов после кардиохирургических операций различна: ателектазы легких, травма плевры в процессе выделения внутренней грудной артерии, скопление крови во вскрытой плевральной полости, идиопатическое воспаление как часть системно-воспалительного ответа [26]. По мнению академика А.Г. Чучалина, «плевральный выпот должен быть предметом активных научных исследований, и необходимо сконцентрировать научные усилия для совершенствования его диагностики». Для накопления плеврального выпота необходимо увеличение проникновения жидкости в плевральную полость или уменьшение ее выведения оттуда более чем в 30 раз. Эвакуация жидкости из плевральной

полости может быть снижена из-за обструкции стомата, увеличения системного венозного давления [12]. Контроль накопления плевральной жидкости является одним из ключевых компонентов послеоперационного ведения больных. Стремление к сокращению госпитального периода и ранней выписки после успешной операции на сердце обуславливает необходимость создания полноценной и эффективной фармакотерапии [13].

Использование диуретических препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний началось в середине прошлого столетия, когда в 1956 г. был синтезирован и впервые применен в клинической практике хлортиазид. В 1958 г. создан более мощный тиазидный диуретик гидрохлортиазид, в 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон. Шестидесятые годы XX в. характеризовались интенсивным применением тиазидных диуретиков в кардиологической практике, однако накопленный клинический опыт и экспериментальные исследования показали на фоне благоприятного эффекта ряд побочных реакций, которые снижали ожидаемый терапевтический успех, что побудило исследователей к поиску новых диуретических препаратов [11].

В 2014 г. в России был зарегистрирован диуретик пролонгированного действия торасемид. Его преимущество складывается из нескольких составляющих: торасемид является «петлевым» диуретиком, основной механизм действия препарата обусловлен его обратимым связыванием с котранспортером ионов натрия, калия и хлора, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате чего снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшаются осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. Тогда же, в 2014 г., И.В. Жиров и соавторы провели одноцентровое рандомизированное открытое исследование, где определили сравнительную эффективность данного препарата по сравнению с фуросемидом, у больных с отечным синдромом и хронической сердечной недостаточностью. Согласно данным этого исследования, торасемид показал значительную эффективность в лечении отечного синдрома преимущественно за счет действия замедленного высвобождения частиц препарата [4]. Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность, и его диуретическое действие более продолжительно. Согласно современным клиническим рекомендациям, применение торасемида считается наиболее обоснованным по сравнению с другими диуретиками [16].



Торасемид пролонгированного действия обладает всеми положительными качествами торасемида и имеет такие преимущества, как снижение риска синдрома рикошета и изменений ткани почек. Кроме того, торасемид улучшает качество жизни пациента при приеме препарата с пролонгированным высвобождением, данный эффект сопряжен с большей приверженностью лечению, а также повышает эффективность медикаментозной терапии у пациентов после кардиохирургических операций. Все перечисленное выше позволяет уменьшить объемы плеврального выпота у больных ИБС после АКШ в условиях искусственного кровообращения и в конечном счете улучшить течение и прогноз пациентов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни органов дыхания / Ред. Н.Р. Палеев. М.: Медицина, 1990. 726 с.
2. Дейнека К.С. Эндохирургическая мобилизация артериальных сосудов для малоинвазивной реваскуляризации миокарда: Анатомо-экспериментальное исследование: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2000.
3. Жбанов И.В., Молочков А.В., Шабалкин Б.В. Факторы риска и результаты реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов // Клинический геронтолог. 2007. 13. (5). 44–47.
4. Жиров И.В., Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Эффективная фармакотерапия. 2014. (25). 18–23.
5. Игольникова Л.Н., Никулина Е.Г. Постперикардотомный синдром: клиничко-лабораторная диагностика, лечение (обзор литературы) // Кардиология. 2012. (1). 42–46.
6. Маскелл Н.А., Бутланд Р.Дж.А. Рекомендации Британского Торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом // Пульмонология. 2006. (2). 13–26.
7. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В. и др. Динамика про- и противовоспалительных цитокинов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования // Медицинская иммунология. 2011. 13. (4-5). 486.
8. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991.
9. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Омева Э.А. и др. Диагностические технологии при диспансеризации и первичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Здоровье России. 2004. (2). 55–56.
10. Омева Э.А., Николаева А.А., Егорова Н.А. и др. Подходы к организации первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Здоровье России. 2002. (1). 21–23.
11. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В., Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии // Consilium Provisorum. 2002. 2. (1). 30–34.
12. Савалкин В.И., Подгурская Е.П. Дифференциальная диагностика плевральных выпотов // Омск. науч. вестн. 2006. (3). 248–251.
13. Четкин А.В., Николаева О.А., Волков А.М., Жибурт Е.Б. Иммунологические нарушения у больных при хирургическом лечении ишемической болезни сердца // Вестн. хирургии. 2002. (2). 106–110.
14. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты // Терапевт. арх. 1999. (3). 5–9.
15. Шабалкин Б.В. Становление и развитие коронарной хирургии // Груд. и серд.-сосуд. хирургия. 2001. (2). 4–7.
16. Шляхто Е.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Серд. недостаточность. 2013. 14. (7). 379–472.
17. Шумаков В.И., Сускова В.С., Ермакова Л.П. и др. Состояние иммунной системы у кардиохирургических больных при искусственном кровообращении // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. 2003. (3). 41–45.
18. Ahmed A., Husain A., Love T.E. et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods // Eur. Heart J. 2006. 27. (12). 1431–1439.
19. Busekova E., Simkova I., Hulman M. Postpericardiotomy syndrome – post-cardiac injury syndrome // Bratisl. Lek. Listy. 2012. 113. (8). 481–485.
20. Edwards F.H., Clark R.E., Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience // Ann. Thorac. Surg. 1994. 57. (1). 12–19.
21. Friedel H.A., Buckley M.M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // Drugs. 1991. 41. (1). 81–103.
22. Fromes Y., Gaillard D., Ponzio O. et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation // Eur. J. Cardiothor. Surg. 2002. 22. (4). 527–533.
23. Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford G. et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack – 2008 // Cerebrovasc. Dis. 2008. 25. (5). 457–507.
24. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion



molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study // *Circulation*. 2005. 112. (7). 976–983.

25. Wang J., Zheng Z., Yang L. et al. High-sensitive C-reactive protein predicts outcome after coronary

artery bypass // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2012. 20. (5). 525–533.

26. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004. 8. (3). 185–211.

## FEATURES OF THE MECHANISMS OF FORMATION OF PLEURAL EFFUSION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN CONDITIONS OF ARTIFICIAL BLOOD CIRCULATION AND WAYS OF CORRECTION (THE REVIEW OF THE LITERATURE)

Natal'ya Vladimirovna SKRIPKINA<sup>1,2</sup>, Irina Aleksandrovna URVANTSEVA<sup>1,2</sup>,  
Konstantin Yur'evich NIKOLAEV<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> District Cardiology Clinic «Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery»  
628403, Surgut, Lenin str., 69/1

<sup>2</sup> Surgut State University  
628405, Surgut, Lenin str., 1

<sup>3</sup> Research Institute of Therapy and Preventive Medicine  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

---

The aim of our study was to investigate the pathophysiology of the pleural effusion formation in early postoperative periods in patients with ischemic heart disease after surgical correction in the volume of coronary artery bypass grafting (CABG) with cardiopulmonary bypass in men of different comorbid diseases in the anamnesis and to determine the possibility of the disease drug correction. Currently, rather little researches in medical literature have been devoted to the study of pleural effusion after CABG surgery and that was our interest to explore.

---

**Key words:** coronary heart disease, coronary artery bypass, pleural effusion, torasemide, furosemide, artificial circulation.

*Skripkina N.V.* – cardiologist, postgraduate student of department of pathological physiology,  
e-mail: scripcina-natasha@rambler.ru

*Urvantseva I.A.* – candidate of medical sciences, honored doctor of russia, head of department of cardiology,  
e-mail: post@okd.ru

*Nikolaev K.Yu.* – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency treatment,  
e-mail: nikolaevky@yandex.ru

## ЦЕНТИЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Елена Петровна ТИМОФЕЕВА<sup>1</sup>, Татьяна Ивановна РЯБИЧЕНКО<sup>1,2</sup>,  
Галина Александровна СКОСЫРЕВА<sup>2</sup>, Татьяна Валерьевна КАРЦЕВА<sup>1</sup>,  
Игорь Михайлович МИТРОФАНОВ<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> НИИ экспериментальной и клинической медицины  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Обследовано 1294 подростка обоего пола в возрасте от 15 до 17 лет г. Новосибирска. Цель исследования – изучить основные параметры физического развития подростков 15–17 лет с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и разработать центильные таблицы. Подростки с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имеют особенности физического развития. Разработанные таблицы показали их высокую эффективность в качестве скрининг-оценки физического развития каждого ребенка подросткового возраста, а при суммировании данных – и коллектива в целом.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, подростки, физическое развитие, центильные таблицы.

Физическое развитие является одним из показателей уровня здоровья населения. Под физическим развитием понимают динамический процесс преобразования морфологических и функциональных признаков организма – изменения размеров тела, его пропорций, телосложения, нарастания мышечной массы, работоспособности. Процессы физического и полового развития взаимосвязаны, так как контролируются нейрогормональной системой и существенно зависят от социальных, экономических, санитарно-гигиенических и других условий. Реакция организма на факторы внешней среды в значительной мере зависит от возраста ребенка и подростка, поскольку в периоды наиболее интенсивного роста (до 1 года, в 5–7 лет и в пубертатный период) отмечается наибольшая чувствительность к их воздействию [1–4, 8–10].

Подходы к оценке физического развития детей и подростков постоянно совершенствуются

и развиваются исходя из целей и задач исследований, обмена опытом и использования рекомендаций различных международных медицинских организаций [5, 7, 9, 10].

В 1993 г. ВОЗ провела всесторонний обзор видов использования и интерпретации антропометрических показателей. В ходе этого обзора был сделан вывод о том, что принятые национальными центрами медико-санитарной статистики (НЦМС) / ВОЗ справочные показатели развития, которые были рекомендованы для международного использования с конца 1970-х годов, не отражают адекватным образом развитие ребенка раннего возраста, и что необходимы новые кривые развития. В 1994 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила эту рекомендацию. В ответ на это в период между 1997 и 2003 гг. ВОЗ провела Многофокусное исследование ВОЗ эталонов роста (МИЭР), в которое были вовлечены дети из шести стран разных регионов мира:

*Тимофеева Е.П.* – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, e-mail: timofeevae.p@mail.ru

*Рябиченко Т.И.* – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции,

проф. кафедры пропедевтики детских болезней, e-mail: 2925871@mail.ru

*Скосырева Г.А.* – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции,

e-mail: skosyreva43@mail.ru

*Карцева Т.В.* – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, e-mail: kartseva-t@mail.ru

*Митрофанов И.М.* – д.м.н., ведущий научный сотрудник, проф. кафедры пропедевтики детских болезней, e-mail: mim07@mail.ru

Бразилии (Южная Америка), Ганы (Африка), Индии (Азия), Норвегии (Европа), Омана (Ближний Восток) и США (Северная Америка) [11]. На основании этих и других подобных данных группа специалистов ВОЗ, проводившая пересмотр эталонов, пришла к выводу, что необходимы новые эталоны, так как действующие описывают развитие ребенка неадекватно. Для детей подросткового возраста такие исследования не проводились и центильные таблицы не обновлялись [4, 6, 7].

В настоящее время большое внимание педиатров привлекает синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Под данным термином понимают нарушение развития соединительной ткани, возникающее как в интра-, так и в постнатальном периоде вследствие генетически детерминированных изменений фибриллогенеза экстрацеллюлярного матрикса. Данные изменения приводят к нарушению клеточного и тканевого гомеостаза и формированию полиорганной патологии. Особое место занимает костная форма НДСТ, проявляющаяся плоскостопием, сколиозом, гипермобильностью суставов, деформациями грудной клетки. Проведенные к настоящему времени исследования свидетельствуют о высокой распространенности НДСТ у детей и подростков всех возрастов. У подростков в возрасте 15–17 лет распространенность НДСТ достигает 45–50 %. Поскольку подростки с НДСТ отличаются по ряду показателей, нормативы для оценки их физического развития должны отличаться от нормативов подростков без НДСТ. Центильные таблицы по основным показателям физического развития подростков с НДСТ до настоящего времени не разработаны, поэтому актуальность проблемы не вызывает сомнения [3, 4, 10].

Цель исследования – изучить основные параметры физического развития подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани 15–17 лет г. Новосибирска и разработать центильные таблицы по росту, массе тела и окружности грудной клетки.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Гонконгский протокол 1989 г. и Сеульский протокол 2008 г.) и согласно требованиям постановления Межпарламентской ассамблеи государств – участников Содружества Независимых Государств от 18 ноября 2005 г. № 26-10 «О модельном законе «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах –

участниках СНГ». Исследование проводилось в период с 1995 по 2015 г. Всего обследовано 2396 детей старшего (15–17 лет) подросткового возраста (1250 мальчиков и 1146 девочек), проживающих в г. Новосибирске, у 1294 (54 %) из них диагностирована НДСТ.

Индивидуальную оценку физического развития проводили по методам и нормативам, разработанным и используемым в педиатрии (соматоскопическим, антропометрическим и центильным). Методика антропометрических исследований детей достаточно унифицирована и предусматривала измерения параметров тела стандартными измерительными инструментами. Центильный метод основан на процентном распределении частот встречаемости величин того или иного признака. При оценке показателей физического развития обычно используют 7 центилей: 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97, которые отражают значения признака. Исследование подростков для составления центильных таблиц проводится на максимально большом количестве обследованных (не менее 100 человек в каждой половозрастной группе). Каждая строка центильной таблицы представлена показателями для подростков одного возраста. Колонки таблицы указывают границы определенного показателя и называются центилями. Диапазон показателей между двумя ближайшими центилями называется центильным интервалом (зоной или коридором). Так, в коридоре от 25 до 75 центилей располагаются средние показатели физического развития. Данные, попадающие в этот диапазон, считаются показателями нормы.

Статистические расчеты выполнены описательными статистиками и непараметрическими методами. Для образования кривых был использован метод экспоненциального преобразования Бокса – Кокса (Box-Cox power exponential distribution), позволяющий сгладить кривые с помощью кубических сплайнов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Имеющиеся в литературе центильные таблицы для оценки физического развития школьников устарели и не учитывают влияния социально-экономических, экологических и неклассифицируемых условий проживания, которые несомненно влияют на рост и развитие учащихся [9]. При сравнении роста, массы тела, окружности грудной клетки у мальчиков и девочек 15–17 лет г. Новосибирска с данными общепринятых стандартов обнаружено, что большинство показателей превышают рекомендованные [4, 9]. Нами разработаны центильные таблицы для подростков 15–17 лет г. Новосибирска на основе данных,

полученных при обследовании 2015 подростков с 2000 по 2013 г. [10].

Исходя из различий показателей физического развития у подростков с НДСТ и без нее, проведены комплексные морфофункциональные исследования физического развития 1294 школьников-подростков с НДСТ. На основании полученных собственных данных антропометрии и статистических методов обработки материала разработаны центильные таблицы, которые позволяют оценить показатели роста, массы тела и окружности грудной клетки мальчиков и девочек подросткового возраста от 15 до 17 лет с НДСТ г. Новосибирска.

При сравнении центильных величин роста мальчиков с НДСТ (табл. 1) с центильными величинами длины тела мальчиков-подростков в рекомендованных центильных таблицах выявлены следующие закономерности: показатели роста отличаются от –6 до +5 %, что не является диагностически значимыми различиями. Однако для мальчиков с НДСТ характерно разнообразие показателей, и имеется тенденция снижения центилей

роста с возрастом, что характерно для подростков вообще. Кроме того, для мальчиков с НДСТ характерна более выраженная вариация показателей роста с расширением нижних границ. Аналогичное исследование позволило установить, что девочки с НДСТ выше девочек без НДСТ на 1–7 %, и для них характерен более выраженный разброс показателей длины тела с расширением верхних границ.

При сравнении центильных величин массы тела у мальчиков с НДСТ (табл. 2) с центильными величинами массы тела мальчиков-подростков в рекомендованных центильных таблицах выявлены следующие закономерности: показатели массы тела отличаются от –17 до +16 %, что расценивается как диагностически значимые различия, т.е. мальчики-подростки с НДСТ имеют как относительно меньшую, так и относительно большую массу тела по сравнению со сверстниками без НДСТ, и для мальчиков с НДСТ характерно уменьшение разнообразия показателей массы тела с повышением нижних и снижением верхних центилей. Аналогичное исследование позво-

**Таблица 1**

*Центильные величины длины тела (см) подростков с дисплазией соединительной ткани и отличие центильных величин по сравнению со стандартными центильными величинами (%)*

Возраст	Центиль						
	3	10	25	50	75	90	97
Мальчики-подростки, центильные величины (отличие центильных величин), см (%)							
15 лет	159 (3)	160,8 (1)	164 (1)	169 (1)	178 (3)	181 (2)	191,5 (5)
16 лет	153 (–4)	157 (–4)	163 (–2)	168 (–3)	176 (–1)	183 (1)	188,5 (1)
17 лет	153 (–6)	158 (–5)	165 (–4)	168,8 (–5)	178 (–2)	180 (–3)	188 (0)
Девочки-подростки, центильные величины (отличие центильных величин), см (%)							
15 лет	159 (6)	160 (4)	164 (4)	169 (5)	174 (5)	180,5 (7)	186 (7)
16 лет	153 (1)	156 (1)	160,3 (1)	166 (2)	173 (4)	179,5 (5)	184,5 (6)
17 лет	153 (1)	157 (1)	163 (3)	166 (2)	175 (3)	179,5 (5)	187 (7)

**Таблица 2**

*Центильные величины массы тела (кг) подростков с дисплазией соединительной ткани и отличие центильных величин по сравнению со стандартными центильными величинами (%)*

Возраст	Центиль						
	3	10	25	50	75	90	97
Мальчики-подростки, центильные величины (отличие центильных величин), кг (%)							
15 лет	45 (16)	49,3 (15)	52 (8)	59 (8)	65,5 (4)	72 (3)	75,6 (–6)
16 лет	45 (2)	50 (4)	52,1 (–4)	59,4 (–3)	65 (–7)	75 (–2)	80 (–6)
17 лет	49 (–1)	51 (–7)	52,7 (–10)	59 (–11)	62 (–16)	66,6 (–17)	81,4 (–7)
Девочки-подростки, центильные величины (отличие центильных величин), кг (%)							
15 лет	44,3 (6)	48,6 (4)	51 (1)	59 (7)	65 (8)	72 (8)	77,2 (3)
16 лет	45,2 (0)	50 (3)	52,4 (1)	57 (1)	63 (3)	71 (5)	81 (7)
17 лет	48 (4)	50 (2)	52 (–2)	55,4 (–3)	60 (–3)	66 (–3)	81,4 (7)



Таблица 3

Центильные величины окружности грудной клетки (см) подростков с дисплазией соединительной ткани и отличие центильных величин по сравнению со стандартными центильными величинами (%)

Возраст (лет)	Центиль						
	3	10	25	50	75	90	97
Мальчики-подростки, центильные величины (отличие центильных величин), см (%)							
15 лет	67 (-4)	70 (-4)	71,5 (-6)	79 (-1)	84,3 (-2)	87,5 (-3)	92 (-2)
16 лет	68,5 (-7)	70 (-8)	74,5 (-7)	78,3 (-7)	81,5 (-9)	88 (-6)	92 (-5)
17 лет	66 (-14)	77 (-4)	78,5 (-5)	80,8 (-7)	86 (-7)	87 (-9)	98,5 (0)
Девочки-подростки, центильные величины (отличие центильных величин), см (%)							
15 лет	65 (-7)	68 (-7)	72 (-6)	78,5 (-2)	85 (-1)	87 (-3)	92 (-1)
16 лет	68,5 (-6)	70 (-8)	75 (-5)	78,5 (-5)	82 (-6)	88 (-3)	93 (-1)
17 лет	69 (-8)	76 (-3)	78 (-3)	81 (-3)	86 (-2)	87 (-4)	98,5 (4)

лило установить, что масса тела девочек с НДСТ статистически незначимо отличается от массы тела сверстниц без НДСТ (от -3 до +8 %), и для девочек с НДСТ характерен более выраженный разброс показателей массы тела.

При сравнении центильных величин окружности грудной клетки у мальчиков с НДСТ (табл. 3) с центильными величинами окружности грудной клетки мальчиков-подростков в рекомендованных центильных таблицах выявлено, что мальчики-подростки с НДСТ имеют относительно меньшую окружность грудной клетки (на 1–14 %), это расценивается как диагностически значимые различия и свидетельствует об их более выраженной грациализации по сравнению со сверстниками без НДСТ. Кроме того, для мальчиков с НДСТ характерно выраженное разнообразие показателей окружности грудной клетки со смещением третьей центили к меньшим значениям. Для девочек с НДСТ выявлена аналогичная закономерность: окружность их грудной клетки на 1–8 % меньше, чем сверстниц без НДСТ, с выраженным разбросом показателей.

На основании центильных таблиц созданы графические центильные стандарты базовых антропометрических показателей для подростков с НДСТ. С их помощью возможна оценка физического развития, которую может выполнять сам подросток и его родители.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соединительная ткань как физиологическая система является базой конституции. Для подростков с соединительнотканной патологией характерен часто астенический конституциональный тип, который проявляется увеличением продольных размеров тела. По шкале Стюарта нормальными считаются вариации в пределах

75 и 25 центилей. Выше и ниже этих центильных пределов лежат пограничные зоны количественных характеристик измеряемых величин. Подростки, чьи показатели находятся в этих границах, требуют внимания с точки зрения прогнозирования риска более серьезных отклонений.

При сравнении центильных таблиц по росту, массе тела и окружности грудной клетки у мальчиков и девочек 15–17 лет с НДСТ г. Новосибирска с данными общепринятых стандартов (ВОЗ) оказалось, что большинство показателей у новосибирских подростков с НДСТ отличаются от рекомендованных. Подростки 15–17 лет с НДСТ г. Новосибирска имеют особенности физического развития, поэтому были разработаны центильные таблицы по базовым параметрам физического развития (рост, масса тела, окружность грудной клетки). Современные подростки с НДСТ имеют особенности физического развития, которые можно охарактеризовать как астенизацию, грацилизацию, лептосомизацию (относительно более высокий рост, относительно и более низкая и более высокая масса тела, грациализация, которая характеризуется снижением окружности грудной клетки, более широкий размах всех основных показателей физического развития по сравнению со сверстниками без НДСТ). Разработанные таблицы показали их высокую эффективность в качестве скрининг-оценки физического развития каждого ребенка подросткового возраста, а при суммировании данных – и коллектива в целом. Этот метод исследования является современным, простым, удобным, не требующим дополнительных вычислений и оборудования. Полученные данные свидетельствуют о необходимости периодического обновления региональных стандартов основных показателей физического развития для здоровых подростков и для подростков с НДСТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медико-социальные проблемы воспитания подростков. М.: ПедиатрЪ, 2014. 388 с.
2. Гигиена детей и подростков: сборник нормативно-методических документов / Ред. В.Р. Кучма. М.: НЦЗД РАМН, 2013. 379 с.
3. Медико-профилактические основы работы общеобразовательных учреждений. (Работаем по новым стандартам) / Ред. В.Р. Кучма, М.И. Степанова. М.: Просвещение, 2013. 110 с.
4. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения // Педиатрия. 2014. 93. (5-2). 1–40.
5. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 3 / Ред. С.Ф. Гнусаев, Т.И. Кадурина, Е.А. Николаева. М.; Тверь; СПб., 2013. 404 с.
6. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 2 / Ред. С.Ф. Гнусаев, Т.И. Кадурина, А.Н. Семякина. М.; Тверь; СПб., 2011. 416 с.
7. Таблицы оценки физического развития школьников города Гомеля: метод. рекомендации для педиатров, научных сотрудников, клинических ординаторов, аспирантов, студентов медицинских вузов / Ред. В.А. Мельник. Гомель: ГОМГМУ, 2012. 32 с.
8. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Оценка физического развития подростков Новосибирска за 2000–2013 годы // Вопр. практ. педиатрии. 2015. (6). 55–60.
9. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: сборник материалов (выпуск VI) / Ред. А.А. Баранов, В.Р. Кучма. М.: ПедиатрЪ, 2013. 192 с.
10. Mosca M., Tani C., Vagnani S. et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases // J. Autoimmun. 2014. 48–49. 50–52.
11. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // Acta Paediatr. 2006. 450. 76–85.

## **CENTILE DISTRIBUTION OF BASIC PARAMETERS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF TEENAGERS AGED 15–17 WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

**Elena Petrovna TIMOFEEVA<sup>1</sup>, Tat'yana Ivanovna RYABICHENKO<sup>1,2</sup>,  
Galina Aleksandrovna SKOSYREVA<sup>2</sup>, Tat'yana Valer'evna KARTSEVA<sup>1</sup>,  
Igor Mikhaylovich MITROFANOV<sup>1,2</sup>**

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

<sup>2</sup> *Research Institute of Experimental and Clinical Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

---

A total of 1294 child teens of both sexes between 15 and 17 years of Novosibirsk have been investigated. Objective: to study the basic parameters of physical development of teenagers aged 15–17 with undifferentiated connective tissue dysplasia and develop centile table. Adolescents with undifferentiated connective tissue dysplasia have peculiarities of physical development. Designed table showed their high efficiency as a screening evaluation of the physical development of both each child's adolescence and the team as a whole in case of the data summation.

---

**Key words:** undifferentiated connective tissue dysplasia, adolescents, physical development, centile tables.

*Timofeeva E.P. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for propaedeutics of children's diseases, e-mail: timofeevae.p@mail.ru*

*Ryabichenko T.I. – doctor of medical sciences, a leading researcher of the laboratory of immunology of reproduction, professor of the chair for propaedeutics of children's diseases, e-mail: 2925871@mail.ru*

*Skosyreva G.A. – doctor of medical sciences, senior researcher of the laboratory of immunology of reproduction, e-mail: skosyreva43@mail.ru*

*Kartseva T.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for propaedeutics of children's diseases, e-mail: kartseva-t@mail.ru*

*Mitrofanov I.M. – doctor of medical sciences, a leading researcher, professor of the chair for propaedeutics of children's diseases, e-mail: mim07@mail.ru*

## ВЕГЕТАТИВНЫЙ БАЛАНС ОРГАНИЗМА И ХЕМОРЕАКТИВНЫЕ СВОЙСТВА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У АЛЬПИНИСТОВ

Виктор Эвальдович ДИВЕРТ<sup>1</sup>, Евгений Геннадьевич ВЕРГУНОВ<sup>1</sup>,  
Наталья Владимировна БАЛИОЗ<sup>1</sup>, Константин Юрьевич КУШНИР<sup>2</sup>,  
Вячеслав Юрьевич КУЛИКОВ<sup>2</sup>, Сергей Георгиевич КРИВОЩЕКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *НИИ физиологии и фундаментальной медицины  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4*

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

Исследованы показатели variability ритма сердца в ортотесте (по А.Н. Рифтину) и характеристики хеморефлекторных ответных реакций дыхания и сердца в гиперкапническом и гипоксическом тестах у членов группы альпинистов до и после месячного пребывания в высокогорье (более 3500 м). Показано, что месячное пребывание в высокогорье не изменяет величины основных показателей реактивности сердца и сосудов в ортотесте. Установлено, что альпинистов отличает усиленная вентиляторная реакция на гиперкапнию и значимая – на гипоксию, при ослабленной реакции пульса при обоих воздействиях. Выявлена обратная зависимость между индивидуальной чувствительностью гиперкапнической вентиляторной реакции в группе обследованных лиц и уровнем активности парасимпатической нервной системы. При этом чувствительность реакции пульса на гипоксию оказывается прямо пропорциональной ее индивидуальному уровню активности. Месячная экспозиция лиц в высокогорье еще более усиливает хемореактивный ответ легочной вентиляции на гиперкапнию, практически не изменяя реакции сердца. Показана связь уровня активности корковых областей мозга с исходной индивидуальной частотой сердечных сокращений, а также с адаптивными изменениями гипоксической вентиляторной чувствительности.

**Ключевые слова:** высокогорье, автономная нервная система, хеморецепция, электроэнцефалография, внешнее дыхание, пульс.

Системный уровень регуляции газообмена кардиореспираторной системой организма включает хемо- и механорефлекторные механизмы для внешнего дыхания и барорефлекторные – для сердечно-сосудистой системы [12, 20]. При этом различают центральные и периферические хеморецептивные структуры [13, 19]. Основным механизмом хеморегуляции состоит в управлении легочной вентиляцией с участием дыхательного центра и направлен на поддержание уровня CO<sub>2</sub> в крови и pH в межклеточной жидкости мозга [20]. Однако в условиях гипоксии ведущими становятся периферические (аортальные и каротидные) хеморецепторы, реагирующие на уровень O<sub>2</sub> в крови. При этом механизмы функционального взаимодействия хеморефлекторных реакций

внешнего дыхания со звеньями автономной нервной системы и через них с сердечно-сосудистой системой остаются недостаточно изученными [14].

Для оценки состояния автономной нервной системы широко используется метод анализа variability сердечного ритма [1]. Он предусматривает разделение спектра на высокочастотную (HF) и низкочастотную (LF) области. При этом полагают, что в высокочастотных колебаниях отражается вагусный контроль, связанный с дыханием. В спектре медленных волн различают волны первого, второго и более низких порядков. Волны первого порядка связывают с симпатической активностью и влиянием подкорковых центров. В наиболее медленных волнах (VLF) пола-

*Диверт В.Э. – д.б.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: divert@physiol.ru*

*Вергунов Е.Г. – к.б.н., научный сотрудник*

*Балиоз Н.В. – научный сотрудник*

*Кушнир К.Ю. – студент*

*Куликов В.Ю. – д.м.н., зав. кафедрой*

*Кривощек С.Г. – д.м.н., зав. лабораторией*



гают проявление гуморальных влияний на ритм сердца, хотя подчеркивается их недостаточная изученность [1]. Некоторые ученые связывают их с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга [11]. Изменение мощности волн в VLF-диапазоне ритма сердца наблюдается при проведении функциональных проб (гипервентиляция, счет в уме и др.), что позволяет считать это индикатором функционального напряжения в организме (гипоксия, метаболические нарушения), отражающим влияния гипоталамо-гипофизарного и коркового уровней на автономные уровни регуляции кровообращения [10].

Реактивность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы часто оценивают с использованием ортостатической пробы [6, 7]. Существует мнение, что диагностика расстройств вегетативной сферы остается одной из трудных задач в неврологической практике, что связывается со сложностью строения и многообразием функций вегетативной нервной системы, а также дефицитом точных диагностических методик [8].

Задачей настоящего исследования была оценка хеморефлекторных свойств отдельных звеньев кардиореспираторной системы (внешнего дыхания и сердца) и их связь с состоянием автономной и центральной нервных систем у спортсменов-альпинистов до и после длительного пребывания в высокогорье.

#### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В лабораторных условиях обследованы 15 альпинистов, в том числе один мастер спорта, четыре кандидата в мастера спорта, девять перворазрядников и один спортсмен 2-го разряда. Согласно протоколу, одобренному этическим комитетом института, все испытуемые предварительно знакомы с порядком проведения тестов и письменно подтверждали свое согласие на участие в обследовании. Выбор альпинистов обусловлен возможностью оценки адаптивных изменений газотранспортной функции кардиореспираторной системы под влиянием высокогорной гипоксии. Обследование проводили дважды: до летней 1-месячной экспедиции в горы и после ее окончания.

Процедура стандартного обследования подробно описана в наших предыдущих работах [2, 3, 5]. В кратком изложении она включала начальный 30-минутный период привыкания к комфортным (24–26 °С) условиям помещения с целью ослабления дополнительного влияния на результаты исследования эмоционального и температурного

факторов. В начале обследования проводили ортостатическую пробу с записью кардиоинтервалов. После нее в положении сидя испытуемому предъявляли ингаляционное гиперкапническое воздействие с нарастающей концентрацией CO<sub>2</sub>. Для этого использовали метод возвратного дыхания через загубник в эластичную емкость объемом 5 л при дополнительном поддержании повышенного до 30 об. % содержания O<sub>2</sub> во вдыхаемой газовой смеси (модифицированный тест по D.J.C. Read [17]). Гипероксия использовалась для подавления обычно присутствующей фоновой активности периферических O<sub>2</sub> хеморецепторов, которая вносит свой дополнительный вклад в эффекторные ответы на гиперкапнию [18]. Гиперкапническое воздействие прекращали при достижении уровня VE = 40 л/мин либо величины парциального давления CO<sub>2</sub> в конечной порции выдоха (PetCO<sub>2</sub>), равного 7,5 кПа.

Кардиореспираторные показатели регистрировали эргоспирометрической системой Oxuson Pro® (компания ViaSys Healthcare, США), которая позволяла измерять, отображать на мониторе и записывать весь набор показателей газообмена в легких, пульс и насыщение крови кислородом SaO<sub>2</sub>. В течение всего обследования также непрерывно записывали кардиоинтервалы с использованием беспроводного устройства и программного обеспечения Nerve-Express (Intellexwave, Inc., США). Активность автономной нервной системы оценивали по методике, предложенной А.Д. Рифтиным [9, 16]. При этом в результате кластеризации сердечного ритма по 13 параметрам определяли показатели парасимпатической (ПНС) и симпатической (СНС) нервных систем в условных единицах от -4 до +4 [15]. Принципиальной особенностью алгоритма расчетов является возможность определения индивидуальной для отдельных лиц границы между HF и LF, что с учетом его верификации на большой базе данных позволяет существенно снизить имеющиеся ограничения по применимости метода анализа вариабельности кардиоритма [9].

Через 30 мин отдыха на восстановление испытуемым накладывались ЭЭГ электроды в монополярном отведении от области Pz и предъявлялось 20-минутное ингаляционное нормобарическое гипоксическое воздействие с экспоненциально снижающейся концентрацией O<sub>2</sub> во вдыхаемой смеси от начальной 20,9 до 10,5 об. %. Конечная концентрация кислорода выбиралась согласно рекомендациям для исследовательских и клинических целей [4]. Дыхание проводилось с использованием стандартной лицевой маски и клапанной коробки. Снижение концентрации кислорода обеспечивалось гипоксикатором, изготовленным

на базе кислородного концентратора компании AirStep (США) согласно свидетельству на полезную модель № 24098 от 27 июля 2002 г. Для регистрации ЭЭГ использовали программно-аппаратный комплекс «БОСЛАБ» (Новосибирск). Записывали 1-минутные отрезки при закрытых глазах и 30-секундную пробу на открывание глаз перед началом и на 10-й минуте гипоксии при концентрации  $O_2$  во вдыхаемом воздухе 11 об. %. Анализировали свободные от артефактов эпохи, которые подвергались быстрому преобразованию Фурье в полосу пропускания 3–20 Гц с помощью специализированной программы *Win EEG* (Мицар, Санкт-Петербург). Оценивали индивидуальную частоту максимального пика  $\alpha$ -диапазона (ИЧМПА), мощность индивидуальных диапазонов  $\alpha$ -1 и  $\alpha$ -2,  $\beta$ - и  $\theta$ -ритмов. Данные из записей кардиореспираторных показателей для каждого теста в течение начальных 10 мин при дыхании атмосферным воздухом относили к исходному (фоновому) состоянию испытуемого.

Внутригрупповые распределения показателей проверяли на нормальность по критерию Колмогорова – Смирнова. Достоверность межгрупповых различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых выборок с оценкой близости величин групповых дисперсий по критерию Левена. Статистическую значимость коэффициента корреляции Пирсона проверяли на соответствие условиям для критических значений при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ортостатической пробы (табл. 1), исходная величина индекса хронотропной реакции миокарда оказалась менее 0,63, что, по интерпретации А.Д. Рифтина [16], соответствует хорошему функциональному состоянию органа. В то же время индекс сосудистой реакции при ортостатической пробе оказывается выше нормы, что свидетельствует об излишнем напряжении в состоянии сосудистого тонуса. Причиной этого может быть повышенный уровень активности симпатической нервной системы ( $> 1,0$ ) у половины членов группы (рис. 1), сочетающийся

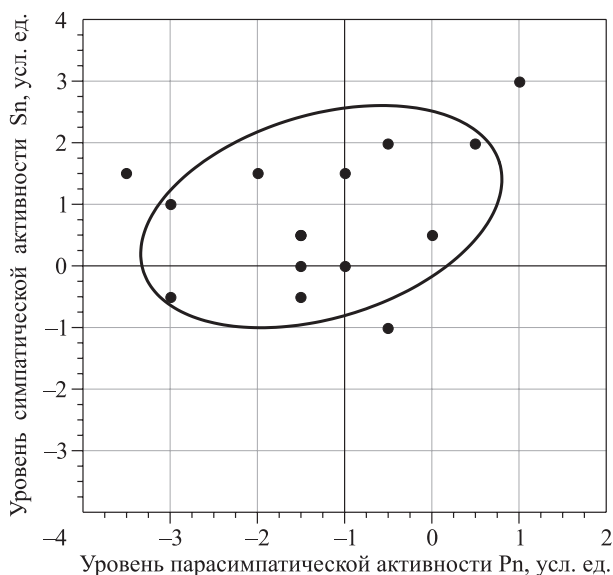


Рис. 1. Распределение членов группы альпинистов по уровням активности симпатического и парасимпатического звеньев автономной нервной системы

со сниженным средним уровнем парасимпатической нервной системы. Согласно трактовкам автора использованного нами анализа variability сердечного ритма [16], нормальные значения включают область, ограниченную  $-1,0$  и  $+1,0$  по обеим координатам графика на рис. 1. В этой связи можно заключить, что в исходном состоянии основной состав членов команды имеет отклонения в активности автономной нервной системы от умеренных (в интервале  $-2$  до  $+2$ ) до значительных ( $-3$  до  $+3$ ).

Месячное пребывание в высокогорье не изменило характеристики variability кардиоритма, получаемые в ортотесте (см. табл. 1). Это может свидетельствовать, с одной стороны, об уже имеющейся высокой степени адаптированности лиц к условиям гор, а с другой – о надежности представленных показателей как маркеров индивидуального уровня активности звеньев автономной нервной системы.

**Гиперкапнический тест.** Из результатов теста, представленных в табл. 2, видно, что прирост

Таблица 1

Показатели variability ЧСС при ортопробе и активности автономной нервной системы в группе альпинистов до и после 1-месячного пребывания в горах ( $n = 10, M \pm m$ )

Показатель, усл. ед.	Исходно	После гор	Влияние гор
Индекс хронотропной реакции миокарда ChMR	0,60 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,018 ± 0,017
Индекс сосудистой реакции при ортопробе VC	0,77 ± 0,03	0,77 ± 0,04	0,003 ± 0,029
Уровень парасимпатической активности Pn	-0,90 ± 0,24	-0,80 ± 0,30	0,100 ± 0,082
Уровень симпатической активности Sn	0,70 ± 0,33	0,25 ± 0,25	-0,45 ± 0,29

Таблица 2

Показатели легочной вентиляции и сердечной функции в гиперкапническом тесте до и после 1-месячного пребывания в высокогорье (n = 10, M ± m)

Показатель	Исходно	После гор	Влияние гор
Легочная вентиляция исходно, cVEi (л/мин)	10,80 ± 0,72	9,24 ± 0,64 <sup>##</sup>	-1,74 ± 0,79
Прирост легочной вентиляции при CO <sub>2</sub> = 7,5 кПа, cDVE75 (%)	230 ± 23 <sup>***</sup>	300 ± 32 <sup>***#</sup>	77 ± 40
Пульс исходно, cHRi (мин <sup>-1</sup> )	65,4 ± 2,9	63,3 ± 3,0	-0,79 ± 2,6
Прирост пульса при CO <sub>2</sub> = 7,5 кПа, cDHR75 (%)	6,8 ± 2,4 <sup>*</sup>	9,6 ± 4,0	4,0 ± 5,0
Порог вентиляторной реакции по CO <sub>2</sub> , cVEpog (кПа)	6,10 ± 0,10	5,90 ± 0,15	-0,16 ± 0,17
Чувствительность вентиляторной реакции, cVEsCO <sub>2</sub> (л/(мин × кПа))	18,0 ± 2,4	19,4 ± 1,4	1,5 ± 2,9

Примечание. Здесь и в табл. 3 обозначены статистически значимые приросты средних величин (\* – при p < 0,05, \*\* – при p < 0,01, \*\*\* – при p < 0,001) и отличия от исходных величин соответствующих показателей (# – при p < 0,08, ## – при p < 0,05).

легочной вентиляции для уровня альвеолярного парциального давления PetCO<sub>2</sub>, равного 7,5 кПа, составил в среднем 230 % от исходных значений, что существенно больше полученной нами ранее [3] средней величины для обследованных спортсменов других видов спорта (пловцов, лыжников, борцов), равной 125,0 ± 10,1 % (n = 48). Это позволяет утверждать, что специфика высокогорной тренировки состоит в резком усилении вентиляторной реакции на гиперкапнию, связанном с ростом хемочувствительности легочной вентиляции (cVEsCO<sub>2</sub>) при порогах (cVEpog) около 6 кПа (см. табл. 2). В то же время прирост пульса на гиперкапнию (cDHR75) не отличается от ранее полученной величины (3,7 ± 1,1 %) для других спортсменов [3]. В целом результаты показывают, что основная реактивность в кардиореспираторной системе при гиперкапнии приходится на функцию легких при относительно слабой реакции частоты сердечных сокращений (см. табл. 2).

Месячное пребывание обследуемых лиц в высокогорье привело к снижению исходной легочной вентиляции и в тенденции – к ее росту в условиях гиперкапнии на 77 % (см. табл. 2).

Гиперкапническая чувствительность легочной вентиляции внутри группы обследованных лиц показала тесную обратную связь с индивидуальным уровнем парасимпатической активности автономной нервной системы (рис. 2), что может отражать индивидуальную изменчивость механизма хеморегуляции внешнего дыхания [14].

**Гипоксический тест.** Из результатов теста, представленных в табл. 3, можно отметить, что у альпинистов прирост легочной вентиляции на гипоксию составил 21,8 %, что существенно выше, чем ранее полученные нами средние данные для спортсменов других видов спорта (9,0 ± 2,7 %,

n = 48) [3]. Реакция пульса при этом практически не отличалась от предыдущих средних данных (25,9 ± 1,5 %, n = 48). Чувствительность реакций в расчете на единицу изменения сатурации гемоглобина крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) для легочной вентиляции составила 60 мл/мин % SaO<sub>2</sub> и значимо не изменилась после месячного пребывания в высокогорье. В то же время гипоксическая чувствительность пульса возросла с 0,44 до 0,75 уд/мин % SaO<sub>2</sub> при параллельном росте минимального SaO<sub>2</sub> в условиях гипоксии.

Ранее нами отмечалось, что основу реагирования кардиореспираторной системы на гипоксию составляет прирост частоты сердечных сокращений при относительно слабой и незначимой реакции легочной вентиляции [3]. Это

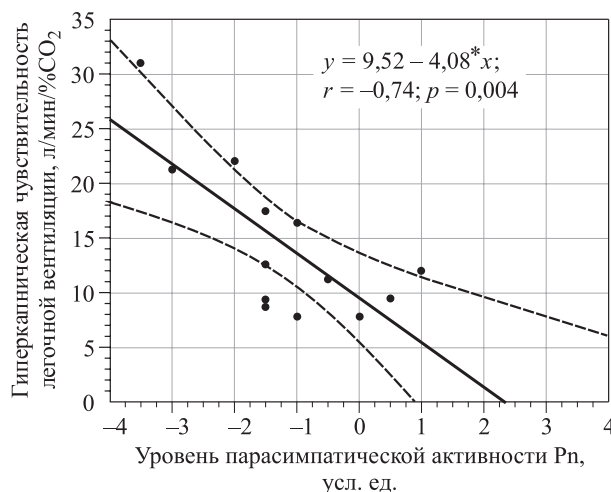


Рис. 2. Связь гиперкапнической чувствительности легочной вентиляции с индивидуальным уровнем парасимпатической активности автономной нервной системы в группе альпинистов

Таблица 3

Показатели легочной вентиляции и сердечной функции в гипоксическом тесте до и после 1-месячного пребывания в высокогорье (n = 10, M ± m)

Показатели	Исходно	После гор	Влияние гор
Легочная вентиляция исходно, oVEi (л/мин)	11,0 ± 0,6	10,5 ± 0,7	-0,5 ± 0,9
Прирост легочной вентиляции при O <sub>2</sub> = 11 об. %, oDVE11 (%)	21,8 ± 3,9***	26,2 ± 7,1***	4,4 ± 9,2
Пульс исходно, oHRi (мин <sup>-1</sup> )	62,1 ± 2,6	57,5 ± 3,3	-4,6 ± 3,3
Прирост пульса при O <sub>2</sub> = 11 об. %, oDHR11 (%)	18,2 ± 2,7***	20,2 ± 3,3***	2,0 ± 3,1
Чувствительность вентиляторной реакции по SaO <sub>2</sub> , oVESaO (л/мин %)	-0,06 ± 0,02*	-0,09 ± 0,04*	-0,03 ± 0,03
Чувствительность реакции пульса по SaO <sub>2</sub> , oHRsSaO (уд/мин %)	-0,44 ± 0,10**	-0,75 ± 0,1**.#	-0,31 ± 0,13
Минимальное насыщение гемоглобина крови кислородом, oSaO <sub>2min</sub> (%)	67,9 ± 1,9	72 ± 1,0##	4,1 ± 1,7

относилось к спортсменам других видов спорта (плавание, лыжи, борьба). Однако здесь следует отметить, что для альпинистов в дополнение к значимым реакциям пульса при гипоксии получены достаточно отчетливые функциональные ответы по легочной вентиляции.

Анализ показал значимую прямую зависимость индивидуального исходного HR (y) с уровнем симпатической активности Sni (x):  $y = 63,18 + 5,94 \times x; r = 0,67, p = 0,006$ . Кроме того, выявлена тесная прямая связь исходного HR (y) с индивидуальной спектральной мощностью тета-ритма ЭЭГ (x):  $y = 56,9 + 0,46 \times x; r = -0,72, p = 0,008$ , что может отражать механизм влияния корковой активности на сердечный ритм [14].

Величины индивидуальной гипоксической чувствительности пульса у обследованных лиц

выявили обратную зависимость от уровня активности парасимпатической нервной системы (рис. 3), что является отражением ее модулирующего влияния на хеморецепторные кардиальные рефлексы [14].

Дополнительный анализ показал наличие тесной прямой связи между индивидуальными изменениями фонового альфа-2 ритма ЭЭГ под влиянием месячного пребывания в высокогорье (x) и изменениями при этом реакций легочной вентиляции на гипоксию (в процентах) от исходного (DDVEg):  $y = 19,8 + 2,14 \cdot x; r = 0,87, p < 0,012$ . Это позволяет считать, что индивидуальный уровень альфа-ритма участвует в механизме модуляции гипоксической реактивности легочной вентиляции.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфика высокогорной тренировки состоит в усилении вентиляторной реакции на гиперкапнию и появлении значимой реакции легочной вентиляции на гипоксию при сохранении ослабленной реакции пульса как на рост CO<sub>2</sub>, так и на снижение O<sub>2</sub>. Месячное пребывание в высокогорье еще более усиливает реактивность легочной вентиляции на гиперкапнию при сохраняющейся реакции сердца на хеморецепторные воздействия. Показано модулирующее влияние уровней активности автономной нервной системы и корковой активности мозга на хеморефлекторные свойства сердечно-сосудистой системы. Результаты исследования свидетельствуют о высокой надежности показателей вариабельности кардиоритма в ортотесте, рассчитанных по методике А.Д. Рифтина, которые могут использоваться в качестве маркеров индивидуального уровня активности звеньев автономной нервной системы.

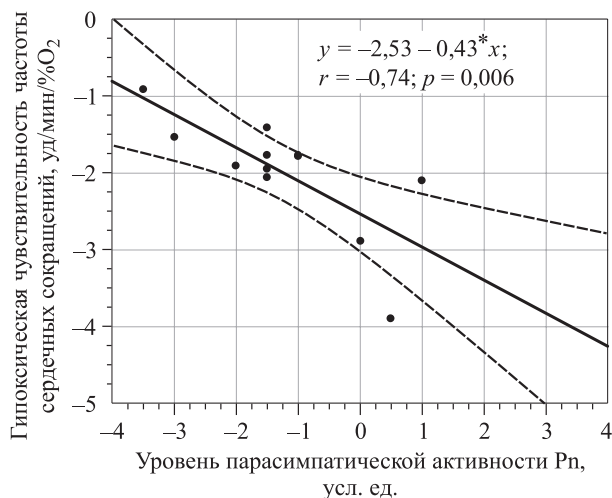


Рис. 3. Связь гипоксической чувствительности пульса с индивидуальным уровнем парасимпатической активности автономной нервной системы в группе альпинистов



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации. М., 2002. 487–513.
2. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г. Кардиореспираторные реакции при нарастающей нормобарической гипоксии у здорового человека // Физиол. человека. 2013. 39. (4). 82–92.
3. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин // Физиол. человека. 2015. 41. (2). 63–74.
4. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии. Физиология дыхания. СПб., 1994. 589 с.
5. Кривошеков С.Г., Диверт В.Э., Мельников В.Н. и др. Сравнительный анализ реакций газообмена и кардиореспираторной системы пловцов и лыжников на нарастающую нормобарическую гипоксию и физическую нагрузку // Физиол. человека. 2013. 39. (1). 117–125.
6. Михайлов В.М. Variability сердечного ритма. Опыт практического применения. Иваново, 2000. 200 с.
7. Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. Иваново, 2008. 548 с.
8. Нервные болезни: учебник для медицинских вузов / Ред. М.М. Одинак. СПб., 2014. 465 с.
9. Рифтин А.Д. Анализ сердечного ритма, его «краеугольная» проблема и применение инструментов искусственного интеллекта для ее решения // Вестн. психофизиологии. 2015. (2). 70–81.
10. Флейшман А.Н. Variability ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. 2-е изд. испр. и доп. Новосибирск, 2009. 194 с.
11. Bigger T.J., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // Circulation. 1995. 91. (7). 1936–1943.
12. Erlichman J.S., Leiter J.C., Gourine A.V. ATP, glia and central respiratory control // Respir. Physiol. Neurobiol. 2010. 173. 305–311.
13. Guyenet P.G., Stornetta R.L., Abbott S.B. et al. Central CO<sub>2</sub>-chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control // J. Appl. Physiol. 2010. 108. 995–1002.
14. Guyenet P.G. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors // Comp. Physiol. 2014. 4. (4). 1511–1562.
15. Patent 7826892 B2 US. Method for quantitative assessment of the autonomic nervous system based on heart rate variability analysis / A. Riftingine. Publ. 02.11.2010.
16. Patent 8682421 B2 US. Fitness score assessment based on heart rate variability analysis during orthostatic intervention / A. Riftingine. Publ. 25.03. 2014.
17. Read D.J.C. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide // Australas Ann. Med. 1967. 16. 20–25.
18. Shoemaker J.K., Vovk A., Cunningham D.A. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2002. 80. 1136–1143.
19. Teppema L.J., Dahan A. The ventilatory response to hypoxia in mammals: Mechanisms, measurement, and analysis // Physiol. Rev. 2010. 90. 675–754.
20. Ursino M., Magosso E., Avanzolini G. An integrated model of the human ventilatory control system: The response to hypercapnia // Clin. Physiol. 2001. 21. 447–464.

## **VEGETATIVE BALANCE OF THE ORGANISM AND CHEMOREACTIVE PROPERTIES OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM AT CLIMBERS**

**Victor Eval'dovich DIVERT<sup>1</sup>, Evgeniy Gennad'evich VERGUNOV<sup>1</sup>,  
Natal'ya Vladimirovna BALIOZ<sup>1</sup>, Konstantin Yur'evich KUSHNIR<sup>2</sup>,  
Vyacheslav Yur'evich KULIKOV<sup>2</sup>, Sergey Georgievich KRIVOSHCHEKOV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Institute of Physiology and Basic Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4*

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

---

Indexes of variability of heart rhythm in ortotest (by Riftin A.N.) and characteristics of chemoreflexory breath and heart response in hypercapnic and hypoxic tests at members of climbers team before and after monthly stay in high mountains (more than 3500) have been investigated. It is shown that monthly stay in high mountains does not change magnitude of the basic indexes of heart and vessels reactivity in ortotest. It has been determined that climbers are distinguished by the enhanced ventilatory reaction to hypercapnia and significant one to hypoxia at the relaxed pulse reaction to both influences. The inverse relationship between individual sensitivity of hypercapnic ventilatory reaction and level of parasympathetic excitatory system activity has been revealed in surveyed people group. Thereat sensitivity of pulse reaction to hypoxia is directly proportional to its individual level of activity. The monthly exposition of persons in high mountains even more enhances the chemoreactive lung ventilation response to hypercapnia, practically without any change in heart reaction. The relations of brain cortical activity with initial individual heart frequency and with adaptive hypoxic ventilatory sensitivity is shown.

---

**Key words:** high altitude, autonomic nervous system, chemoreception, electroencephalography, external respiration, pulse.

*Divert V.E. – doctor of biological sciences, leading researcher, e-mail: divert@physiol.ru*

*Vergunov E.G. – candidate of biological sciences, researcher*

*Balioz N.V. – reasearcher*

*Kushnir K.Yu. – student*

*Kulikov V.Yu. – doctor of medical sciences, head of chair*

*Krivoshchekov S.G. – doctor of medical sciences, head of chair*

## ЗНАЧИМОСТЬ УГЛУБЛЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩИХ И НЕФТЕХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

Зульфия Фиданевна ГИМАЕВА<sup>1</sup>, Роза Рифовна ЗАХАРОВА<sup>3</sup>,  
Лилия Казымовна КАРИМОВА<sup>1</sup>, Галина Ганиевна ГИМРАНОВА<sup>1</sup>,  
Дилара Хатимовна КАЛИМУЛЛИНА<sup>2</sup>, Гузель Нурихановна КАЛИМУЛЛИНА<sup>3</sup>,  
Владимир Сергеевич РОМАНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека  
450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России  
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 18, поликлиника № 2  
450000, г. Уфа, ул. Мира, 39/1

Цель исследования – изучение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у работников нефтеперерабатывающих и нефтехимических производств по данным углубленных медицинских осмотров и разработка комплекса профилактических мероприятий. **Результаты и их обсуждение.** Проведенные гигиенические исследования показали, что на организм работников воздействует комплекс вредных производственных факторов, включающий химический, шум, неблагоприятный микроклимат, тяжесть и напряженность трудового процесса. Установлено, что наиболее распространенными непроеизводственными факторами риска среди работников являются низкая двигательная активность (49,6 %), гиперхолестеринемия (34,1 %), избыточная масса тела и ожирение (22,5 %). В структуре сердечно-сосудистой патологии преобладала артериальная гипертензия (21,9 %). Среди работников старше 40 лет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) имеют 9,4 % работников, очень высокий – 1 %. У работников младше 40 лет высокий риск выявлен в 2,9 % случаев. На основании проведенных исследований разработан комплекс мероприятий по профилактике сердечно-сосудистой патологии у работников нефтеперерабатывающих и нефтехимических производств.

**Ключевые слова:** углубленный медицинский осмотр, работники нефтеперерабатывающих и нефтехимических производств, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, шкала SCORE, группы диспансерного наблюдения.

Ежегодно, по данным Международной организации труда, по причинам, связанным с трудовой деятельностью, погибает около двух миллионов человек. Причиной подавляющего большинства случаев смерти на рабочем месте являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ, 23 %). При этом практически доказана их связь со стрессами и психическими нагрузками

на рабочем месте [2, 12–14]. В современной литературе широко представлены данные, характеризующие развитие производственного стресса у работников социальной сферы, служб правопорядка, профессий операторского труда [1, 3, 5, 9, 13]. В значительной степени стресс на рабочем месте испытывают и работники нефтехимических и нефтеперерабатывающих предприятий,

*Гимаева З.Ф.* – к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии

*Захарова Р.Р.* – зам. гл. врача по поликлинике, e-mail: UFA.GKB18@doctorr.ru

*Каримова Л.К.* – д.м.н., проф., главный научный сотрудник

*Гимранова Г.Г.* – д.м.н., зам. директора по научной и организационно-методической работе, e-mail: gala.gim@mail.ru

*Калимуллина Д.Х.* – д.м.н., проф. кафедры терапии и клинической фармакологии

*Калимуллина Г.Н.* – врач-терапевт, e-mail: UFA.GKB18@doctorr.ru

*Романов В.С.* – врач-терапевт, e-mail: UFA.GKB18@doctorr.ru

относящихся к опасным производственным объектам вследствие использования вредных веществ 1–3 классов опасности, в том числе обладающих большой взрыво- и пожароопасностью, а также использованием высокотемпературных режимов, что увеличивает риск возникновения предаварийных и аварийных ситуаций [4, 8]. Свидетельством тому являются многочисленные техногенные аварии, произошедшие за последние годы как за рубежом, так и в России, повлекшие за собой тяжелые последствия, в том числе гибель людей (Китай, 2005, 2007; г. Тобольск, 2007; г. Буденновск, 2008; Забайкалье, 2010; г. Хабаровск, 2011; Венесуэла, 2012; г. Кириши, 2012; г. Ачинск, 2014; г. Уфа, 2016).

Анализ состояния аварийности и инцидентов в нефтехимических производствах показал, что причины более 70 % аварий обусловлены человеческим фактором. Поэтому вопросы надежности персонала в обеспечении безопасности нефтехимических производств особенно значимы [4]. В связи с этим представляется актуальной оценка уровня кардиоваскулярного риска и изучение распространенности ССЗ у работников нефтеперерабатывающих и нефтехимических производств с применением клинико-лабораторных и статистических методов исследования.

Цель исследования – изучение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у работников нефтеперерабатывающих и нефтехимических производств по данным углубленных медицинских осмотров и разработка комплекса профилактических мероприятий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены производственные и непроизводственные факторы риска развития ССЗ работников нефтеперерабатывающих и нефтехимических предприятий. Для определения особенностей условий труда работников основных профессий, опосредующих риск формирования сердечно-сосудистой патологии, выполнены гигиенические исследования общепринятыми методами. Условия труда оценивали в соответствии с Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация труда».

Состояние здоровья работников было изучено по результатам углубленного медицинского осмотра (УМО), в объем которого дополнительно к периодическому медицинскому осмотру (приказ Минздрава России от 2011 г. № 302н) включены анкетирование для оценки образа жизни и консультация кардиолога, проанализирована рас-

пространенность факторов риска ССЗ, проведена оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с определением группы диспансерного наблюдения [6, 7, 10]. УМО были охвачены 2042 работника преимущественно по профессии операторы и аппаратчики, в том числе 1718 мужчин и 324 женщины в возрасте от 18 до 59 лет. Средний возраст обследованных составил 42,4 года, средний стаж работы – 19,8 года.

Абсолютный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений в предстоящие 10 лет жизни по шкале SCORE оценивался у работников старше 40 лет (1262 человека). У работников молодого возраста (780 человек) определялся относительный суммарный сердечно-сосудистый риск с использованием шкалы Европейского общества кардиологов. По результатам исследования определены группы диспансерного наблюдения. Прошедшим углубленный медицинский осмотр оформлялась необходимая медицинская документация.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными факторами риска формирования ССЗ у работников изученных производств являются шум, относящийся к 3.2 классу условий труда, химический фактор, представленный вредными веществами 2–4 класса опасности и соответствующий классам 3.1–3.2, и напряженность труда на уровне класса 3.1. Напряженность труда работников указанных производств характеризуется высокой степенью риска для собственной жизни и ответственностью за безопасность других лиц, работой в условиях дефицита времени и информации с повышенной ответственностью за конечный результат, сменным графиком работы, включая ночную смену. Несомненно, напряженный характер труда обусловлен также высокими требованиями к персоналу в крупных нефтехимических корпорациях и может быть причиной стресса на рабочем месте.

Установлено, что наиболее распространенными непроизводственными факторами риска среди работников являются низкая двигательная активность (49,6 %), гиперхолестеринемия (34,1 %), избыточная масса тела и ожирение (22,5 %). Артериальная гипертензия зарегистрирована у 21,9 % работников. Повышенное содержание глюкозы в сыворотке крови ( $\geq 5,5$  ммоль/л) выявлено у 29,3 % работников. Лишь 15,7 % обследованных указали на пристрастие к табакокурению.

Большинство работников (85,1 %) старше 40 лет имели средний риск сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE, низкий риск име-



ли 4,7 %, высокий – 9,4 %, очень высокий – 1 % (преимущественно аппаратчики старше 55 лет). Среди лиц младше 40 лет низкий относительный риск сердечно-сосудистых событий регистрировался в 18,3 % случаев, средний – в 78,7 %, высокий – в 2,9 %, очень высокий риск не имел ни один работник.

По результатам проведенного обследования все работники были распределены по группам диспансерного наблюдения. К I группе (практически здоровые лица) отнесены 21 % обследованных. Работникам этой группы проведено краткое профилактическое консультирование по коррекции факторов риска врачом-терапевтом, врачом отделения медицинской профилактики или центра здоровья. Наиболее многочисленная II группа (лица с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний при высоком или очень высоком суммарном сердечно-сосудистом риске) – 52 %. Этим работникам рекомендованы коррекция факторов риска, при необходимости – назначение лекарственных препаратов. В III группу (27 %) включены лица с высоким абсолютным суммарным сердечно-сосудистым риском и установленным диагнозом артериальной гипертонии, нуждающиеся в дообследовании и лечении. Им проводилась коррекция имеющихся факторов риска (углубленное профилактическое консультирование и/или групповое профилактическое консультирование), лекарственная гиполипидемическая, гипотензивная терапия, улучшающая прогноз. С целью предотвращения осложнений и поражения органов мишеней лица II–III групп здоровья подлежат обязательному диспансерному наблюдению, дообследованию и лечению в условиях амбулаторно-поликлинического звена, стационара, санаториев-профилакториев.

На основании проведенных исследований разработан комплекс профилактических мер с целью реализации адресного профилактического вмешательства в зависимости от группы здоровья на всех этапах медицинского обслуживания (поликлиники, стационар, санатории-профилактории). Программа профилактики направлена прежде всего на предупреждение возникновения и прогрессирования ССЗ, стабилизацию состояния, перевод работника из одной группы наблюдения в другую группу в связи с улучшением состояния. При этом профилактические мероприятия могут осуществляться на корпоративном (популяционная) и индивидуальном (персонализированном) уровнях. Корпоративная профилактика имеет целью снижение риска развития ССЗ и предусматривает оценку приоритетных групповых факторов риска (немодифицируемых

и модифицируемых) с учетом профессии и стажа работы, определение риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE с распределением по группам здоровья (от I до III) в зависимости от необходимого объема и вида медицинской помощи. Программа профилактики на индивидуальном уровне включает в себя оценку индивидуального риска развития ССЗ, отнесение конкретного работника к той или иной группе здоровья с определением тактики ведения. Основная задача профилактики при индивидуальной стратегии состоит в минимизации индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений для групп высокого и очень высокого риска с помощью коррекции факторов риска ССЗ. Программой предусмотрен долгосрочный мониторинг показателей здоровья с целью оценки эффективности проводимых мероприятий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приоритетными производственными факторами риска развития ССЗ у работников основных профессий являлись шум (класс 3.2), химический фактор (класс 3.1–3.2), напряженность труда (3.1) и стресс на рабочем месте. Установлено, что наиболее распространенными производственными факторами риска среди работников являются низкая двигательная активность (49,6 %), гиперхолестеринемия (34,1 %), избыточная масса тела и ожирение (22,5 %).

В структуре сердечно-сосудистой патологии преобладала артериальная гипертензия (21,9 %). Среди работников старше 40 лет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE имеют 9,4 % обследованных, очень высокий – 0,1 %. У работников младше 40 лет высокий относительный риск выявлен в 2,9 % случаев. По результатам углубленного медицинского осмотра работники были распределены по группам диспансерного наблюдения. Первую диспансерную группу составили 21 % работников, в основном лица молодого возраста, ко второй группе отнесены 52 % обследованных, к третьей – 27 % работников.

Проведенные исследования показали целесообразность включения дополнительно к объему периодических медицинских осмотров консультации кардиолога с оценкой риска сердечно-сосудистых осложнений. На основании проведенных исследований разработан комплекс мероприятий по профилактике сердечно-сосудистой патологии у работников нефтеперерабатывающих и нефтехимических производств, направленных на оптимизацию модифицируемых факторов риска.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биккинина Г.М., Кабышев В.Т. Оценка значимости психосоциальных факторов производственной и непроизводственной природы для сотрудников правоохранительных органов // Мед. труда и пром. экол. 2012. (1). 19–23.

2. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2011. 10. (6, Прил. 2). 2–64.

3. Бухтияров И.В., Рубцов М.Ю., Чесалин П.В. Валидизация оценки профессионального стресса у работников офисов // Экология человека. 2012. (11). 20–26.

4. Дулясова М.В., Тарасова Л.Н. Профессиональные риски персонала на опасных производственных объектах нефтехимии и химии // Актуальные проблемы состояния и развития нефтегазового комплекса России: мат. 5-й науч.-техн. конф. М., 2003. 51.

5. Матюхин В.В., Шардакова Э.Ф., Юшкова О.И. и др. Воздействие факторов трудового процесса // Воздействие на организм человека опасных и вредных производственных факторов: мед.-биол. аспекты / Науч. ред В.Н. Крутиков, Н.Б. Рубцова, Ю.И. Брегадзе, А.Б. Круглов. М.: Изд-во стандартов, 2004. 1. 344–441. (Экометрия: энциклопедия: сер. справ. изд. по экол. и мед. измерениям).

6. Методические рекомендации по организации и проведению диспансеризации и профилактиче-

ских медицинских осмотров <http://www.gnicpm.ru/var/cache/347238458f9fbabff4f07f134fa88b914f9381>

7. Приказ Минздрава России от 21 декабря 2012 г. № 1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5451-prikaz-minzdrava-rossii-ot-21-dekabrya-2012-g-n-1344n>

8. Федеральный закон «О промышленной безопасности опасных производственных объектов» от 21.07.1997 № 116-ФЗ (действующая редакция, 2016). <http://kremlin.ru/acts/bank/11232>

9. Bonde J. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence // Occup. Environ. Med. 2008. 65. 438–445.

10. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project // Eur. Heart J. 2003. 24. 987–1003.

11. Hirokawa K., Ohira T., Nagayoshi M. et al. Occupational status and job stress in relation to cardiovascular stress reactivity in Japanese workers // Prev. Med. Rep. 2016. 4. 61–67.

12. Schnall P.L., Dobson M., Landsbergis P. Globalization, work, and cardiovascular disease // Int. J. Health Serv. 2016. 46. (4). 656–692.

13. Siegrist J., Lunau T., Wahrendorf M. et al. Depressive symptoms and psychosocial stress at work among older employees in three continents // Global Health. 2012. 8. ID 27.

14. Steptoe A., Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease // Nat. Rev. Cardiol. 2012. 9. 360–370.

## **SIGNIFICANCE OF THOROUGH MEDICAL EXAMINATION TO ASSESS THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN EMPLOYEES OF REFINING AND PETROCHEMICAL INDUSTRIES**

**Zul'fiya Fidaievna GIMAEVA<sup>1</sup>, Rosa Rifovna ZAKHAROVA<sup>3</sup>, Liliya Kazymovna KARIMOVA<sup>1</sup>, Galina Ganievna GIMRANOVA<sup>1</sup>, Dilara Khatimovna KALIMULLINA<sup>2</sup>, Guzel Nurikhanovna KALIMULLINA<sup>3</sup>, Vladimir Sergeevich ROMANOV<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology  
450106, Ufa, Kuvykin str., 94*

<sup>2</sup> *Bashkirian State Medical University of Minzdrav of Russia  
450000, Ufa, Lenin str., 3*

<sup>3</sup> *City Clinical Hospital № 18, polyclinic №2 State  
450000, Ufa, Mir str., 39/1*

---

The aim of the work was to study the cardiovascular diseases (CVD) prevalence in workers of oil refineries and petrochemical plants according to thorough medical examination data and to develop a set of preventive measures. Conducted hygiene studies have shown that the employee body is under the complex of harmful factors, including the chemical, noise, unfavorable climate, severity and intensity of work. It was found that the most common risk factors among workers are low physical activity (49.6 %), hypercholesterolemia (34.1 %), overweight and obesity (22.5 %). The hypertension (21.9 %) is prevalent in the structure of cardiovascular diseases. 9.4 % of the employees among workers over 40 years have the high risk of cardiovascular complications by SCORE system and 1 % of employees have very high risk. The high risk was detected in 2.9 % among workers younger 40 years. The set of measures for cardiovascular diseases prevention among workers of oil refineries and petrochemical plants was developed on the basis of the research.

---

**Key words:** a thorough medical examination, the employees of refineries and petrochemical plants, risk factors for cardiovascular disease, the SCORE scale, groups of follow-up.

**Gimaeva Z.F.** – candidate of medical sciences, assistant professor of clinical pharmacology and therapy, e-mail: [gzf-33@mail.ru](mailto:gzf-33@mail.ru)

**Zakharova R.R.** – deputy chief physician, physician therapist of the highest category, e-mail: [UFA.GKB18@doctorr.ru](mailto:UFA.GKB18@doctorr.ru)

**Karimova L.K.** – doctor of medical sciences, professor, chief researcher

**Gimranova G.G.** – doctor of medical sciences, deputy director on science, e-mail: [gala.gim@mail.ru](mailto:gala.gim@mail.ru)

**Kalimullina D.Kh.** – doctor of medical sciences, professor of the chair for clinical pharmacology and therapy

**Kalimullina G.N.** – physician therapist, e-mail: [UFA.GKB18@doctorr.ru](mailto:UFA.GKB18@doctorr.ru)

**Romanov V.S.** – physician, e-mail: [UFA.GKB18@doctorr.ru](mailto:UFA.GKB18@doctorr.ru)