

ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТИАЗОЛИДИНОНА НА ОСНОВЕ КАМФОЛЕНОВОГО АЛЬДЕГИДА

**Марина Сергеевна БОРИСОВА, Дмитрий Николаевич СОКОЛОВ,
Наталья Анатольевна ЖУКОВА, Татьяна Генриховна ТОЛСТИКОВА,
Нариман Фаридович САЛАХУТДИНОВ**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9*

Цель исследования – изучить противовоспалительную и противоязвенную активность 3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-она. **Материал и методы.** В исследовании использовали 24 самца белых аутбредных мышей и 102 самки крыс Wistar. Противоязвенную активность соединения при профилактическом введении в сравнении с омепразолом и фамотидином изучали на модели индуцированной этанолом язвы с использованием 24 самок крыс. Для оценки антиульцерогенного действия проводили измерение площади повреждений, вызванных введением 96%-го этанола. Лечебный эффект соединения исследовали на 78 самках крыс на модели хронической язвы желудка, индуцированной уксусной кислотой, после 5, 10, 15 и 25 суток введения исследуемого вещества и препарата сравнения омепразола. Влияние на регенераторный процесс определяли при измерении диаметра язвенных дефектов, а также при гистологическом исследовании образцов ткани желудка с подсчетом количества лейкоцитов в области язвы. Противовоспалительную активность соединения оценивали на мышах на модели воспалительного отека, индуцированного гистамином, в сравнении с диклофенаком. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что исследуемое соединение обладает выраженной противовоспалительной активностью на модели этаноловой язвы желудка, сравнимой с активностью омепразола, тогда как фамотидин не проявляет гастропротекторных свойств. Показано, что на модели ацетатной язвы введение агента не вызывает достоверного сокращения размера язв по сравнению с контролем, при этом введение омепразола приводит к существенному уменьшению дефектов на 15-е и 25-е сутки эксперимента. Существенных различий между экспериментальными группами в морфологической картине ацетатной язвы не наблюдалось, однако в ходе морфометрического исследования выявлено достоверное уменьшение количества лейкоцитов в слизистой оболочке желудка на периферии язвы при введении исследуемого соединения. На модели гистаминового отека продемонстрирован выраженный противовоспалительный эффект вещества, сравнимый с активностью диклофенака.

Ключевые слова: тиазолидинон, противовоспалительная активность, противоязвенная активность, этаноловая язва, ацетатная язва, гистаминовый отек.

Язвенная болезнь желудка представляет собой распространенное хроническое заболевание, имеющее различную этиологию: инфекционную, лекарственную, токсическую, и поражающее людей наиболее активного возраста. Язвенная болезнь желудка приводит к временной или стойкой утрате трудоспособности и снижению качества жизни, а также имеет ряд опасных для жизни осложнений, таких как кровотечения, прободение и онкологические заболевания. Терапевтические

схемы, используемые для лечения данной патологии, включают большой арсенал лекарственных препаратов разных фармакологических групп, а именно: антисекреторные и антацидные средства, гастропротекторы и антибиотики. Для всех этих средств, особенно при длительном их применении, характерны побочные эффекты, связанные с нарушением моторной и пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта, ночными кислотными прорывами и т.д. Таким образом, по-

Борисова М.С. – аспирант, младший научный сотрудник, e-mail: ya.marina.biryukova@mail.ru

Соколов Д.Н. – к.х.н., научный сотрудник, e-mail: dsokolov@nioch.nsc.ru

Жукова Н.А. – д.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: gna2004@ngs.ru

Толстикова Т.Г. – д.б.н., проф., зав. лабораторией, e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Салахутдинов Н.Ф. – д.х.н., зав. отделением, e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

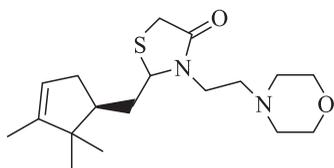


Рис. 1. Соединение **1** – 3-[3-(Морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-он

иск и разработка новых эффективных противоязвенных агентов остаются актуальной задачей для исследователей.

Особый интерес представляют соединения природного происхождения (флавоноиды, терпеноиды, сапонины и др.), которые, как правило, обладают широким спектром биологической активности и низкой токсичностью [8, 10]. Перспективной платформой для синтеза новых лекарственных агентов является бициклический монотерпен α -пинен, в изобилии выделяемый из живицы хвойных деревьев [3]. На основе производного α -пинена – камфоленового альдегида – в лаборатории физиологически активных соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН путем одностадийного синтеза получено соединение **1** – 3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-он (рис. 1) [4]. Данное вещество принадлежит к группе гетероциклических соединений, содержащих тиазолидиноновое ядро, которые активно исследуются в настоящее время в связи с разнообразием фармакологических свойств. В литературе описаны многочисленные соединения с тиазолидиноновым остовом, обладающие антимикробной, противораковой, антидиабетической, противовоспалительной и другими видами фармакологической активности [9].

Соединение **1** было выбрано для углубленного исследования в результате скрининга противоязвенной активности на модели индуцированной индометацином язвы желудка [4]. В ходе эксперимента для данного агента, введенного в дозе 100 мг/кг, продемонстрировано выраженное противоязвенное действие с показателем активности 5,2 единицы по методу Паулса [11], тогда как аналогичный показатель для препарата сравнения омепразола в аналогичной дозе составил 3,8 единицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 24 самцах белых беспородных мышей массой 25–30 г и 102 самцах крыс Wistar массой 180–200 г, полученных из лаборатории разведения экспериментальных жи-

вотных ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), содержащихся в стандартных условиях на обычном пищевом и водном рационе. Все манипуляции с животными проводили согласно положениям Хельсинкской декларации 2000 г.

Этаноловую язву моделировали на 24 самцах крыс Wistar способом, описанным в литературе [6]. Животные были рандомизированы по массе и распределены на группы по 6 особей. Исследуемое соединение вводили крысам натошак внутривенно в дозе 100 мг/кг в 0,05%-м растворе твина 80. Препаратами сравнения служили омепразол («Акрихин», Россия) в дозе 100 мг/кг и фамотидин («Хемофарм», Россия) в дозе 20 мг/кг. Животным контрольной группы вводили водно-твиновую смесь *per os*. Через час животным перорально вводили 96%-й этиловый спирт (5 мл/кг). Через час после введения этанола животных подвергали эвтаназии под эфирным наркозом. Желудки извлекали, вскрывали по большой кривизне, расправляли на плоскости и фотографировали с использованием фотоаппарата Canon Powershot G9. Площадь эрозивно-язвенных повреждений определяли с помощью программного обеспечения AxioVision 4.9.1 («Carl Zeiss», Германия).

Ацетатную язву желудка воспроизводили по методу К. Такаги и др. [12] с использованием 78 крыс Wistar. Животных рандомизировали по массе и распределили на 4 группы. Крысы группы интактного контроля (6 особей) получали 0,05%-й раствор твина в дистиллированной воде в течение 25 суток. Крысам группы негативного контроля, опытной группы и группы сравнения (по 24 особи) моделировали ацетатную язву: после депривации пищи в течение суток под эфирным наркозом индуцировали повреждение желудка путем введения 0,05 мл 30%-й уксусной кислоты непосредственно под серозную оболочку органа. Через сутки после операции животных разделили на подгруппы по 6 особей и начали ежедневное пероральное введение веществ в течение 5, 10, 15 и 25 дней. Животным опытной группы вводили исследуемое соединение в дозе 100 мг/кг в водно-твиновой смеси. В качестве препарата сравнения вводили омепразол в дозе 100 мг/кг. Животные группы негативного контроля получали водно-твиновую смесь. По завершении срока введения животных выводили из эксперимента путем избыточной наркотизации диэтиловым эфиром. Желудки извлекали, вскрывали по малой кривизне, диаметр язвенного дефекта измеряли с помощью линейки.

Желудки фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 5 суток, затем

вырезали из органов образцы толщиной 5–7 мм и подвергали стандартной обработке на гистологическом комплексе MICROM («Carl Zeiss», Германия). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином Лилли – Майера и 1%-м эозином, а также ШИК и алциановым синим по методу Моури [2]. Препараты исследовали методом световой микроскопии в проходящем свете с использованием микроскопа Axiostar, оснащенного камерой AxioCam MRc («Carl Zeiss», Германия). Микрофотографии выполнены с использованием программного обеспечения AxioVision 4.9.1. Подсчет количества лейкоцитов на периферии язвенного дефекта осуществляли при увеличении $\times 1000$ в 10 полях зрения.

Исследование противовоспалительной активности соединений проводили на белых аутбредных мышцах на модели воспалительного отека, индуцированного гистамином [5]. Животные были разделены на группы по 8 особей. Исследуемое соединение вводили мышам натошак внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг. Животные группы сравнения перорально получали лекарственный препарат диклофенак в дозе 10 мг/кг («Хемофарм», Россия). Через час моделировали воспалительный отек путем введения под апоневроз задней лапы 0,05 мл 0,01%-го раствора гистамина дигидрохлорида («ICN Biomedicals», США). Через пять часов после введения флогогена оценивали разницу масс воспаленной и интактной задних лап животных и рассчитывали процент воспалительного отека (ВО) по следующей формуле:

$$VO = \frac{M_B - M_K}{M_K} \times 100 \%, \text{ где } M_B - \text{масса воспаленной лапы, } M_K - \text{масса интактной (контрольной) лапы. Противовоспалительную активность представляли как процент уменьшения отека по сравнению с контролем.}$$

При проведении статистической обработки количественных данных определяли средние значения показателей, стандартную ошибку среднего, достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования противоязвенной активности на модели этаноловой язвы показали, что введение исследуемого соединения **1** в дозе 100 мг/кг за час до 96%-го этанола приводит к сокращению площади повреждений слизистой оболочки желудка на 68,3 % ($4,21 \pm 0,83$ мм² по сравнению с $13,30 \pm 3,11$ мм² в контрольной группе, $p < 0,05$). Препарат сравнения омепразол в дозе 100 мг/кг также способствовал

достоверному уменьшению площади на 87,7 % (до $1,64 \pm 0,55$ мм²), причем статистически значимого отличия от опытной группы не наблюдалось. Фамотидин в дозе 20 мг/кг не проявил гастропротекторного эффекта в условиях токсического воздействия этанола (площадь поврежденных составила $18,96 \pm 8,65$ мм²).

В ходе исследования лечебного эффекта агента **1** на модели ацетатной язвы желудка гибели животных не зарегистрировано. Уменьшение массы тела крыс во всех экспериментальных группах отмечали лишь в первые два дня после операции, после чего наблюдали стабильный рост. Других признаков токсичности вводимых веществ, таких как пилоэрекция, изменение консистенции стула или двигательной активности, не зафиксировано.

По результатам измерения диаметра язвенных дефектов, индуцированных уксусной кислотой, существенных различий в динамике изменения размера язв между опытной группой животных, получавших исследуемое вещество, и группой негативного контроля не выявлено, тогда как в группе сравнения на 15-е и 25-е сутки эксперимента наблюдалось достоверное уменьшение диаметра язв по сравнению с негативным контролем (таблица).

При гистологическом исследовании образцов ткани желудка во всех группах наблюдалась характерная для хронической язвы морфологическая картина. В дне язв различали четыре слоя. Поверхностный слой представлен бесструктурными отторгающимися массами клеточного детрита. Глубже расположен глыбчатый слой фибриноидного некроза, содержащий клетки в состоянии некробиоза, патологически измененный экстрацеллюлярный матрикс и функционирующие макрофаги. Под этим слоем выявлялись слои грануляционной ткани и рубца, в которых определялись перпендикулярные поверхности язвы коллагеновые тяжи и формирующиеся кровеносные сосуды.

На всех сроках эксперимента наблюдалась эпителизация дефекта, выразившаяся в наполнении уплощенных эпителиоцитов по поверхности фибриноида (рис. 2), однако полной эпителизации язвы не произошло ни в одной экспериментальной группе.

По периферии язвы расположен гипертрофированный желудочный эпителий с высоким содержанием муцинов, выявлявшихся при окраске по методу Моури (рис. 3). При этом во всех группах как вблизи, так и на расстоянии от дефекта в эпителии и шеечной части желез желудка определялись нейтральные муцины, окрашивающиеся в

Таблица

Диаметр язвенного дефекта, индуцированного уксусной кислотой, и общее количество лейкоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка в его области

Время после индукции, сут	Негативный контроль	Омепразол, 100 мг/кг	1, 100 мг/кг
Диаметр язвенного дефекта, мм			
5	10,67 ± 1,09	8,33 ± 1,15	12,00 ± 1,13
10	6,00 ± 0,73	4,83 ± 0,87	5,67 ± 0,61
15	5,40 ± 0,51	2,33 ± 0,56*	5,83 ± 1,35
25	3,80 ± 0,58	1,33 ± 0,21*	2,00 ± 0,00
Количество лейкоцитов на периферии язвенного дефекта			
5	189,67 ± 14,11	238,83 ± 14,17	205,33 ± 25,36
10	176,80 ± 2,01	213,67 ± 15,02	146,50 ± 20,38
15	181,00 ± 4,07	243,17 ± 28,54	159,17 ± 17,24
25	187,40 ± 6,30	207,83 ± 8,84	101,67 ± 14,87*.#
Количество лейкоцитов в дне язвенного дефекта			
5	273,66 ± 15,34	278,80 ± 31,16	233,60 ± 31,29
10	245,40 ± 8,48	299,16 ± 5,59	262,60 ± 17,71
15	214,33 ± 4,98	293,00 ± 20,76*	287,67 ± 19,81*
25	215,00 ± 4,16	204,67 ± 7,63^	181,67 ± 8,09^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – негативного контроля, # – на 5-е сутки эксперимента, ^ – на 15-е сутки эксперимента; общее количество лейкоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка животных группы интактного контроля составляло $135,00 \pm 5,57$.

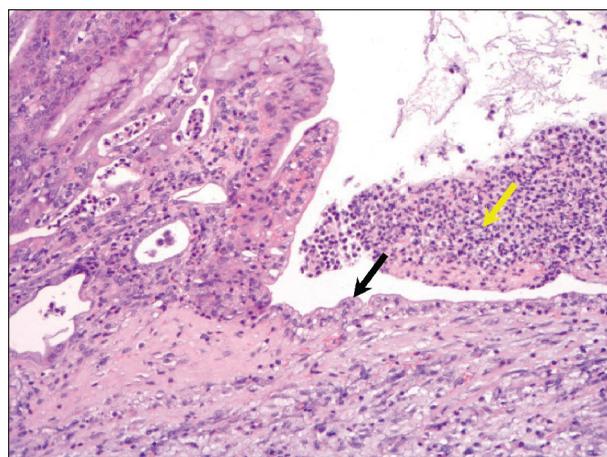


Рис. 2. Желудок животного, получавшего омепразол в дозе 100 мг/кг на фоне ацетатной язвы, 5 сут. Эпителизация язвенного дефекта (черная стрелка) на месте отторгающихся масс клеточного детрита (желтая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200

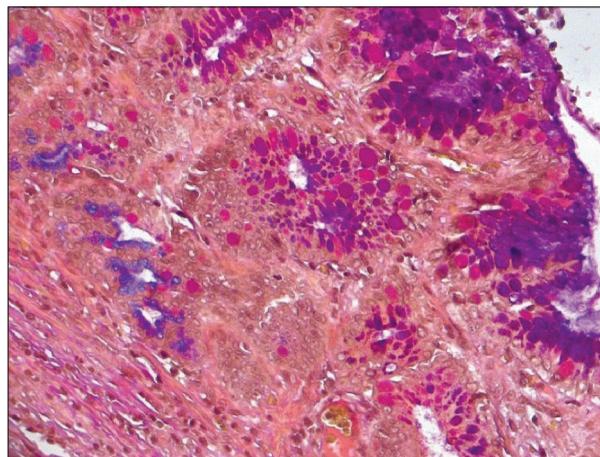


Рис. 3. Желудок животного, получавшего соединение 1 в дозе 100 мг/кг на фоне ацетатной язвы, 15 сут. Гипертрофированный регенерирующий эпителий на периферии язвенного дефекта. Нейтральные муцины окрашены краснопурпурным, кислые – синим. Окраска по Моури, ув. × 200

пурпурный цвет при ШИК-реакции, а в теле желудка выявлялись клетки, содержавшие кислые муцины, окрашивающиеся алциановым синим. Такое распределение мукополисахаридов наблюдалось и в группе интактного контроля. Таким образом, видимых изменений, которые могли бы быть связаны с метапластической перестройкой желудочных желез, зарегистрировано не было.

Для оценки воспалительного процесса был проведен подсчет количества лейкоцитов на периферии и в дне язвы (в области грануляционной ткани и рубца). Морфометрическое исследование показало, что на периферии язвы общее количество лейкоцитов в группе негативного контроля и группе сравнения поддерживалось на одном уровне на всех сроках исследования. В то же вре-

мя в опытной группе определялось постепенное уменьшение количества лейкоцитов, и к 25 суткам эксперимента наблюдалось достоверное отличие по этому показателю от группы негативного контроля, а также от группы животных, которым вводили соединение **1** в течение 5 сут (см. таблицу). Иная динамика воспалительного процесса отмечалась при подсчете лейкоцитов в области дна язвы. В группах животных, которым вводили соединение **1** и омепразол в дозе 100 мг/кг, на 15-е сутки эксперимента наблюдалось достоверное увеличение общего количества лейкоцитов по сравнению с негативным контролем. В группе негативного контроля количество лейкоцитов в дне язвы на разных сроках эксперимента значительно не различалось. Достоверных различий между опытной группой и группой сравнения выявлено не было.

При изучении противовоспалительного действия соединения **1** на модели гистаминового отека выявлено, что введение исследуемого вещества в дозе 100 мг/кг, как и введение диклофенака в дозе 10 мг/кг, способствовало достоверному уменьшению воспалительного отека по сравнению с группой контроля. Процент воспалительного отека в опытной группе составлял $20,74 \pm 2,83$ %, в группе сравнения – $22,00 \pm 1,60$ %, в контроле – $29,46 \pm 3,64$ %. Таким образом, соединение **1** в дозе 100 мг/кг обладает выраженной противовоспалительной активностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка противоязвенной активности новых перспективных агентов требует исследования на многих экспериментальных моделях, предполагающих различные механизмы воздействия на слизистую оболочку желудка. В данном исследовании соединение **1** проявило гастропротекторную активность в условиях токсического воздействия 96%-го этанола. Этиловый спирт, являясь одновременно гидрофильной и липофильной молекулой, обладает свойством растворять защитный слой муцинов, вырабатываемый железистыми клетками желудка. Кроме того, введение концентрированного этилового спирта нарушает осмотический баланс в ткани слизистой оболочки желудка и индуцирует мощный окислительный стресс [6]. Следовательно, вещества, проявляющие гастропротекторную активность в условиях данной экспериментальной модели, могут способствовать сдерживанию агрессивных факторов, воздействующих на слизистую оболочку желудка, увеличению устойчивости клеток, а

также могут обладать антиоксидантными свойствами. Выраженное противоязвенное действие омепразола, являющегося ингибитором протонной помпы, по всей видимости, обусловлено снижением кислотности содержимого желудка. Для выяснения механизма антиульцерогенного действия соединения **1** требуются дополнительные исследования.

Следует отметить, что фамотидин в дозе 20 мг/кг не проявил защитного действия в условиях этаноловой модели, что согласуется с данными литературы [7]. По механизму действия фамотидин является H_2 -антагонистом 3-го поколения, широко используемым в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Этот препарат блокирует специфичные для ткани желудка рецепторы гистамина, расположенные в том числе на мембранах клеток кровеносных сосудов. Гистамин как естественный активатор секреции кислоты стимулирует локальное кровообращение. На фоне воздействия 96%-го этанола блокирование гистаминовых рецепторов желудка отменяет сосудистый эффект гистамина и создает условия для ишемии, что приводит к снижению устойчивости слизистой оболочки к ульцерогенному агенту. На основании этих данных можно заключить, что механизм противоязвенной активности соединения **1** не связан с регуляцией секреции кислоты путем блокирования H_2 -рецепторов.

Для изучения лечебного действия соединения **1** в отношении уже сформированного язвенного дефекта проведено исследование на модели язвы желудка, индуцированной уксусной кислотой. Результаты эксперимента показали, что введение исследуемого вещества в дозе 100 мг/кг не приводит к существенному ускорению заживления хронической язвы по сравнению с негативным контролем. Достоверное уменьшение диаметра язвенного дефекта по сравнению с контрольной группой наблюдалось лишь в группе сравнения на 15-е и 25-е сутки эксперимента в результате ежедневного введения омепразола в дозе 100 мг/кг.

Исследование гистологических препаратов желудка методом световой микроскопии также не выявило очевидных преимуществ исследуемого соединения перед препаратом сравнения в терапии сформировавшегося глубокого язвенного дефекта. Ежедневное введение животным соединения **1** и омепразола в дозе 100 мг/кг не способствовало полной эпителизации язвы в сроки, установленные в эксперименте. Предположительно, при увеличении продолжительности опыта этот процесс должен был завершиться раньше у животных, получавших омепразол, в

связи с тем, что в группе сравнения наблюдалось достоверное уменьшение размера язв по сравнению с негативным контролем.

Эпителизация эрозий и язв желудка является ключевым этапом в регенерации, поскольку железистый эпителий представляет собой единственно эффективный защитный слой для регенерирующей подлежащей ткани. Скорость эпителизации определяется как интенсивностью агрессивного воздействия содержимого просвета желудка, так и состоянием слоя фибриноидного набухания и некроза в дне язвы. Фибриноид, с одной стороны, предохраняет подлежащую ткань от дальнейшего разрушения пищеварительным соком и прочими повреждающими агентами из просвета желудка. Также без него невозможно образование грануляционной ткани и рубца. С другой стороны, этот слой замедляет эпителизацию вследствие того, что не создает необходимого микроокружения для устойчивого распространения нарастающего эпителиального пласта [1]. Следовательно, очищение дна язвы от клеточного детрита, а также сложная цепь событий, приводящая к организации некротического слоя и образованию рубцовой ткани, имеют большое значение в регенераторном процессе. Все эти события невозможны без участия лейкоцитов.

Очевидно, что слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, постоянно контактирующая с агрессивной средой пищеварительных соков, аллергенами и микроорганизмами, находится в сложных взаимоотношениях с клетками иммунной системы. В случае повреждения слизистой оболочки желудка лейкоциты, с одной стороны, локализуют очаг повреждения и элиминируют патогенную микрофлору и клеточный детрит в ходе воспалительной реакции. С другой стороны, воспалительная инфильтрация может способствовать повреждению окружающих тканей за счет окислительного стресса, вызываемого продукцией активных форм кислорода, нарушению трофики и нормального микроокружения клеточных элементов. Кроме того, молекулярные сигналы лейкоцитов оказывают значительное влияние на регенерацию и рубцевание эрозивно-язвенных дефектов, что отражается на качестве заживления, а следовательно, влияет на вероятность рецидива заболевания и качество жизни пациентов. Так, например, показано, что введение TGF- β , который вырабатывается, в том числе, макрофагами, ускоряет заживление пептической язвы, однако приводит к формированию грубого рубца, тогда как антитело к TGF- β препятствует избыточному рубцеванию, вследствие чего качество заживления повышается [1].

В проведенном нами эксперименте наблюдаются интересные изменения общего количества лейкоцитов на периферии и в области дна язвы. В ходе морфометрического исследования было показано, что при ежедневном введении соединения **1** и омепразола в дозе 100 мг/кг количество лейкоцитов в грануляционной ткани и рубце по сравнению с негативным контролем существенно увеличивалось к 15 суткам эксперимента, после чего достоверно уменьшалось до контрольной величины. При этом в группе животных, получавших соединение **1**, к 25-м суткам выявлялось достоверное снижение общего числа лейкоцитов на периферии язвы по сравнению с контролем и уровнем на 5-е сутки, тогда как в группе сравнения оно оставалось постоянным на всем протяжении эксперимента. Таким образом, можно предположить, что механизм действия агента **1** связан с регуляцией воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Проведенный нами опыт по оценке активности исследуемого соединения на модели гистаминового отека подтверждает наличие у данного вещества в используемой дозе противовоспалительной активности, сравнимой с действием диклофенака в дозе 10 мг/кг. Следует отметить, что диклофенак как нестероидный противовоспалительный препарат обладает ulcerогенным действием, а исследуемое соединение, напротив, проявляет гастропротекторные свойства.

Можно предположить, что воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка на периферии язвенного дефекта стимулирует эпителизацию, тогда как лейкоцитарная инфильтрация дна язвы служит для выполнения иных задач регенераторного процесса. По-видимому, снижение кислотности содержимого желудка, вызываемое омепразолом, является фактором, способствующим привлечению лейкоцитов в область дна язвы, но степень инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки при этом остается постоянной, что и приводит к более быстрому сокращению дефекта. Соединение **1**, возможно, также посредством некоторого механизма усиливает инфильтрацию дна язвы, но при этом снижает темп регенерации за счет подавления воспалительного процесса в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Таким образом, возможно, противовоспалительный эффект, по крайней мере отчасти, обуславливает гастропротекторную активность исследуемого соединения **1** в условиях экспериментальных моделей язвы желудка, индуцированной индометацином и этанолом. Однако применение этого вещества при сформировавшейся язве, вероятно, является нецелесообразным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемое соединение – 3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-он – в дозе 100 мг/кг обладает выраженной гастропротекторной активностью на модели этаноловой язвы, сравнимой с активностью ингибитора протонной помпы омепразола, введенного в такой же дозе. При этом фамотидин не проявил антиульцерогенного действия в условиях данной экспериментальной модели. Таким образом, можно утверждать, что механизм противоязвенной активности соединения **1** не подразумевает блокирования H_2 -рецепторов гистамина подобно фамотидину.

Ежедневное введение соединения **1** в дозе 100 мг/кг в течение 5, 10, 15 и 25 суток на модели ацетатной язвы не вызывает достоверного сокращения диаметра язвенного дефекта по сравнению с негативным контролем, тогда как введение омепразола в той же дозе приводит к существенному уменьшению размера язвы на 15-е и 25-е сутки опыта.

В ходе исследования гистологических срезов желудка значительных различий морфологической картины между группами негативного контроля, сравнения и опыта выявлено не было: ни в одной группе не наблюдалось полной эпителизации язвенного дефекта, признаков метапластической перестройки. При подсчете общего количества лейкоцитов на периферии и в области дна язвы установлено, что при введении исследуемого агента и омепразола на 15-е сутки эксперимента в грануляционной ткани и рубце оно увеличено по сравнению с контролем. В группе животных, получавших соединение **1**, к 25-м суткам наблюдалось достоверное уменьшение общего количества лейкоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки на периферии язвы.

Для агента **1** в дозе 100 мг/кг выявлена выраженная противовоспалительная активность на модели гистаминового отека, сравнимая с активностью диклофенака.

Таким образом, можно предположить, что гастропротекторное действие 3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-она по крайней мере частично обусловлено его противовоспалительным эффектом. Однако в условиях сформировавшейся язвы противовоспалительное действие, вероятно, является нецелесообразным, и признаков стимуляции регенерации дефекта не наблюдается.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
2. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969. 646 с.
3. Рудаков Г.А. Химия и технология камфары. М.: Лесн. пром-сть, 1976. 203 с.
4. Соколов Д.Н., Борисова М.С., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. 3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-он, обладающий противоязвенной и противовоспалительной активностью. Патент № 2643669; Оpubл. 05.02.2018.
5. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ (методические рекомендации). Киев, 1974. 28 с.
6. Adinortey M.B., Ansa C., Galyun I., Nyarko A. *In vivo* models used for evaluation of potential anti-gastrointestinal ulcer agents // *Ulcers*. 2013. 2013. ID 796405.
7. Dembiński A., Warzecha Z., Ceranowicz P., Brzozowski T., Dembiński M., Konturek S.J., Pawlik W.W. Role of capsaicin-sensitive nerves and histamine H_1 , H_2 , and H_3 receptors in the gastroprotective effect of histamine against stress ulcer in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. 508. 211–221.
8. Maity B., Chattopadhyay S. Natural Antiulcerogenic Agents: An Overview // *Curr. Bioact. Compd.* 2008. 4. (4). 225–244.
9. Manjal S.K., Kaur R., Bhatia R., Kumar K., Singh V., Shankar R., Kaur R., Rawal R.K. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review // *Bioorg. Chem.* 2017. 75. 406–423.
10. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 // *J. Nat. Prod.* 2016. 79. (3). 629–661.
11. Pauls F., Wick A.N., MacKay E.M. An assay method for anti-ulcer substances // *Gastroenterology*. 1947. 8. (6). 774–782.
12. Takagi K., Okabe S., Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and effects of several drugs on its healing // *Jpn. J. Pharmacol.* 1969. 19. 418–426.

ANTIULCER AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE CAMPHOLENIC ALDEHYDE-DERIVED THIAZOLIDINONE

**Marina Sergeevna BORISOVA, Dmitriy Nikolaevich SOKOLOV,
Natalya Anatolevna ZHUKOVA, Tatyana Genrikhovna TOLSTIKOVA,
Nariman Faridovich SALAKHUTDINOV**

*N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 9*

The research objective was the study of antiulcer and anti-inflammatory activity of the 3-[3-(morpholine-4-yl)propyl]-2-[(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)methyl]-1,3-thiazolydin-4-one. **Material and methods.** The study was performed on 24 male outbred mice and 102 female Wistar rats. The investigation of antiulcer activity of the substance as a preventive medication in comparison with omeprazole and famotidine was carried out on 24 rats using the 96 % ethanol-induced gastric ulcer test. The ethanol-induced lesion area was measured to evaluate the antiulcerogenic activity. The curative effect of the compound was studied on 78 female rats using the chronic acetic acid-induced model on the 5th, 10th, 15th, and 25th day of administration, omeprazole being used as a reference drug. A diameter of the ulcers was measured and a histological investigation of the gastric tissue samples including leukocyte counting was performed to estimate the influence on the regeneration process. Anti-inflammatory activity of the substance in comparison with diclofenac was studied on mice using histamine-induced edema model. **Results and discussion.** The substance of interest was shown to possess antiulcerogenic action comparable to the activity of omeprazole on ethanol-induced ulcer whereas famotidine did not exhibit gastroprotective properties. The administration of the agent did not lead to a significant decrease of acetic acid-induced ulcer size, whereas omeprazole promoted the marked reduction of the lesion area on the 15th and 25th day of the experiment. There were no significant morphological differences observed between the experimental groups. Notably, the administration of the substance under investigation resulted in significant decreasing of leukocyte quantity in the ulcer margins. The marked anti-inflammatory action of the substance similar to the effect of diclofenac was demonstrated on the histamine-induced edema model.

Key words: thiazolydinone, antiulcerative activity, anti-inflammatory activity, ethanol-induced ulcer, acetic acid-induced ulcer, histamine-induced edema.

Borisova M.S. – postgraduate student, junior researcher, e-mail: ya.marina.biryukova@mail.ru

Sokolov D.N. – candidate of chemical sciences, researcher, e-mail: dsokolov@nioch.nsc.ru

Zhukova N.A. – doctor of medical sciences, senior researcher, e-mail: gna2004@ngs.ru

Tolstikova T.G. – doctor of biological sciences, professor, head of laboratory, e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Salakhutdinov N.F. – doctor of chemical sciences, head of department, e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

ПОИСК ГЕННЫХ МУТАЦИЙ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ МЕТОДОМ АНАЛИЗА КРИВЫХ ПЛАВЛЕНИЯ

Максим Юрьевич ДОННИКОВ, Виталий Витальевич МЕЩЕРЯКОВ

Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1

Метод анализа кривых плавления высокого разрешения (HRMA) является перспективным для генотипирования и предварительного сканирования нуклеотидной последовательности гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (*CFTR*). В России данный метод пока не нашел практического применения. **Целью** работы явился анализ эффективности использования метода HRMA на первом этапе молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза у детей. **Материал и методы.** Представлены результаты валидационного молекулярно-генетического исследования с помощью метода HRMA для 43 контрольных образцов ДНК, полученных у детей с подтвержденным диагнозом «муковисцидоз» и известными мутациями в гене *CFTR*. **Результаты.** Специфичность молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза с осуществлением метода HRMA на первом ее этапе составила 100 %, чувствительность – 97,3 %. В двух образцах с протяженной делецией во 2-м и 3-м экзонах в гетерозиготном состоянии паттерн плавления был идентичен паттерну для «дикого» типа. **Заключение.** Высокая эффективность метода HRMA обосновывает возможность его внедрения в практику на первом этапе молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза у детей для сокращения времени на проведение исследования, что в абсолютном большинстве случаев позволяет установить тип мутации в гене *CFTR*. Протяженные делеции/инсерции и сложные перестройки в гетерозиготном состоянии не выявляются с помощью метода HRM. Для определения подобного типа мутаций требуется методика мультиплексной амплификации проб с помощью лигирования.

Ключевые слова: молекулярная диагностика, анализ кривых плавления высокого разрешения, муковисцидоз, дети.

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое моногенное орфанное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [2, 4]. Ген трансмембранного регулятора кистозного фиброза (*CFTR*), ответственный за развитие МВ, был клонирован в 1989 г. [16]. Это стало точкой отсчета для развития международного проекта Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC), основной задачей которого стал поиск мутаций в гене *CFTR* [23, 26]. Данный ген расположен на 7-й хромосоме в регионе 7q31.2 с протяженностью 250 000 пар нуклеотидов, состоит из 27 белок-кодирующих частей (экзонов) и является одним из самым часто мутирующих в геноме человека [9]. К настоящему времени в регулярно обновляемой базе данных CFGAC (www.genet.sickkids.on.ca/cftr) имеется информация о более чем 2000 мутаций в гене *CFTR*, локализованных на протяжении всего гена [7]. По данным Национального регистра МВ 2015 г., в России выявлено 155 мутантных аллелей гена *CFTR* [2], большинство из которых весьма редки (частота менее

1 %). Самыми частыми мутациями (более 2 %) в РФ являются F508del (52 % общего числа мутантных аллелей в объединенной выборке пациентов с МВ), CFTRdele2,3 (5,68 %), E92K (2,43 %), 3849+10kbC>T (2,10 %). Все остальные мутации редкие либо вообще уникальные для пациентов с МВ [1].

Согласно рекомендациям Европейского консенсуса по МВ, диагностический метод должен выявлять хотя бы одну клинически значимую мутацию в гене *CFTR* не менее чем у 90 % пациентов с МВ [12]. Использование ограниченной панели мутаций обеспечивает невысокую диагностическую чувствительность в генетически гетерогенных популяциях, к которым относится и население России [2]. Стратегия молекулярной диагностики МВ, рекомендованная Национальным консенсусом по МВ, включает несколько последовательных этапов [2]. На первом этапе проводится поиск мутаций, наиболее часто встречающихся в исследуемой популяции, на втором – более редких мутаций с использованием

Донников Максим Юрьевич – аспирант кафедры детских болезней медицинского института,
e-mail: donnikov@gmail.com

Мещеряков В.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней медицинского института,
e-mail: maryvitaly@yandex.ru

технологий секвенирования по Сэнгеру или нового поколения (next generation sequencing, NGS), на третьем этапе выявляют протяженные перестройки в последовательности гена (делеции/дупликации) методом мультиплексной амплификации проб с помощью лигирования (MLPA) [27]. Несмотря на наличие современных генетических лабораторий в России, позволяющих выполнять исчерпывающий анализ гена *CFTR*, быстрота проведения и доступность подобных исследований на удаленных территориях минимальна, что обусловлено как их дороговизной, так и позицией врачей-генетиков, отводящих молекулярно-генетической диагностике МВ вспомогательную роль.

Установленный генотип может служить независимым фактором прогноза продолжительности жизни больного МВ [2]. Кроме того, с появлением таргетной терапии МВ точное определение молекулярного дефекта в гене *CFTR* становится актуальным как никогда [11]. Несмотря на настоятельные рекомендации вести поиск генетического дефекта максимально быстро после получения положительного ретеста в рамках программы неонатального скрининга на МВ и положительного потового теста [2, 12], для многих пациентов из регионов РФ определение мутаций затягивается на месяцы. Это обусловлено в основном проблемами экономической доступности теста и временем выполнения на базе федеральных медико-генетических центров. Так, поиск частых мутаций занимает до трех недель, и еще дольше проводится секвенирование. Несмотря на развитие технологий секвенирования нового поколения NGS, их востребованность в клинической практике все еще ограничена диапазоном научных (по большей части ретроспективных) исследований [22]. Методы NGS достаточно ресурсозатратны, дороги в плане материально-технического обеспечения и требуют проведения корректного биоинформационного анализа. Более того, ни один из методов NGS до настоящего времени не сертифицирован на территории России для клинического применения. Поэтому в ближайшей перспективе их использование остается прерогативой крупных научных центров.

Между тем наличие минимума современного лабораторного оборудования в виде ПЦР-амплификатора с функцией анализа кривых плавления и генетического анализатора, позволяющего проводить классическое секвенирование нуклеотидной последовательности по методу Сэнгера, дает возможность в короткий срок наладить быструю молекулярно-генетическую диагностику МВ даже на региональном уровне. Известный с начала 2000-х годов метод плавления

высокого разрешения (high resolution melting, HRM) является достаточно быстрым и высокопроизводительным для предварительного сканирования мутаций и генотипирования в любом интересующем исследователя регионе генома [28]. HRM представляет собой нетрудоемкую и относительно быструю (в сравнении с секвенированием) методику сканирования неизвестных мутаций и генотипирования известных мутаций с минимальной вероятностью перекрестной контаминации ампликонов за счет закрытого формата постановки (пробирка с реакционной смесью не открывается после запуска реакции амплификации) [10, 17, 20].

Принцип HRM-анализа основан на мониторинге изменения интенсивности флуоресценции реакционной смеси в пробирке с двуцепочечной ДНК (дцДНК) ампликона, наработанного в ходе ПЦР. Контролируемый медленный нагрев (плавление) в термоблоке ПЦР-амплификатора приводит к переходу дцДНК в одноцепочечную форму и постепенному снижению уровня флуоресцентного сигнала от красителя, преимущественно связанного с дцДНК. Кривые плавления в виде S-образных кривых подвергаются компьютерной обработке с помощью специализированного программного обеспечения. В результате оператор получает нормализованные кривые, визуальный анализ которых позволяет дифференцировать образец ДНК с мутацией от контрольного образца. Формы (паттерны) кривых плавления строго специфичны для отдельных генотипов [29]. Так, до 93 % гетерозиготных мутаций в гене *CFTR* генерируют уникальные паттерны кривых плавления [21]. Имеется множество публикаций, документирующих успешное использование метода HRM для сканирования мутаций и генотипирования [8, 13, 21, 25]. Установлено, что специфичность и чувствительность методики приближается к 100 % для продуктов амплификации не более 400 пар оснований [15].

Активному использованию метода HRM в практике молекулярно-генетических научных лабораторий способствовало три фактора – появление коммерческих автоматизированных амплификаторов с точной регулировкой температуры, разработка коммерчески доступных наборов, содержащих реакционную смесь с оптимальным соотношением всех компонентов ПЦР, оптимизированных для HRM, а также разработка специализированного программного обеспечения, позволяющего в автоматическом режиме обчислять данные графиков плавления. В России данный метод пока не нашел практического применения для молекулярно-генетической диагностики МВ.

Целью работы явился анализ эффективности использования метода плавления высокого разрешения на первом этапе молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Осуществлено сплошное когортное одномоментное исследование. В исследуемую группу вошли образцы геномной ДНК (гДНК), полученные от 38 зарегистрированных на территории

ХМАО – Югры пациентов с подтвержденным диагнозом МВ и 5 носителей патологических аллелей с известными мутациями в гене *CFTR*, выявленными ранее методами секвенирования (по Сэнгеру и NGS) на базе федерального медико-генетического центра НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта в 2014–2016 гг. Генетическая характеристика используемых образцов приведена в таблице.

Выделение гДНК проводили колоночным методом из периферической венозной крови с

Таблица

Характеристика исследуемых мутаций в гене CFTR

Мутации	Экзон	Генотип		Тип мутации		Класс SNP	Аллельная частота, %
		Номенклатура HGVS	Традиционная номенклатура				
1	1	c.43delC(p.Leu15PhefsX10)	175delC	delC	Сдвиг рамки	–	1,3
2	2	c.91C>T(p.Arg31Cys)	R31C	C>T	Миссенс	I	2,5
3	2, 3	c.54-5940_273+10250del21kb (p.Ser18ArgfsX16)	CFTRdele2, 3	del exx2,3	Сдвиг рамки	–	2,5
4	3	c.262_263delTT (p.Leu88IlefsX22)	394delTT	delTT	Сдвиг рамки	–	1,3
5		c.252T>A (p.Tyr84X)	–	T>A	Нонсенс	IV	1,3
6	4	c.274G>A(p.Glu92Lys)	E92K	G>A	Миссенс	I	5,1
7		c.412_413insACT (p.Leu137_Leu138insThr)	L138ins	insACT	Миссенс	–	2,5
8		c.489+1G>T	621+1G>T	G>T	Дефект сплайсинга	II	2,5
9	6	c.650A>G(p.Glu217Gly)	E217G	A>G	Миссенс	I	3,8
10		c.653T>A(p.Leu218X)	L218X	T>A	Нонсенс	IV	1,3
11		c.698T>G(p.Leu233Arg)	–	T>G	Миссенс	II	1,3
12	7	c.831G>A(p.Trp277X)	–	G>A	Нонсенс	I	1,3
13	8	c.1040G>A(p.Arg347His)	R347H	G>A	Миссенс	I	1,3
14	11	c.1397C>G(p.Ser466X)	S466X(TAG)	C>G	Нонсенс	III	2,5
15		c.1399C>T (p.Leu467Phe)	1531C/T (L467F)	C>T	Миссенс	I	1,3
16		c.1521_1523delCTT: p.Phe508del	[delta]F508	del CTT	Миссенс	–	41,8
17		c.1526G>A(p.Gly509Asp)	–	G>A	Миссенс	I	1,3
18		c.1545_1546delTA(p. Tyr515X)	1677delTA	delTA	Нонсенс	–	3,8
19		c.1580insA(p.Glu528ArgfsX39)	–	insA	Сдвиг рамки	–	1,3
20		12	c.1624G>T(p.Gly542X)	G542X	G>T	Нонсенс	II
21	13	c.1704G>T(p.Leu568Phe)	L568F	G>T	Миссенс	II	1,3
22	14	c.1845_1846delAA (p.Lys615fs)	–	delAA	Сдвиг рамки	–	1,3
23		c.2002C>T (p.Arg668Cys)	R668C	C>T	Миссенс	I	1,3
24		c.2012delT(p.Leu671X)	2143delT	delT	Нонсенс	–	1,3
25	20	c.3196C>T(p.Arg1066Cys)	R1066C	C>T	Миссенс	I	2,5
26		c.3208C>T(p.Arg1070Trp)	R1070W	C>T	Миссенс	I	1,3
27		c.3209G>A(p.Arg1070Gln)	R1070Q	G>A	Миссенс	I	2,5
28	22	c.3485G>T (p.Arg1162Leu)	3617G/T	G>T	Миссенс	II	1,3
29		c.3705T>G(p.Ser1235Arg)	S1235R	T<G	Миссенс	II	1,3
30	23	c.3846G>A(p.Trp1282X)	W1282X	G>A	Нонсенс	I	1,3
31	24	c.3909 C>G(p.Asn1303Lys)	N1303K	C>G	Миссенс	III	1,3
32		c.3929G>A (p.Trp1310X)	W1310X	G>A	Нонсенс	I	1,3
33	25	c.3983 T>A (p.Ile1328Lys)	–	T>A	Миссенс	IV	1,3

использованием набора «QIAamp DNA Blood Mini Kit» (кат. № 51104, Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Исследование проводилась по протоколу, описанному М.Р. Audrezet с соавт. [5], с изменениями в нуклеотидных последовательностях праймеров для ПЦР. Всего для проведения ПЦР использовалось 32 пары олигонуклеотидных праймеров, специфичных для каждого из 27 экзонов гена *CFTR*. Для экзонов 1–13, 15–19, 21–27 (нумерация экзонов в соответствии с номенклатурой Human Genome Variety Society) использовали одну пару праймеров; для экзона 14 вследствие его протяженности – 5 пар; для экзона 20 – две пары праймеров. Параметры ПЦР в соответствии с рекомендациями производителя набора: объем реакции 10 мкл, 5 мкл Precision Melt supermix (кат. № 1725110, Bio-Rad, США), 2 мкМ смеси прямого и обратного праймеров, 10 нг гДНК. ПЦР с последующим HRM-анализом проводились на автоматическом амплификаторе CFX96 (Bio-Rad), параметры термоциклирования: 94 °С – 2 мин – 1 цикл; 94 °С – 30 с, 62 °С – 30 с – 45 циклов. Все пары праймеров тестировались в трех повторностях, с обязательным проведением отрицательного контроля. Параметры плавления: диапазон температур 60–98 °С, скорость плавления 0,1 °С/с. Анализ кривых плавления проводился с помощью специализированного программного обеспечения (ПО) Precision Melt Analysis (Bio-Rad, США). Воспроизводимость полученных кривых плавления визуализировалась используемым ПО в виде кластера кривых с приемлемыми значениями доверительного интервала (Percent Confidence) > 95 %.

Последовательности праймеров для HRM-анализа и секвенирования были адаптированы из работ [5, 6] и на основе редизайна (ПО Primer3 Plus). Секвенирование отдельных экзонов гена *CFTR* по методике Сэнгера проводилось с помощью набора DTCS Quick Start kit (кат. № 608120, Beckman-Coulter, США) на генетическом анализаторе GenomeLab GeXP (Beckman-Coulter, США). Для каждого экзона выполняли секвенирование с двух праймеров (прямого и обратного) с целью получения воспроизводимой последовательности нуклеотидов (особенно критично для детекции гетерозиготных делеций/инсерций). ПЦР-продукт очищали с помощью набора Agencourt AMPure XP kit (кат. № A63880, Beckman-Coulter), для очистки секвенирующей реакции использовали набор Agencourt CleanSEQ kit (кат. № A29151).

Диагностическую эффективность метода HRM оценивали расчетом операционных характеристик диагностического теста – чувствительности и специфичности [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Алгоритм диагностики МВ, принятый в Российской Федерации, включает в себя последовательное определение уровней иммунореактивного трипсиногена в сухих пятнах крови и выполнение потового теста при положительном ретесте иммунореактивного трипсиногена [2]. Молекулярно-генетическая диагностика является завершающим этапом, и компромисс в виде тестирования каждого образца гДНК при подозрении на МВ в панели частых мутаций (от 8 до 25 в России) заключается в выявлении в большинстве случаев только одной мутации, тогда как идентификация второй мутации методом секвенирования откладывается на неопределенный срок [19]. Семейство достаточно трудоемких методик секвенирования второго поколения практически невозможно реализовать в полном масштабе и с реальной пользой для клинической медицины на уровне региональной лаборатории вследствие малого объема исследований, дороговизны реагентов и расходных материалов.

Поэтому на первом этапе молекулярно-генетического анализа МВ в клинической практике нами апробирован метод HRM для сканирования мутаций в экзонах и экзон-интронных границах гена *CFTR*. Основное достоинство используемой технологии заключается в том, что только при выявлении отклонений в кривых плавления по сравнению с контрольными образцами целесообразно проводить «селективное» классическое секвенирование по Сэнгеру отдельных экзонов, а не всего гена, что радикально ускоряет весь процесс молекулярной диагностики.

Для валидации методики HRM в качестве предварительного анализа последовательностей экзонов и экзон-интронных границ гена *CFTR* нами были протестированы в трех повторях 43 контрольных образца гДНК, содержащих 33 различные мутации, локализованные в разных экзонах гена, а также в качестве контролей – 5 образцов гДНК дикого типа (без выявленных мутаций). Наличие или отсутствие мутаций у контрольных образцов гДНК предварительно определено методом прямого секвенирования нуклеотидной последовательности гена *CFTR* по Сэнгеру и NGS на базе федерального медико-генетического центра. Число мутантных аллелей исследуемой выборки составило: $21 \times a + 5 \times b + 12 \times c + 5 \times d = 79$, где $a = 2$ – образцы компаунд-гетерозигот с двумя мутациями, $b = 2$ – с гомозиготной мутацией, $c = 1$ – с одной выявленной мутацией, $d = 3$ – с тремя мутациями. Охарактеризованный по мутациям банк образцов гДНК стал основой для валидации новой

методики HRM для сканирования мутаций в гене *CFTR* (см. таблицу).

Пробоподготовка состояла из стандартной ПЦР с интеркалирующим флуоресцентным красителем. Продукты ПЦР анализировались напрямую в амплификаторе, оснащенный опцией плавления. Воспроизводимость результатов ПЦР-HRM в основном зависела от использования одинаковых концентраций тестируемой и контрольной гДНК. Дифференцирование между гомо-, гетерозиготным статусами образца гДНК проводилось в соответствии с профилем ее плавления, отображаемом в виде графика зависимости интенсивности флуоресценции от температуры. Гетерозиготный генотип отличается от генотипа дикого типа разностью температур плавления (T_m) и формой кривой плавления, тогда как гомозиготный генотип отличается только по температуре плавления.

Анализируемые мутации включали одно-, двух- и трехнуклеотидные делеции и инсерции, а также все известные классы однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) I–IV классов, различающиеся между собой по интенсивности изменения температур плавления [14, 18] (так, SNP I класса представляют собой замены $C > T$, $G > A$ со сдвигом $T_m > 0,5$ °C; SNP II – замены $C > A$, $G > T$; SNP III – замена $C > G$, сдвиг T_m между 0,5 и 0,2 °C, SNP IV – замена $A > T$, сдвиг $T_m < 0,2$ °C). Спектр 33 исследуемых мутаций в контрольных образцах репрезентативно воспроизводит диапазон мутаций в общей выборке пациентов с МВ и носителей мутантных аллелей в ХМАО – Югре (рис. 1): больше половины (54,4 %) от числа всех изученных мутантных аллелей приходится на четыре мажорные мутации, тогда как суммарная аллельная частота 29 редких мутаций, встречающихся в 1–2 случаях МВ, составляет 45,6 %. На первом месте по частоте (41,8 % от всех изученных мутантных аллелей) находится мутация F508del, на втором (5,1 %) – так называемая «чувакская» мутация E92K, на третьем (по 3,8 %) – мутации E217G, 1677delTA.

Специфичность метода составила 100 % (т.е. были зафиксированы отклонения в паттернах кривых плавления у всех исследуемых образцов, содержащих мутации, и отсутствие отклонений у образцов дикого типа), тогда как чувствительность составила 97,3 %: у двух образцов, содержащих протяженную делецию 21 000 п.о. во 2-м, 3-м экзонах в гетерозиготном состоянии («славянская» мутация), паттерн плавления был идентичен паттерну для «дикого» типа. Таким образом, протяженные делеции/инсерции, сложные перестройки в гетерозиготном состоянии не выявляются с помощью исследуемого метода HRM

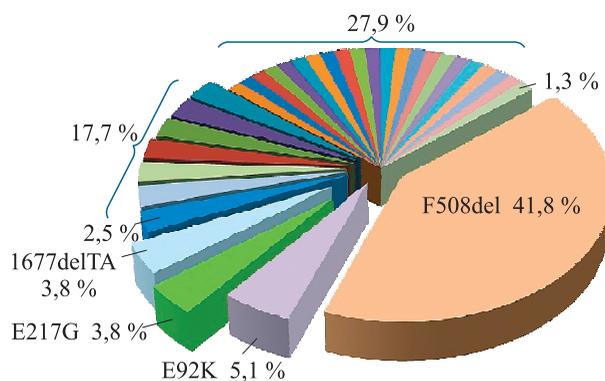


Рис. 1. Аллельные частоты мутантных аллелей гена *CFTR* пациентов с установленным диагнозом муковисцидоз в популяционной выборке в регионе ХМАО – Югра (F508del – мутация с.1521_1523delCTT: p.Phe508del; E92K – с.274G>A(p.Glu92Lys); E217G – с.650A>G (p.Glu217Gly); 1677delTA – с.1545_1546delTA (p. Tyr515X)). Скобками объединены группы редких аллелей с частотой встречаемости 2,5 и 1,3 % соответственно

(впрочем, это характерно и для секвенирования любого типа). Для определения подобного типа мутаций традиционно используется методика MLPA [27].

Метод HRM позволяет различать одновременно до трех уникальных мутаций в одном и том же экзоне, так как каждая из мутаций обладает собственным паттерном плавления (рис. 2, А и В).

В принципе, используя HRM-анализ при наличии банка гДНК с известными мутациями, можно не только выявлять образцы с отклонениями в температурах плавления, но и генотипировать их в соответствии с паттернами плавления контрольных образцов. Известно, что более половины от количества всех известных мутаций в гене *CFTR* занимают всего 25–30 «частых» мутаций (спектр которых, однако, вполне характерен для каждой популяции). Это позволяет проводить предварительный анализ мутаций с использованием панели частых (мажорных) мутаций. И лишь при наличии редких мутаций целесообразно проводить секвенирование гена.

Все протестированные контрольные образцы с гетерозиготным мутантным генотипом имели кривые плавления с температурами плавления, отличающимися от таковых у образцов дикого типа, что позволило однозначно идентифицировать отклонения от нормального паттерна плавления в соответствующем экзоне (рис. 2, С). Использование специализированного ПО значительно облегчает задачу исследователя путем автоматической математической и статистической обработки получаемого набора данных (зависи-

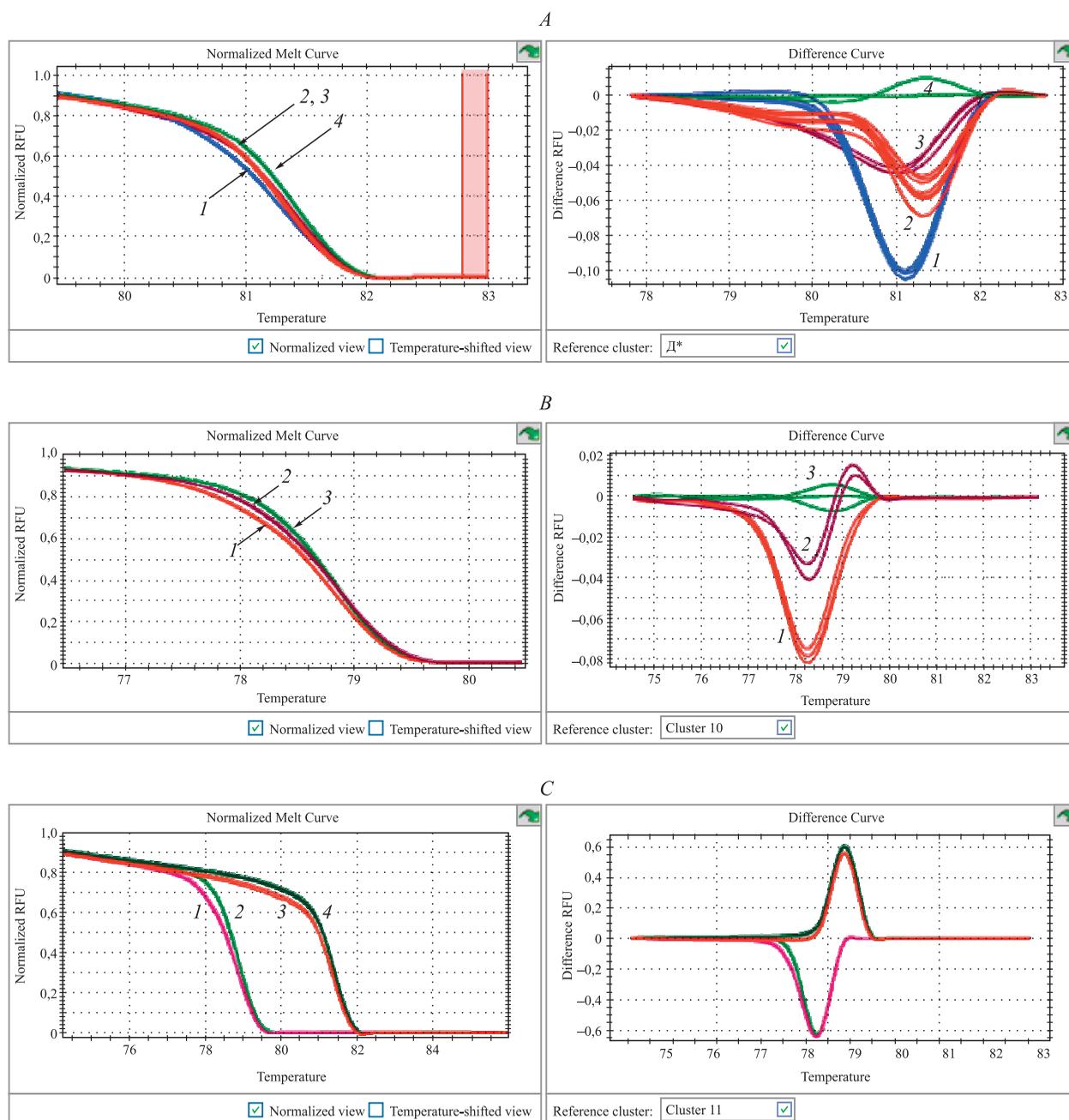


Рис. 2. Графики HRM для образцов с известными мутациями в гене CFTR (слева – нормализованные кривые плавления; справа – кривые разности относительных единиц флуоресценции между кластерами кривых). Разные мутации выделены разным цветом. А – детекция трех разных мутаций в одном экзоне гена CFTR: экзон 4, мутации: 1 – с.412_413insACT(p.Leu137_Leu138insThr); 2 – с.274G>A(p.Glu92Lys); 3 – с.489+1G>T; 4 – образец дикого типа. В – детекция двух разных делеций в одном экзоне гена CFTR: экзон 11, мутации: 1 – с.1521_1523delCTT(p.Phe508del); 2 – с.1545_1546delTA(p.Tyr515X); 3 – образец дикого типа. С – детекция двух разных гетерозиготных мутаций в одном образце гДНК: 1 – экзон 4, мутация с.274G/A(p.Glu92Lys); 2, 4 – образец дикого типа; 3 – экзон 11, мутация с.1521_1523delCTT (p.Phe508del)

мости флуоресценции от температуры), субтракции фонового сигнала и нормализации кривых. Таким образом, исследователь проводит визуальный анализ полученных нормализованных кривых и графика разности температур. При наличии статистически достоверных различий между

кривыми ПО выделяет их разным цветом и рассчитывает температуры плавления.

Определенные методологические трудности представляет собой детекция гомозиготных мутаций (особенно F508del), однако после ряда экспериментов это стало возможным путем при-

менения приема гетерозиготной конверсии, т.е. предварительного смешивания в соотношении концентраций 1:1 гДНК образца с гомозиготной мутацией и гДНК образца дикого типа [5]

Все протестированные образцы гДНК из контрольной группы были последовательно секвенированы в соответствии с выявленными aberrантными паттернами кривых плавления для отдельных экзонов гена *CFTR*. Чувствительность и специфичность метода секвенирования составили 100 и 97,3 % соответственно (протяженная делеция в гетерозиготном состоянии не выявлялась). Подобные операционные характеристики молекулярного теста, использующего методику HRM-анализа, позволяют применять его как для генотипирования частых мутаций в специализированной панели, так и для сканирования неизвестных мутаций в гене *CFTR*.

Основным преимуществом представленного метода HRM-анализа является возможность достаточно быстро (в течение 3–4 часов), в «закрытом» формате (т.е. без открытия пробирок, что минимизирует риск контаминации ампликонами) и специфично сканировать все экзоны и экзон-интронные границы гена *CFTR* на предмет мутаций (в том числе мутаций сплайсинга) и выявлять различия в кривых плавления для экзонов гена, содержащих ту или иную мутацию (в том числе неизвестную). Таким образом, при тестировании «слепых» образцов с неизвестными мутациями исследователь быстро определяет именно те экзоны гена, которые целесообразно более подробно изучать методом прямого секвенирования. Этот прием значительно уменьшает объем секвенирования до одного-двух экзонов (вместо 27), что критически снижает общее время проведения исследования.

По предварительным оценкам, использование подобного алгоритма молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза позволяет значительно сократить время проведения исследований и быстро выявить мутации (в том числе мутации *de novo*) за 2–3 рабочих дня, причем на уровне лаборатории региональной медико-генетической службы, оснащенной амплификатором с функцией плавления и секвенатором, без отправки образца на исследование в федеральный центр или коммерческую лабораторию. В свою очередь, быстрое подтверждение диагноза влечет за собой раннее начало специфичной терапии, позволяющей предупредить развитие тяжелых осложнений МВ.

Необходимо отметить быструю эволюцию методики HRM. К настоящему времени при реализации на микрофлюидной платформе она становится сверхбыстрым тестом, в котором постро-

ение кривой плавления проводится менее чем за одну секунду, а в комбинации с методикой «экстремальной» ПЦР общее время генотипирования уменьшается до одной минуты [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая специфичность (100 %) и чувствительность (97,3 %) метода HRM обосновывает возможность его внедрения в практику на первом этапе молекулярно-генетической диагностики МВ у детей для сокращения времени и материальных ресурсов на проведение исследования, что в абсолютном большинстве случаев позволяет установить тип мутации в гене *CFTR*. Протяженные делеции/инсерции и сложные перестройки в гетерозиготном состоянии не выявляются с помощью метода HRM, для определения подобного типа мутаций требуется методика MLPA.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Петрова Н.В., Поляков А.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Усачева М.В., Адян Т.А., Степанова А.А., Алимова И.Л., Ашерова И.К., Байкова Г.В., Басиля А.В., Бойцова Е.В., Борисов А.В., Брисин В.Ю., Васильева Е.А., Васильева Т.Г., Водовозова Э.В., Воронин С.В., Гаймоленко И.Н., Голубцова О.И., Горинова Ю.В., Назаренко Л.П., Одинокова О.Н., Гембицкая Т.Е., Никонова В.С., Дьячкова А.А., Сергиенко Д.Ф., Енина Е.А., Ерзутова М.В., Зинченко Ю.С., Зоненко О.Г., Иванова Д.М., Ильенкова Н.А., Кадырова Д.В. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014 г.) // Пульмонология. 2016. 26. (2). 133–151.
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / ред. Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Каприанов. М.: Компания БОРГЕС, 2016. 205 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
4. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Алтатова Н.А., Оленин Ю.В., Бондарев В.П., Лысикова С.Л. Орфаные препараты для лечения редких болезней // Сиб. науч. мед. журн. 2017. (2). 27–35.
5. Audrezet M.P., Dabricot A., Le Marechal C., Ferec C. Validation of high-resolution DNA melting

analysis for mutation scanning of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene // *J. Mol. Diagn.* 2008. 10. 424–434.

6. Bareil C., Guittard C., Altieri J.P., Templin C., Claustres M., des Georges M. Comprehensive and rapid genotyping of mutations and haplotypes in congenital bilateral absence of vas deferens and other cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders // *J. Mol. Diagn.* 9. (5). 582–588.

7. Castellani C. CFTR2: how will it help care? // *Paediatr. Respir. Rev.* 2013. 14. 2–5.

8. Chambliss A.B., Resnick M., Petrides A.K., Clarke W.A., Marzinke M.A. Rapid screening for targeted genetic variants via high-resolution melting curve analysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017. 55. (4). 507–516.

9. Cohen T.S., Prince A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome // *Nat. Med.* 2012. 18. (4). 509–519.

10. Chou L., Lyon E., Wittwer C.T. A comparison of high-resolution melting analysis with denaturing high-performance liquid chromatography for mutation scanning: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene as a model // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. 124. (3). 330–338.

11. Fanen P., Wohlhuter-Haddad A., Hinzpetera A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014. 52. 94–102.

12. Farrell P.M., White T.B., Ren C.L., Hempsstead S.E., Accurso F., Derichs N., Howenstine M. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation // *J. Pediatr.* 2017. 181. 4–15.

13. Gonzalez-Bosquet J., Calcei J., Wei J.S., Garcia-Closas M., Sherman M.E., Hewitt S., Vockley J., Lissowska J., Yang H.P., Khan J., Chanock S. Detection of somatic mutations by high-resolution DNA melting (HRM) analysis in multiple cancers // *PLoS One.* 2011. 6. (1). e14522.

14. Cooper G.M., Shendure J. Needles in stacks of needles: finding disease-causal variants in a wealth of genomic data // *Nat. Rev. Genet.* 2011. 12. 628–640.

15. Herrmann M.G., Durtschi J.D., Bromley L.K., Wittwer C.T., Voelkerding K.V. Amplicon DNA melting analysis for mutation scanning and genotyping: cross-platform comparison of instruments and dyes // *Clin. Chem.* 2006. 52. (3). 494–503.

16. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A., Markiewicz D., Cox T.K., Chakravarti A., Buchwald M., Tsui L.C. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis // *Science.* 1989. 245. (4922). 1073–1080.

17. Li B.S., Wang X.Y., Ma F.L., Jiang B., Song X.X., Xu A.G. Is high resolution melting analysis (HRMA) accurate for detection of human disease-associated mutations? A meta analysis // *PLoS One.* 2011. 6. (12). e28078.

18. Liew M., Pryor R., Palais R., Meadows C., Erali M., Lyon E., Wittwer C. Genotyping of single-nucleotide polymorphisms by high-resolution melting of small amplicons // *Clin. Chem.* 2004. 50. (7). 1156–6417.

19. Lim R.M., Silver A.J., Silver M.J., Borroto C., Spurrier B., Petrossian T.C., Larson J.L., Silver L.M. Targeted mutation screening panels expose systematic population bias in detection of cystic fibrosis risk // *Genet. Med.* 2016. 18. (2). 174–179.

20. Montgomery J., Wittwer C.T., Kent J., Zhou L. Scanning the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene using high-resolution DNA melting analysis // *Clin. Chem.* 2007. 53. (11). 1891–1898.

21. Montgomery J.L., Sanford L.N., Wittwer C.T. High-resolution DNA melting analysis in clinical research and diagnostics // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2010. 10. (2). 219–240.

22. Pagan A., Devos A., Figeac M., Truant M., Willoquaux Ch., Broly F., Lalau G. Applicability and efficiency of NGS in routine diagnosis: In-depth performance analysis of a complete workflow for CFTR mutation analysis // *PLoS One.* 2016. 11. (2). e014942620.

23. Population variation of common cystic fibrosis mutations. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium // *Hum. Mutat.* 1994. 4. 167–177.

24. Pryor R.J., Myrick J.T., Palais R.A., Sundberg S.O., Paek J.Y., Wittwer C.T., Knight I.T. High-speed melting analysis: The effect of melting rate on small amplicon microfluidic genotyping // *Clin. Chem.* 2017. 63. (10). 1624–1632.

25. Singh R.R., Bains A., Patel K.P., Rahimi H., Barkoh B.A., Paladugu A. Detection of high-frequency and novel DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia by high-resolution melting curve analysis // *J. Mol. Diagn.* 2012. 14. 336–345.

26. Sosnay P.R., Salinas D.B., White T.B., Ren C.L., Farrell P.M., Raraigh K.S., Girodon E., Castellani C. Applying cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genetics and CFTR2 data to facilitate diagnoses // *J. Pediatr.* 2017. 181. S27–S32.

27. Svensson A.M. Detection of large rearrangements in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene by multiplex ligation-dependent probe amplification assay when sequencing fails to detect two disease-causing mutations // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2010. 14. 171–174.

28. Vandersteen J., Bayrak-Toydemir P., Palais R., Wittwer C.T. Identifying common genetic variants by high-resolution melting // *Clin. Chem.* 2007. 53. (7). 1191–1198.

29. Wittwer C.T., Reed G.H., Gundry C.N., Vandersteen J.G., Pryor R.J. High-resolution genotyping by amplicon melting analysis using LCGreen // *Clin. Chem.* 2003. 49. 853–860.

THE SEARCH FOR GENE MUTATIONS AT CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN BY THE METHOD OF HIGH-RESOLUTION MELTING ANALYSIS

Maxim Yur'evich DONNIKOV, Vitaliy Vital'evich MESHCHERYAKOV

*Surgut State University
628412, Surgut, Lenin av., 1*

High-resolution melting analysis (HRMA) is promising for preliminary scanning of the nucleotide sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (*CFTR*), which mutations are responsible for the development of cystic fibrosis. In Russia this method has not yet found practical application. **The aim** of this work was the analysis of the efficiency of the HRMA method at the first stage of molecular diagnostics of cystic fibrosis in children. **Materials and methods.** In order to validate the new technique for extended molecular genetic analysis we examined 43 control DNA samples obtained from children with confirmed cystic fibrosis diagnosis and known *CFTR* mutations. **Results.** The specificity of cystic fibrosis molecular diagnostics with the implementation of the HRMA method was 100 %, the sensitivity was 97.3 %. In two samples with extended heterozygous deletion of the 2nd and 3rd exons melting patterns were identical to the wild type ones. **Conclusions.** The high efficiency of the HRMA method proves the possibility of its usefulness in clinical practice at the first stage of cystic fibrosis molecular diagnostics in children toward the reduction of the diagnostic search duration. In most cases this method allows to determine *CFTR* gene mutation type. Long deletions/insertions and complex heterozygous restructurings still cannot be detected using HRMA. Multiplex ligation-dependent probe amplification is required to determine this mutation type.

Key words: molecular diagnostics, high resolution melting analysis, cystic fibrosis, children.

*Donnikov M.Yu. – postgraduate student of childhood diseases chair; e-mail: donnikov@gmail.com
Meshcheryakov V.V. – doctor of medical sciences, professor, head of childhood diseases chair,
e-mail: maryvitaly@yandex.ru*

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Юрий Алексеевич НИКОЛАЕВ^{1,2}, Евгения Викторовна СЕВОСТЬЯНОВА¹,
Владимир Яковлевич ПОЛЯКОВ¹

¹ НИИ экспериментальной и клинической медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – изучить особенности биохимических показателей у больных дорсопатией, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы. **Материал и методы.** Проведено обследование 46 больных дорсопатией, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы, в клинике НИИ экспериментальной и клинической медицины. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что у больных дорсопатией, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы, статистически значимо повышена величина транснозологической полиморбидности по сравнению с группами пациентов с наличием изолированных заболеваний. Определено, что степень выраженности воспалительного процесса, а также нарушений функций печени выше при сочетанной патологии, чем при наличии изолированных форм заболеваний. При сочетанной патологии более выражены изменения углеводного, липидного и пуринового обменов, которые утяжеляют течение патологии и являются факторами риска развития сахарного диабета, атеросклероза и ассоциированных состояний, что требует персонализированного подхода к лечению и профилактике данной категории больных. Результаты исследования могут быть положены в основу разработки новой медицинской технологии для оценки тяжести состояния больных дорсопатией, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: дорсопатия, заболевания гепатобилиарной системы, биохимические показатели.

В последние годы по всему миру отмечается широкое распространение и значительный рост полиморбидности, которая становится актуальнейшей проблемой современной медицины [2–4, 13]. Среди больных с полиморбидной патологией отмечаются более высокие показатели смертности, госпитализации и осложнений, существенное ухудшение прогноза заболеваемости, сниженные функциональные возможности и качество жизни [1, 5, 14]. Однако до настоящего времени полностью не разработаны технологии диагностики, лечения, реабилитации и профилактики больных с коморбидной патологией. Недостаток знаний в данной области приводит к дефектам в организации медицинской помощи [6]. Для разработки эффективных стратегий профилактики и

лечения заболеваний полиморбидного пациента представляется целесообразным выявление общих патогенетических звеньев формирования сочетанной патологии [9].

Дорсопатии (ДП) являются основным проявлением заболеваний опорно-двигательного аппарата и представляют собой широко распространенный вид патологии, которую диагностируют более чем у 45 % населения в развитых странах [10]. Нередко ДП возникает у пациентов с коморбидной патологией [7]. Вместе с тем до настоящего времени продолжает недооцениваться роль дегенеративных заболеваний отделов позвоночника в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта, частота которых составляет более 30 %. Одним из звеньев патогенеза данных син-

Николаев Ю.А. – д.м.н., главный научный сотрудник, и.о. зам. директора по научной и лечебной работе, рук. лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, e-mail: nicol@centercet.ru

Севостьянова Е.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Поляков В.Я. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

тропий могут быть воспалительный и болевой синдромы. Боль в спине занимает лидирующее положение среди болевых синдромов. Острые боли в спине той или иной интенсивности отмечаются у 80–100 % населения. У 20 % взрослых лиц наблюдаются периодические, рецидивирующие боли в спине длительностью 3 дня и более [9]. При анализе первичной обращаемости к врачам общей практики по поводу острой боли пояснично-крестцовой области ее причины (скелетно-мышечная боль) выявляются у подавляющего большинства пациентов – в 70 % случаев [11]. Выявляемые с помощью спондилографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, считавшиеся маркерами остеохондроза, плохо коррелируют с клинической картиной и нередко встречаются у лиц, не страдающих болью в спине. Это представляется важным в связи с необходимостью назначения дифференцированного, индивидуально подобранного лечения, которое невозможно без глубокого понимания особенностей оценки тяжести заболевания, механизмов развития болевого синдрома, наличия факторов риска и т.д. [8]. С другой стороны, патология гепатобилиарной системы (ГБС), в случае наличия изолированной формы и ее сочетаний, имеет особые клинико-биохимические, иммунологические характеристики [2]. Однако их кумулятивный эффект недооценивается.

Целью исследования было изучение особенностей биохимических показателей у больных дорсопатией, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 46 больных с ДП и заболеваниями ГБС. В соответствии с МКБ-10, ДП относилась к классам болезней М42.1, М47.2, М51.1, М54.1, заболевания ГБС – к классам болезней К80-К87.

Пациенты были разделены на три группы. 1-я группа – 12 больных ДП без заболеваний ГБС (средний возраст $44,2 \pm 0,7$ года), 2-я группа – 13 пациентов с наличием заболеваний ГБС без ДП (средний возраст $41,2 \pm 0,6$ года), 3-я группа – 21 пациент с ДП, ассоциированной с заболеваниями ГБС (средний возраст $46,2 \pm 1,6$ года). Пациенты проходили обследование и лечение на базе клиники НИИ экспериментальной и клинической медицины (г. Новосибирск). От всех получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проведено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Все-

мирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Верификацию диагноза осуществляли в условиях стационара с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. Расчет коэффициента транснозологической полиморбидности проводили по наличию заболеваний по классификации МКБ-10, за единицу принимали наличие одной нозологической формы. Значение коэффициента транснозологической полиморбидности для пациента представляло собой общую сумму нозологий.

Для биохимических исследований кровь забирали из локтевой вены натощак в утренние часы, не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Программа биохимических исследований, проведенная с использованием автоматических биохимических анализаторов «Konelab 30i» (Thermo Clinical Labsystems, Финляндия) и «AU 480» (Beckman Coulter, США), включала в себя определение содержания глюкозы, общего холестерина (ОХ), триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего, прямого билирубина, С-реактивного белка, активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), тимоловой пробы. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП} - \text{триглицериды})/2,2$, индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $\text{ИА} = (\text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$.

Математический анализ данных осуществляли с применением лицензионного пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft Incorporated, США). Полученные данные представлены как среднее арифметическое и ошибка среднего ($M \pm m$). Характер распределения исследуемых параметров оценивали графическим способом, а также с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При параметрическом распределении исследуемого признака оценку межгрупповых различий проводили с помощью t-критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении использовали U-критерий Манна – Уитни. Для корреляционного анализа применяли критерии Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ расчета величин коэффициентов транссистемной полиморбидности показал статистически значимое его увеличение у пациентов с сочетанием ДП и заболеваний ГБС ($7,00 \pm 0,03$) по сравнению с группами с изолированными нозологиями – ДП ($5,43 \pm 0,03$), заболевания ГБС ($4,31 \pm 0,03$).

При изучении особенностей показателей функциональных печеночных проб (табл. 1) установили, что пациенты с сочетанными патологиями (ДП и заболевания ГБС) имеют статистически значимо более высокую активность АЛАТ в сыворотке крови, чем лица с изолированными ДП и заболеваниями ГБС ($29,68 \pm 0,56$ ммоль/л), что свидетельствует о склонности к формированию цитолитического синдрома у пациентов с наличием сочетанной патологии. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов 3-й группы была выше, чем у пациентов 2-й группы (на 10,3 %), что указывает на вклад на-

личия сочетанной патологии в формирование холестатического синдрома. Показатели тимоловой пробы в сыворотке крови пациентов 3-й группы статистически значимо превышали таковые лиц 1-й и 2-й групп. При сравнении концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови выявлена большая степень выраженности воспалительного процесса у пациентов с сочетанной патологией, чем у больных 1-й и 2-й групп.

Изучение показателей углеводного обмена показало, что концентрация глюкозы в сыворотке крови в 3-й группе была статистически значимо выше, чем во 2-й группе (табл. 2). У больных 3-й группы были более высокие концентрации ОХ в сыворотке крови и ИА по сравнению с группой пациентов, имеющих только заболевания ГБС. Концентрация триглицеридов и ХС ЛПНП в сыворотке крови пациентов 3-й группы была статистически значимо больше, чем у лиц с наличием изолированных заболеваний ГБС. В данном исследовании у пациентов, при наличии ассоциированного состояния, выявлено достоверно более

Таблица 1

Сравнительные биохимические показатели функциональных проб печени у пациентов с ДП, заболеваниями ГБС и их сочетанием

Показатель	Группа 1 (с ДП)	Группа 2 (с заболеваниями ГБС)	Группа 3 (с ДП и заболеваниями ГБС)
Активность АсАТ, ЕД/л	$25,21 \pm 0,34$	$25,01 \pm 0,37$	$27,30 \pm 0,37$
Активность АлаТ, ЕД/л	$29,67 \pm 0,49$	$29,68 \pm 0,50$	$33,00 \pm 0,60^{* \#}$
Активность щелочной фосфатазы, ЕД/л	$206,4 \pm 19,6$	$195,6 \pm 22,7$	$215,9 \pm 19,1^{###}$
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	$15,77 \pm 1,2$	$16,9 \pm 1,9$	$16,39 \pm 1,6$
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	$7,06 \pm 0,07$	$8,01 \pm 0,21^{**}$	$7,99 \pm 0,14^{* \#}$
Тимоловая проба, ЕД S-H	$1,78 \pm 0,03$	$1,77 \pm 0,03$	$1,99 \pm 0,04^{* \#}$
Содержание С-реактивного белка, мг/л	$7,65 \pm 0,34$	$6,42 \pm 0,35$	$7,95 \pm 0,43^{* \#}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы 1 (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и группы 2 (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,01$).

Таблица 2

Сравнительные показатели липидного, пуринового и углеводного обменов у пациентов с ДП, заболеваниями ГБС и их сочетанием

Показатель	Группа 1 (с ДП)	Группа 2 (с заболеваниями ГБС)	Группа 3 (с ДП и заболеваниями ГБС)
Содержание общего холестерина, ммоль/л	$5,81 \pm 0,02$	$5,66 \pm 0,03$	$5,99 \pm 0,02^{##}$
Содержание альфа-холестерина, ммоль/л	$1,30 \pm 0,01$	$1,31 \pm 0,01$	$1,28 \pm 0,01$
Индекс атерогенности	$3,75 \pm 0,03$	$3,62 \pm 0,04$	$3,94 \pm 0,03^{\#}$
Содержание триглицеридов, ммоль/л	$1,79 \pm 0,02$	$1,57 \pm 0,03^{*}$	$1,80 \pm 0,02^{\#}$
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,71 \pm 0,02$	$3,63 \pm 0,03$	$3,89 \pm 0,02^{\#}$
Содержание глюкозы натощак, ммоль/л	$5,03 \pm 0,03$	$4,86 \pm 0,02$	$5,13 \pm 0,02^{\#}$
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	$323,45 \pm 19,8$	$307,83 \pm 27,8$	$349,21 \pm 22,7^{##}$
Содержание мочевины, ммоль/л	$6,51 \pm 0,12$	$5,81 \pm 0,16$	$6,30 \pm 0,04^{\#}$
Содержание креатинина, мкмоль/л	$85,55 \pm 0,32$	$82,55 \pm 0,32$	$88,78 \pm 0,59$

Таблица 3

Взаимосвязь биохимических показателей у пациентов с ДП, заболеваниями ГБС и их сочетанием (r)

Показатель	Группа 1 (с ДП)	Группа 2 (с заболе- ваниями ГБС)	Группа 3 (с ДП и заболе- ваниями ГБС)
Креатинин – мочевая кислота	0,46	0,48	0,46
Креатинин – мочевины	0,38	0,32	0,36
Триглицериды – мочевая кислота	0,34	0,36	0,32
Триглицериды – холестерин	0,37	0,38	0,36
Триглицериды – альфа-холестерин	-0,42	-0,46	-0,40
Альфа-холестерин – мочевины	-0,30	-0,35	-0,30

высокое содержание в сыворотке крови мочевой кислоты (на 13,6 %), чем у больных с наличием изолированных заболеваний ГБС. При анализе показателей, характеризующих белковый обмен, обнаружено статистически значимое увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови больных с коморбидной патологией по сравнению с группой пациентов, имеющих только заболевания ГБС.

В формировании изученной в настоящей работе ассоциированной патологии можно выделить некоторые общие патогенетические звенья – наличие хронического воспалительного процесса, изменения липидного, углеводного, пуринового и белкового обменов, которые, вероятно, опосредуются через изменения состояния вегетативной нервной системы [12]. При проведении сравнительного корреляционного анализа с целью выявления особенностей взаимосвязи показателей липидного, углеводного, пуринового и белкового обменов у обследованных групп больных установлено, что данные взаимосвязи, по силе и направленности, были примерно одинаковыми и имелись как при наличии изолированной патологии, так и в случае сочетаний заболеваний, что, вероятно, указывает на общие пути формирования как изолированных заболеваний, так и коморбидности (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с сочетанием патологий (ДП и заболевания ГБС) выявлено статистически значимое увеличение транссистемной полиморбидности по сравнению с группами пациентов с наличием изолированных заболеваний. Степень выраженности воспалительного процесса, а также нарушений функций печени выше при сочетанной патологии, чем при наличии изолированных форм заболеваний. При такой сочетанной патологии более выражены изменения углеводного, липидного и пуринового обменов, которые утяжеляют ее течение и являются факторами ри-

ска развития сахарного диабета, атеросклероза и ассоциированных состояний, что требует персонализированного подхода к лечению и профилактике данной категории больных. Взаимосвязь величин показателей липидного, углеводного и пуринового обменов у обследованных групп больных имеет одинаковую направленность, что указывает на общие пути формирования как изолированных ДП и патологии ГБС, так и в случае их ассоциации, что может быть использовано для разработки новой медицинской технологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск, 2014.
2. Николаев Ю.А., Геворгян М.М., Козарук Т.В., Кузнецова А.П., Поляков В.Я. Особенности клинико-биохимических и иммунологических показателей у больных артериальной гипертензией, пришлых жителей Севера, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы // Бюл. СО РАМН. 2012. (4). 66–71.
3. Николаев Ю.А., Севостьянова Е.В., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Долгова Н.А. Особенности полиморбидности у пациентов терапевтической клиники кардиологического и гастроэнтерологического профиля // Терапевт. арх. 2016. (1). 40–45.
4. Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поспелова Т.И., Долгова Н.А., Поляков В.Я. Особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (2). 44–49.
5. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению // Рац. фармакотерапия в кардиологии. 2015. 11. (1). 4–7.
6. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). Новосибирск, 2007.
7. Савенков М.П., Иванова С.В. Артериальная гипертензия при патологии шейного отдела позвоночника // Рос. кардиол. журн. 2012. (2). 38–44.

8. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Долгова Н.А. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии полиморбидной патологии // Клиническая медицина. 2017. 95. (8). 735–741.

9. Сергиенко Д.А., Бельская Г.Н., Макарова Л.Д. Место локальной инъекционной терапии с использованием симптом-модифицирующих препаратов при лечении боли в спине: научный обзор на примере алфлутопа // Вестн. Челяб. обл. клин. больницы. 2014. (2). 58–61.

10. Чухловина М.Л., Чухловин А.А. Диагностика и лечение дорсопатии у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Журн. неврологии и психиатрии. 2017. (7). 43–46.

11. Яхно Н.Н. Боль: практическое руководство для врачей. М., 2011.

12. Grassi G., Seravalle G. Autonomic imbalance and metabolic syndrome: unraveling interactions, mechanisms and outcomes // J. Hypertens. 2006. 24. (1). 47–49.

13. Schäfer I., Hansen H., Schön G., Höfels S., Altiner A., Dahlhaus A., Gensichen J., Steffi R.-H., Siegfried W., Wolfgang A.B., König H.-H., von dem Knesebeck O., Wegscheider K., Scherer M., van den Bussche H., Wiese B. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study // BMC Health Serv. Res. 2012. 12. 89.

14. Zygmuntowicz M., Owczarek A., Elibol A., Chudek J. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients // Pol. Arch. Med. Wewn. 2012. 122. (7-8). 333–340.

PECULIARITIES OF BIOCHEMICAL INDICATOR VALUES IN PATIENTS WITH DORSOPATHY COMBINED WITH DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

Yuriy Alekseevich NIKOLAEV^{1,2}, Evgeniya Viktorovna SEVOSTYANOVA¹, Vladimir Yakovlevich POLYAKOV¹

¹ Research Institute of Experimental and Clinical Medicine
630091, Novosibirsk, Timakov str., 2

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

Aim of the study was to investigate the features of biochemical indices in patients with spinal diseases combined with diseases of the hepatobiliary system (HBS). **Material and methods.** The examination of 46 patients with dorsopathy combined with diseases of the hepatobiliary system has been carried out. **Results and discussion.** It has been shown that the transnosological polymorbidity value in patients with DP combined with diseases of HBS was statistically significant increased in comparison with groups of patients with isolated diseases (spinal diseases, HBS). It was determined that the severity of the inflammatory process, as well as disturbances of the liver functions, was higher in case of combined pathology than in the presence of isolated forms of diseases. The changes in carbohydrate, lipid and purine metabolism being the factors of severity growth of the pathology course and risk factors for the development of diabetes mellitus, atherosclerosis and associated conditions are more pronounced in case of this combined pathology. That requires a personified approach to treatment and prevention of this category of patients. The results of the study can form the basis for the development of a new medical technology for assessing the severity of condition of patients with dorsopathy combined with diseases of the hepatobiliary system.

Key words: spinal diseases, diseases of the hepatobiliary system, biochemical indices.

Nikolaev Yu.A. – doctor of medical sciences, deputy director on scientific and clinical work, head of laboratory for somatic diseases of medical ecological department, e-mail: nicol@centercem.ru
Savostyanova E.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory for somatic diseases of medical ecological department, e-mail: luck.nsk@rambler.ru
Polyakov V.Ya. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory for somatic diseases of medical ecological department, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

НУТРИТИВНАЯ И КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Елена Юрьевна ИВАНОВА, Светлана Ивановна КИРИЛИНА,
Сергей Александрович ПЕРВУХИН, Александр Александрович ЕЛИСТРАТОВ,
Иван Анатольевич СТАЦЕНКО, Алексей Викторович ПАЛЬМАШ

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

Цель исследования – анализ течения кишечной и нутритивной недостаточности при осложненной травме шейного отдела позвоночника. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное обсервационное исследование. Проанализированы данные историй болезней 29 пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника за 2014–2016 гг. **Результаты.** Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у больных отмечается в 37 % случаев в первые сутки после травмы. Максимальная выраженность пареза кишечника и минимальный уровень общего белка зарегистрирован на 7–10 сутки, а уровень альбумина прогрессивно снижался до 15 суток. В первые сутки у 50 % пациентов при эзофагогастродуоденоскопии выявлены эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Величина основного обмена, измеренная методом nepřямой калориметрии, была на 30–50 % выше, чем вычисленная по формулам.

Ключевые слова: осложненная травма шейного отдела позвоночника, кишечная и нутритивная недостаточность, основной обмен, раннее энтеральное питание.

К позвоночно-спинномозговой травме, или осложненной травме позвоночника, относят повреждения, сопровождающиеся нарушением функции и анатомической целостности позвоночного столба и спинного мозга. Переломы позвоночного столба составляют от 1 до 4 % общего количества больных с различными травмами, переломы шейного отдела позвоночника – 20–30 % всех переломов позвоночника, из них 10–30 % сопровождаются повреждением спинного мозга [3, 7, 10]. Следствием травмы спинного мозга является рефлекторная депрессия ниже уровня его повреждения в результате прерывания потока нисходящей возбуждающей импульсации из вышележащих центров, что клинически проявляется развитием нейрогенного шока [12]. При травме шейного отдела позвоночника отмечаются нарушения функционирования практически всех

органов и систем: дыхательной, сосудодвигательной, мочевыделительной, нарушения системы гемостаза, иммунной системы, нейротрофические и сосудистые нарушения, угнетение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Атония кишечника развивается с момента травмы и продолжается в течение нескольких дней [11], а по другим данным, паралитический илеус может продолжаться от двух до четырех недель и сопровождаться высоким риском транслокации микробной флоры через нарушенный кишечный барьер [4, 5]. Парез кишечника на этом фоне значительно усугубляет течение дыхательной недостаточности, увеличивая риск развития инфекционных осложнений, что замыкает порочный круг в патогенезе осложненной травмы шейного отдела позвоночника. На фоне нарушения

Иванова Е.Ю. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: lenamatveeva888@mail.ru

Кирилина С.И. – д.м.н., главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии, врач-анестезиолог-реаниматолог, e-mail: ksi-kln@ngs.ru

Первухин С.А. – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, e-mail: spervuhin@niito.ru

Елистратов А.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: erlik-s@mail.ru

Стаценко И.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: stacenko_i@mail.ru

Пальмаш А.В. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: alexpalmash@gmail.ru

моторно-эвакуаторной функции ЖКТ несвоевременное и неадекватное начало проведения нутритивной поддержки крайне неблагоприятно для пациента, потери энергии и белка не могут быть компенсированы в течение времени пребывания больного в отделении реанимации [18].

Роль ранней нутритивно-метаболической терапии, прежде всего, заключается в сохранении клеток кишечника, а не в попытке восполнения энергетического и белкового дефицита. Быстро растущие клетки – энтероциты, лимфоциты и макрофаги – используют глутамин в качестве пластического и энергетического субстрата [2]. Известно, что тонкая кишка – главный орган, потребляющий глутамин. Наиболее значимые результаты, полученные по эффектам введения глутамина: улучшение обмена протеинов и снижение дефицита глутамина, снижение потери массы тела, энтеропротективный эффект (улучшение морфоструктуры и предотвращение атрофии слизистого слоя тонкой кишки), улучшение функциональной способности энтероцитов, повышение синтеза ДНК в Т-лимфоцитах, снижение выраженности портальной эндотоксинемии, уменьшение выраженности портальной бактериемии и бактериальной транслокации из просвета кишечной трубки, снижение длительности и выраженности диареи [6, 15, 16]. На сегодня доказано, что глутамин – абсолютно необходимый субстрат для поддержания структуры и функции кишки, особенно при состояниях, когда происходит повреждение ее слизистой оболочки, снижение барьерной функции и, следовательно, увеличение степени транслокации бактерий и токсинов в кровоток с последующим развитием и поддержанием сепсиса и полиорганной недостаточности [8, 9, 13, 17]. Слизистая оболочка кишечника не в состоянии полностью обеспечить его питательными веществами, поступающими из крови. Питание приблизительно 50 % энтероцитов и 80 % колоноцитов зависит от поступления питательных веществ из просвета кишечника. Отсутствие такого источника при голодании ведет к атрофии и быстрому снижению размеров и функции кишечной слизистой оболочки [14]. Морфологические и функциональные изменения обратимы в условиях энтерального, но не парентерального питания. Поэтому, наряду с патогенетической терапией и хирургическим вмешательством по поводу осложненной травмы шейного отдела позвоночника, важнейшее значение для исхода и прогноза приобретают своевременная диагностика, профилактика и раннее лечение возникающей кишечной и присоединяющейся нутритивной недостаточности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование, проанализированы истории болезни 29 пациентов с осложненными переломами шейного отдела позвоночника. Степень исходного неврологического дефицита оценивали по классификации, разработанной Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spinal Injury Association, ASIA). Критерии исключения: постреанимационная болезнь, аспирация желудочным содержимым, легочное кровотечение, неврологический дефицит ASIA B, C и D. В анализ данных были включены больные с тяжелыми повреждениями спинного мозга ASIA A с отсутствием двигательных и чувствительных функций.

При поступлении в стационар у пациентов проводили сбор анамнеза, общеклиническое, биохимическое, неврологическое обследование, мультиспектральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ЭКГ, оценку состояния по общепринятым шкалам SOFA и APACHE II. Пациенты в первые часы консультированы травматологом, терапевтом, нейрохирургом или неврологом. Все больные госпитализированы в острый период травмы. При поступлении пациентам проводилась симптоматическая терапия: инфузионная, гастропротекторная, анальгетическая, вазопрессорная терапия для обеспечения адекватного перфузионного давления в тканях спинного мозга на уровне повреждения. По показаниям выполнялось хирургическое лечение, целью которого были осуществление декомпрессии спинного мозга, стабилизация травмированного отдела позвоночника. В раннем послеоперационном периоде пациентам после оценки нутритивного статуса и метаболических потребностей в первые 24 часа назначали нутритивную поддержку. Для обеспечения получения энергетической потребности из расчета 25–30 ккал/кг массы тела в сутки начинали со смешанного энтерально-парентерального питания. Соотношение объемов вводимой энтеральной смеси и парентерального питания определяли функциональным состоянием ЖКТ.

Для определения степени и выраженности белково-энергетической недостаточности применялись лабораторные методы исследования содержания в крови общего белка и альбумина. Потребность в нутриентах и энергии определяли с помощью метода непрямой калориметрии, а также рассчитывали по формуле Харриса – Бенедикта. Исследования основного обмена методом непрямой калориметрии проводились на системе анализа газообмена, определения величины по-

тери белка и оценки степени тяжести белкового катаболизма (CCM Express, MedGraphics, США). Перед началом каждого исследования аппарат тестировался и проходил калибровку по газам. Далее в интерфейсе программы были использованы следующие данные: ФИО, масса тела, рост, потери азота. Исследование проводилось в течение 30 мин, по окончании программа автоматически пересчитывала полученные результаты, используя уравнение Вейра, после чего выдавала отчет об энергозатратах покоя и распределении энергетических субстратов.

Для измерения внутрибрюшного давления использовали систему Unometer™ Abdo-Pressure™ (Unomedical a/s, Дания), которая является наиболее доступной и предпочтительной, так как не требует дополнительной дорогостоящей аппаратуры и проста в применении. Unometer™ Abdo-Pressure™ представляет собой стерильную закрытую систему, включающую уриметр последнего поколения, и измерительную часть, состоящую из градуированной трубки с шагом измерения 1 мм рт. ст. и встроенного в ее верхнюю часть гидрофобного антибактериального воздушного фильтра, через который в момент измерения внутрибрюшного давления в систему проходит очищенный воздух. Обязательным условием измерения является горизонтальное положение пациента на спине. При открытии гидрофобного антибактериального воздушного фильтра наблюдается движение столбика жидкости. Конечная точка на измерительной шкале, на которой остановился уровень жидкости, является показателем внутрибрюшного давления у конкретного пациента.

Динамику кишечной недостаточности определяли по степени выраженности клиники пареза кишечника при балльной оценке по оригинальной шкале, используемой в клинике [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных с повреждением типа ASIA A составил $35,3 \pm 13,6$ года. Все больные мужского пола. Исходная тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II в среднем 10 баллов, по шкале SOFA – 3 балла. Пациен-

там с неврологическим дефицитом ASIA A в 96 % случаев выполнялось оперативное вмешательство по экстренным показаниям в течение $8,2 \pm 5,8$ часа после травмы с целью декомпрессии спинного мозга, стабилизации травмированного отдела позвоночника. Тяжесть состояния больных с первых суток определялась грубым неврологическим дефицитом, сердечно-сосудистой недостаточностью, дыхательной недостаточностью центрального генеза вследствие пареза дыхательной мускулатуры и нарушения дренажной функции легких из-за слабости кашлевого толчка, нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Лечение было направлено на профилактику и коррекцию полиорганной недостаточности. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) больные с неврологическим дефицитом и повреждением спинного мозга типа ASIA A находились в течение $30,8 \pm 9,9$ суток.

Всем больным в первые часы при поступлении в стационар устанавливался назогастральный зонд. Оценивалось в баллах состояние желудочно-кишечного тракта, динамика развития пареза кишечника представлена в таблице. Парез ЖКТ у 37 % больных развивался уже в первые сутки. К 7–10 суткам у 33 % пациентов отмечался парез кишечника 1-й степени, у 10 % – 2-й степени. К 20 суткам у 23 % пациентов сохранялись нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, проявляющиеся различными степенями пареза, максимальная выраженность которого отмечалась на 7–10 сутки. Степень пареза кишечника четко коррелировала с величиной внутрибрюшного давления, наибольшей на 7–10 сутки (25 ± 5 см вод. ст.)

К методам профилактики и лечения кишечной недостаточности относились установка назогастрального зонда, лекарственные средства (гастрокинетики и прокинетики, антипаретичная терапия ингибиторами антихолинэстеразы), физиотерапевтические процедуры (электростимуляция кишечника), опорожнение кишечника при помощи гипертонических клизм до 3–4 раз в сутки по показаниям с установкой газоотводной трубки при выраженном вздутии живота. Всем больным с целью профилактики стрессовых язв проводили гастропротекторную терапию ингибиторами

Таблица

Динамика развития пареза кишечника

Степень пареза кишечника	Количество пациентов с парезом, %					
	1 сут	3 сут	7 сут	10 сут	15 сут	20 сут
1-я степень (96–116)	37	37	39	33	27	17
2-я степень (126–206)	0	3	20	15	3	6

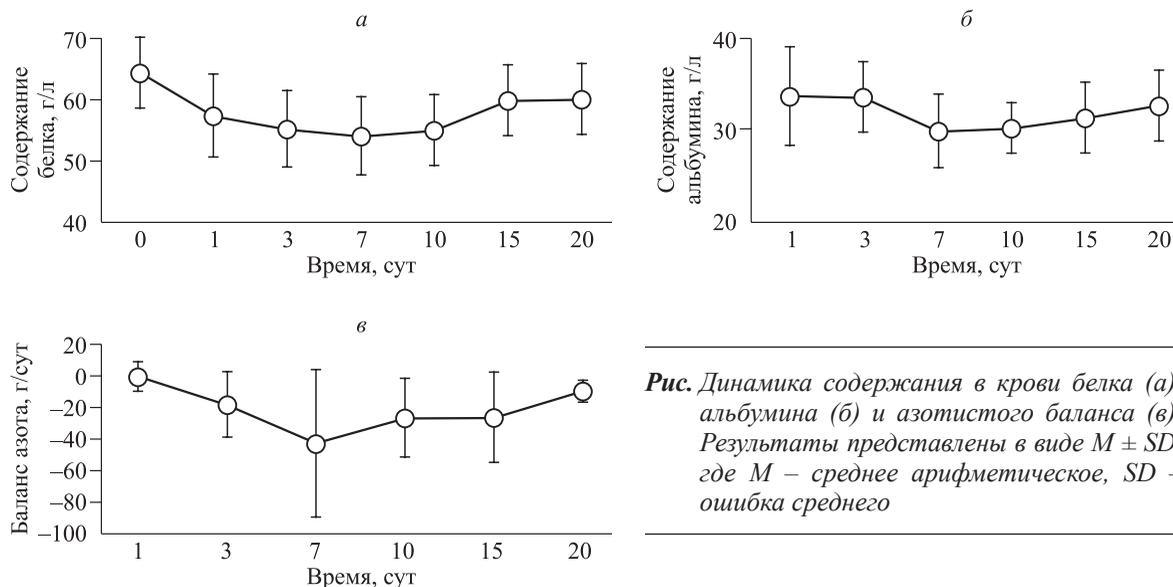


Рис. Динамика содержания в крови белка (а), альбумина (б) и азотистого баланса (в). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – ошибка среднего

протоновой помпы. Обязательное энтеральное зондовое питание назначали с первых суток в виде постоянной инфузии, начиная с 10–20 мл/ч с последующим увеличением скорости к 10–21-м суткам и переходом на полное энтеральное питание в объеме 2000–2400 мл в сутки.

Раннее энтеральное питание начинали через 2–4 ч после операции. На первом этапе с этой целью применяли метаболические смеси с высоким содержанием глутамина, затем вводили полуэлементные смеси с последующим включением смесей, обогащенных пищевыми волокнами типа Файбер. Зондовое питание осуществляли при помощи шприцевых насосов в постоянном круглосуточном режиме с периодическим определением остаточного объема. Главной задачей при проведении раннего энтерального питания было сохранение клеток кишечника, а впоследствии – восполнение энергетического и белкового дефицита. При недостаточном восполнении белково-энергетических потребностей организма энтеральное питание дополняли парентеральным питанием смесями «три в одном» с добавлением парентеральных форм глутамина (из расчета 0,3–0,4 г/кг) и фармаконутриентов (комплекс жир- и водорастворимых витаминов, минералов). Парентеральное питание вводили в непрерывном режиме линейными дозаторами, под обязательным контролем уровня гликемии. Концентрацию глюкозы крови поддерживали на уровне 6–10 ммоль/л.

По данным проанализированных историй болезни, в первые сутки нахождения в отделении интенсивной терапии больные получали в среднем $1,4 \pm 0,63$ г белка на килограмм массы тела, причем 85 % полученного белка поступило за счет парентерального питания. На 7 сутки количество вводимого белка увеличивалось до

$1,9 \pm 0,6$ г белка на килограмм массы тела с преобладанием доли парентерального питания – 79 %, с переходом на полуэлементные смеси типа Пептисорб и возможностью увеличения доли энтерального питания к 10–15 суткам до 50–60 %. Перевод на гиперкалорические смеси с волокнами и начало сиппинга констатировано к 15–20 суткам.

Расчетная величина основного обмена, вычисленная по уравнению Харриса – Бенедикта, составляла $1841,2 \pm 199,6$ ккал, а при измерении методом непрямой калориметрии на 7–10 сутки после полученной травмы была на 30–50 % выше ($2393,3$ – $2761,0$ ккал/сут).

В первые сутки фиброгастроуденоскопия выполнена 50 % больных, выявлены эрозивные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При повторной фиброгастроуденоскопии эрозивный гастродуоденит сохранялся также на 3, 7 и 10 сутки. И только к 20 суткам у 30 % пациентов отмечен регресс эрозивных поражений, что соответствовало эндоскопической картине поверхностного гастродуоденита. Эндоскопических и клинических признаков желудочных и кишечных кровотечений, перфораций не было отмечено ни у одного пациента в группе исследования.

Степень нутритивной недостаточности оценивали по уровню белка и альбумина, азотистого баланса (рисунок). Обращает на себя внимание максимальное снижение содержания белка на 3–7 сутки пребывания в ОРИТ с последующим ростом к 15–20 суткам, однако, не достигающим исходных значений даже к 20 суткам (рисунок, а). Уровень альбумина прогрессивно снижался на протяжении первых 15 суток нахождения в отделении интенсивной терапии, положительная

динамика отмечалась только после 15 суток с момента травмы, что объясняется выраженным гиперкатаболизмом и гиперметаболизмом (рисунок, б). Азотистый баланс был отрицательным на протяжении всего времени пребывания ОРИТ (рисунок, в). Динамика азотистого баланса, рассчитанного по уровню экскреции азота мочевины, также подтверждает максимальную потерю белка на 7–10 сутки после полученной травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке клинических проявлений кишечной недостаточности у пациентов с осложненной позвоночно-спинномозговой травмой шейного отдела позвоночника по типу ASIA A нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ возникали в 37 % случаев в первые сутки после полученной травмы. Максимальная выраженность степени пареза отмечалась на 7–10 сутки.

Определена динамика направленности лабораторных показателей нутритивной недостаточности у пациентов при позвоночно-спинномозговой травме шейного отдела позвоночника. Содержание белка снижалось на 7–10 сутки, концентрация альбумина прогрессивно уменьшалась с началом роста только после 15 суток с момента полученной травмы.

Величина основного обмена, измеренная методом непрямой калориметрии на 7–10 сутки после полученной травмы, была на 30–50 % выше, чем полученная при помощи формулы Харриса – Бенедикта.

Клинические, эндоскопические, лабораторные параллели при позвоночно-спинномозговой травме шейного отдела позвоночника демонстрируют, что 7–10 сутки после травмы являются критическими для состояния ЖКТ и показателей белкового профиля. Поэтому профилактика, диагностика и лечение кишечной и нутритивной недостаточности являются одним из приоритетных направлений интенсивной терапии при позвоночно-спинномозговой травме.

Полученные данные о состоянии пациентов и выявленные тенденции развития позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела позвоночника свидетельствуют о том, что применяемые в клинической практике методики коррекции требуют дальнейшего изучения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и создания универсальных технологий нутриционной поддержки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. I. 960 с.
2. Гельфанд Б.Р., Мамонтова О.А., Белоцерковский Б.З., Шипилова О.С. Эффективность дипептивена как компонента нутритивной терапии у больных с абдоминальным сепсисом // Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2005. (2). 36–41.
3. Гринь А.А. Проблемы организации и лечения больных с позвоночно-спинномозговой травмой (комментарии к статье А.Н. Барина и Е.И. Кондакова: Организация помощи пострадавшим с позвоночно-спинномозговой травмой в Архангельской области) // Нейрохирургия. 2011. (3). 79–81.
4. Кирилина С.И. Анестезиологическая защита и коррекция кишечной недостаточности при ортопедических операциях высокой степени риска: дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2010.
5. Кирилина С.И., Шевченко В.П., Лебедева М.Н., Семеньчева Т.В. Раннее энтеральное питание при синдроме кишечной недостаточности в хирургической вертебрологии // Анестезиология и реаниматология. 2004. (4). 63–68.
6. Лейдерман И.Н., Николенко А.В., Сивков О.Г. Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Стандартные алгоритмы и протоколы. Руководство для врачей. М., 2010. 28 с.
7. Луцук А.А., Рерих В.В., Бондаренко Г.Ю., Карпенко В.С. Позвоночно-спинномозговая травма (классификационная характеристика, хирургическое пособие): учебное пособие. Новокузнецк: Высшее образование, 2011. 43 с.
8. Мазурок В.А., Головкин А.С., Баутин А.Е., Горелов И.И., Беликов В.Л., Сливин О.А. Желудочно-кишечный тракт при критических состояниях: первый страдает, последний, кому уделяют внимание // Вестн. интенсив. терапии. 2016. (2). 28–37.
9. Парахонский А.П. Роль бактериальной транслокации в развитии хирургического сепсиса // Успехи соврем. естествознания. 2007. (7). 45–46.
10. Рерих В.В., Ластевский А.Д. Хирургическое лечение повреждений нижнешейного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника 2007. (1). 13–20.
11. Шлапак И.П., Баран М.С., Лисянский М.С. Спинальная травма: патофизиологические и клинические аспекты // Укр. мед. часопис. 2002. (5). 39–44.
12. Шульга А.Е., Норкин И.А., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Зарецков В.В., Коршунова Г.А., Островский В.В., Смолькин А.А. Современные аспекты патогенеза травмы спинного мозга и стволов периферических нервов // Рос. физиол. журн. 2014. (2). 145–160.
13. Ding L.A., Li J.S. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia // World J. Gastroenterol. 2003. 9. (6). 1327–1332.
14. Eckerwall G., Andersson R. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a way of providing nutrients, gut barrier protection, immunomodulation

tion or all of them? // Scand. J. Gastroenterol. 2001. 36. (5). 449–458.

15. Hall J.C., Dobb G., Hall J., de Sousa R., Brennan L., McCauley R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness // Intensive Care Med. 2003. 29. (10). 1710–1716.

16. Newsholme P., Procopio J., Lima M.M., Pithon-Curi T.C., Curi R. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function // Cell Biochem. Funct. 2003. 21. (1). 1–9.

17. Steinau F., Deja M., Wolf S., Busch T., Kaisers U. Stellenwert immunnutritiver enteraler Ernährung in der operativen Intensivmedizin // Anaesthesist. 2002. 51. (10). 843–852.

18. Villet S., Chiolerio R.L., Bollmann M.D., Revelly J.P., Cayeux R.N.M., Delarue J., Berger M.M. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients // Clin. Nutr. 2005. 24. (4). 502–509.

NUTRITIONAL AND ENTERIC INEFFICIENCY AT COMPLICATED TRAUMA OF CERVICAL REGION OF VERTEBRAL COLUMN

**Yelena Yurevna IVANOVA, Svetlana Ivanovna KIRILINA,
Sergey Aleksandrovich PERVUKHIN, Aleksandr Aleksandrovich ELISTRATOV,
Ivan Anatolevich STATSENKO, Aleksey Viktorovich PALMASH**

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

The aim of research was the analysis of nutritional and enteric inefficiency at complicated trauma of cervical region of vertebral column. Material and Methods. The retrospective observational investigation has been carried out. Medical records of 29 patients with complicated trauma of cervical region of vertebral column for 2017–2016 years have been analyzed. Results. Disorder of motor-evacuation function of digestive tract was revealed in 37 % of cases on the first day after accident. Maximal intensity of enteroparesis and minimal level of total protein were registered on 7–10 days. The albumin level has been progressively decreased till 15 days. The erosion of gastric and duodenum mucosa was revealed by esophagogastroduodenoscopy in 50 % of patients on the first day. The basal metabolism value detected by indirect calorimetry was 30–50 % higher than value calculated by formula.

Key words: complicated trauma of cervical region of vertebral column, nutritional and enteric inefficiency, basal metabolism, early enteral nutrition.

Ivanova Ye. Yu. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: lenamatveeva888@mail.ru

Kirilina S.I. – doctor of medical sciences, an anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: ksi-kln@ngs.ru

Pervukhin S.A. – candidate of medical science, head of intensive care and intensive care unit, e-mail: spervuhin@niito.ru

Elistratov A.A. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: erlik-s@mail.ru

Statsenko I.A. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: stacenko_i@mail.ru

Palmash A.V. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: alexpalmash@gmail.ru

НУТРИТИВНАЯ И КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Елена Юрьевна ИВАНОВА, Светлана Ивановна КИРИЛИНА,
Сергей Александрович ПЕРВУХИН, Александр Александрович ЕЛИСТРАТОВ,
Иван Анатольевич СТАЦЕНКО, Алексей Викторович ПАЛЬМАШ

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

Цель исследования – анализ течения кишечной и нутритивной недостаточности при осложненной травме шейного отдела позвоночника. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное обсервационное исследование. Проанализированы данные историй болезней 29 пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника за 2014–2016 гг. **Результаты.** Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у больных отмечается в 37 % случаев в первые сутки после травмы. Максимальная выраженность пареза кишечника и минимальный уровень общего белка зарегистрирован на 7–10 сутки, а уровень альбумина прогрессивно снижался до 15 суток. В первые сутки у 50 % пациентов при эзофагогастродуоденоскопии выявлены эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Величина основного обмена, измеренная методом nepřямой калориметрии, была на 30–50 % выше, чем вычисленная по формулам.

Ключевые слова: осложненная травма шейного отдела позвоночника, кишечная и нутритивная недостаточность, основной обмен, раннее энтеральное питание.

К позвоночно-спинномозговой травме, или осложненной травме позвоночника, относят повреждения, сопровождающиеся нарушением функции и анатомической целостности позвоночного столба и спинного мозга. Переломы позвоночного столба составляют от 1 до 4 % общего количества больных с различными травмами, переломы шейного отдела позвоночника – 20–30 % всех переломов позвоночника, из них 10–30 % сопровождаются повреждением спинного мозга [3, 7, 10]. Следствием травмы спинного мозга является рефлекторная депрессия ниже уровня его повреждения в результате прерывания потока нисходящей возбуждающей импульсации из вышележащих центров, что клинически проявляется развитием нейрогенного шока [12]. При травме шейного отдела позвоночника отмечаются нарушения функционирования практически всех

органов и систем: дыхательной, сосудодвигательной, мочевыделительной, нарушения системы гемостаза, иммунной системы, нейротрофические и сосудистые нарушения, угнетение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Атония кишечника развивается с момента травмы и продолжается в течение нескольких дней [11], а по другим данным, паралитический илеус может продолжаться от двух до четырех недель и сопровождаться высоким риском транслокации микробной флоры через нарушенный кишечный барьер [4, 5]. Парез кишечника на этом фоне значительно усугубляет течение дыхательной недостаточности, увеличивая риск развития инфекционных осложнений, что замыкает порочный круг в патогенезе осложненной травмы шейного отдела позвоночника. На фоне нарушения

Иванова Е.Ю. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: lenamatveeva888@mail.ru

Кирилина С.И. – д.м.н., главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии, врач-анестезиолог-реаниматолог, e-mail: ksi-kln@ngs.ru

Первухин С.А. – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, e-mail: spervuhin@niito.ru

Елистратов А.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: erlik-s@mail.ru

Стаценко И.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: stacenko_i@mail.ru

Пальмаш А.В. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, e-mail: alexpalmash@gmail.ru

моторно-эвакуаторной функции ЖКТ несвоевременное и неадекватное начало проведения нутритивной поддержки крайне неблагоприятно для пациента, потери энергии и белка не могут быть компенсированы в течение времени пребывания больного в отделении реанимации [18].

Роль ранней нутритивно-метаболической терапии, прежде всего, заключается в сохранении клеток кишечника, а не в попытке восполнения энергетического и белкового дефицита. Быстро растущие клетки – энтероциты, лимфоциты и макрофаги – используют глутамин в качестве пластического и энергетического субстрата [2]. Известно, что тонкая кишка – главный орган, потребляющий глутамин. Наиболее значимые результаты, полученные по эффектам введения глутамина: улучшение обмена протеинов и снижение дефицита глутамина, снижение потери массы тела, энтеропротективный эффект (улучшение морфоструктуры и предотвращение атрофии слизистого слоя тонкой кишки), улучшение функциональной способности энтероцитов, повышение синтеза ДНК в Т-лимфоцитах, снижение выраженности портальной эндотоксинемии, уменьшение выраженности портальной бактериемии и бактериальной транслокации из просвета кишечной трубки, снижение длительности и выраженности диареи [6, 15, 16]. На сегодня доказано, что глутамин – абсолютно необходимый субстрат для поддержания структуры и функции кишки, особенно при состояниях, когда происходит повреждение ее слизистой оболочки, снижение барьерной функции и, следовательно, увеличение степени транслокации бактерий и токсинов в кровоток с последующим развитием и поддержанием сепсиса и полиорганной недостаточности [8, 9, 13, 17]. Слизистая оболочка кишечника не в состоянии полностью обеспечить его питательными веществами, поступающими из крови. Питание приблизительно 50 % энтероцитов и 80 % колоноцитов зависит от поступления питательных веществ из просвета кишечника. Отсутствие такого источника при голодании ведет к атрофии и быстрому снижению размеров и функции кишечной слизистой оболочки [14]. Морфологические и функциональные изменения обратимы в условиях энтерального, но не парентерального питания. Поэтому, наряду с патогенетической терапией и хирургическим вмешательством по поводу осложненной травмы шейного отдела позвоночника, важнейшее значение для исхода и прогноза приобретают своевременная диагностика, профилактика и раннее лечение возникающей кишечной и присоединяющейся нутритивной недостаточности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование, проанализированы истории болезни 29 пациентов с осложненными переломами шейного отдела позвоночника. Степень исходного неврологического дефицита оценивали по классификации, разработанной Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spinal Injury Association, ASIA). Критерии исключения: постреанимационная болезнь, аспирация желудочным содержимым, легочное кровотечение, неврологический дефицит ASIA B, C и D. В анализ данных были включены больные с тяжелыми повреждениями спинного мозга ASIA A с отсутствием двигательных и чувствительных функций.

При поступлении в стационар у пациентов проводили сбор анамнеза, общеклиническое, биохимическое, неврологическое обследование, мультиспектральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ЭКГ, оценку состояния по общепринятым шкалам SOFA и APACHE II. Пациенты в первые часы консультированы травматологом, терапевтом, нейрохирургом или неврологом. Все больные госпитализированы в острый период травмы. При поступлении пациентам проводилась симптоматическая терапия: инфузионная, гастропротекторная, анальгетическая, вазопрессорная терапия для обеспечения адекватного перфузионного давления в тканях спинного мозга на уровне повреждения. По показаниям выполнялось хирургическое лечение, целью которого были осуществление декомпрессии спинного мозга, стабилизация травмированного отдела позвоночника. В раннем послеоперационном периоде пациентам после оценки нутритивного статуса и метаболических потребностей в первые 24 часа назначали нутритивную поддержку. Для обеспечения получения энергетической потребности из расчета 25–30 ккал/кг массы тела в сутки начинали со смешанного энтерально-парентерального питания. Соотношение объемов вводимой энтеральной смеси и парентерального питания определяли функциональным состоянием ЖКТ.

Для определения степени и выраженности белково-энергетической недостаточности применялись лабораторные методы исследования содержания в крови общего белка и альбумина. Потребность в нутриентах и энергии определяли с помощью метода непрямой калориметрии, а также рассчитывали по формуле Харриса – Бенедикта. Исследования основного обмена методом непрямой калориметрии проводились на системе анализа газообмена, определения величины по-

тери белка и оценки степени тяжести белкового катаболизма (CCM Express, MedGraphics, США). Перед началом каждого исследования аппарат тестировался и проходил калибровку по газам. Далее в интерфейсе программы были использованы следующие данные: ФИО, масса тела, рост, потери азота. Исследование проводилось в течение 30 мин, по окончании программа автоматически пересчитывала полученные результаты, используя уравнение Вейра, после чего выдавала отчет об энергозатратах покоя и распределении энергетических субстратов.

Для измерения внутрибрюшного давления использовали систему Unometer™ Abdo-Pressure™ (Unomedical a/s, Дания), которая является наиболее доступной и предпочтительной, так как не требует дополнительной дорогостоящей аппаратуры и проста в применении. Unometer™ Abdo-Pressure™ представляет собой стерильную закрытую систему, включающую уриметр последнего поколения, и измерительную часть, состоящую из градуированной трубки с шагом измерения 1 мм рт. ст. и встроенного в ее верхнюю часть гидрофобного антибактериального воздушного фильтра, через который в момент измерения внутрибрюшного давления в систему проходит очищенный воздух. Обязательным условием измерения является горизонтальное положение пациента на спине. При открытии гидрофобного антибактериального воздушного фильтра наблюдается движение столбика жидкости. Конечная точка на измерительной шкале, на которой остановился уровень жидкости, является показателем внутрибрюшного давления у конкретного пациента.

Динамику кишечной недостаточности определяли по степени выраженности клиники пареза кишечника при балльной оценке по оригинальной шкале, используемой в клинике [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных с повреждением типа ASIA A составил $35,3 \pm 13,6$ года. Все больные мужского пола. Исходная тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II в среднем 10 баллов, по шкале SOFA – 3 балла. Пациен-

там с неврологическим дефицитом ASIA A в 96 % случаев выполнялось оперативное вмешательство по экстренным показаниям в течение $8,2 \pm 5,8$ часа после травмы с целью декомпрессии спинного мозга, стабилизации травмированного отдела позвоночника. Тяжесть состояния больных с первых суток определялась грубым неврологическим дефицитом, сердечно-сосудистой недостаточностью, дыхательной недостаточностью центрального генеза вследствие пареза дыхательной мускулатуры и нарушения дренажной функции легких из-за слабости кашлевого толчка, нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Лечение было направлено на профилактику и коррекцию полиорганной недостаточности. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) больные с неврологическим дефицитом и повреждением спинного мозга типа ASIA A находились в течение $30,8 \pm 9,9$ суток.

Всем больным в первые часы при поступлении в стационар устанавливался назогастральный зонд. Оценивалось в баллах состояние желудочно-кишечного тракта, динамика развития пареза кишечника представлена в таблице. Парез ЖКТ у 37 % больных развивался уже в первые сутки. К 7–10 суткам у 33 % пациентов отмечался парез кишечника 1-й степени, у 10 % – 2-й степени. К 20 суткам у 23 % пациентов сохранялись нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, проявляющиеся различными степенями пареза, максимальная выраженность которого отмечалась на 7–10 сутки. Степень пареза кишечника четко коррелировала с величиной внутрибрюшного давления, наибольшей на 7–10 сутки (25 ± 5 см вод. ст.)

К методам профилактики и лечения кишечной недостаточности относились установка назогастрального зонда, лекарственные средства (гастрокинетики и прокинетики, антипаретическая терапия ингибиторами антихолинэстеразы), физиотерапевтические процедуры (электростимуляция кишечника), опорожнение кишечника при помощи гипертонических клизм до 3–4 раз в сутки по показаниям с установкой газоотводной трубки при выраженном вздутии живота. Всем больным с целью профилактики стрессовых язв проводили гастропротекторную терапию ингибиторами

Таблица

Динамика развития пареза кишечника

Степень пареза кишечника	Количество пациентов с парезом, %					
	1 сут	3 сут	7 сут	10 сут	15 сут	20 сут
1-я степень (96–116)	37	37	39	33	27	17
2-я степень (126–206)	0	3	20	15	3	6

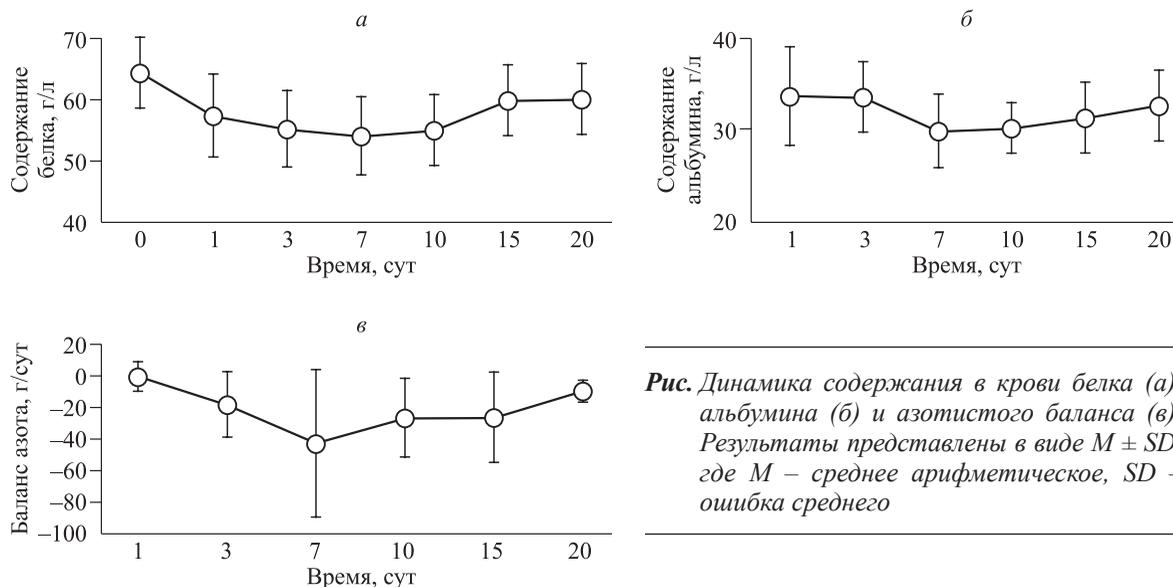


Рис. Динамика содержания в крови белка (а), альбумина (б) и азотистого баланса (в). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – ошибка среднего

протоновой помпы. Обязательное энтеральное зондовое питание назначали с первых суток в виде постоянной инфузии, начиная с 10–20 мл/ч с последующим увеличением скорости к 10–21-м суткам и переходом на полное энтеральное питание в объеме 2000–2400 мл в сутки.

Раннее энтеральное питание начинали через 2–4 ч после операции. На первом этапе с этой целью применяли метаболические смеси с высоким содержанием глутамина, затем вводили полуэлементные смеси с последующим включением смесей, обогащенных пищевыми волокнами типа Файбер. Зондовое питание осуществляли при помощи шприцевых насосов в постоянном круглосуточном режиме с периодическим определением остаточного объема. Главной задачей при проведении раннего энтерального питания было сохранение клеток кишечника, а впоследствии – восполнение энергетического и белкового дефицита. При недостаточном восполнении белково-энергетических потребностей организма энтеральное питание дополняли парентеральным питанием смесями «три в одном» с добавлением парентеральных форм глутамина (из расчета 0,3–0,4 г/кг) и фармаконутриентов (комплекс жир- и водорастворимых витаминов, минералов). Парентеральное питание вводили в непрерывном режиме линейными дозаторами, под обязательным контролем уровня гликемии. Концентрацию глюкозы крови поддерживали на уровне 6–10 ммоль/л.

По данным проанализированных историй болезни, в первые сутки нахождения в отделении интенсивной терапии больные получали в среднем $1,4 \pm 0,63$ г белка на килограмм массы тела, причем 85 % полученного белка поступило за счет парентерального питания. На 7 сутки количество вводимого белка увеличивалось до

$1,9 \pm 0,6$ г белка на килограмм массы тела с преобладанием доли парентерального питания – 79 %, с переходом на полуэлементные смеси типа Пептисорб и возможностью увеличения доли энтерального питания к 10–15 суткам до 50–60 %. Перевод на гиперкалорические смеси с волокнами и начало сиппинга констатировано к 15–20 суткам.

Расчетная величина основного обмена, вычисленная по уравнению Харриса – Бенедикта, составляла $1841,2 \pm 199,6$ ккал, а при измерении методом непрямой калориметрии на 7–10 сутки после полученной травмы была на 30–50 % выше ($2393,3$ – $2761,0$ ккал/сут).

В первые сутки фиброгастроуденоскопия выполнена 50 % больных, выявлены эрозивные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При повторной фиброгастроуденоскопии эрозивный гастродуоденит сохранялся также на 3, 7 и 10 сутки. И только к 20 суткам у 30 % пациентов отмечен регресс эрозивных поражений, что соответствовало эндоскопической картине поверхностного гастродуоденита. Эндоскопических и клинических признаков желудочных и кишечных кровотечений, перфораций не было отмечено ни у одного пациента в группе исследования.

Степень нутритивной недостаточности оценивали по уровню белка и альбумина, азотистого баланса (рисунок). Обращает на себя внимание максимальное снижение содержания белка на 3–7 сутки пребывания в ОРИТ с последующим ростом к 15–20 суткам, однако, не достигающим исходных значений даже к 20 суткам (рисунок, а). Уровень альбумина прогрессивно снижался на протяжении первых 15 суток нахождения в отделении интенсивной терапии, положительная

динамика отмечалась только после 15 суток с момента травмы, что объясняется выраженным гиперкатаболизмом и гиперметаболизмом (рисунок, б). Азотистый баланс был отрицательным на протяжении всего времени пребывания ОРИТ (рисунок, в). Динамика азотистого баланса, рассчитанного по уровню экскреции азота мочевины, также подтверждает максимальную потерю белка на 7–10 сутки после полученной травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке клинических проявлений кишечной недостаточности у пациентов с осложненной позвоночно-спинномозговой травмой шейного отдела позвоночника по типу ASIA A нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ возникали в 37 % случаев в первые сутки после полученной травмы. Максимальная выраженность степени пареза отмечалась на 7–10 сутки.

Определена динамика направленности лабораторных показателей нутритивной недостаточности у пациентов при позвоночно-спинномозговой травме шейного отдела позвоночника. Содержание белка снижалось на 7–10 сутки, концентрация альбумина прогрессивно уменьшалась с началом роста только после 15 суток с момента полученной травмы.

Величина основного обмена, измеренная методом непрямой калориметрии на 7–10 сутки после полученной травмы, была на 30–50 % выше, чем полученная при помощи формулы Харриса – Бенедикта.

Клинические, эндоскопические, лабораторные параллели при позвоночно-спинномозговой травме шейного отдела позвоночника демонстрируют, что 7–10 сутки после травмы являются критическими для состояния ЖКТ и показателей белкового профиля. Поэтому профилактика, диагностика и лечение кишечной и нутритивной недостаточности являются одним из приоритетных направлений интенсивной терапии при позвоночно-спинномозговой травме.

Полученные данные о состоянии пациентов и выявленные тенденции развития позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела позвоночника свидетельствуют о том, что применяемые в клинической практике методики коррекции требуют дальнейшего изучения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и создания универсальных технологий нутриционной поддержки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. I. 960 с.
2. Гельфанд Б.Р., Мамонтова О.А., Белоцерковский Б.З., Шипилова О.С. Эффективность дипептивена как компонента нутритивной терапии у больных с абдоминальным сепсисом // Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2005. (2). 36–41.
3. Гринь А.А. Проблемы организации и лечения больных с позвоночно-спинномозговой травмой (комментарии к статье А.Н. Барина и Е.И. Кондакова: Организация помощи пострадавшим с позвоночно-спинномозговой травмой в Архангельской области) // Нейрохирургия. 2011. (3). 79–81.
4. Кирилина С.И. Анестезиологическая защита и коррекция кишечной недостаточности при ортопедических операциях высокой степени риска: дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2010.
5. Кирилина С.И., Шевченко В.П., Лебедева М.Н., Семеньчева Т.В. Раннее энтеральное питание при синдроме кишечной недостаточности в хирургической вертебрологии // Анестезиология и реаниматология. 2004. (4). 63–68.
6. Лейдерман И.Н., Николенко А.В., Сивков О.Г. Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Стандартные алгоритмы и протоколы. Руководство для врачей. М., 2010. 28 с.
7. Луцик А.А., Рерих В.В., Бондаренко Г.Ю., Карпенко В.С. Позвоночно-спинномозговая травма (классификационная характеристика, хирургическое пособие): учебное пособие. Новокузнецк: Высшее образование, 2011. 43 с.
8. Мазурок В.А., Головкин А.С., Баутин А.Е., Горелов И.И., Беликов В.Л., Сливин О.А. Желудочно-кишечный тракт при критических состояниях: первый страдает, последний, кому уделяют внимание // Вестн. интенсив. терапии. 2016. (2). 28–37.
9. Парахонский А.П. Роль бактериальной транслокации в развитии хирургического сепсиса // Успехи соврем. естествознания. 2007. (7). 45–46.
10. Рерих В.В., Ластевский А.Д. Хирургическое лечение повреждений нижнешейного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника 2007. (1). 13–20.
11. Шлапак И.П., Баран М.С., Лисянский М.С. Спинальная травма: патофизиологические и клинические аспекты // Укр. мед. часопис. 2002. (5). 39–44.
12. Шульга А.Е., Норкин И.А., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Зарецков В.В., Коршунова Г.А., Островский В.В., Смолькин А.А. Современные аспекты патогенеза травмы спинного мозга и стволов периферических нервов // Рос. физиол. журн. 2014. (2). 145–160.
13. Ding L.A., Li J.S. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia // World J. Gastroenterol. 2003. 9. (6). 1327–1332.
14. Eckerwall G., Andersson R. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a way of providing nutrients, gut barrier protection, immunomodulation

tion or all of them? // Scand. J. Gastroenterol. 2001. 36. (5). 449–458.

15. Hall J.C., Dobb G., Hall J., de Sousa R., Brennan L., McCauley R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness // Intensive Care Med. 2003. 29. (10). 1710–1716.

16. Newsholme P., Procopio J., Lima M.M., Pithon-Curi T.C., Curi R. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function // Cell Biochem. Funct. 2003. 21. (1). 1–9.

17. Steinau F., Deja M., Wolf S., Busch T., Kaisers U. Stellenwert immunnutritiver enteraler Ernährung in der operativen Intensivmedizin // Anaesthesist. 2002. 51. (10). 843–852.

18. Villet S., Chiolerio R.L., Bollmann M.D., Revelly J.P., Cayeux R.N.M., Delarue J., Berger M.M. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients // Clin. Nutr. 2005. 24. (4). 502–509.

NUTRITIONAL AND ENTERIC INEFFICIENCY AT COMPLICATED TRAUMA OF CERVICAL REGION OF VERTEBRAL COLUMN

**Yelena Yurevna IVANOVA, Svetlana Ivanovna KIRILINA,
Sergey Aleksandrovich PERVUKHIN, Aleksandr Aleksandrovich ELISTRATOV,
Ivan Anatolevich STATSENKO, Aleksey Viktorovich PALMASH**

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

The aim of research was the analysis of nutritional and enteric inefficiency at complicated trauma of cervical region of vertebral column. Material and Methods. The retrospective observational investigation has been carried out. Medical records of 29 patients with complicated trauma of cervical region of vertebral column for 2017–2016 years have been analyzed. Results. Disorder of motor-evacuation function of digestive tract was revealed in 37 % of cases on the first day after accident. Maximal intensity of enteroparesis and minimal level of total protein were registered on 7–10 days. The albumin level has been progressively decreased till 15 days. The erosion of gastric and duodenum mucosa was revealed by esophagogastroduodenoscopy in 50 % of patients on the first day. The basal metabolism value detected by indirect calorimetry was 30–50 % higher than value calculated by formula.

Key words: complicated trauma of cervical region of vertebral column, nutritional and enteric inefficiency, basal metabolism, early enteral nutrition.

Ivanova Ye. Yu. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: lenamatveeva888@mail.ru

Kirilina S.I. – doctor of medical sciences, an anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: ksi-kln@ngs.ru

Pervukhin S.A. – candidate of medical science, head of intensive care and intensive care unit, e-mail: spervuhin@niito.ru

Elistratov A.A. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: erlik-s@mail.ru

Statsenko I.A. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: stacenko_i@mail.ru

Palmash A.V. – anesthesiologist resuscitator of the intensive care unit, e-mail: alexpalmash@gmail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Анастасия Викторовна АНИКИНА

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания еще несколько десятилетий останутся основной причиной смертности населения планеты, таким образом, диагностика заболеваний сердца на доклиническом этапе остается основной проблемой клиницистов. Основными неинвазивными методами визуализации при поражении сердечно-сосудистой системы на данный момент остаются ультразвуковая диагностика и мультиспиральная компьютерная томография, реже магнитно-резонансная томография. В последние годы активно обсуждается применение в диагностике малоизученных радионуклидных методов, таких как позитронно-эмиссионная и однофотонная томографии. Использование этих неинвазивных методик позволяет диагностировать патологию сердечно-сосудистой системы на более ранних сроках, но для правильного анализа и интерпретации получаемых с их помощью данных необходимо знать возможности и ограничения каждого из методов. В настоящем обзоре изложены основные аспекты современной лучевой и радионуклидной кардиодиагностики. Статья разделена на две части: в первой представлены некоторые аспекты отдельных лучевых методов визуализации; во вторую вошли методы радионуклидной диагностики важнейших заболеваний сердца и сосудов.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная томография.

На сегодняшний день болезни системы кровообращения, особенно атеросклеротическое поражение артерий, являются одной из основных причин смертности среди взрослого населения. Частота сердечно-сосудистых осложнений резко возрастает с течением времени, что обусловлено увеличением количества пораженных бассейнов [48]. По прогнозам ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркты и инсульты, останутся основными причинами смерти, и к 2030 г. от их осложнений умрет около 24 млн человек [8]. Исходя из такого прогноза, резко возрастает необходимость в своевременной диагностике указанных состояний. Основными неинвазивными методами визуализации при поражении сердечно-сосудистой системы на данный момент являются УЗИ, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и некоторые радионуклидные методы диагностики.

Электронно-лучевая рентгеновская томография и многосрезовая спиральная компьютерная томография. Физической основой метода является математический экспоненциальный

закон ослабления излучения, который справедлив для чисто поглощающих сред, в основе метода лежит предложенная И. Радоном теорема. В 1957 г. профессором Киевского политехнического института С.И. Тетельбаумом и его сотрудниками А.А. Тютиным и Б.И. Коренблюмом был разработан и предложен метод рентгеновской компьютерной томографии. В 1963 г. американский физик А. Кормак повторно (но отличным от Радона способом) решил задачу томографического восстановления, а в 1969 г. английский инженер-физик Г. Хаунсфилд из фирмы «EMI Ltd.» сконструировал «ЭМИ-сканер» – первый компьютерный рентгеновский томограф, разработанный только для сканирования головы, клинические испытания которого прошли в 1971 г. В 1979 г. «за разработку компьютерной томографии» Кормак и Хаунсфилд были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [37, 40].

В 1989 г. появилась методика спиральной компьютерной томографии, а через 10 лет созданы мультиспиральные компьютерные томографы с шагом сканирования от 0,5 мм и возможно-

Аникина А.В. – очный аспирант по специальности «кардиология», e-mail: A.V.Anikina@yandex.ru

стью трехмерной реконструкции изображения. На данный момент количество детекторов, установленных в трубку Гентри, доходит до 320, что способствует сокращению времени получения одного среза и дает возможность получить детальное представление о сосудистой системе сердца [13, 34, 35, 45]. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) применяют ретроспективную кардиосинхронизацию, снижающую количество артефактов от сокращений сердца и позволяющую в полной мере использовать преимущества объемной томографии [1]. Анатомическая визуализация с помощью МСКТ обеспечивает врача информацией об анатомии и состоянии стенки артерий сердца [36, 41]. Несмотря на то что на сегодняшний день метод применяется чаще для оценки состояния коронарных артерий при их атеросклеротическом поражении и для контроля эффективности оперативных вмешательств (аортокоронарного шунтирования, ангиопластики), МСКТ может быть использована и для оценки состояния венозной системы сердца [9, 18, 31, 32].

До 80-х годов XX века золотым стандартом оценки степени выраженности коронарного атеросклероза и возможного прогноза заболевания являлась коронарная ангиография. Этот метод позволял количественно и качественно охарактеризовать степень стеноза коронарных артерий [47], но имел ряд существенных недостатков, таких как необходимость оперативного вмешательства и высокая лучевая нагрузка. Открытая позднее МСКТ позволила неинвазивно оценивать просвет сосудов, в том числе коронарных. Короткое время сканирования дало возможность значительно снизить и лучевую нагрузку. Чувствительность МСКТ ангиографии составляет 95 %, специфичность – 97 % [7]. По данным многих авторов, результаты КТ позволяют достоверно определить степень коронарных стенозов и отказаться от проведения инвазивной коронарной ангиографии. Практическая значимость мультиспиральной компьютерной ангиографии состоит не только в определении степени стеноза сосудов, но и в оценке проходимости коронарных шунтов. При мультиспиральной компьютерной шунтографии можно добиться детального изображения проксимальных, средних и дистальных отделов шунтов и их анастомозов, что позволяет оценить выполненную операцию и дальнейший прогноз [25].

Другой областью применения МСКТ является определение кальциевого индекса, который служит индикатором состояния атеросклеротических бляшек и прогноза течения ишемии (кальцификация – один из исходов атерогенеза). МСКТ

позволяет выявлять и количественно оценивать даже небольшие участки кальция, содержащегося в стенке коронарных артерий, их размеры и плотность [27]. В результате выполнения ряда научных исследований, проведенных в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе, разработаны критерии количественной оценки кальциевого индекса и его практического использования [5, 10, 19, 32, 39].

У КТ нет абсолютных противопоказаний, все негативные реакции при проведении этого метода связаны с лучевой нагрузкой. Поэтому разработанные современные технологии в КТ позволяют значительно снизить лучевую нагрузку на пациента. Для этих целей необходимо проводить исследование по четким показаниям, правильно подбирать протокол исследования и количество сканирований, использовать более низкие параметры силы тока и напряжения, если это не повлияет на диагностическое разрешение [11]. Такие несложные рекомендации позволяют использовать методы КТ повсеместно, с меньшей лучевой нагрузкой и диагностировать многие состояния еще до их клинических проявлений.

Магнитно-резонансная томография.

В 1945 г. две группы физиков из Гарвардского и Стэнфордского университетов, работающие независимо друг от друга, впервые успешно наблюдали явление ядерно-магнитного резонанса в твердых телах и жидкостях. В 1952 г. Эдвард Парселл и Феликс Блох за свое открытие были удостоены Нобелевской премии по физике. В 1968 г. советскими учеными Э.Л. Андроникошвили и Г.М. Мревлишвили по времени релаксации было определено различие в состояниях воды между опухолью и здоровой тканью живых организмов. В 1971 г. такая же работа была проделана Реймондом Дамадьяном. В 1973 г. Пол Лотербург опубликовал в журнале «Nature» статью «Создание изображения с помощью индуцированного локального взаимодействия; примеры на основе магнитного резонанса». Позже Питер Мэнсфилд усовершенствовал математические алгоритмы получения изображения. Оба исследователя за свои открытия в 2003 г. получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине [43]. Особенно хочется отметить тот факт, что хотя первые томографы, основанные на явлении ядерно-магнитного резонанса, были созданы за рубежом, идея получения такого изображения принадлежит нашему соотечественнику, выпускнику военной инженерной академии им. А.Ф. Можайского – В.А. Иванову. Изобретение, предложенное им в 1960 г., было основано именно на явлении магнитного резонанса и, по мнению автора, должно было использоваться в медицине [15]. Первона-

чально основным объектом исследования МРТ служил головной мозг. Позже МРТ стали широко применять для оценки степени дегенеративных изменений позвоночника. Широкое применение МРТ для оценки патологических изменений сердечно-сосудистой системы, в частности миокарда, началось с 1990-х годов.

Одной из важнейших областей применения МРТ сердца является диагностика патологических изменений миокарда при ишемической болезни сердца [2]. При клинических проявлениях острой недостаточности коронарного кровообращения и отсутствии специфических изменений на электрокардиограмме МРТ позволяет выявить зоны ишемизированного миокарда и прогнозировать темпы восстановления сократительной функции после реваскуляризации. Одним из основных проявлений ишемической болезни является гипертрофия миокарда левого желудочка. Считается, что гипертрофия миокарда различного генеза характеризуется структурно-морфологическими изменениями, нарушениями функции левого желудочка и энергетического метаболизма сердечной мышцы [4].

Для улучшения визуализации при необходимости оценки миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом применяют контрастные вещества [24]. МРТ сердца с отсроченным контрастированием хорошо переносится пациентами и практически не вызывает побочных эффектов. О.В. Стукалова и соавторы доказали, что МРТ с отсроченным контрастированием может применяться как метод дифференциальной диагностики между острой недостаточностью коронарного кровообращения и постинфарктным кардиосклерозом [28, 29]. Накопление контрастного препарата отмечается только в области отека миокарда, что свидетельствует об остром инфаркте. При постинфарктном кардиосклерозе в области бывшей ишемии отмечается снижение скорости накопления контрастного вещества или его полное отсутствие. Таким образом, высокое пространственное разрешение метода, отсутствие необходимости в нагрузочных тестах и отсутствие лучевой нагрузки позволяют широко использовать метод МРТ для диагностики ишемической болезни сердца [28, 29].

МРТ с контрастным усилением может использоваться также для диагностики воспалительного поражения миокарда и помогает косвенно оценить активность заболевания. При миокардите, по данным МРТ, в области мелких фиброзных изменений отмечаются точечные участки накопления контраста в сочетании с протяженным трансмуральным очагом накопления контраста в области отека миокарда [38, 42, 46]. При диа-

гностике коронарного атеросклероза контрастное усиление позволяет не только достоверно определить наличие и распространенность атеросклеротической бляшки, но и оценить состояние стенки сосуда в области нестенозированного участка. Е.Э. Бобрикова на основании своих наблюдений выдвинула теорию, что интенсивное накопление парамагнетика в коронарной бляшке может являться независимым достоверным фактором риска развития инфаркта и потребует коррекции в виде стентирования или аортокоронарного шунтирования [6].

Одной из первостепенных задач клинициста при постановке диагноза недостаточности коронарного кровообращения является определение изменений еще на уровне метаболических нарушений. Одним из наиболее перспективных методов прижизненного изучения биоэнергетических процессов в миокарде является магнитно-резонансная спектроскопия [44]. На данный момент она не является методом выбора при диагностике ишемической болезни сердца и не имеет конкретного протокола проведения, однако рядом авторов, после проведения работ по оценке диагностической значимости протонной магнитно-резонансной спектроскопии, установлено, что у лиц с различными патологическими состояниями, такими как артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда, применение метода позволяет выявлять патологию на более раннем этапе [17, 30]. Магнитно-резонансная спектроскопия чаще всего выполняется на МР-томографе закрытого типа с напряженностью поля 1,5 Т или выше с использованием специализированных приемно-передающих катушек [16].

Радионуклидная диагностика. Среди многочисленных инструментальных методов обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями уникальное место занимает радионуклидное исследование. Одним из наиболее информативных методов радионуклидной диагностики, который позволяет выявить нарушения перфузии миокарда на доклинической стадии заболевания, оценить тяжесть патологического процесса у больных постинфарктным кардиосклерозом, является сцинтиграфия миокарда. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии в некоторых случаях может достигать до 80–90 %, а в диагностике постинфарктных рубцовых изменений – до 100 % [3]. В отличие от коронарографии, которая обеспечивает информацию о распространенности и степени коронарного стеноза, сцинтиграфия отображает функциональное состояние перфузии миокарда в соответственной зоне коронарного поражения, она является высокоточным, информативным методом оценки

участков ишемии, рубцовых изменений и количества жизнеспособного миокарда левого желудочка сердца у больных кардиологического и кардиохирургического профилей. Сцинтиграммы миокарда можно получить при радионуклидном планарном исследовании, а также при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и трансмиссионной эмиссионной технологии, сочетании ОФЭКТ и ПЭТ с КТ (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ).

Внедрение ПЭТ в кардиологию открывает широкие возможности в оценке патофизиологии коронарного кровообращения, метаболизма и вегетативной регуляции кардиомиоцитов. Следует отметить особую значимость изотопных технологий визуализации симпатической иннервации сердца в ранней диагностике сердечной недостаточности. Включение в диагностический алгоритм ПЭТ с мечеными аналогами норадреналина и лигандами рецепторных систем позволяет прогнозировать развитие риска осложнений кардиологических заболеваний и оценивать эффективность современных методов лечения [21, 25].

Одной из областей применения ПЭТ является дифференциальная диагностика кардиомиопатий ишемической и некоронарогенной природы за счет аккумуляции ^{13}N -аммония и ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в миокарде левого желудочка. Некоронарогенная кардиомиопатия проявляется диффузной неоднородностью перфузии и метаболизма глюкозы в миокарде, носящей, как правило, умеренную степень тяжести. Отличительной чертой данной патологии является отсутствие гипертрофирующего миокарда. Сформировавшаяся вследствие ишемической болезни сердца кардиомиопатия характеризуется очаговой неоднородностью распределения ^{13}N -аммония и ^{18}F -фтордезоксиглюкозы. Участки согласованного и несогласованного нарушения перфузии и метаболизма наблюдаются примерно с равной частотой и занимают по площади три и более близлежащих сегмента левого желудочка. По локализации эти участки строго соответствуют бассейнам коронарных артерий [23].

Радионуклидные методы диагностики, в том числе ПЭТ, широко используются в диагностике ишемии миокарда различного генеза. Участки постинфарктного кардиосклероза на ПЭТ изображениях визуализируются как стабильные дефекты перфузии. В случае преходящего дефекта говорят о транзиторной ишемии или острой недостаточности коронарного кровообращения [22]. У пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий отмечается снижение накопления радиофармпрепарата в зонах ишемии по

сравнению с неизмененными отделами миокарда [14, 20].

Радионуклидные методы имеют широкий потенциал в получении информации о клеточном, метаболическом и молекулярном составе бляшки, размере зоны ишемии и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. Однако необходимо улучшать и технологию визуализации, и качество радиофармпрепаратов для получения изображений достаточно высокого разрешения и качества, позволяющих обнаружить и оценить весь спектр изменений. Недавние исследования на животных и людях предполагают, что эта задача вполне достижима [26].

Гибридные технологии. В последнее десятилетие лидирующее место в диагностике заболеваний сердца и сосудов занимают гибридные технологии. Первые гибридные ПЭТ/КТ-системы были созданы в 90-е годы. В начале XXI века появились гибридные ОФЭКТ/КТ-системы, которые стали активно применяться в кардиологической практике. Ценность гибридных систем базируется в первую очередь на точном пространственном совмещении дефектов перфузии миокарда и прилежащих коронарных артерий. Использование гибридных технологий в диагностике атеросклеротического поражения коронарных артерий повышает чувствительностью и специфичность методов до 98 % [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для визуализации изменений сердечно-сосудистой системы с целью получить данные о состоянии перфузии миокарда, распространённости атеросклеротического поражения, адекватности лечения при помощи различных инструментальных методов необходимо знать возможности каждого из используемых методов. Лучевые и радионуклидные методы не могут заменить друг друга, поскольку в их основе используются различные принципы и технологии получения изображений, имеются особенности и в применении контрастных веществ или радиофармпрепаратов. Эти методы дополняют друг друга, и для того, чтобы анализ и интерпретация получаемых с их помощью данных проводились с пониманием, важно знать возможности и ограничения каждого из них.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев А.В., Коков Л.С., Сеницын В.Е. Обследование и рентгенохирургическое лечение больных после операции аортокоронарного шунтирования. М.: Медпрактика, 2007.

2. Бачурин В.А., Кузьменко Е.А. Место магнитно-резонансной томографии сердца в клинической практике // Мед. альманах. 2010. 2. (11). 69–72.
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1232 с.
4. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Хабарова Н.В., Шакарьянц Г.А. Гипертрофическая кардиомиопатия – исторические и современные взгляды на диагностику заболевания // Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия. 2008. (4). 4–10.
5. Белькинд М.Б., Сеницын В.Е., Лякишев А.А., Наумов В.Г., Терновой С.К. Коронарный кальций и лечение статинами // Терапевт. арх. 2006. (4). 53–56.
6. Бобрикова Е.Э. Контрастирование коронарных атеросклеротических поражений при МРТ-исследовании сердца // Мед. визуализация. 2013. (3). 21–27.
7. Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Меркулов Е.В., Терновой С.К., Руда М.Я. Неинвазивная оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом методом мультиспиральной компьютерной томографии // Мед. визуализация. 2010. (4). 100–109.
8. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень № 317. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
9. Климов В.П., Ардашев А.В. Рентгеноконтрастное исследование кровоснабжения миокарда у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования. Возможно ли упрощение проведения процедуры? // Современные методы визуализации в сердечно-сосудистой хирургии: мат. междунар. симп., Москва, 24 октября 2001 г. М., 2001. 20.
10. Колотая Н.В., Сеницын В.Е., Терновой С.К. Электронно-лучевая компьютерная томография коронарных артерий – новые возможности диагностики ишемической болезни сердца и коронарного атеросклероза // Терапевт. арх. 1999. (9). 61–66.
11. Кондратьев Е.В. Оптимизация лучевой нагрузки на пациента при проведении КТ-ангиографии аорты и периферических артерий // Мед. визуализация. 2012. (3). 41–50.
12. Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Кремл. мед. клин. вестн. 2015. (1). 5–9.
13. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология. М.: Медицина, 2004.
14. Лишманов Ю.Б., Рыжкова Д.В., Завадовский К.В., Гуля М.О., Лебедев Д.И. Радиоизотопные методы визуализации в прогнозировании эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией // Трансляц. медицина. 2014. (4). 25–33.
15. Лукьяненко П.И. Исторические аспекты магнитно-резонансной томографии в России // Науч. обозрение. Мед. науки. 2016. (2). 59–67
16. Мазаев В.В., Стукалова О.В., Терновой С.К., Чазова И.Е. 31P-магнитно-резонансная спектроскопия у больных артериальной гипертонией с гипертрофией левого желудочка – оценка энергетического метаболизма // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2013. 12. (1). 42–47.
17. Мазаев В.В., Стукалова О.В., Терновой С.К., Чазова И.Е. Сравнительная оценка энергетического метаболизма миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией и у здоровых лиц методом 31P-магнитно-резонансной спектроскопии // Вестн. рентгенологии и радиологии. 2012. (6). 8–12.
18. Макаренко В.Н., Козлов В.В., Губская Н.В., Обелчак И.С., Иванитский А.В. Спиральная компьютерная томография в диагностике патологии сосудистого русла // Вестн. рентгенологии и радиологии. 1996. (5). 21–25.
19. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями // Науч.-практ. ревматология. 2009. (3). 60–66.
20. Пармон Е.В., Рыжкова Д.В. Оценка состояния метаболизма и перфузии миокарда при некоронарогенных желудочковых нарушениях ритма // Артериал. гипертензия. 2014. 20. (3). 189–200.
21. Рудас М.С., Панчковская Е.В., Манукова В.А., Насникова И.Ю., Матякин Г.Г., Сергиенко В.Б. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек у онкологических больных // Кремл. медицина. Клин. вестн. 2009. (3). 11–14.
22. Рыжкова Д.В., Болдуева С.А., Костина И.С., Колесниченко М.Г., Нестеров С.В. Возможности позитронной эмиссионной томографии С 82Rb-хлоридом для диагностики кардиального синдрома Х // Трансляц. медицина. 2013. (4). 106–112.
23. Рыжкова Д.В., Тютин Л.А., Мостова М.И., Зайцев В.В., Кузьмина Т.В., Бородина О.С. Позитронная эмиссионная томография сердца в дифференциальной диагностике кардиомегалгии ишемической и некоронарогенной природы // Артериал. гипертензия. 2009. 15. (2). 227–232.
24. Рыжкова Д.В., Зыков Е.М., Шляхто Е.В. Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца // Артериал. гипертензия. 2008. 14. (4). 347–355.
25. Савелло В.Е., Басек И.В. Возможности МСКТ в оценке состояния коронарных артерий, аортокоронарных и маммарнокоронарных шунтов, стентов // Бюл. ФЦСКЭ. 2010. (5). 23.
26. Сергиенко В.Б. Особенности радиодиагностической визуализации при диагностике атеро-

склероза // Радиц. онкология и ядер. медицина. 2012. (1). 40–47.

27. Синуцын В.Е. Современная роль компьютерно-томографической ангиографии в диагностике коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца // Кардиол. вестн. 2010. V. (2). 53–58.

28. Стукалова О.В., Власова Э.Е., Тарасова Л.В., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом перед операцией хирургической реваскуляризации миокарда // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2013. 12. (1). 36–41.

29. Стукалова О.В., Староверов И.И., Жукова Н.А., Руда М.Я., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография сердца у больных инфарктом миокарда // Кубан. науч. мед. вестн. 2010. 6. (120). 134–139.

30. Терновой С.К., Мазяев В.В., Стукалова О.В., Серова Н.С. 31P-магнитно-резонансная спектроскопия при гипертрофии миокарда различного генеза // Кардиология. 2015. 55. (9). 5–9.

31. Терновой С.К., Синуцын В.Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. М.: Видар, 1998. 144 с.

32. Терновой С.К., Синуцын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003. 144 с.

33. Шелковникова Т.А., Аптекарь В.Д., Роговская Ю.В., Богунецкий А.А., Пушикова Е.Ю., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография в выборе тактики и оценке эффективности терапии воспалительных поражений миокарда // REJR. 2015. 5. (4). 59–64.

34. Albers J., Bahner M.L., Boese J., Kaick J. Operation planning using spiral CT: 3-D visualization of calcification, stenosis and function in coronary artery bypass grafting (CABG) patients // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2001. 24. (Suppl. 1). 161.

35. Bateman T.M., Gray R.J., Whiting J.S., Sethna D.N., Berman D.S., Matloff J.M., Swan H.J.C., Forrester J.S. Prospective evaluation of ultrafast cardiac computed tomography for determination of coronary bypass graft potency // Circulation. 1987. 75. (5). 1018–1024.

36. Bunce N.H., Lorenz C.H., John A.S., Lesser J.R., Mohiaddin R.H., Pennell D.J. Coronary artery bypass graft patency: assessment with true fast imaging with steady-state precession versus gadolinium-enhanced MR angiography // Radiology. 2003. 227. (2). 440–446.

37. Cormack A.M. Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it // Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971–1980. Singapore: World Scientific Publishing Co., 1992. 551–563.

38. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., Holmvang G., Alakija P., Cooper L.T., White J.A., Abdel-Aty H., Gutberlet M., Prasad S., Aletras A.,

Laissy J., Paterson L., Filipchuk N.G., Kumar A., Pauschinger M., Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. 53. (17). 1475–1487.

39. Greenland P., Bonow P.O., Brundage B.H., Budoff M.J., Eisenberg M.J., Grundy S.M., Lauer M.S., Post W.S., Raggi P., Redberg R.F., Rodgers G.P., Shaw L.J., Taylor A.J., Weintraub W.S. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. 49. (3). 378–402.

40. Hounsfield G.N. Computed medical imaging // Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971–1980. Singapore: World Scientific Publishing Co., 1992. 568–586.

41. Kefer J., Coche E., Legros G., Pasquet A., Grandin C., van Beers B.E., Vanoverschelde J.L., Gerber B.L. Head-to-head comparison of three-dimensional navigator-gated magnetic resonance imaging and 16-slice computed tomography to detect coronary artery stenosis in patients. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. 46. (1). 92–100.

42. Kim D.H., Choi S.I., Chang H.J., Choi D.J., Lim C., Park J.H. Delayed hyperenhancement by contrast-magnetic resonance imaging: clinical application for various cardiac diseases // J. Comput. Assist. Tomogr. 2006. 30. 226–232.

43. Lauterbur P.C. Image formation by induced local interactions: Examples of employing nuclear magnetic resonance // Nature. 1973. 242. (5394). 190–191.

44. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy // Lancet. 1997. 350. 127–133.

45. Oudkerk M. Non-invasive coronary imaging // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2001. 24. (Suppl. 1). 236–237.

46. Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis // Eur. Heart J. 2011. 32. 2616–2625.

47. Sones F.M., Shirey E.K. Cine coronary arteriography // Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 1962. 31. 735–738.

48. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R., Sr., Ohman E.M., Rother J., Liau C.S., Hirsch A.T., Mas J.L., Ikeda Y., Pencina M.J., Goto S. One year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // JAMA. 2007. 297. 1197–1206.

MODERN VIEW ON X-RAY DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES (REVIEW)

Anastasiya Victorovna ANIKINA

*Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

According to the forecasts of the World Health Organization, cardiovascular diseases will remain the main cause of death of the world population for several decades. Based on this prediction, the diagnosis of heart disease at the preclinical stage remains a major problem for clinicians. For now the main non-invasive imaging methods for cardiovascular damage are still ultrasound and multispiral computed tomography, less often magnetic resonance imaging. In recent years, the application of poorly studied radionuclide methods such as positron emission and single-photon tomography to the diagnosis has been actively discussed. The use of these non-invasive techniques is capable to diagnose the cardiovascular system pathology at earlier terms, but it is necessary to know the possibilities and limitations of each method for the correct analysis and interpretation of the data obtained. In this review, the main aspects of modern radiation and radionuclide cardiologic diagnosis are described. The article is divided into two parts: the first section presents some aspects of individual ray imaging methods; the second included methods of radionuclide diagnostics of the most important diseases of the heart and blood vessels.

Key words: multilayered computer tomography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, positron emission tomography, single-photon emission tomography.

Anikina A.V. – postgraduate student, e-mail: A.V.Anikina@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ирина Сергеевна ДИК^{1,2}, Вера Петровна ДРОБЫШЕВА¹,
Елена Леонидовна ПОТЕРЯЕВА¹, Любовь Анатольевна ПАРНИКОВА²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»
630007, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1

Цель работы: оценить влияние пропafenона и амиодарона на показатели диастолической функции левого желудочка и показатели качества жизни при гипертонической болезни (ГБ), осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с сохранившимся в течение года синусовым ритмом. **Материал и методы.** В исследовании приняло участие 185 пациентов с ГБ, осложненной пароксизмальной формой ФП, у 39 наблюдаемых больных в течение года не регистрировалось нарушений синусового ритма. Пациенты без нарушений синусового ритма относились к разным группам: в первой группе ($n = 20$) он восстанавливался на фоне перорального приема до 600 мг пропafenона и в дальнейшем поддерживался приемом этого антиаритмического препарата в суточной дозе 450 мг, во второй ($n = 19$) – на фоне терапии амиодароном (до 600 мг внутривенно) и поддерживался в течение года приемом амиодарона в суточной дозе 200–600 мг. Пациентам обеих групп в начале и по окончании исследования (через 1 год) проводилась эхокардиография с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36. **Результаты и выводы.** Применение пропafenона в течение года в суточной дозе 450 мг пациентами с ГБ, осложненной пароксизмальной ФП, улучшает показатели диастолической функции левого желудочка: показатель E/A повысился на 4,1 % ($p = 0,016$), показатель IVRT достоверно не изменился ($p > 0,05$), показатель DT снизился на 4,8 % ($p = 0,009$), показатель PV S/D увеличился на 1,2 % ($p = 0,045$), показатель Em/Am повысился на 4 % ($p = 0,03$). Применение амиодарона в течение 12 мес. в суточной дозе 200–600 мг у больных ГБ, осложненной пароксизмальной ФП, с восстановленным и сохраняющимся синусовым ритмом не влияет на показатели диастолической функции левого желудочка. Прием обоих препаратов достоверно улучшает показатели физического и психологического компонентов здоровья, при этом терапия пропafenоном повышает показатели качества жизни достоверно эффективнее, чем терапия амиодароном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, синусовый ритм, диастолическая дисфункция, пропafenон, амиодарон, качество жизни.

Возникновение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) ассоциировано с таким заболеванием, как гипертоническая болезнь (ГБ). В настоящее время установлено, что и сама ФП на фоне ГБ играет существенную роль в процессе ремоделирования миокарда [2]. Так, при ГБ наблюдается увеличение ригидности стенки левого желудочка (ЛЖ), что способствует повышению жесткости и снижению эластичности

миокарда. Увеличивается время изоволюмического расслабления, а также снижается соотношение скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ (E/A), т.е. формируется диастолическая дисфункция. Нарушение процессов диастолического наполнения ЛЖ в дальнейшем приводит к дилатации левого предсердия, вторичному снижению насосной функции сердца и, таким образом, служит самостоятельным фактором риска развития

Дик И.С. – врач-терапевт, врач-кардиолог, соискатель кафедры неотложной терапии ФПК и ППВ,
e-mail: i.dik@mail.ru

Дробышева В.П. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии лечебного факультета,
e-mail: drobyshevavera@yandex.ru

Потеряева Е.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Парникова Л.А. – врач функциональной диагностики, врач УЗИ, e-mail: parnikova.l@mail.ru

как ФП, так и сердечной недостаточности [4, 10]. Установлено, что появление диастолической дисфункции миокарда ЛЖ играет центральную роль в патогенезе ФП, а кардиоверсия является эффективным инструментом, используемым для восстановления синусового ритма, но не оказывает влияния на ремоделирование миокарда и не изменяет характер диастолической функции сердца, что приводит к частым рецидивам нарушения ритма в первый год после купирования аритмии [9]. Параметры диастолической функции ЛЖ, возможно, являются более важными маркерами риска ФП, чем расширение левого предсердия [6].

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП предложено применять только пять антиаритмических препаратов для лечения пароксизмальной формы ФП, включая амиодарон и пропafenон [11]. Пятилетнее лечение пропafenоном больных ГБ с пароксизмальной формой ФП позволяет уменьшить прогрессирование ФП в более устойчивые формы [7]. Что касается амиодарона, он является препаратом выбора для профилактики рецидивов ФП у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, однако при отсутствии серьезной органической патологии сердца его следует применять только при неэффективности иных антиаритмических средств [3]. Качество жизни пациентов при наджелудочковых аритмиях снижается и зависит от выраженности аритмии и субъективных ощущений, терапия пропafenоном в виде коротких курсов улучшает его. Показано, что пропafenон эффективен и обычно хорошо переносится при различных сердечных аритмиях [1].

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка диастолической функции ЛЖ и качества жизни на фоне терапии пропafenоном либо амиодароном в течение года у пациентов с ГБ, осложненной пароксизмальной ФП, у пациентов с восстановленным и сохраненным в течение года синусовым ритмом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 60 от 20 декабря 2013 г.). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993), не противоречили этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2004 г.). Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с ГБ I–II стадии, I–III степени в возрасте от 30 лет и

старше, осложненной пароксизмальной формой ФП, подтвержденной ЭКГ; сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ > 40 %); постоянный прием лекарственных препаратов, применяемых при лечении ГБ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо сартаны, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы); полученная форма информированного согласия. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца в анамнезе; острый коронарный синдром, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда; брадикардия менее 45 в одну минуту, синдром слабости синусового узла, нарушение атриовентрикулярной проводимости, блокада ножек пучка Гиса; пороки сердца; тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования; хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции ЛЖ (ФВ < 40 %); непереносимость пропafenона и/или амиодарона для соответствующих групп.

Наблюдали 185 пациентов, имеющих в анамнезе ГБ и нарушение ритма по типу пароксизмальной формы ФП. Пациенты были разделены на две группы методом конвертов. В первой группе больные получали пропafenон, во второй – амиодарон. В первую группу вошли 86 пациентов, во вторую – 99. Средняя продолжительность в анамнезе ФП в первой группе составила $4,5 \pm 3,8$ года, во второй группе – $4,3 \pm 3,9$ года. Пациенты первой и второй групп были сопоставимы по возрасту и продолжительности в анамнезе ФП, во второй группе преобладали мужчины (табл. 1). По объему и характеру получаемой антигипертензивной медикаментозной терапии лица первой и второй групп не различались (табл. 2); все больные, включенные в исследование, имели артериальное давление не выше 140/90 мм рт. ст. Восстановление синусового ритма проводилось в первые сутки наблюдения пациентов: в группе пропafenона – пероральным приемом препарата в дозе до 600 мг, в группе амиодарона – внутривенным введением препарата в дозе 600 мг. После восстановления синусового ритма пациентам проводилась эхокардиография с оценкой показателей диастолической функции ЛЖ. Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли следующие параметры: соотношение скорости трансмитрального кровотока при раннем расслаблении миокарда ЛЖ к скорости трансмитрального кровотока при предсердном сокращении (E/A), время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс), время снижения скорости раннего диастолического наполнения (DT, мс), отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах (PVS/D), отношение митральной

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Первая группа (n = 86)	Вторая группа (n = 99)
Возраст, лет	58,7 ± 9,2	60,2 ± 6,2
Мужчины, n (%)	49 (56,7)	76 (77,2)
Женщины, n (%)	37 (43,3)	23* (22,8)
Средняя длительность анамнеза ФП, лет	4,5 ± 3,8	4,3 ± 3,9

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 * – отличие от величины соответствующего показателя первой группы статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика антигипертензивной терапии у пациентов первой и второй групп

Группа препаратов	Количество пациентов, %	
	Первая группа	Вторая группа
Тиазидные диуретики	27,6	25,3
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	48,8	47,5
Блокаторы рецепторов ангиотензина	51,2	52,5
Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридиновые	20,1	22,2
Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые	6,9	5,1
Бета-адреноблокаторы	69,8	68,7

скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (Em/Am). Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36.

В дальнейшем, в течение года, для профилактики нарушений сердечного ритма пациенты 1-й группы продолжали прием пропafenона перорально в дозе 450 мг/сут, больные 2-й группы – прием амиодарона *per os* в дозе 200–600 мг/сут. Мониторинг ФП осуществлялся по данным дневников пациентов, а также записи ЭКГ через 1, 6, 12 мес. наблюдения. После восстановления ритма при включении пациента в исследование и через 12 мес. наблюдения проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ. У 39 больных из 185 вошедших в исследование в течение года не регистрировалось нарушений синусового ритма. Все пациенты, не имеющие нарушений синусового ритма в течение года, относились к возрастной подгруппе 41–60 лет и не имели изменений диастолической функции ЛЖ. Из них 20 человек были из группы пропafenона, 19 – из группы амиодарона.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ) и представляли в виде $M \pm \sigma$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена динамика показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с ГБ при отсутствии пароксизмов ФП, принимающих пропafenон или амиодарон в течение 12 мес. Результаты исследования, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что на фоне терапии пропafenоном у пациентов с ГБ без ФП в течение 12 мес. показатель соотношения E/A повысился на 4,1 % ($p = 0,016$), показатель IVRT не изменился ($p > 0,05$), показатель DT снизился на 4,8 % ($p = 0,009$), показатель PV S/D увеличился на 1,2 % ($p = 0,045$), показатель Em/Am повысился на 4 % ($p = 0,03$). На фоне терапии амиодароном у пациентов с ГБ без ФП в течение 12 мес. величины соотношений E/A, PV S/D, Em/Am, а также показатели IVRT и DT достоверно не изменились (см. табл. 3). При этом на протяжении всего срока наблюдения величины исследуемых показателей у лиц первой и второй групп значимо различались.

Улучшение показателей диастолической функции на фоне терапии пропafenоном говорит о том, что он является препаратом выбора при лечении пациентов с ГБ, осложненной пароксизмальной формой ФП, и не имеющих структурных изменений миокарда ЛЖ. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования А.И. Тарзимановой и соавт., которое свидетельствует о том, что пропafenон не ухудшает показатели инотропной функции миокарда ЛЖ и пра-

Таблица 3

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с ГБ первой и второй групп

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	на старте терапии	через 12 мес. терапии	на старте терапии	через 12 мес. терапии
E/A	1,22 ± 0,13	1,27 ± 0,10 [#]	0,95 ± 0,36*	0,93 ± 0,35*
IVRT, мс	81,8 ± 5,8	80,5 ± 5,2	75,7 ± 5,8*	74,5 ± 7,9*
DT, мс	168,2 ± 28,1	158,1 ± 19,4 [#]	200,7 ± 16,1*	200,9 ± 15,5*
PVS/D	1,43 ± 0,10	1,46 ± 0,18 [#]	1,14 ± 0,40*	1,13 ± 0,12*
Em/Am	1,51 ± 0,10	1,56 ± 0,14 [#]	0,75 ± 0,12*	0,73 ± 0,14*

Примечание. Здесь и в табл. 4 # – отличие от величины соответствующего показателя до начала терапии статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели качества жизни пациентов на фоне терапии антиаритмическими препаратами

Группа	Первая группа		Вторая группа	
	до начала терапии	через 12 мес. терапии	до начала терапии	через 12 мес. терапии
Физический компонент здоровья	40,4 ± 12,8	76,4 ± 5,7 [#]	41,9 ± 5,6	68,3 ± 6,5* [#]
Психологический компонент здоровья	40,1 ± 8,8	73,1 ± 7,8 [#]	41,5 ± 6,9	66,3 ± 4,8* [#]

вого желудочка. Сохранение синусового ритма в течение 12 мес. у больных с артериальной гипертензией и персистирующей формой ФП способствовало восстановлению сократительной способности предсердий, улучшению показателей диастолической функции миокарда обоих желудочков [6]. Это также подтверждается исследованием ПРОМЕТЕЙ, показавшим, что через 3 мес. сохранения синусового ритма на фоне лечения пропafenомом в суточной дозе 450 мг у больных с рецидивирующей формой ФП достоверно увеличиваются показатели наполнения диастолы и максимальной скорости наполнения по данным равновесной радиовентрикулографии. Наблюдалось статистически значимое увеличение вклада предсердий в диастолу левого и правого желудочков, что свидетельствует о повышении сократительной способности предсердий [7, 8]. Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ на фоне терапии пропafenомом можно объяснить не только отсутствием нарушения ритма, в группе амиодарона также не было пароксизмов ФП за период наблюдения, но и положительным влиянием пропafenона на начальную стадию ремоделирования миокарда ЛЖ при ГБ, осложненной пароксизмальной формой ФП. Можно предположить, что данные результаты связаны с различными фармакодинамическими свойствами препаратов. Препараты, подавляющие ток ионов натрия через мембрану кардиомиоцитов (класс IC), снижают возбудимость и дестабили-

зируют процессы реполяризации, в то время как препараты, влияющие на блокаду калиевых каналов (класс III), подавляют механизмы re-entry, увеличивая продолжительность потенциала действия и реполяризации.

В исследовании AFFIRM у 410 пациентов с мерцанием предсердий сравнивались эффективность и безопасность амиодарона (поддерживающая доза 200 мг/сут), соталолола и антиаритмических препаратов (ААП) класса IA и IC (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, морицизин, пропafenон и флекаинид). За время наблюдения, которое продолжалось до 5 лет, доля больных без рецидива мерцания предсердий при лечении амиодароном была достоверно меньше, чем при лечении ААП I класса ($p = 0,011$) или соталололом ($p < 0,001$). Эффективность ААП I класса и соталолола в поддержании синусового ритма была практически одинаковой. Общая смертность в группе получавших амиодарон была меньше, чем в группах, получавших ААП I класса или соталолол, причем различия в смертности между больными, получавшими амиодарон и ААП I класса, были статистически значимыми ($p = 0,008$). Частота случаев аритмической смерти в группе больных, получавших амиодарон, была меньше, чем у получавших ААП I класса, но не отличалась от таковой у получавших соталолол [5].

Динамика показателей качества жизни у пациентов обеих групп представлена в табл. 4. Результаты исследования показали, что до включения в

исследование показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациентов обеих групп были сопоставимы. На фоне терапии пропafenоном за 12 мес. показатели физического здоровья пациентов достоверно повысились на 89 %, показатели психического здоровья – на 92,3 %. В группе пациентов, принимавших в течение 12 мес. амиодарон, показатели физического здоровья достоверно повысились на 63,0 %, показатели психического здоровья – на 59,7 %. Через 12 мес. терапии пропafenоном показатели физического и психологического компонентов здоровья повысились в достоверно большей степени, чем эти же показатели на фоне терапии амиодароном. Полученные результаты можно объяснить лучшей переносимостью пропafenона в сравнении с амиодароном, снижением числа пароксизмов ФП, а в некоторых случаях их полное отсутствие в течение 12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение пропafenона у пациентов с ГБ, осложненной ФП, с восстановленным и сохраняющимся синусовым ритмом в течение года, достоверно улучшает показатели диастолической функции ЛЖ, приводя их к нормальным значениям. Применение амиодарона у таких больных в течение 12 мес. не оказывает отрицательного влияния на показатели диастолической функции ЛЖ. Прием обоих препаратов в течение 1 года достоверно улучшает показатели физического и психологического компонентов здоровья, при этом терапия пропafenоном повышает показатели качества жизни достоверно эффективнее, чем терапия амиодароном.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доцицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., Карпуничев О.Б., Барышева Е.Ю., Шатухина О.В., Безбородова Ю.В. Влияние терапии антиаритмическими препаратами на качество жизни больных с экстрасистолией // Рос. кардиол. журн. 2008. (5). 46–52.

2. Коваль С.Н., Масляева Л.В., Резник Л.А. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Внутр. медицина. 2009. (3). mif-ua.com/archive/article/10273.

3. Мазур Е.С., Мазур В.В. Фибрилляция предсердий: учебное пособие для студентов лечебного факультета. Тверь, 2014.

4. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Доцицин В.Л. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий // Рос. кардиол. журн. 2011. (4). 56–67.

5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая С.А. Амиодарон: антиаритмический препарат с широким диапазоном клинического применения // РМЖ: Рус. мед. журн. 2008. (25). 1659.

6. Тарзиманова А.П., Подзолков В.И. Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных гипертонией при длительном лечении пропafenоном // CardioСоматика. 2016. 7. (2). 24–28.

7. Тарзиманова А.И., Подзолков В.И., Лорья И.Ж., Мохаммади Л.Н. Изменение инотропной функции миокарда у больных артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий при лечении пропafenоном // Доктор.ру. 2012. (6). 19–23.

8. Фомина И.Г., Тарзиманова А.В., Ветлужский А.А. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ // Рац. фармакотерапия в кардиол. 2006. 2. (1). 37–40.

9. Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W., Redfield M.M., Roger V.L., Burnett J.C., Jacobsen S.J., Rodeheffer R.J. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure // JAMA. 2011. 306. (8). 856–863.

10. Kotecha D., Mohamed M., Shantsila E., Popescu B., Steeds R. Is echocardiography valid and reproducible in patients with atrial fibrillation? A systematic review // Europace. 2017. 19. (9). 1427–1438.

11. O'Neal W.T., Sandesara P., Patel N. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2017. 18. (7). 725–729.

INFLUENCE OF ANTIARRHYTHMIC THERAPY ON DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION COMPLICATED BY PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

**Irina Sergeevna DIK^{1,2}, Vera Petrovna DROBYSHEVA¹,
Elena Leonidovna POTERYAEVA¹, Lubov' Anatol'evna PARNIKOVA²**

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*

² *Medical Center «Avicenna» of the group of companies «Mother and Child»*

Objective: to assess the effect of propafenone and amiodarone on the diastolic function of the left ventricle and the quality of life in hypertension complicated by paroxysmal atrial fibrillation (AF) in patients with sinus rhythm remaining throughout the year. **Material and methods.** The study involved 185 patients with H, complicated by paroxysmal AF. No sinus rhythm disturbances were registered in 39 patients during the year. Patients without sinus rhythm disturbances belonged to different groups. In the first group ($n = 20$), the sinus rhythm was restored against oral administration of 600 mg of propafenone and was subsequently maintained by taking this antiarrhythmic drug (AAP) at a daily dose of 450 mg. In the second group of patients ($n = 19$), the sinus rhythm was restored with amiodarone (up to 600 mg intravenously) and maintained during the year by taking amiodarone at a daily dose of 200–600 mg. The patients of both groups underwent echocardiography with the definition of a set of generally accepted morphofunctional parameters at the beginning and at the end of the study (a year later). The SF-36 questionnaire was used to assess the quality of life. **Results and conclusions** The propafenone administration in a daily dose of 450 mg to the patients with hypertension complicated by paroxysmal atrial fibrillation significantly improves the diastolic function of the left ventricle during the year: the E/A index ($p = 0.016$) increased significantly by 4.1 %; the IVRT index did not change significantly ($p > 0.05$); the DT score significantly ($p = 0.009$) decreased by 4.8 %; the PV S/D authentically ($p = 0.045$) increased by 1.2 %; the indicator Em/Am significantly ($p = 0.03$) increased by 4 %. The amiodarone administration in a daily dose of 200–600 mg to the patients with hypertension complicated by paroxysmal atrial fibrillation with restored and conserved sinus rhythm for 12 months does not influence on the left ventricle diastolic function. Both drugs significantly improves the indices of the physical and psychological components of health, however, therapy with propafenone improves the quality of life indicators significantly more efficiently than amiodarone therapy.

Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, sinus rhythm, diastolic dysfunction, propafenone, amiodarone, quality of life.

Dik I.S. – therapist of the highest category, the cardiologist of the highest category, e-mail: i.dik@mail.ru

Drobysheva V.P. – doctor of medical sciences, professor of the chair of hospital therapy of physiotherapy faculty, e-mail: drobyshevavera@yandex.ru

Poteryaeva E.L. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Parnikova L.A. – physician of functional diagnostics of the highest category, ultrasoundgrapher, e-mail: parnikova.l@mail.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА

Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ, Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН,
Анатолий Юрьевич ЛИТВИНЦЕВ, Константин Игоревич ЩЕРБИНА

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Выполнена сравнительная характеристика торакоскопических методов оперативного лечения спонтанного пневмоторакса при буллезной форме эмфиземы легких. Материал собран в ходе ретроспективного исследования медицинской документации отделения торакальной хирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы. За период с 2010 по 2017 г. отобрано 125 историй болезни пациентов с диагнозами «спонтанный пневмоторакс», «буллезная форма эмфиземы легких», «рецидивирующий спонтанный пневмоторакс». Специфическая для данной патологии картина при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки являлась критерием включения в исследование. Критериями исключения из исследования служила конверсия, связанная с техническими сложностями из-за выраженного спаечного процесса (12 человек). Подавляющее большинство осложнений наблюдалось в группе пациентов, которым выполнялась торакоскопическая резекция легкого. Воздействие на легочную ткань путем наложения ручного интракорпорального шва приводит к большему риску возникновения длительной утечки воздуха в послеоперационном периоде. Диатермокоагуляция булл имеет небольшой риск длительной утечки воздуха в послеоперационном периоде. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, указывают на необходимость разработки алгоритма ведения пациентов со спонтанным пневмотораксом с целью снижения возможных осложнений.

Ключевые слова: спонтанный пневмоторакс, эндоскопические методы лечения в торакальной хирургии.

Спонтанным пневмотораксом принято считать полиэтиологический синдром внезапного проникновения воздуха в плевральную полость без внешних воздействий, самопроизвольно. В свою очередь спонтанный пневмоторакс бывает первичным, когда ситуация разворачивается на фоне полного спокойствия, с отсутствием каких-либо клинических проявлений, и вторичным, развивающимся на фоне легочной патологии [8].

Спонтанный пневмоторакс по праву считается результатом буллезной трансформации легочной ткани при ее выраженном фиброзе, чем и определяется активная хирургическая тактика по отношению к таким пациентам [3–6, 11–13]. Частота первичного спонтанного пневмоторакса среди мужчин очень вариабельна. К примеру, статистика США свидетельствует о выявлении его у 7,4 на 100 000 населения в год, в то время как доля подобных случаев в Великобритании составляет 37 на 100 000 населения в год. Среди

женщин число случаев первичного пневмоторакса гораздо меньше, от 1,2 на 100 000 населения в США до 15,4 на 100 000 населения в год в Великобритании [7, 9]. Доля пациентов со спонтанным пневмотораксом составляет около 12,5 % от всего объема пациентов с экстренной патологией органов грудной клетки [1].

В лечении спонтанного пневмоторакса хирургическое вмешательство показано пациентам с рецидивными случаями, при наличии булл больших размеров, при двустороннем поражении, пациентам с длительной утечкой воздуха. Консервативное лечение может приводить к рецидивам в 50–60 % случаев, тогда как после хирургического вмешательства доля таких осложнений составляет 6–9 % [2, 10].

Цель работы – выполнить сравнительную характеристику торакоскопических методов оперативного лечения спонтанного пневмоторакса при буллезной форме эмфиземы легких.

Чикинев Ю.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, главный торакальный хирург МЗ НСО, врач-хирург отделения торакальной хирургии, e-mail: chikinev@inbox.ru
Дробязгин Е.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, врач-торакальный хирург, эндоскопист отделения торакальной хирургии, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru
Литвинцев А.Ю. – аспирант кафедры госпитальной и детской хирургии, e-mail: Tolya.litvintsev@mail.ru
Щербина К.И. – врач-хирург отделения торакальной хирургии, e-mail: medin-nsk@mail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное исследование медицинской документации отделения торакальной хирургии Новосибирской областной клинической больницы. За период с 2010 по 2017 г. отобрано 125 историй болезни пациентов с диагнозами «спонтанный пневмоторакс», «буллезная форма эмфиземы легких», «рецидивирующий спонтанный пневмоторакс». Критериями включения в исследование являлись специфическая для данной патологии картина при мульти-спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и повторные случаи пневмоторакса, критерием исключения – конверсия, связанная с техническими сложностями из-за выраженного спаечного процесса (12 человек). Всем пациентам выполнялись торакоскопические методы оперативного лечения спонтанного пневмоторакса. Мужчин было 87 (69,6 %), женщин – 38 (30,4 %). Средний возраст пациентов составлял $28,5 \pm 10,2$ года. Распределение больных в соответствии с методом оперативного лечения представлено в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, которым была выполнена торакоскопическая атипичная резекция лёгкого с плеврэктомией, длительность операции составила $120,5 \pm 15,8$ мин, размер булл – $78,7 \pm 42$ мм, продолжительность нахождения в стационаре – $18,5 \pm 4,3$ сут, объем отделяемого в течение трех суток по дренажам из плевральной полости – $105,7 \pm 8,0$ мл в сутки, дренажи из плевральной

полости удалялись на $15,4 \pm 6,4$ сут. Осложнения наблюдались в 37 (59,67 %) случаях.

В группе пациентов, которым была выполнена торакоскопическая деструкция или иссечение булл с плеврэктомией, длительность операции составила $100,5 \pm 9,2$ мин, размер булл – $42,4 \pm 38$ мм, продолжительность нахождения в стационаре – $10,5 \pm 2,4$ сут, объем отделяемого в течение трех суток по дренажам из плевральной полости – $45,5 \pm 9,5$ мл в сутки, дренажи из плевральной полости удалялись на $7,4 \pm 3,2$ сут. Осложнения наблюдались в 3 (6,6 %) случаях.

В группе пациентов, которым была выполнена лишь торакоскопия с плеврэктомией, средняя длительность операции составила $60,5 \pm 9,5$ мин, буллы не обнаружены, продолжительность нахождения в стационаре составила $5,5 \pm 2,4$ сут, средний объем отделяемого в течение трех суток по дренажам из плевральной полости – $20 \pm 4,5$ мл в сутки, дренажи из плевральной полости удалялись в среднем на $3,4 \pm 1,2$ сутки. Осложнений не наблюдалось.

Как видно из табл. 2, в которой представлен характер воздействия на легочную ткань, при иссечении булл и наложении ручного интракорпорального шва наблюдается самый высокий процент осложнений. Малое число пациентов требует дальнейшего изучения этой проблемы. Общее число пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде составило 40 человек. Из них у 39 пациентов наблюдалась длительная утечка воздуха, у одного – нагноение мягких тканей по ходу стояния дренажной трубки и кровотечение в раннем послеоперационном периоде в объеме 50 мл. Основным методом борьбы

Таблица 1

Распределение пациентов в соответствии с методом оперативного лечения

Вид вмешательства	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Торакоскопическая атипичная резекция легкого с плеврэктомией	62	49,6
Торакоскопическое иссечение булл с плеврэктомией	45	36
Торакоскопия, плеврэктомия	18	14,4

Таблица 2

Характер воздействия на легочную ткань

Вид воздействия	Общее количество пациентов		Количество пациентов с осложнениями	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Диатермокоагуляция булл	30	28,3	3	10
Резекция легкого с использованием степлера	73	68,22	34	45,9
Иссечение булл, ручной интракорпоральный шов	4	3,7	2	50

с длительной утечкой воздуха послужил метод установки клапанного бронхоблокатора в доле-вой бронх. Эффективность бронхоблокации составила 71,7 % (28 пациентов), у 11 (28,2 %) она была не эффективна. Повторно прооперированы 7 пациентов (63,6 %), повторная бронхоблокация выполнена у четырех человек (36,36 %). Объем оперативного лечения включал торакотомия с ушиванием бронхиального свища. Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. При повторной бронхоблокации выполнялась переустановка блокатора с тем же номером на то же место. Рецидивов не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшее число осложнений в послеоперационном периоде наблюдалось в группе пациентов, которым выполнялась торакоскопическая атипичная резекция легкого с плеврэктомией.

2. В структуре осложнений в послеоперационном периоде абсолютное большинство представлено длительной утечкой воздуха из плевральной полости.

3. Клапанная бронхоблокация явилась оптимальной в лечении длительной утечки воздуха из плевральной полости в послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н., Трофимов В.М. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей. СПб., 2002. 215 с.

2. Венявичус В.Ю. Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса различной этиологии // Пробл. туберкулеза. 2000. (5). 42–44.

3. Грубник В.В., Малиновский В.А. Возможности применения видеоторакоскопических операций при

спонтанном пневмотораксе // Клін. хірургія. 2012. (6). 30–32.

4. Мотус И.Я., Неретин А.В. Видеоторакоскопия в хирургии спонтанного пневмоторакса // Эндоскоп. хирургия. 2006. 12. (4). 44–48.

5. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия / ред. П.К. Яблонский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 160 с.

6. Bintcliffe O., Maskell N. Spontaneous pneumothorax // BMJ. 2014. 348. (8). 2928.

7. Gupta D., Hansell A., Nichols T., Duong T., Ayres J.G., Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England // Thorax. 2000. 55. (8). 666–671.

8. Pagès P.B., Delpy J.P., Falcoz P.E., Thomas P.A., Filaire M., Le Pimpec Barthes F., Dahan M., Bernard A. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the treatment of spontaneous pneumothorax: a propensity score analysis // Ann. Thorac. Surg. 2015. 99. (1). 258–263.

9. Parrish S., Browning R.F., Turner J.F., Zarogoulidis K., Kougioumtzi I., Dryllis G., Kioumis I., Pitsiou G., Machairiotis N., Katsikogiannis N., Tsiouda T., Madesis A., Karaiskos T., Zarogoulidis P. The role for medical thoracoscopy in pneumothorax // J. Thorac. Dis. 2014. 6. (Suppl. 4). S383–S391.

10. Rena O., Papalia E., Turello D., Massera F., Roncon A., Baietto G., Casadio C. Thoracoscopic water pleurectomy in pneumothorax: some concerns // Ann. Thorac. Surg. 2014. 98. (6). 2273–2274.

11. Ruiz Izquierdo J., Lázaro J.R., Prieto I.G. Hydropneumothorax in a patient with bullous emphysema // Arch. Bronconeumol. 2014. 50. (5). 204.

12. Schramel F., Meyer C.J., Postmus P. Inflammation as a cause of spontaneous pneumothorax (SP) and emphysematous like changes (ELC)? Results of bronchoalveolar lavage (BAL) // Eur. Respir. J. 1995. 8. (Suppl. 19). 397.

13. Subotic D., van Schil P. Spontaneous pneumothorax: remaining controversies // Minerva Chir. 2011. 66. (4). 347–360.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THORACOSCOPIC SURGERY FOR SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX

**Yuriy Vladimirovich CHIKINEV, Yevgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN,
Anatoliy Yur'yevich LITVINTSEV, Konstantin Igorevich SHCHERBINA**

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

Comparative analysis of thoracoscopic methods of surgical treatment of spontaneous pneumothorax with bullous emphysema was performed. The material has been collected during the retrospective study of the medical documentation of the Department of Thoracic Surgery of the Novosibirsk State Regional Clinical Hospital of Ministry of Health of the RF. During the seven-year period from 2010 to 2017, 125 medical cases with different diagnoses were selected such as: spontaneous pneumothorax; bullous emphysema; recurrent spontaneous pneumothorax. The analysis of the entry criteria were specific pathological picture of chest organs multispiral computed tomography. The withdrawal criteria were conversion associated with technical complexity due to evident adhesive process (12 cases). The vast majority of complications were observed in patients underwent thoracoscopic lung resection. The manual intracorporeal suture overlap on the lung tissue leads to a greater risk of prolonged air leakage in the postoperative period. Bullous diathermocoagulation has a small risk of prolonged air leakage in the postoperative period. The study findings require the development of an algorithm for spontaneous pneumothorax case management to reduce possible complications.

Key words: spontaneous pneumothorax, endoscopic treatment of thoracic surgery.

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

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

Litvintsev A. Yu. – postgraduate student of hospital and children's surgery chair, e-mail: Tolya.litvintsev@mail.ru

Shcherbina K.I. – surgeon of department of thoracic surgery, e-mail: medin-nsk@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕСТРОЙКИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Саин Саттар САФАРОВА

*Азербайджанский медицинский университет
AZ1022, г. Баку, ул. Самеда Вургун, 167*

Цель исследования – оценить влияние изменений, протекающих в организме женщин при сахарном диабете 1 типа, на минеральную плотность костной ткани и показатели ее метаболизма, определить направленность динамики сывороточных маркеров костного ремоделирования и минеральной плотности кости в пери- и постменопаузальном периодах при данном заболевании. **Материал и методы.** У 57 пациенток с диабетом 1 типа в пери- и постменопаузальном периодах и 43 женщин группы контроля определяли Т-критерий минеральной плотности кости с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и содержание сывороточных маркеров костного ремоделирования (щелочная фосфатаза, N-концевой пропептид проколлагена 1 типа и β-С-концевой телопептид). **Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии несогласованности изменений процессов костного ремоделирования у пациенток с диабетом 1 типа с преимущественным изменением показателей формирования кости (35,5 %) в сравнении с резорбцией (16,6 %, $p < 0,001$). У женщин в постменопаузе определена положительная корреляционная связь между длительностью диабета 1 типа и уровнем b-С-терминального телопептида ($r = 0,465$, $p = 0,001$). В подгруппе пациенток постменопаузального периода выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной Т-критерия области шейки бедренной кости и длительностью диабета ($r = -0,416$, $p = 0,04$). Обнаружена статистически значимая корреляция между величиной Т-критерия поясничного отдела позвоночника и уровнем b-С-терминального телопептида ($r = -0,489$, $p = 0,003$). **Заключение.** Для женщин с диабетом 1 типа в постменопаузе характерна более ранняя и ускоренная потеря костной массы, особенно в поясничном отделе позвоночника, связанная преимущественно с подавлением костеобразования и, в значительно меньшей степени, с резорбцией костной ткани, ускоряющейся в период поздней перименопаузы и продолжающейся в аналогичном темпе в первые годы постменопаузы со снижением интенсивности потери в последующем.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, постменопауза, остеопороз, минеральная плотность кости.

Сахарный диабет (СД) является метаболическим заболеванием с высоким уровнем развития осложнений, таких как диабетическая остеопатия, включающая остеопению, остеопороз, артропатии Шарко и синдром диабетической стопы [15]. Нарушение обменных процессов в костной ткани у больных сахарным диабетом может быть вызвано непосредственным воздействием дефицита инсулина и/или гипергликемии на кость и костный мозг, конечными продуктами неферментативного гликирования матричных белков костной ткани, нарушающими синтез костного коллагена, производством воспалительных цитокинов и адипокина и нарушением нервно-мышечной регуляции [1, 9]. Было выдвинуто предположение, что наличие данного заболевания в анамнезе также способно предрасполагать к более высокой частоте падений, тем самым увеличивая вероятность переломов, с одной стороны, и снижая минеральную плотность костной ткани (МПК), с другой [5].

У женщин старшей возрастной группы сахарный диабет отягощает постменопаузальное ремоделирование костной ткани. Так, обследование пациенток с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в постменопаузе показало повышение риска перелома шейки бедра в 12 раз в сравнении с женщинами без диабета [7].

Целью исследования являлась оценка влияния изменений, протекающих в организме у женщин при сахарном диабете 1 типа, на состояние минеральной плотности костной ткани и показатели ее метаболизма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В поперечное исследование включены 57 женщин с СД1 в период пери- и постменопаузы, у которых ранее не были диагностированы расстройства костного метаболизма и остеопороз. Работа выполнена с соблюдением этических норм проведения научных медицинских исследо-

Сафарова С.С. – к.м.н., доцент, врач-эндокринолог, e-mail: sainsafarova@gmail.com

ваний с участием человека в качестве субъекта, по правилам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Возраст обследованных женщин от 40 до 68 лет ($56,3 \pm 0,9$ года), длительность СД $17,1 \pm 0,8$ года, содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $7,5 \pm 0,2$ %, нейропатия и ретинопатия выявлены у 23 и 52 % пациенток соответственно. Всем больным назначался инсулин короткого и длительного действия в общей суточной дозе $48,7 \pm 4,3$ Ед. Контрольную группу составили 43 женщины (возраст $55,4 \pm 1,2$ года) без СД в анамнезе. Критерии исключения: женщины, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, а также пациентки с заболеваниями эндокринной системы, печени и почек недиабетической природы, диабетическая нефропатия 4–5 стадии в анамнезе.

Собирался анамнез, измерялся вес ($66,9 \pm 0,9$ кг) и рост ($161,1 \pm 0,7$ см), вычислялся индекс массы тела ($25,8 \pm 0,3$ кг/м²). Менопаузальный статус обследуемых женщин оценивали с помощью индекса Куппермана. Длительность менопаузы составила $13,4 \pm 0,8$ года. Всем пациенткам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию на денситометре Discovery QDR 4500A (Hologic, США) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), в области проксимального отдела и шейки бедренной кости. МПК по критериям ВОЗ, применяемым к диагностике, расценивали как остеопороз (Т-критерий $\leq 2,5$ SD), остеопению (Т-критерий от -1 до $-2,5$ SD) и нормальный (Т-критерий > -1). Дополнительно у женщин в возрасте моложе 50 лет определялся Z-критерий, при этом заключение о снижении МПК по сравнению с возрастной нормой делалось на основании его значения менее $-2,0$ SD. Однократно определяли содержание глюкозы и липидный профиль крови. Параметры фосфорно-кальциевого обмена оценивались по концентрации общего и ионизированного кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови. Также измеряли содержание паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D в плазме крови методом иммунометрической хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Siemens Immulyte 2000 Xpi с использованием реагентов «Siemens Healthcare Diagnostics» (Германия).

О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ALP) и содержанию N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови.

Выраженность резорбции костной ткани оценивали по содержанию β -С-концевого телопептида (β -СТх) в сыворотке крови. Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e41 с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Анализ полученных данных проводили с использованием методов вариационно-математической статистики программы «BioStat Pro 6.2.2.0» с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Статистическую значимость различий параметров определяли с использованием критерия Манна – Уитни. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD) и 95 %-го доверительного интервала для среднего (95 % ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования зависимостей между параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследования в группе женщин с СД1 содержание общего кальция статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) от величины показателя в группе контроля при некоторой тенденции к более низким значениям и соответствовало возрастным референсным значениям с направленностью к уменьшению в постменопаузе (таблица). Концентрация ионизированного кальция в группе пациенток с СД1 была статистически значимо ниже контрольных значений ($p < 0,05$), в постменопаузальной подгруппе пациенток с СД1 отмечалось максимальное уменьшение содержания ионизированного кальция ($p < 0,05$), наблюдалась выраженная гипокальциемия. В группе контроля концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови в постменопаузе статистически значимо ниже, чем у пациенток с СД1 ($p < 0,05$).

Содержание паратиреоидного гормона в плазме крови длительно болеющих СД1 женщин статистически значимо отличались от величины аналогичного показателя у женщин с длительностью СД1 менее 10 лет, $p < 0,05$ (см. таблицу). В результате исследования уменьшение концентрации витамина D ниже референсных значений наблюдалось в группе пациенток с СД1 в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), с тенденцией к снижению в постменопаузе в обеих группах. У 19 из 57 больных СД1 (33 %) был выявлен дефицит витамина D (концентрация менее 10 нг/мл). С увеличением длительности СД1 у па-

Таблица

Показатели костного метаболизма и МПК у женщин с СД I типа в пери- и постменопаузе в сравнении с группой контроля

Показатель	Женщины с СД I				Группа контроля		
	вся группа, n = 57	перименопауза, n = 12	постменопауза, n = 45	вся группа, n = 43	перименопауза, n = 15	постменопауза, n = 28	
Содержание общего кальция, мг/100 мл	9,4 ± 0,5 (9,2–9,5)	9,4 ± 0,6 (9,02–9,9)	9,3 ± 0,5 (9,1–9,5)	9,4 ± 0,4 (9,2–9,5)	9,4 ± 0,5 (9,02–9,9)	9,3 ± 0,4 (9,1–9,5)	
Содержание ионизированного кальция, ммоль/л	1,06 ± 0,08* (1,03–1,08)	1,09 ± 0,06 (1,03–1,14)	1,05 ± 0,08* (1,02–1,08)	1,1 ± 0,05 (1,07–1,12)	1,12 ± 0,06 (1,06–1,17)	1,09 ± 0,05 (1,06–1,12)	
Содержание неорганического фосфора, мг/100 мл	5,3 ± 0,8 (5,1–5,6)	5,6 ± 1,0 (4,8–6,4)	5,3 ± 0,8* (5,0–5,6)	5,0 ± 0,6 (4,7–5,3)	5,3 ± 0,6 (4,8–5,8)	4,8 ± 0,5 (4,5–5,1)	
Содержание паратиреоидного гормона, мг/100 мл	53,99 ± 13,28 (49,5–58,48)	42,49 ± 15,28 (26,45–58,54)	56,29 ± 11,82+ (51,87–60,7)	48,3 ± 15,37 (41,8–54,79)	42,15 ± 17,71 (25,76–58,52)	50,83 ± 14,09 (43,58–58,08)	
Содержание витамина D, нг/мл	21,85 ± 9,61* (18,59–25,1)	25,34 ± 12,19 (15,97–34,71)	20,68 ± 8,54 (17,3–24,06)	27,56 ± 12,91 (22,45–32,66)	29,71 ± 15,19 (18,02–41,39)	26,48 ± 11,93 (20,54–32,41)	
Содержание кальцитонина, мг/100 мл	12,54 ± 8,12** (9,61–15,47)	6,1 ± 5,55 (0,97–11,24)	14,35 ± 7,88*+ (11,09–17,6)	6,88 ± 4,5 (4,94–8,83)	3,36 ± 4,36 (0,67–7,39)	8,43 ± 3,71** (6,45–10,41)	
Активность ALP, МЕ/л	112,5 ± 38,4 (102,4–122,7)	109,5 ± 36,8 (86,1–132,9)	113,3 ± 39,1 (101,6–125,1)	115,6 ± 43,8 (102,1–129,0)	110,4 ± 35,5 (90,8–130,1)	118,3 ± 48,0 (99,7–136,9)	
Содержание PINP, нг/мл	36,69 ± 15,36*** (32,61–40,77)	43,59 ± 24,69 (27,91–59,28)	34,85 ± 11,46** (31,41–38,29)	49,72 ± 20,59 (43,39–56,03)	53,55 ± 21,08 (41,87–65,23)	47,67 ± 20,41 (39,76–55,59)	
Содержание b-СТх, нг/мл	0,563 ± 0,32 (0,477–0,650)	0,510 ± 0,33 (0,295–0,725)	0,578 ± 0,32 (0,481–0,675)	0,483 ± 0,21 (0,420–0,547)	0,437 ± 0,21 (0,316–0,558)	0,508 ± 0,19 (0,431–0,585)	
T-критерий (L1–L4)	-2,48 ± 1,35*** (-2,8; -2,1)	-2,01 ± 1,26* (-2,9; -1,1)	-2,61 ± 1,36*+ (-3,1; -2,1)	-1,37 ± 1,43 (-1,9; -0,8)	-0,81 ± 0,95 (-1,4; -0,1)	-1,67 ± 1,57 (-2,4; -0,9)	
Z-критерий (L1–L4)	-1,17 ± 1,39*** (-1,5; -0,7)	-1,18 ± 1,40* (-2,1; -0,2)	-1,16 ± 1,41** (-1,6; -0,7)	-0,23 ± 1,28 (-0,7; 0,2)	0,12 ± 0,73 (-0,4; 0,6)	-0,42 ± 1,48 (-1,1; 0,2)	
T-критерий (проксимальный отдел бедра)	-1,87 ± 0,97*** (-2,2; -1,5)	-1,28 ± 0,76 (-2,2; -0,3)	-1,99 ± 0,98***+ (-2,4; -1,5)	-0,69 ± 1,13 (-1,1; -0,2)	-0,34 ± 0,88 (-0,9; 0,2)	-0,86 ± 1,21 (-1,4; -0,2)	
Z-критерий (проксимальный отдел бедра)	-0,96 ± 0,99*** (-1,3; -0,6)	-0,72 ± 0,69 (-1,5; 0,1)	-1,01 ± 0,94*+ (-1,4; -0,6)	0,03 ± 1,07 (-0,3; 0,4)	0,20 ± 0,84 (-0,4; 0,8)	-0,04 ± 1,18 (-0,6; 0,5)	
T-критерий (шейка бедренной кости)	-2,01 ± 1,06*** (-2,4; -1,6)	-1,52 ± 0,92 (-2,6; -0,3)	-2,11 ± 1,07** (-2,5; -1,6)	-0,83 ± 1,29 (-1,3; -0,3)	-0,53 ± 1,22 (-1,4; 0,3)	-0,99 ± 1,32 (-1,6; -0,4)	
Z-критерий (шейка бедренной кости)	-0,82 ± 0,98* (-1,2; -0,4)	-0,66 ± 0,90 (-1,7; 0,4)	-0,85 ± 1,02* (-1,3; -0,4)	0,06 ± 1,23 (-0,4; 0,5)	0,12 ± 1,22 (-0,7; 0,9)	0,03 ± 1,27 (-0,5; 0,6)	

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и подгруппы пациенток поздней перименопаузы (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,01$).

циенток наблюдалось понижение уровня витамина D, с отрицательным коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену ($r = -0,397, p = 0,01$). Также выявлены изменения содержания витамина D в зависимости от концентрации ионизированного кальция в крови (положительная связь, $r = 0,391, p < 0,05$). Установлено статистически значимое повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови пациенток с СД1 по сравнению с величиной аналогичного параметра группы контроля ($p < 0,01$), а также подгруппы контроля женщин периода постменопаузы ($p < 0,05$).

Таким образом, обнаруженное повышение содержания паратиреоидного гормона и кальцитонина наряду с гипокальциемией свидетельствует о нарушении секреции кальцийрегулирующих гормонов и их связи с патологическим костным ремоделированием при СД1. Необходимо отметить, что увеличение длительности заболевания и декомпенсация СД1 увеличивают выраженность данных изменений.

Результаты, полученные при оценке содержания показателей фосфорно-кальциевого обмена, кальцийрегулирующих гормонов, костных маркеров в крови и Т-критерия МПК у пациенток с СД1 в пери- и постменопаузе в сравнении с женщинами без нарушений углеводного обмена, представлены в таблице и свидетельствуют о наличии патологических изменений процессов костного метаболизма в виде снижения маркеров костеобразования, активности ALP и содержания PINP у 35,5 % женщин с СД1 ($p > 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно) и повышения концентрации маркера костной резорбции β -СТх у 16,6 % пациенток ($p > 0,05$); а также несогласованности изменений процессов костного ремоделирования у пациенток с СД1 ($p < 0,001$), с преимущественным снижением костеобразования, выявляемого у 35,5 % женщин с СД1, на фоне неизменной костной резорбции, определяемой в 83,4 % случаев. Однако, принимая во внимание тот факт, что для женщин в период пери- и постменопаузы определены разные возрастные нормы, содержание β -СТх у пациенток перименопаузального периода с СД1 было больше возрастного норматива [4, 11, 12]. Это свидетельствует о том, что при СД1 процессы костной резорбции у женщин перименопаузального периода протекают активнее, хоть и статистически не значимо, чем у женщин без СД, сопоставимых по возрасту. У пациенток в период постменопаузы концентрация β -СТх была несколько выше, чем в период перименопаузы, однако, в соответствии с возрастной нормой, за пределы референсных значений не выходило. У женщин в постменопаузе была определена положительная корреляционная связь между дли-

тельностью СД1 и повышением уровня β -СТх ($r = 0,465, p = 0,001$), а также между активностью ALP и концентрацией β -СТх ($r = 0,471, p = 0,001$).

При определении наличия различий в показателе Т-критерия МПК у пациенток с СД1 в пери- и постменопаузе в сравнении с женщинами без нарушений углеводного обмена установлено, что у женщин с СД1 в позвонках (L1-L4) и в области шейки бедренной кости изменения были выраженными и статистически значимыми ($p < 0,005$). При СД1 количество случаев остеопороза в поясничных позвонках (L1-L4), в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости составило 30, 20 и 32,5 % случаев соответственно, количество случаев остеопении – 35, 48,5 и 25 % случаев соответственно. У пациенток группы контроля число случаев остеопороза в поясничных позвонках (L1-L4), в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости составило 14, 2,3 и 7 % случаев соответственно, количество случаев остеопении – 23, 26 и 28 % случаев соответственно. МПК в поясничных позвонках L1-L2 была наиболее низкой у 10 (17,5 %), в поясничных позвонках L3-L4 – у 31 (54 %) женщины с СД1. При этом L4 имел наиболее низкую МПК. В проксимальном отделе бедра выявлялись изменения по Т-критерию МПК левой бедренной кости у 13 (23 %) женщин, правой – у 10 (17,5 %) женщин из числа больных СД1. Самый низкий Т-критерий был определен у женщин в поясничном отделе позвоночника и в левой бедренной кости, составив в общей сложности 42 и 13 % от общего количества больных СД1. Изменения Т-критерия у 31 из исследуемых 57 женщин с СД1 типа обнаружены только в поясничном отделе позвоночника, у 13 пациенток – только в бедренной кости. У 10 женщин определялось сочетание изменений двух областей. Таким образом, часть женщин ($n = 44$), у которых выявлены изменения только в одном из изучаемых участков, могли подвергнуться риску ошибочного диагноза, если бы были сделаны измерения МПК только одной зоны.

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связи между изменением Т-критерия, измеренного в области проксимального отдела бедренной кости, и длительностью диабета в группе женщин постменопаузального периода ($r = -0,515, p = 0,01$), а также позволили обнаружить отрицательную зависимость между изменением Т-критерия, измеренного в области шейки бедренной кости, и длительностью диабета ($r = -0,416, p = 0,04$). Кроме того, важным представляется наличие отрицательной корреляции между величиной Т-критерия, измеренного в области поясничного отдела позвоночника, и уровнем β -СТх у женщин с СД1 ($r = -0,452, p = 0,002$);

статистически значимая отрицательная корреляционная связь отмечена также и в подгруппе женщин в постменопаузе с СД1: $r = -0,489$, $p = 0,003$.

Как видно из таблицы, в общей группе женщин с СД1 в области поясничного отдела позвоночника (L1-L4), в проксимальном отделе и шейке бедренной кости изменения Z-критерия МПК были статистически значимыми ($p < 0,01$, $p < 0,001$ и $p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. Однако у пациенток периода перименопаузы с СД1 только в участке L1–L4 отмечено статистически значимое снижение Z-критерия МПК по сравнению с величиной показателя у женщин в перименопаузе группы контроля ($p < 0,01$).

Анализ данных в отношении маркеров метаболизма костной ткани у женщин показал статистически значимую связь между длительностью СД1 и содержанием β -СТх. При СД1 уровень маркеров резорбции кости выше, чем среди лиц без сахарного диабета. Это свидетельствует о том, что как маркеры костного метаболизма, так и показатели денситометрии улавливают изменения в костной ткани, что может иметь большое значение для ранней диагностики и оценки эффективности проводимой терапии [3, 13].

В ходе данного исследования выявлена некоторая корреляция между T-критерием, измеренным в области поясничного отдела позвоночника, и концентрацией маркера костного метаболизма β -СТх. Это позволяет полагать, что наличие СД1 в анамнезе усугубляет нарушение костного гомеостаза, тем самым способствуя развитию остеопороза в поздние сроки постменопаузы. В то же время у части больных выявлено снижение содержания маркера костеобразования PINP на фоне неизменной костной резорбции. Данные ряда авторов в исследованиях по оценке показателей костного ремоделирования указывают на уменьшение главным образом величин маркеров костеобразования [8, 10, 14], в то время как значения маркеров костной резорбции в большинстве работ статистически не отличались от контрольной группы.

Объяснить наличие нарушений костного ремоделирования только ранним дебютом СД1, при котором, как правило, пациенты не успевают набрать пиковую костную массу, невозможно, так как у части пациентов с СД1 с дебютом заболевания после 30 лет все равно определяется снижение показателей МПК [2]. В связи с этим была выдвинута гипотеза об аутоиммунном генезе нарушения процессов ремоделирования кости при СД1, основанная на выявлении значительного снижения МПК [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования выявлено, что минеральная плотность кости у женщин с сахарным диабетом 1 типа в постменопаузе демонстрирует более раннюю и ускоренную потерю костной массы, особенно в поясничном отделе позвоночника. Важно отметить, что потеря костной массы у большей части обследованных пациенток связана с подавлением костеобразования и, в значительно меньшей степени, с резорбцией костной ткани, ускоряющейся в период поздней перименопаузы и продолжающейся аналогичным образом в ранние годы постменопаузы с уменьшением интенсивности потери в последующем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьёва-Савоярова Г.Е., Дрожжина В.А. Эстрогены и некариозные поражения зубов. СПб., 2012. 140 с.
2. Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. 25. (5). 1057–1072.
3. Al-Hariri M. Sweet bones: The pathogenesis of bone alteration in diabetes // *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. ID 6969040.
4. Christgau S., Rosenquist C., Alexandersen P., Bjarnason N.H., Ravn P., Fledelius C., Herling C., Qvist P., Christiansen C. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides // *Clin. Chem.* 1998. 44. (11). 2290–2300.
5. Farr J.N., Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans // *Bone.* 2016. 82. 28–34.
6. Gunczler P., Lanes R., Paoli M., Martinis R., Villaruel O., Weisinger J.R. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001. 14. (5). 525–528.
7. Hough F.S., Pierroz D.D., Cooper C., Ferrari S.L. Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus // *Eur. J. Endocrinol.* 2016. 174. (4). R127–R138.
8. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M., Lutterman J.A., Smals A.G. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology // *J. Endocrinol. Invest.* 2000. 23. (5). 295–303.

9. Pramojane S.N., Phimphilai M., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Possible roles of insulin signaling in osteoblasts // *Endocrine Res.* 2014. 39. (4). 144–151.
10. Saito M., Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus // *Osteoporos. Int.* 2010. 21. 195–214.
11. Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover part I: Biochemistry and variability // *Clin. Biochem. Rev.* 2005. 26. (4). 97–122.
12. Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover part II: Clinical applications in the management of osteoporosis // *Clin. Biochem. Rev.* 2006. 27. (3). 123–138.
13. Starup-Linde J., Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – a systematic review // *Bone.* 2016. 82. 69–78.
14. Thrailkill K.M., Liu L., Wahl E.C., Bunn R.C., Perrien D.S., Cockrell G.E., Skinner R.A., Hogue W.R., Carver A.A., Fowlkes J.L., Aronson J., Lumpkin C.K., Jr. Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes // *Diabetes.* 2005. 54. (10). 2875–2881.
15. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes // *Calcif. Tissue Int.* 2009. 84. (1). 45–55.

FEATURES OF BONE TISSUE RECONSTRUCTION IN PERI- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Sain Sattar SAFAROVA

Azerbaijan Medical University

AZ1022, Baku, Samed Vurguna str., 167

Aim of the study – to assess the impact of changes in women's bodies with diabetes mellitus type 1 on the state of bone mineral density and its metabolic rate, to determine the tendency of changes in serum markers of bone remodeling and bone mineral density in peri- and postmenopausal periods in women with this disease. **Material and methods:** T-score of bone mineral density (by dual-energy X-ray absorptiometry) and serum markers of bone remodeling (alkaline phosphatase activity, amino-terminal propeptide of type I collagen and C-terminal telopeptide), were measured in 57 peri- and postmenopausal women with type 1 diabetes and in the control group consisting of 43 women. **Results.** The obtained results indicate inconsistency of changes in bone remodeling processes in patients with type 1 diabetes with predominant bone formation changes (35.5 %) vs. bone resorption (16.6 %, $p < 0.001$). A positive correlation between the duration of type 1 diabetes and the level of b-C-terminal telopeptide ($r = 0.465$, $p = 0.001$) was established in postmenopausal women. A negative correlation between the change in the T-score of the femoral neck and duration of diabetes ($r = -0.416$, $p = 0.04$) was found in the subgroup of postmenopausal women. A statistically significant correlation between the T-score of the lumbar spine and the level of C-terminal telopeptide ($r = -0.489$, $p = 0.003$) was revealed. **Conclusions.** Bone mineral density in postmenopausal women with type 1 diabetes demonstrates an earlier and accelerated bone mass loss, especially in the lumbar spine. The bone mass loss in the most of the examined patients is associated with the suppression of bone formation and, to a much lesser extent, with bone resorption, which is significantly accelerated during the late perimenopause and continues at a similar pace in the early years of postmenopause with decrease in the intensity of loss in the subsequent.

Key words: type 1 diabetes, postmenopause, osteoporosis, bone mineral density.

Safarova S.S. – candidate of medical sciences, docent, endocrinologist, e-mail: sainsafarova@gmail.com

**КАПИЛЛЯРОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
НОГТЕВОГО ЛОЖА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Олег Львович ФАБРИКАНТОВ^{1,2}, Мария Михайловна ПРОНИЧКИНА¹**

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

² Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, г. Тамбов, ул. Советская, 93

Для анализа микрососудистых изменений при различных системных заболеваниях предложена капилляроскопия ногтевого ложа, которая позволяет прижизненно и в реальном режиме времени оценить структуру микрососудов. Ее основные преимущества заключаются в возможности ранней диагностики сосудистых заболеваний, широкой области применения и неинвазивности. Главными капилляроскопическими параметрами микроциркуляции, которые можно оценить количественно, являются плотность капиллярной сети (количество капилляров на 1 мм длины дистальной фаланги каждого пальца), ширина и длина капилляров, диаметр артериального и венозного отделов, внешний и внутренний диаметры, ширина верхушки и расстояние между капиллярами. Также учитывается скорость кровотока в артериальном и венозном отделах. Кроме того, при капилляроскопии оценивается и наличие аваскулярных зон, появление которых свидетельствует о тканевой гипоксии, а следовательно, может рассматриваться в качестве важного прогностического фактора. Наконец, к информативным параметрам относятся распределение капилляров (в норме имеет место гомогенное и упорядоченное распределение капилляров параллельно друг другу с равным небольшим расстоянием между восходящим и нисходящим отделами) и их форма (нормальные капилляры напоминают шпильку или перевернутую букву «U», а артериальный отдел обычно меньше по диаметру, чем венозный). С клинической точки зрения капилляроскопия обладает большой диагностической ценностью, поскольку позволяет разрабатывать тактику лечения, оценивать эффективность терапии и прогнозировать исходы заболевания.

Ключевые слова: капилляры, капилляроскопия, плотность капилляров, размеры капилляров, аваскулярные зоны.

Оценка микрососудистых изменений играет важную роль не только в изучении патогенеза, но и в диагностике, лечении и мониторинге широкого спектра системных заболеваний. Для их анализа предложена капилляроскопия ногтевого ложа – простой, неинвазивный, безопасный и информативный метод, позволяющий прижизненно и в режиме реального времени оценить структуру микрососудов. С ее помощью можно обнаружить микрососудистые аномалии при любых заболеваниях, затрагивающих сосуды. Ее несомненные преимущества заключаются в возможности ранней диагностики сосудистых заболеваний, широкой области применения (кардиология, флебология, эндокринология, ревматология, хирургия и т.п.) и неинвазивности. По результатам капилляроскопии можно судить об эффективности лечебных и восстановительных мероприятий, опера-

тивного лечения и анестезиологического пособия [11, 31, 36, 37].

Капилляроскопия ногтевого ложа применяется в клинической практике с 1823 г., когда Пуркинье впервые описал капилляры кожи, которые он смог увидеть в ногтевом ложе с помощью увеличительного стекла большой силы [26]. Первые же исследования капилляров кожи с использованием микроскопа относятся к 1879 г. [19]. В 1911 г. Lombard обнаружил, что капилляры ногтевого ложа можно рассмотреть под микроскопом, если капнуть на ноготь иммерсионное масло [27]. Уже в 1922 г. O. Müller опубликовал монографию, в которой описал морфологию капилляров кожи и характер движения эритроцитов в капиллярах ногтевого ложа с помощью микроскопии, снабдив ее цветными иллюстрациями [32]. Первые исследования по капиллярам с использовани-

Фабрикантов О.Л. – д.м.н, директор, email: naukatmb@mail.ru

Проничкина М.М. – врач-офтальмолог, email: naukatmb@mail.ru

ем стереомикроскопии относятся к 1950-м годам. С помощью данного метода удалось напрямую наблюдать движение эритроцитов в поверхностных микрососудах кожи. В 1964 г. J.G. Zimmer и D.J. Demis смогли пронаблюдать в режиме реального времени движение эритроцитов в сосудах кожи человека, используя микроскоп с системой кинематографии [39]. В 1974 г. A. Bollinger и соавт. предложили систему для телемикроскопии [4], которую в 1977 г. доработал и упростил В. Fagrell, применивший с этой целью метод видеофотометрии [14]. Эти исследователи и разработали на рубеже 1980-х и 1990-х годов первый современный капилляроскоп. Видеозапись в сочетании с телемикроскопией позволяет осуществлять визуализацию капилляров в режиме реального времени и регистрировать данные для последующего ретроспективного анализа [17].

Одним из ключевых параметров капилляроскопии, имеющих большое значение для ранней диагностики микрососудистых аномалий, является плотность капиллярной сети [23] (численность капилляров) – количество капилляров на 1 мм длины дистальной фаланги каждого пальца. По данным европейских авторов, плотность капиллярной сети у здоровых детей составляет 5,3–7,3 на 1 мм [12], а у здоровых взрослых – 7,3–10,3 на 1 мм [20]. Бразильские авторы приводят несколько иные данные: в странах Латинской Америки плотность капиллярной сети у здоровых детей составляет 6,0–7,3 на 1 мм [38], а у здоровых взрослых – 9,11–10,1 на 1 мм [35].

С. Noerth с соавт. и P. Dolezalova и соавт. продемонстрировали, что плотность капилляров имеет прямую взаимосвязь с возрастом – у маленьких детей она меньше, чем у детей старшего возраста и взрослых людей. С другой стороны, половая принадлежность не влияет на нее [12, 20]. У лиц со светлой кожей капилляроскопию выполнить проще, а у лиц с пигментированной кожей – труднее [37]. На пальцах рук плотность капилляров больше, чем на пальцах ног [24]. Наконец, целесообразно определять среднее значение плотности капиллярной сети для каждого пальца по результатам осмотра четырех полей [9].

Для определения плотности капиллярной сети используются различные методики. Так, M. Sebastiani и соавт. [34] предложили способ, в соответствии с которым подсчитываются все капилляры дистальной фаланги, даже если они располагаются не на одном уровне. В случае большой плотности капилляров становится сложно судить о том, какие именно капилляры относятся к дистальной фаланге. Н.М. Hofstee и соавт. [21] предложили два метода оценки плотности капил-

лярной сети. Первый из них подразумевает прямую визуализацию капиллярных петель. Подсчитываются те петли, которые предположительно являются дистальными. В соответствии со вторым методом (который получил название «метод 90°») капиллярная петля рассматривается как дистальная, если угол между верхушкой этого капилляра и верхушками двух соседних составляет более 90° [21]. Поскольку стандартизованных методов определения плотности капиллярной сети не существует, многие авторы прибегают к прямой визуализации либо к «методу 90°».

Под размерами капилляров понимают их ширину, длину, диаметры артериального и венозного отделов, внешний и внутренний диаметры и ширину верхушки. При наличии соответствующего программного обеспечения некоторые из этих параметров (ширина и длина капилляров и расстояние между ними) можно оценить количественно. Как правило, ширина и высота капилляров свидетельствуют о состоянии здоровья индивидуума. Удлиненные капилляры обычно указывают на наличие артериальной гипертензии и артериосклероза, а укороченные зачастую свидетельствуют о сердечной недостаточности [30].

В научной литературе приводятся различные данные относительно такого параметра, как ширина капилляров. Одни авторы оценивают ширину артериального и/или венозного отделов капилляров и петли верхушки капилляра, а другие – общую ширину капиллярной петли. При этом диаметр артериального и венозного отделов измеряется в самом широком месте, диаметр петли верхушки – в центральной части, а ширина всей капиллярной петли – в самом широком месте. Впрочем, следует помнить о том, что стенка самого капилляра не визуализируется, поэтому оценить можно только размеры столбика эритроцитов в просвете капилляра [27]. Ширина капилляра ($V_{\text{кап}}$) вычисляется как разность между X-координатами крайней правой и крайней левой точек, т.е. $V_{\text{кап}} = X_{\text{пр}} - X_{\text{лев}}$ [20]. По данным различных авторов, общая ширина капилляров составляет 27–59,5 мкм (в среднем $44 \pm 4,8$ мкм) [22].

Венозный отдел представляет собой выносящее звено капиллярной петли, а артериальный отдел – ее приносящее звено. Диаметры приносящего и выносящего звеньев в самой широкой точке и являются диаметрами артериального и венозного отделов соответственно [27]. Они определяются в режиме «просмотр видеоролика». Отделы капилляра идентифицируются по направлению движения крови: в артериальном отделе кровь движется центробежно в направлении к верхушке петли, в венозном – центростреми-

тельно в направлении от верхушки петли. Затем в режиме «стоп-кадр» измеряются диаметры каждого отдела в трех точках [1]. В норме диаметр артериального отдела составляет от 7 до 17 мкм (в среднем $11,91 \pm 1,87$ мкм), венозного – от 11 до 20,6 мкм (в среднем $15 \pm 2,42$ мкм). Каждая капиллярная петля представлена более тонким артериальным отделом, более широким венозным отделом и переходным отделом (или верхушкой капилляра) [13]. Диаметр петли верхушки капилляра в центральной зоне определяется по общей ширине капиллярной петли в наиболее широкой точке. В норме он варьирует в пределах от 8 до 21 мкм (в среднем $17,17 \pm 2,12$ мкм). Диаметр петли соответствует диаметру верхушки капиллярной петли [13].

Ширина верхушки капилляра представляет собой максимальное открытое пространство в ней. У здоровых взрослых людей ширина верхушки капилляра составляет 26–39 мкм (в среднем $36,2 \pm 9,919$ мкм). F. Lefford и J.C.W. Edwards [28] выдвинули предположение о том, что соотношение между шириной верхушки капилляра и максимальной шириной его колена (максимальным расстоянием между артериальным и венозным отделами) позволяет отличить патологически измененные капилляры от нормальных [6]. Хотя в соответствии с определением общая ширина капилляров может быть измерена для всех капилляров на 1 мм длины, в некоторых случаях длину капилляра, ширину верхушки, диаметры артериального и венозного отделов, внутренний диаметр и диаметр петли определить не представляется возможным, поскольку отдельные капилляры неразличимы. Необходимо измерять общую ширину всех капилляров, а не только параметры тех, которые удастся различить как отдельные сосуды. В противном случае общая ширина капилляров будет недооцененной из-за нарушения архитектоники капилляров у ряда пациентов. Из анализа исключаются капилляры с наиболее явными отклонениями от нормальной архитектоники [7].

Ширина капилляра является достаточно противоречивым параметром с позиций ее оценки. В большинстве исследований к расширенным относят капилляры, ширина которых составляет как минимум 90–150 мкм [3, 12, 16, 25]. H.R. Maricq и соавт. считают гигантскими капилляры, чья ширина превышает ширину нормальных капилляров в 4–10 раз [12]. В целом к гигантским (или мега-капиллярам) относят такие капилляры, диаметр артериального или венозного отдела которых превышает 50 мкм. Появление гигантских капилляров является самым ранним и наиболее

характерным признаком вторичного синдрома Рейно на фоне системного склероза. Капилляры, диаметр артериального отдела которых составляет более 15 мкм, а также капилляры, диаметр венозного отдела которых составляет более 20 мкм, классифицируют как расширенные [10, 12]. Некоторые ученые относят к расширенным капилляры шириной не менее 50 мкм [5] либо сопоставляют размеры капилляров с шириной их петли [18]. У взрослых индивидуумов ширина петли капилляра в норме варьирует от 25 до 50 мкм [13].

Продемонстрировано, что у детей старшего возраста и взрослых капилляры более узкие, чем у детей младшего возраста, следовательно, ширина капилляров напрямую коррелирует с возрастом [12]. Среднее значение максимального диаметра трех наиболее широких капилляров на 1 мм длины представляет собой среднюю ширину капилляра [23]. Артериальный отдел капилляров в целом уже, чем венозный отдел, причем диаметр увеличивается от проксимального отдела артериолы в направлении к дистальному отделу венулы.

Длина капилляров ($L_{\text{кап}}$) вычисляется как разность между Y-координатами крайней верхней и крайней нижней точек, т.е. $L_{\text{кап}} = Y_{\text{в}} - Y_{\text{н}}$. Длина (или высота) капилляра – это расстояние между верхушкой капиллярной петли и той точкой, где она перестает визуализироваться. Кроме того, длиной капилляра является расстояние между изгибом капиллярной петли и ее основанием. В норме общая длина капилляра варьирует в пределах от 92 до 295 мкм (в среднем $240 \pm 38,3$ мкм). Удлиненными считаются капилляры, чья длина превышает 300 мкм [27]. В физиологических условиях капилляры одного и того же пальца имеют одинаковую длину, которая отличается у разных людей, а также в зависимости от характеристик пальцев (например, длины ногтевого валика). Капилляры четвертого и пятого пальцев всегда длиннее, чем первого, второго и третьего пальцев [15, 29]. При патологических состояниях, например, при сахарном диабете, капилляры зачастую укорочены, и их длина порой не превышает 10 мкм [8].

Помимо диаметра и формы капилляров, обязательно учитывается скорость кровотока в артериальном и венозном отделах. Для этого в режиме «просмотр видеоролика» выявляются капилляры с эритроцитарными агрегатами, «светлыми» включениями или другими морфологическими образованиями с достаточно четкими границами. Граница такого образования внутри капилляра фиксируется и отмечается в режиме «стоп-кадр» специальной меткой. Затем на следующем кадре

отмечается «сдвиг» границы образования другой меткой и измеряется длина этого «сдвига» в микрометрах [1, 37].

Расстояние между капиллярами – максимальная дистанция между двумя соседними капиллярными петлями – в норме варьирует от 96 до 166 мкм (в среднем $137 \pm 12,84$ мкм) [13]. Его можно измерить как вручную, так и полуавтоматическим способом. При изменении расстояния между капиллярами вручную верхушка каждого капилляра помечается курсором, после чего с использованием маркера определяется дистанция между двумя соседними капиллярами. Необходимо учитывать такие факторы, как изначальное положение пальца под микроскопом и кривизна ногтевого ложа. Также предложена методика полуавтоматического определения расстояния между капиллярами, имеющая, тем не менее, ряд ограничений. В частности, она предполагает предварительную обработку и усиление изображения с целью увеличить количество нормальных капилляров, при этом из-за устранения помех размеры больших капилляров могут недооцениваться, они могут выглядеть искаженными, а сосудистые зоны могут переоцениваться. Для вычисления расстояния между капиллярами маркируется средняя линия каждого из двух капилляров, затем они соединяются линией, параллельной геометрическим точкам верхушек, после чего определяется дистанция между пересечениями двух указанных линий [33].

В большинстве участков человеческого тела капиллярные петли располагаются перпендикулярно поверхности кожи, в то время как в ногтевом ложе они идут параллельно поверхности кожи. У здоровых взрослых людей, подростков и детей при капилляроскопии наблюдается однородное и упорядоченное распределение капилляров параллельно друг другу с равным небольшим расстоянием между восходящим и нисходящим отделами [26]. О дезорганизации капилляров (или их архитектоники) говорят в случае заметного нарушения паттерна их распределения. Изменение нормального распределения капилляров, которое наблюдается при капилляроскопии ногтевого ложа, может иметь место в следующих случаях: 1) капилляры расположены не в одну линию; 2) для анализа выбрана небольшая (менее 500 мкм) зона, в которой участки с отсутствующими капиллярами соседствуют с зонами, содержащими кластеры капилляров; 3) истинное нарушение распределения капилляров; 4) гетерогенные по форме петли капилляров; 5) нарушение ориентации капилляров [29].

С позиций клинической практики важно отличать аваскулярные зоны от зон с низкой плот-

ностью капилляров. Учитывая это, необходимо прийти к единому мнению относительно того, что же они собой представляют. Аваскулярные зоны – это те участки ногтевого ложа, где отсутствуют два капилляра или более; к аваскулярным относят те участки, где расстояние между двумя соседними петлями капилляров превышает 500 мкм, если речь идет о дистальном отделе, или 300 мкм, если речь идет о проксимальном отделе [5, 37]. Аваскулярные зоны выявляются у 92 % пациентов с гранулематозом Вегенера и 22–67 % пациентов со склеродермией, системной красной волчанкой и заболеванием соединительной ткани [2, 38]. Напротив, у пациентов с неиммунными заболеваниями они отсутствуют. Наличие аваскулярных зон может свидетельствовать о тканевой гипоксии. По мере прогрессирования заболеваний аваскулярные зоны увеличиваются, а следовательно, данный показатель имеет важное прогностическое значение [33].

Хотя с возрастом капилляры имеют тенденцию становиться более извитыми и расширенными, на протяжении многих лет их форма остается неизменной. Оптимальное функционирование микрососудистой системы поддерживается благодаря быстрому включению контролирующих механизмов (в том числе локальных метаболических реакций и миогенной активности). По мере перестройки кровеносных сосудов (т.е. изменения их длины, диаметра, толщины стенки, степени извитости и количества) в них постепенно происходят структурные изменения, в конечном итоге становящиеся перманентными. Возможность получить дополнительную информацию о форме капилляров посредством количественного анализа выглядит весьма привлекательной, но их визуализация посредством капилляроскопии заставляет чаще прибегать к качественной оценке. В норме капилляр по форме напоминает шпильку или перевернутую букву «U»; артериальный отдел обычно меньше по диаметру, чем венозный [36].

Таким образом, капилляроскопия представляет собой не только метод диагностики микрососудистых изменений, но и инструмент их прогнозирования. К капилляроскопии можно прибегнуть при любых заболеваниях, которые сопровождаются анатомическими и функциональными микроциркуляторными аномалиями. Ключевым достоинством капилляроскопии является возможность прижизненной неинвазивной прямой визуализации капилляров в реальном режиме времени и в физиологических условиях. Капилляроскопия лишена ошибок, обусловленных фиксацией ткани и изготовлением препарата для гистологических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Плавник Р.Г., Богданец Л.И., Лобанов В.Н., Мурашкин Т.В. Микроциркуляция у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложненной трофическими язвами, по данным компьютерной капилляроскопии // Эндоскоп. хирургия. 2013. (6). 33–38.
2. Anders H.-J., Haedecke C., Sigl T., Krüger K. Avascular areas on nailfold capillary microscopy of patients with Wegener's granulomatosis // Clin. Rheumatol. 2000. 19. (2). 86–88.
3. Andrade L.E.C., Gabriel Jr. A., Assad R.L., Ferrari A.J.L., Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range // Semin. Arthritis Rheum. 1990. 20. (1). 21–31.
4. Bollinger A., Butti P., Barras J.P., Trachsler H., Siegenthaler W. Red blood velocity in nailfold capillaries of man measured by a television microscopy technique // Microvasc. Res. 1974. 7. (1). 61–72.
5. Bongard O., Bounameaux H. Clinical investigation of skin microcirculation // Dermatology. 1993. 186. (1). 6–11.
6. Bukhari M., Herrick A.L., Moore T., Manning J., Jayson M.I.V. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis // Br. J. Rheumatol. 1996. 35. (11). 1127–1131.
7. Bukhari M., Hollis S., Moore T., Jayson M.I.V., Herrick A.L. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy // Rheumatology. 2000. 39. (5). 506–512.
8. Cicco G., Cicco S. Hemorheological aspects in the microvasculature of several pathologies // Adv. Exp. Med. Biol. 2007. 599. 7–15.
9. Cutolo M., Smith V. Nailfold capillaroscopy // Scleroderma. Eds. J. Varga, C.P. Denton, F.M. Wigley. Berlin: Springer, 2012. 331–346.
10. Cutolo M., Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? // Rheumatology. 2013. 52. (11). 1933–1940.
11. Cutolo M., Sulli A., Secchi M.E., Olivieri M., Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2007. 21. (6). 1093–1108.
12. Dolezalova P., Young S., Bacon P., Southwood T. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study // Ann. Rheum. Dis. 2003. 62. 444–449.
13. Etehad Tavakol M., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B.E. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: Which parameters should be evaluated? // Biomed Res. Int. 2015. 2015. 974530.
14. Fagrell B., Fronek A., Intaglietta M. A microscope-television system for studying flow velocity in human skin capillaries // Am. J. Physiol. 1977. 233. (2). 318–321.
15. Grassi W. Basic findings in capillaroscopy // Atlas of Capillaroscopy. Eds. W. Grassi, P. Del Medico. Perignano: EDRA, 2004. 10–25.
16. Grassi W., Medico P.D., Izzo F., Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: Capillaroscopic findings // Semin. Arthritis Rheum. 2001. 30. (6). 397–402.
17. Hern S., Mortimer P.S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy // Clin. Exp. Dermatol. 1999. (24) 473–478.
18. Herrick A.L., Moore T., Hollis S., Jayson M.I.V. The influence of age on nailfold capillary dimensions in childhood // Journal of Rheumatology. 2000. 27(3). 797–800.
19. Heuter C. Die Cheilo Angioskopie, eine neue Untersuchungsmethode zu physiologischen // Zentralbl. Med. Wiss. 1879. (17) 225–230. [In German].
20. Hoerth C., Kundi M., Katzenschlager R., Hirschl M. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers // Vasa. 2012. 41. 19–26.
21. Hofstee H.M., Serné E.H., Roberts C., Hesselstrand R., Scheja A., Moore T.L., Wildt M., Manning J.B., Vonk Noordegraaf A., Voskuyl A.E., Herrick A.L. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment // Rheumatology (Oxford). 2012. 51. (4). 749–55.
22. Ingegnoli F., Gualtierotti R., Lubatti C., Bertolazzi C., Gutierrez M., Boracchi P., Fornili M., de Angelis R. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy // Microvasc. Res. 2013. (90) 90–95.
23. Ingegnoli F., Gualtierotti R., Lubatti C., Zahalkova L., Meani L., Boracchi P., Zeni S., Fantini F. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations // Semin. Arthritis Rheum. 2009. 38. (4). 289–295.
24. Jung P., Trautinger F. Capillaroscopy of toes // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2013. 11. (9). 855–867.
25. Kabasakal Y., Elvins D.M., Ring E.F.J., McHugh N.J. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls // Ann. Rheum. Dis. 1996. 55. (8). 507–512.
26. Kamińska-Winciorek A., Deja G., Polańska J., Jarosz-Chobot P. Diabetic microangiopathy in capillaroscopic examination of juveniles with diabetes type 1 // Postepy Hig. Med. Dosw. 2012. 66. 51–59.
27. Lambova S.N. The role of capillaroscopy in rheumatology: Ph.D. thesis. Giessen, 2011.
28. Lefford F., Edwards J.C.W. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis // Ann. Rheum. Dis. 1986. 45. (9). 741–749.

29. Lin K.-M., Cheng T.-T., Chen C.-J. Clinical applications of nailfold capillaroscopy in different rheumatic diseases // *J. Intern. Med. Taiwan*. 2009. 20. (3). 238–247.
30. Lo L.-C., Lin K.-C., Hsu Y.-N., Chen T.P., Chiang J.Y., Chen Y.F., Liu Y.T. Pseudo three-dimensional vision-based nail-fold morphological and hemodynamic analysis // *Comput. Biol. Med.* 2012. 42. (9). 873–884.
31. Maricq H.R., Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004. 22. (3). S5–S13.
32. Müller O. Die kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Enke, 1922. [In German].
33. Murray A.K., Feng K., Moore T.L., Allen P.D., Taylor C.J., Herrick A.L. Preliminary clinical evaluation of semiautomated nailfold capillaroscopy in the assessment of patients with raynaud's phenomenon // *Microcirculation*. 2011. 18. (6). 440–447.
34. Sebastiani M., Manfredi A., Colaci M., D'amico R., Malagoli V., Giuggioli D., Ferri C. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients // *Arthritis Rheum.* 2009. 61. (5). 688–694.
35. Sekiyama J.Y., Camargo C.Z., Eduardo L., Andrade C., Kayser C. Reliability of widefield nail-fold capillaroscopy and video capillaroscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013. 65. (11). 1853–1861.
36. Sherber N.S., Wigley F.M., Scher R.K. Auto-immune disorders: Nail signs and therapeutic approaches // *Dermatol. Ther.* 2007. 20. (1). 17–30.
37. Shore A.C. Capillaroscopy and measurement of capillary pressure // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000. 50. (6). 501–513.
38. Terreri M.T.R., Andrade L.E.C., Puccinelli M.L., Hilário M.O.E., Goldenberg J. Nailfold capillaroscopy: normal findings in children and adolescents // *Semin. Arthritis Rheum.* 1999. 29. 36–42.
39. Zimmer J.G., Demis D.J. The study of physiology and pharmacology of the human cutaneous microcirculation by capillary microscopy and television cinematography // *Angiology*. 1964. 15. 232–235.

CAPILLAROSCOPY PARAMETERS OF THE NAILFOLD MICROCIRCULATION (REVIEW)

Oleg L'vovich FABRIKANTOV^{1,2}, Mariya Mikhaylovna PRONICHKINA¹

¹ The S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Tambov Bbranch
392000, Tambov, Rasskazovskoe hwy, 1

² Tambov State University n.a. G.R. Derzhavin
392000, Tambov, Sovetskaya str., 93

Capillaroscopy is simple, non-invasive, safe, and informative technique which provides vital real-time assessment of microvascular structure in various systemic disorders. Major capillaroscopy parameters are capillary density (the number of capillaries in a 1 mm length of the distal row of each finger or toe), capillary width and length, arterial and venous limb diameters, internal diameter, loop diameter, and intercapillary distance. Blood flow velocity in arterial and venous limbs is important as well. Avascular areas may be related to tissue hypoxia, therefore, they have a prognostic value. A homogeneous and ordered distribution of capillaries arranged in parallel and at regular narrow distances between ascending and descending branches is found in capillaroscopy examinations of healthy subjects. A regular capillary is shaped like a hair pin or like the English letter «U» upside-down, with a slimmer arterial arm, an upper part, and a venous arm. The venous arm is larger than the upper part. Capillaroscopy plays an important role in the diagnosis of diseases associated with microcirculation disorders, because it helps to choose the tactics of treatment, to monitor the effectiveness and to predict disease outcomes.

Key words: capillaries, capillaroscopy, capillary density, capillary size, avascular zones.

Fabrikantov O.L. – doctor of medical sciences, director, head of ophthalmological department,
email: naukatmb@mail.ru

Pronichkina M.M. – ophthalmologist, email: naukatmb@mail.ru