

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

# ВЕСТНИК ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

---

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

**Том 18**

**3**

**2013**

## Редакционная коллегия

Е. В. БОРЗОВ – доктор медицинских наук, профессор  
В. В. ЧЕМОДАНОВ – доктор медицинских наук, профессор  
О. А. НАЗАРОВА – доктор медицинских наук, профессор

Е. К. БАКЛУШИНА – доктор медицинских наук, профессор  
Т. Р. ГРИШИНА – доктор медицинских наук, профессор  
Л. А. ЖДАНОВА – доктор медицинских наук, профессор  
С. И. КАТАЕВ – доктор медицинских наук, профессор  
Е. А. КОНКИНА – доктор медицинских наук, профессор  
А. И. МАЛЫШКИНА – доктор медицинских наук, профессор  
И. Е. МИШИНА – доктор медицинских наук, профессор  
А. Е. НОВИКОВ – доктор медицинских наук, профессор  
С. Н. ОРЛОВА – доктор медицинских наук, доцент  
Е. Ж. ПОКРОВСКИЙ – кандидат медицинских наук, доцент  
А. И. РЫВКИН – доктор медицинских наук, профессор  
Б. Г. САФРОНОВ – доктор медицинских наук, доцент  
А. И. СТРЕЛЬНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор

## Редакционный совет

Г. АЛИЕВ (США), профессор,  
А. А. БАРАНОВ (Москва), академик РАН  
и РАМН, доктор медицинских наук, профессор  
Г. И. БРЕХМАН (Израиль), доктор  
медицинских наук, профессор  
Ю. Е. ВЫРЕНКОВ (Москва), академик РАЕН,  
доктор медицинских наук, профессор  
Е. И. ГУСЕВ (Москва) академик РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор

А. И. МАРТЫНОВ (Москва) академик РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор  
В. Ф. МОСКАЛЕНКО (Украина) – академик НАМН  
Украины, доктор медицинских наук, профессор  
Ю. В. НОВИКОВ (Ярославль), академик РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор  
В. Д. ТРОШИН (Нижний Новгород), доктор  
медицинских наук, профессор  
Е. И. ЧАЗОВ (Москва), академик РАН и РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор

Решением президиума Высшей аттестационной комиссии  
Министерства образования и науки РФ от 19 февраля 2010 г.  
журнал «Вестник Ивановской медицинской академии»  
рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций  
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук  
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования  
<http://elibrary.ru>

Адрес редакции журнала:

153012, Иваново, Шереметевский просп., 8  
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Минздрава России  
Тел.: (4932) 32-95-74  
E-mail: [rioivgma@mail.ru](mailto:rioivgma@mail.ru), [vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru](mailto:vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru)

Зав. редакцией *С. Г. Малытина*

Свидетельство о регистрации № 013806 от 13 июня 1995 г.  
Выдано Комитетом Российской Федерации по печати

Подписной индекс агентства «Роспечать»: 66007

Редакторы *С. Г. Малытина, Е. Г. Бабаскина*  
Компьютерная верстка *ИПК «ПресСто»*

Подписано в печать 07.11.2013 г. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 9,3.  
Тираж 500 экз. Заказ № 154

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России  
153012, г. Иваново, Шереметевский просп., 8

Издательско-полиграфический комплекс «ПресСто»  
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, оф. 304, 307  
Тел.: (4932) 30-42-91, 22-95-10

---



---

## СОДЕРЖАНИЕ      CONTENTS

---



---

### Организация здравоохранения

### Organization of Health Care

**Куксенко В. М., Песикин О. Н., Ратманов М. А., Чумаков А. С., Васильев М. Д., Тихонов М. Ю., Качковский Д. В.**

**Kuksenko V. M., Pesikin O. N., Ratmanov M. A., Chumakov A. S., Vasiliev M. D., Tikhonov M. Yu., Kachkovsky D. V.**

Потребительский ресурс качества медицинских услуг и пути его улучшения

Consumer resource of medical service quality: means of its improvement

5

### Вопросы общей патологии

### Problems of General Pathology

**Павлов А. В.**

**Pavlov A. V.**

Возрастные изменения в структуре сосцевидных тел гипоталамуса человека

Age alterations in the structure of human hypothalamus corpus mammillare

11

**Панченко К. И., Надежин А. С., Денисов Н. В.**

**Panchenko K. I., Nadezhin A. S., Denisov N. V.**

Оценка эпителиальных пролиферативных процессов и состояния лимфоидной ткани в морфогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта

The evaluation of epithelial proliferative processes and lymphoid tissue in morphogenetic diseases of gastrointestinal tract

16

### Клиническая медицина

### Clinical Medicine

**Жданова Л. А., Салова М. Н., Бобошко И. Е., Молькова Л. К.**

**Zhdanova L. A., Salova M. N., Boboshko I. E., Molkova L. K.**

Анализ нарушений физического развития учащихся коррекционных образовательных учреждений

Analysis of physical development disorders in pupils of correctional schools

23

**Ларичев А. Б., Фавстов С. В., Ефремов К. Н.**

**Larichev A. B., Favstov S. V., Efremov K. N.**

Эволюция ургентной помощи при гастродуоденальном язвенном кровотечении

Evolution of urgent treatment of ulcero-gastroduodenal bleeding in hospital environment

26

**Муромкина А. В., Назарова О. А.**

**Muromkina A. V., Nazarova O. A.**

Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в оценке эффективности лечения больных с постоянной формой фибрилляции предсердий

Holter electrocardiogram monitoring in evaluation of treatment effectiveness in patients with permanent form of atrium fibrillation

30

**Писарев В. В., Алейников А. В., Тихомолова Э. В., Васин И. В.**

**Pisarev V. V., Aleinikov A. V., Tikhomolova E. V., Vasin I. V.**

Ультразвуковая диагностика течения репаративного процесса при оперативном лечении переломов костей голени

Ultrasound diagnosis of reparative process course in operative treatment of crus bones fractures

35

**Лицова А. О., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Перетятко Л. П., Кузнецов Р. А., Воронин Д. Н.**

**Litsova A. O., Malyshkina A. I., Sotnikova N. Yu., Peretyatko L. P., Kuznetsov P. A., Voronin D. N.**

Роль естественных киллеров в патогенезе быстрого роста миомы матки

The role of natural killers in the pathogenesis of hystero-myoma rapid growth

40

**Батрак Г. А., Мясоедова С. Е., Келеш О. И.**

**Batrak G. A., Myasoedova S. E., Kelesh O. I.**

Нелипидные эффекты микронизированного фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа с атерогенной дислипидемией

Nonlipid effects of micronizing phenofibrate in patients with 2 type diabetes and atherogenic dyslipidemia

45

**Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю., Джохадзе Л. С.**

**Volkova E. V., Lysiuk E. Yu., Djohadze L. S.**

Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии

The role of pro- and antiangiogenic growth factors in the determination of preeclampsia severity degree

50

**Дьяконова Е. Н., Дмитриева О. В.**

Состояние церебральной гемодинамики и микроциркуляции у детей младшего школьного возраста с головной болью напряжения 54

**Dyakonova E. N., Dmitrieva O. V.**

Strain headache in children aged 7–10 years: cerebral hemodynamics and microcirculation

### Обзор литературы

### Research Review

**Нанчикеева М. Л., Буланов Н. М., Зайцева В. П.**

Парадигма острого ухудшения функции почек: от острой почечной недостаточности к острому повреждению почки 60

**Nanchikeeva M. L., Bulanov N. M., Zaitseva V. P.**

The paradigm of kidney function acute aggravation: from acute renal insufficiency to acute kidney impairment

### Случай из практики

### Случай из практики

**Талаев А. М., Талаева Е. М., Алеутская О. Н.**

Беременность у больной с неоперированной тетрадой Фалло и сердечной недостаточностью 68

**Talaev A. M., Talaeva E. M., Aleutskaya O. N.**

Pregnancy in a patient with inoperated Fallot's tetrad and cardiac insufficiency

### Краткие сообщения

### Brief Reports

**Гаранина Е. С., Линьков В. В., Уткин И. В., Уткина М. Н.**

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного паркинсонизма 71

**Garanina E. S., Linkov V. V., Utkin I. V., Utkina M. N.**

Differentiated diagnosis of primary and secondary parkinsonism

**Челышева И. А., Герасимова Ю. А., Бунина И. С.**

Роль нарушений гемодинамики в вертебрально-базиллярном бассейне в развитии острых церебральных ишемий 73

**Chelysheva I. A., Gerasimova Yu. A., Bunina I. S.**

The role of hemodynamics disorders in vertebral basilar basin in the development of acute cerebral ischemia

**Панфилова А. В., Прусова К. М., Вотякова О. И., Смирнова О. А.**

Опыт использования генноинженерного гормона роста для лечения детей с соматотропной недостаточностью в Ивановской области 75

**Panfilova A. V., Prusova K. M., Votyakova O. I., Smirnova O. A.**

The usage of genetically engineered growth hormone for the treatment of children with somatotrophic insufficiency in Ivanovo region

**Трофимов А. О., Юрьев М. Ю., Военнов О. В., Калентьев Г. В.**

К вопросу о мониторинге мозгового кровотока при черепно-мозговой травме: сопоставление данных церебральной оксиметрии и перфузионной компьютерной томографии головного мозга 77

**Trofimov A. O., Yuriev M. Yu., Voennov O. V., Kalentiev G. V.**

Comparison of cerebral oximetry and brain perfused computer tomography data

---

---

## Организация здравоохранения

---

---

УДК 614.2

### ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЙ РЕСУРС КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ И ПУТИ ЕГО УЛУЧШЕНИЯ

**В. М. Куксенко**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**О. Н. Песикин**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**М. А. Ратманов**<sup>3</sup>, кандидат медицинских наук,  
**А. С. Чумаков**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,  
**М. Д. Васильев**<sup>\*4</sup>, кандидат медицинских наук,  
**М. Ю. Тихонов**<sup>2</sup>,  
**Д. В. Качковский**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

<sup>3</sup> Департамент здравоохранения Ивановской области, 153000, Россия, г. Иваново, ул. Батурина, д. 8

<sup>4</sup> ОБУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», 153506, Россия, Ивановский район, с. Богородское, ул. Большая Клинецевская, д. 2а

**РЕЗЮМЕ** Исследован потребительский ресурс качества медицинских услуг в сфере перинатальной помощи, с помощью воздействия на который может быть повышена эффективность здравоохранения. Предлагается системный подход к выявлению характеристик пациентов, определяющих личный потенциал как комплексный показатель, включающий семь групп характеристик. Выявлено, что наибольший резерв повышения имеют «поведенческий» компонент (1 ранг), «информационный» (2 ранг) и «психологический» (3 ранг), затем следуют «культура потребителя» (4 ранг), социальный (5 ранг), медико-биологический (6 ранг) и саморазвития (7 ранг). Все это необходимо учитывать при планировании медико-организационных мероприятий по улучшению потребительского ресурса качества перинатальных услуг.

**Ключевые слова:** потребительский ресурс, характеристики беременных, перинатальные услуги, качество, эффективность.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: [vasileva\\_tp@mail.ru](mailto:vasileva_tp@mail.ru)

Для повышения эффективности здравоохранения в современных условиях недофинансирования крайне важен поиск ресурсосберегающих технологий. В частности, на улучшение качества медицинских услуг может оказывать влияние потребительский фактор [11]. С развитием рыночных механизмов в здравоохранении лечебно-профилактические учреждения при планировании

своей деятельности все чаще стали применять маркетинговый подход для изучения качественных характеристик потребителей медицинских услуг.

Выявление потребительских факторов риска снижения социальной и медицинской эффективности перинатальных услуг может составить основу дальнейшего поиска путей улучшения качества

---

### CONSUMER RESOURCE OF MEDICAL SERVICE QUALITY: MEANS OF ITS IMPROVEMENT

Kuksenko V. M., Pesikin O. N., Ratmanov M. A., Chumakov A. S., Tikhonov M. Yu., Kachkovsky D. V.

**ABSTRACT** Recently in the improvement of medical service quality special attention is paid to consumer resource which is connected with the features of medical service consumer. Current necessity of the improvement of perinatal service quality substantiates the timeliness and actuality of the advanced management of consumer resource of their quality.

**Key words:** consumer resource, features of pregnant, perinatal service, quality, effectiveness.

медицинской помощи. Получены данные о влиянии на качество медицинских услуг отдельных характеристик пациентов [1, 4, 6], однако в них отсутствует системный подход к группе потребителей как к сложной биосоциальной системе и не решается вопрос о влиянии интегральной оценки на качество услуги. Имеются исследования качества медицинской помощи больным эндокринологического [9], стоматологического [8] профиля, апробирована методика определения показателя «личный потенциал потребителя медицинских услуг» [5]. Авторами отмечена возможность получения дополнительной информации для научного обоснования поиска путей дальнейшего улучшения прогнозирования, планирования и организации медицинских услуг исследованных профилей, повышения их качества. Именно комплексный подход позволил определить долю вклада каждой отдельной характеристики в формирование уровня личного потенциала, на этой основе провести ранжирование этих характеристик и обосновать выбор медико-организационных мероприятий.

Методологической основой социально-гигиенического исследования является системный подход, позволяющий рассматривать беременных – потребителей перинатальных услуг – как важную часть территориальной системы управления качеством, обладающей сложной (многоэлементной) структурой. Проанализированы социально-гигиенические характеристики беременных, вставших на учет в Ивановской области в 2010–2011 гг., с использованием компьютерной программы, разработанной ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России [2].

С помощью сплошного метода за календарный год обследовано 9800 человек, а по методике комплексной оценки личного потенциала беременных, разработанной на основе комплексной оценки личного потенциала потребителей медицинских услуг [5], выборочно исследованы 456 женщин. При этом под личным потенциалом беременной как потребителя перинатальных услуг понималось соотношение совокупности социальных, психологических, биологических, поведенческих, информационных характеристик, имеющих к началу потребления услуги, с эталонным значением. С учетом физиологической специфики беременности как периода жизни женщины, а также выявленного влияния ее характеристик на течение беременности и родов в перечень критериев оценки внесены дополнения, в том числе касающиеся приверженности беременной перинатальной профилактике, специальной информированности о перинатальной профилактике.

Сбор информации осуществлен на основе социологического опроса по «Анкете социально-гигиенического исследования личного потенциала беременных женщин – потребителей перинатальных услуг», выкопировки сведений из первичной медицинской документации; психологического тестирования (тест Айзенка для определения типа темперамента, тест Эллера для выявления мотивации к успеху, тест Лири для установления типа межличностных отношений, тест Ряховского для оценки коммуникабельности, тест Томаса для характеристики поведения в конфликте, тест Рокича для определения ценностных ориентаций) [7]. Используются тест-карты оценки приверженности беременной перинатальной профилактике [10]. Это понятие включает: степень саморазвития по вопросам профилактики акушерской и перинатальной патологии; выполнение рекомендаций врача акушера-гинеколога на протяжении беременности; отказ от поведенческих факторов риска перинатальной и акушерской патологии во время беременности; пересмотр жизненных приоритетов, при котором здоровье ребенка и здоровье женщины попадают на первое ранговое место среди других.

По данным популяционного анализа, доля беременных, имеющих неустойчивое семейное положение, составила 30,0%; находящихся в позднем и раннем репродуктивном возрасте – 38,7 и 16,1% соответственно; имеющих профессиональные вредности – 66,0%, отягощенный репродуктивный анамнез – 27,0%, нарушения физического развития – 16,6%, гинекологические заболевания – 29,6%, оперативные вмешательства на женских половых органах – 8,0%, экстрагенитальную патологию – 30,1%, хронические очаги инфекции – 30,8%, осложненное течение беременности – 78,6%, родов – 44,6%, послеродового периода – 24,7%; относящихся к социальной группе «безработные» – 8,5%.

По данным специального выборочного исследования установлена высокая частота личных ограничений, нарушающих контакт беременной с врачом (16,9%); профессий, связанных со стрессами (48,7%); социальной незащищенности (33,8%); отсутствия возможности материальных затрат на профилактику (77,5%). Не могут поддерживать благоприятный микроклимат жилья 62%, вести физически активный образ жизни – 51,7%, рационально питаться – 45,0%, регулярно соблюдать правила личной гигиены – 93,7% женщин. Беременные отметили две группы факторов, мешающих вести здоровый образ жизни: собственные характеристики и медицинскую среду.

По данным психологического тестирования, у большинства беременных (40,5%) преобладают

качества, характерные для меланхоликов, у каждой третьей имеются авторитарные наклонности. Нормальным уровнем коммуникабельности обладают лишь 42,2%, т. е. часть беременных с трудом устанавливает контакт с врачом. Предпочитает использовать в конфликтной ситуации наиболее оптимальный тип поведения – «сотрудничество» – только четверть респондентов.

Для 55,3% опрошенных приоритетной жизненной ценностью является здоровье, 42,8% имеют средний уровень мотивации к успеху. Инертное отношение к рождению данного ребенка проявили 22,2%, отрицательное – 26,0% беременных. По данным тестирования, *общая медицинская профилактическая информированность* у 35,7% респондентов получила оценку «хорошо». Ориентируются в вопросах оказания первой медицинской помощи 33,6%, рационального питания – 13,7%, прав пациентов – 25,2%, места оказания профилактических услуг – 28,8%, гигиены жилья – 88,9%, личной гигиены – 79,5% женщин; о факторах риска осведомлены 57,6%, о технике термометрии – 100,0%, об измерении артериального давления – 35,5%, об определении аллергической реакции – 30,5%, о признаках обморока – 27,6%.

При экспертном анализе *специальной информированности о перинатальной профилактике* выявлено, что только 20,3% пациенток имеют хороший уровень информированности о ранних симптомах осложнений беременности, 13,2% – о факторах риска перинатальной и материнской смертности, 20,5% – о необходимости контроля массы тела, 30,5% – о двигательной активности плода, 13,4% – о тоне матки, 32,6% – о возможности отеков, 20,6% – о необходимости ежедневного пребывания на свежем воздухе более 3 часов, 7,6% – о регулярности профилактического посещения врача, 16,8% – о необходимости ранней явки к врачу. 70,0% беременных считают, что проведение профилактических мероприятий может на 100% обеспечить охрану здоровья плода, 38,8% знакомы с порядком получения акушерско-гинекологических услуг в территории; 76,6% считают необходимым предоставление информации беременной и ее семье о рекомендациях врача, о здоровье ребенка. Возможно, что выявленная низкая профилактическая, диагностическая, организационная, правовая информированность беременных связана с тем, что лишь треть опрошенных (36,4%) осуществляет профилактическое саморазвитие (много читают, смотрят телепередачи, слушают радио, посещают лекции), тогда как у 63,6% отмечается отсутствие интереса.

Только 34,3% респондентов обладают санологической культурой. Для сохранения своего здоровья каждая вторая беременная четко соблюдает

режим дня, выполняет гигиенические мероприятия по уходу за зубами, телом, каждая третья регулярно проводит осмотр кожи, молочных желез, лимфоузлов, рационально питается, каждая четвертая измеряет артериальное давление, каждая пятая систематически использует физические нагрузки, определяет прибавку массы тела, каждая десятая – двигательную активность плода, тонус матки, наличие отеков, 94,1% отказались от алкоголя, 70,2% – от курения, 18,3% – от самолечения. При этом доля лиц с низкой оценкой санитарно-гигиенической культуры составляла 17,6%. Отмечено, что не имеют сформированного желания и умения знакомиться с правилами поведения в лечебном учреждении 78,9% опрошенных, с правилами эффективного общения – 68,3%, правилами этикета и этических норм в ЛПУ – 83,5%. Данная ситуация во многом связана с сужением информационного поля у населения и ограничением источников информации и межличностных контактов в микросоциуме.

Таким образом, полученные при сплошном наблюдении на уровне популяции и в выборочном исследовании беременных данные показали, что характеристики имеют различия по степени выраженности и существуют одновременно. При этом высокая частота их регистрации свидетельствует о сочетанном характере параметров, что определяет необходимость комплексного подхода к оценке характеристики беременных.

На этой основе проведена дифференциация факторов риска перинатальной смертности по пяти группам и рассчитан комплексный показатель – степень риска перинатальной смертности по методике О. Г. Фроловой. Выявлено, что к началу беременности низкую степень риска имели 24,3% женщин, среднюю – 57,1%, высокую – остальные. Однако этот комплексный показатель не учитывает психологическую, культурную, инновационную и информационную характеристики. С использованием четырех поведенческих и психологических характеристик (постоянство целеполагания, постоянство самоконтроля за выполнением рекомендаций, постоянство саморазвития по вопросам перинатальной профилактики, постоянство отказа от поведенческих факторов риска перинатальной и акушерской патологии и смертности) проведен расчет такого комплексного показателя, как «уровень приверженности беременных перинатальной профилактике», который составил 2,1 балла и имел снижение относительно эталона на  $30,0 \pm 2,4\%$ . Определен комплексный показатель «группа здоровья», который характеризовался наличием у 13,1% беременных первой группы, у 53,4% – второй и у 33,5% – третьей. Необходимо отметить, что этот

комплексный показатель, хотя и включает такие важные параметры, как наличие или отсутствие хронического заболевания, факторов риска перинатальной смерти, резистентности к острым заболеваниям, не учитывает состояние других важных с позиций перинатального риска характеристик – социальную, психологическую, культурную, поведенческую, инновационную, делая неполной интегральную оценку беременных как потребителей перинатальных услуг.

Сводная интегральная оценка всех семи исследованных групп характеристик представлена комплексным показателем – личный потенциал беременных (табл.).

По данным ранжирования компонентов личного потенциала беременных выявлено, что наибольший резерв повышения имеют «поведенческий» компонент (1 ранг), «информационный» (2 ранг) и «психологический» (3 ранг), затем следуют «культура потребителя» (4 ранг), социальный (5 ранг), медико-биологический (6 ранг) и саморазвития (7 ранг). Все это необходимо учитывать при планировании медико-организационных мероприятий по улучшению потребительского ресурса качества перинатальных услуг.

Получение данных для научного обоснования роли показателя «личный потенциал» беременных – потребителей перинатальных услуг в управлении их качеством основывалось на методологическом подходе, включающем сочетанный анализ четырех видов информации:

1. О личном потенциале беременных как потребителей перинатальных услуг.
2. О приверженности беременных перинатальной профилактике.
3. О социальной эффективности оказанных перинатальных услуг.

#### 4. О медицинской эффективности оказанных перинатальных услуг.

Информация о социальной эффективности оказанных перинатальных услуг получена методом социологического опроса с использованием анкеты социально-гигиенического исследования удовлетворенности беременной перинатальной услугой (305 женщин), о медицинской эффективности – методом экспертизы оказанных этим женщинам услуг по карте экспертизы качества и результативности перинатальных услуг (305 услуг). При этом учитывалось, что отражением социальной эффективности перинатальных услуг может являться повышение удовлетворенности беременных как их потребителей, так как возмещение физического или морального ущерба, оказание дополнительной помощи в связи с развитием осложнений ведет к увеличению затрат, способствует созданию социальной напряженности, ухудшающей условия для решения других социальных задач общества, а также повышение их результативности за счет снижения репродуктивных потерь, материнской смертности, формирования акушерской и перинатальной патологии.

Методической особенностью экспертизы явилась группировка выявленных дефектов перинатальных услуг по свойствам (безопасность, результативность, своевременность, непрерывность и преемственность, действенность, адекватность и др.) и определение сводной средней оценки оказанной услуги, числа дефектов, приходящихся на одну услугу, в том числе связанных с участием врача и женщины [3]. Программа обработки в группах с низким и высоким уровнем личного потенциала беременных (140 и 165 женщин соответственно) включала расчет показателей медицинской и социальной эффективности, оценку достоверности разности различий показателей

**Таблица.** Сводная интегральная оценка личного потенциала беременных

Наименование компонентов личного потенциала	Оценка в баллах	Индекс соответствия эталону	
		%	95% доверительный интервал
Медико-биологический	2,3	76,9 ± 1,9	73,2–80,6
Социальный	2,2	75,6 ± 2,0	71,7–79,5
Поведенческий (образ жизни)	1,6	55,8 ± 2,3	50,9–60,7
Саморазвития	2,4	77,3 ± 1,97	73,5–81,0
Психологический	2,0	69,7 ± 2,1	65,5–73,9
Медицинская информированность	1,7	60,0 ± 2,2	55,6–64,4
Культурный	2,1	74,5 ± 2,0	70,5–78,5
Интегральная оценка личного потенциала	15,3	100,0	–

по критерию  $t$ , относительного риска и доверительных интервалов.

Установлено, что имеется статистически значимое различие в частоте низкого уровня удовлетворенности беременных медицинскими услугами акушерско-гинекологического профиля в группах сравнения с низким и высоким уровнем личного потенциала за счет более низкой удовлетворенности участием в сохранении и укреплении собственного здоровья (73,6 против 45,5 на 100 опрошенных); овладением практическими навыками (76,5 против 49,7), теоретическими знаниями (76,5 против 45,4); соблюдением прав пациента и застрахованного (9,3 и 2,7); организацией перинатальной услуги (69,3 против 34,0); работой лечащего врача (37,8 против 14,8); узких специалистов (40,3 против 22,5); сервисной службой (73,9 против 40,6) ( $p < 0,05$ ). Эти данные составили основу ранжирования компонентов удовлетворенности беременных по степени важности при оценке социальной эффективности перинатальных услуг. В целом коэффициент социальной эффективности в группах сравнения составил 0,5 и 0,74 соответственно.

Уровень медицинской эффективности перинатальных услуг в группах сравнения определен на основании: 1) снижения фактических средних оценок свойств этих услуг от эталонной оценки (%); 2) среднего числа дефектов (в случаях на 1 услугу), 3) частоты дефектных услуг (%).

Установлено, что имеется достоверное различие в снижении интегральных средних оценок таких свойств перинатальных услуг в группе с низким уровнем личного потенциала беременных, как своевременность – 94,4 против 54,5% – с высоким, результативность – 91,5 против 15,1%, межличностное взаимодействие – 97,3 против 69,7%, непрерывность и преемственность – 87,9 против 54,6%. Общее число дефектных перинатальных услуг было достоверно больше в группе с низким исходным личным потенциалом беременных – 92,1 против 59,3% – с высоким (относительный риск – 1,6). Причем это различие было обусловлено в первую очередь снижением числа дефектов перинатальной профилактики, связанных с участием самой беременной (в 3,5 раза против 2,6 – у врача), а также с более низким уровнем приверженности беременных перинатальной профилактике: средняя оценка в группе с низким

исходным уровнем личного потенциала беременных составила 1,6 балла, с высоким – 2,6 (относительный риск – 1,62).

Выявленные данные о влиянии уровня личного потенциала беременных на результативность перинатальных услуг и удовлетворенность беременных их качеством являются научным обоснованием потребительского компонента. Снижение основных параметров качественных характеристик беременных и интегральной оценки личного потенциала в целом, сведения о различиях резервов его повышения у разных характеристик послужат научным обоснованием направлений оптимизации методических и медико-организационных подходов к улучшению состояния этого фактора в территории. Следует отметить, что на уровне женской консультации апробация комплекса медико-организационных мероприятий, включающего, в частности, использование шкалы комплексной оценки профилактической подготовленности беременной как пациента, матрицы оценки ее личного потенциала, тест-карты уровня общепрофилактической и специальной информированности о перинатальной профилактике, тест-карты приверженности женщины перинатальной профилактике, листа самоконтроля за состоянием здоровья как вкладыша в диспансерную книжку беременной, создание в женской консультации уголка беременных как потребителей медицинских услуг, внедрение в программы школ здоровья занятий о роли состояния личного потенциала беременных, приверженности перинатальной профилактике с первого триместра беременности, показала его высокую медико-социальную эффективность. На уровне субъекта РФ (Ивановская область) с 2007 года реализуется проект «Медико-социально-правового информирования беременных женщин», целью которого является повышение их потенциала как потребителей перинатальных услуг.

Анализ полученных результатов показал, что улучшение потребительского фактора качества перинатальных услуг требует одновременного использования локальных и системных мер, в том числе на уровне органов управления здравоохранением территории, страховых медицинских организаций, руководства медицинских учреждений, о чем свидетельствует достигнутая медико-социальная эффективность на территориальном уровне.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Варфаломеева, Е. В. Социально-гигиенические и социально-психологические аспекты медико-социальной реабилитации при заболеваниях, передаваемых половым путем : информ. письмо / Е. В. Варфаломеева, А. С. Чумаков, Д. Л. Мушников. – Иваново, 2006. – 36 с.
2. Васильева, Т. П. Автоматизированные программы «Мониторинг беременных» и «Мониторинг перинатальной смертности» как основа обеспечения регионализации перинатальной помощи / Т. П. Васильева, А. И. Малышкина, И. А. Панова // Материалы V Междисциплинарной конференции «Здоровая мать – здоровый новорожденный». – СПб., 2010. – С. 14–15.
3. Дифференцированный подход к экспертизе качества оказания медицинских услуг, основанный на фрагментации экспертизы по свойствам качества : метод. пособие / под ред. А. М. Таранова, Т. П. Васильевой. – М., 2004. – 320 с.
4. Качество терапевтических услуг в системе медицинского страхования : монография / А. М. Таранов [и др.]. – М., 2004. – 340 с.
5. Комплексный медико-социальный, социально-психологический и социокультурный портрет потребителей медицинских услуг (на примере стоматологического профиля) / Т. П. Васильева [и др.] // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. – М., 2006. – № 1. – С. 11–19.
6. Комплексный подход к оценке результативности дородовой перинатальной профилактики в системе «врач – беременная женщина» / Т. П. Васильева [и др.] // Пробл. управления здравоохранением. – 2010. – № 5 (54). – С. 30–34.
7. Литвинцева, Н. А. Психологические аспекты подбора и проверки персонала / Н. А. Литвинцева. – М., 1996. – 300 с.
8. Медико-социально-психологический потенциал беременных как потребителей медицинских услуг стоматологического профиля / О. Ю. Арсеенкова [и др.] // Бюллетень НИИ общественного здоровья и здравоохранения. – Вып. 3. – М., 2010. – С. 16–20.
9. Модель оптимизации работы городского амбулаторного эндокринологического центра / Т. Н. Батыгина [и др.] // Бюллетень НИИ общественного здоровья. – Вып. 2 : Материалы международной научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья», 16–17 апреля 2008 г. – М., 2008. – С. 40–42.
10. Приверженность пациента профилактике (методические подходы) / Т. П. Васильева [и др.] // Молодая семья: здоровье и репродукция, медико-социально-правовая поддержка : матер. межрегион. науч.-практ. конф. – Ярославль ; Иваново. – 2009. – С. 60–62.
11. Чумаков, А. С. Потребительский ресурс качества медицинских услуг : монография / А. С. Чумаков. – М. ; Иваново, 2009. – 394 с.

---

---

## Вопросы общей патологии

---

---

УДК 612.826.4

### ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ СОСЦЕВИДНЫХ ТЕЛ ГИПОТАЛАМУСА ЧЕЛОВЕКА

А. В. Павлов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

**РЕЗЮМЕ** Представлены данные об основных морфологических изменениях, имеющих место в ядрах сосцевидных тел головного мозга человека в позднем постнатальном онтогенезе. На основании разнообразных гистологических методик дана морфологическая характеристика нейроглиальных отношений, а также показана динамика числа микрососудов в ядрах сосцевидных тел людей в различных возрастных и половых группах. С возрастом в структуре сосцевидных тел происходят выраженные инволюционные изменения, характеризующиеся уменьшением числа нейронов и микрососудов на фоне повышения количества глиальных элементов. При этом все указанные изменения имеют гендерную специфичность в выраженности и сроках проявления, что ставит под сомнение устоявшееся мнение о сосцевидных телах как о структуре, выполняющей исключительно коммуникативную функцию.

**Ключевые слова:** головной мозг, гипоталамус, сосцевидные тела, пол, возраст.

Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: vitrea@yandex.ru.

Вопрос изучения преобразований, происходящих в органах и тканях организма во время жизни, остается актуальной задачей современной биологии и медицины. В настоящее время изучение сосцевидного комплекса представляется важным уже с позиций анатомического размещения и топографии [1, 6]. Как правило, ему приписывают роль исключительно коммуникативной структуры ввиду того, что большая его часть занята миелинизированными волокнами, формирующими ряд крупных проводящих путей и связывающими ключевые структуры головного мозга [3, 4]. По современным представлениям, характерной особенностью коммуникатив-

ных структур является отсутствие возрастных изменений или гендерной специфичности, проявляющихся в процессе жизни [2]. Ярким примером образований, основная функция которых заключается в передаче информации от одной анатомической структуры к другой, служат латеральный и медиальный пучки мозга. При этом ни одно исследование не подтверждает наличие в них возрастных изменений в зависимости от гендерных признаков [5].

Цель нашего исследования – получить данные об онтогенетических особенностях архитектуры ядер сосцевидных тел головного мозга человека с учетом половой принадлежности.

---

### AGE ALTERATIONS IN THE STRUCTURE OF HUMAN HYPOTHALAMUS CORPUS MAMMILLARE

Pavlov A. V.

**ABSTRACT** The data on general morphologic alterations which take place in human brain corpus mammillare nuclei in late postnatal ontogenesis are presented. Morphological characterization of neuroglial relations and microvessels' number dynamics in human corpus mammillare nuclei in different age and gender groups are given on the basis of various histological methods. With age manifested involution alterations occur; they are characterized by number diminishment of neurons and microvessels on the background of glial elements' number increase. For all this mentioned alterations have gender specificity in relation to manifestation and revealing terms; and it allows to doubt the stated opinion that corpus mammillare is the structure which fulfils communicative function exclusively.

**Key words:** brain, hypothalamus, corpus mammillare, gender, age.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на аутопсийном материале головного мозга людей обоих полов, смерть которых не была напрямую связана с заболеваниями нервной системы. Материал забирался у лиц, умерших от острой и хронической форм ишемической болезни сердца, дыхательной недостаточности и внешних причин. Всего для исследования отобраны сосцевидные тела 292 человек (149 мужчин и 143 женщины). Весь материал разбивался на группы по гендерно-возрастным признакам; для деления по возрасту использовалась периодизация, принятая на 7-й Всероссийской научной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965). Ввиду морфофизиологических особенностей второго периода зрелого возраста, для более детальной оценки изменений, происходящих в сосцевидных телах в это время, данный период подразделялся на четыре субпериода: 36–40, 41–45, 46–50 и 51–55 лет. Среднее количество наблюдений в каждой возрастной группе составило  $18,25 \pm 2,80$ .

Участки промежуточного мозга фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине, заливались в парафин. Выполнялись серии срезов, которые окрашивались по стандартным гистологическим и иммуногистохимическим методикам. Иммуногистохимическое исследование включало в себя использование следующих маркеров: нейронспецифический бета-III-тубулин (neuron-specific beta-III-tubulin), глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP), фактор роста глии (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF).

В каждой группе выполняли морфометрический анализ следующих параметров: количество глиальных клеток, нейронов, сосудов, площадь нейронов. Рассчитывали степень васкуляризации и глиососудистый индекс. Описываемые параметры выбраны с целью максимально полной характеристики изменения клеточного состава ядер сосцевидных тел у представителей разных полов в возрастном аспекте. Изменение числа микрососудов может быть как свидетельством возрастной инволюции, имеющей место в сосцевидных телах, так и проявлением патологических процессов в головном мозге и в организме в целом. На основании изменений нейроглиального соотношения можно оценить процессы, происходящие в этих структурах на различных этапах онтогенетического развития

головного мозга человека. Также они дают возможность связать эти процессы с особенностями стратегии поведения человека в разном возрасте. Для морфометрического анализа была использована программа «AxioVs40 V 4.8.2.0» («Carl Zeiss MicroImaging GmbH»).

Статистическая обработка данных выполнялась с применением «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0», NCSS 2004. Значимость различий средних значений и частоты проявления признаков оценивалась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез. Для определения половых различий использовали критерий Уилкоксона – Манна – Уитни. Чтобы установить степень связи возраста и исследуемых параметров, вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значимость различий между несколькими выборками определяли по тесту Краскела – Уоллиса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных в ходе исследования данных было установлено, что морфометрические характеристики ядер сосцевидных тел начиная с первого периода зрелого возраста обнаруживают выраженную гендерную специфичность, которая не проявлялась в более раннем возрасте.

Среднее количество глиальных клеток у мужчин с возрастом увеличивается с  $372,29 \pm 11,00$  в юношеском периоде до  $631,17 \pm 26,00$  – в пожилом (на 41%). При этом наибольший статистически значимый рост этого параметра наблюдается во втором периоде зрелого возраста, когда разница между значениями в первом и втором периодах достигает 35,4% ( $p < 0,001$ ). У женщин число глиальных клеток увеличивается с  $319,00 \pm 19,00$  в первом периоде до  $629,40 \pm 25,58$  – во втором. Средние значения отличаются более чем на 49%. При этом последующий рост данного показателя по мере увеличения возраста происходит плавно: прирост его составляет 6,3% с 46 до 55 лет и 7,3% с 55 до 74 лет (рис. 1).

Среднее количество нейронов в сосцевидных телах у мужчин имеет тенденцию к снижению с возрастом – с  $105,23 \pm 8,00$  до  $64,16 \pm 4,00$  клеток к пожилому возрасту (на 39%). Число нейронов в сосцевидных телах женщин с возрастом статистически значимо уменьшается на 30,4%, особенно резко – ко второму периоду

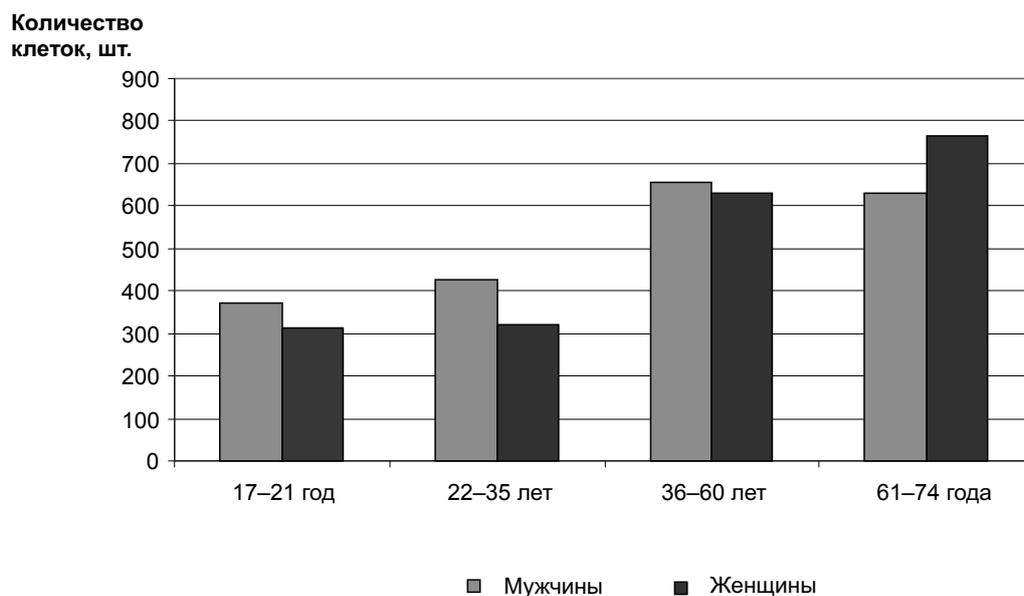


Рис. 1. Изменение количества глиальных клеток в сосцевидных телах мужчин и женщин в разном возрасте ( $p < 0,001$ )

зрелого возраста (на 40%). В пожилом возрасте наступает своеобразная стабилизация средних значений показателя и даже некоторый его рост.

Глиальный индекс также статистически значительно различается во всех возрастных группах: разница средних значений между юношеским и пожилым периодом у мужчин составляет 73,4% ( $p < 0,001$ ). Наиболее выраженные изменения показателя имеют место во втором периоде зрелого возраста, когда средние значения увеличиваются на 59,7% по сравнению с первым зрелым периодом.

В связи с резким изменением числа глиальных клеток у женщин отмечается сильная корреляционная связь глиального индекса с возрастом (коэффициент корреляции равен 0,77,  $p < 0,001$ ).

Возрастные изменения нейроглиосудистых взаимоотношений сосцевидных тел головного мозга сопровождаются появлением нервных клеток, в цитоплазме которых определяются гранулы липофусцина. У мужчин статистически значимые изменения среднего числа таких клеток наблюдаются начиная с первого периода зрелого возраста и достигают максимума в пожилом возрасте, увеличиваясь с  $4,60 \pm 1,00$  до  $34,96 \pm 2,00$  (на 86,8%). При этом наиболее выраженный рост числа клеток с липофусцином имеет место во втором периоде зрелого

возраста. Статистически значимые различия средних значений этого параметра у мужчин ко второму периоду зрелого возраста достигают 79,3% ( $p < 0,001$ ). При оценке возрастных изменений среднего количества нейронов с липофусцином в цитоплазме следует отметить, что у женщин, в отличие от мужчин, данный параметр можно оценивать только со второго периода зрелого возраста. Данные показатели во втором зрелом и пожилом периодах у женщин различаются на 24,8%.

У мужчин с возрастом отмечается уменьшение среднего числа микрососудов на 58,2% (рис. 2). Особенно резко этот показатель снижается в пожилом возрасте. Между вторым периодом зрелого возраста и пожилым определяется статистически значимое различие, которое составляет 48% ( $p < 0,001$ ). Соответственно, к пожилому возрасту уменьшается степень васкуляризации сосцевидных тел (коэффициент корреляции этого параметра с возрастом у мужчин равен  $-0,579044$ ). Возрастное снижение количества сосудов у женщин также более выражено. Среднее значение этого показателя к пожилому возрасту снижается на 57,5%. При этом значительное изменение параметра наблюдается во втором периоде зрелого возраста (с 46 лет). Степень васкуляризации сосцевидных тел изменяется соответственно, снижаясь с  $14,82 \pm 1,05$  в юношеском возрасте до  $6,27 \pm 0,54$  – в пожилом.

Количество сосудов, шт.

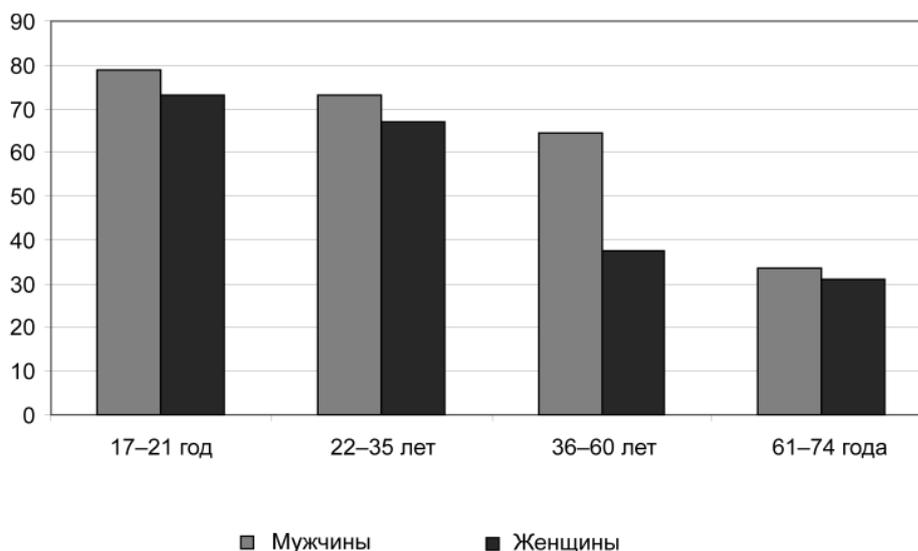


Рис. 2. Изменение количества микрососудов в сосцевидных телах мужчин и женщин в разном возрасте ( $p < 0,001$ )

Средняя площадь нейронов в сосцевидных телах мужчин имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Статистически значимые различия данного показателя у юношей и мужчин пожилого возраста составляют 18,6%. Наиболее интенсивное увеличение средней площади нейронов в сосцевидных телах у мужчин происходит к концу первого периода зрелого возраста, различие в значениях с юношеским возрастом составляет 14,8%. Последующее увеличение площади нейронов протекает постепенно, в среднем на 2,5% в каждый возрастной период. Средняя площадь нейронов у женщин, как и у мужчин, увеличивается, статистически значимо отличаясь в пожилом возрасте на 39,4%.

Оценивая результаты микроморфометрического исследования ядерных образований сосцевидных тел головного мозга, можно отметить, что у мужчин с возрастом происходят статистически значимые изменения средних значений всех выбранных параметров. Сила корреляционной связи этих изменений относительно возраста может быть охарактеризована в среднем как умеренная. Отмечается рост средних значений таких показателей, как количество глиальных клеток, глиальный индекс, количество нейронов с включениями липофусцина и площадь нейронов. С возрастом статистически значимо уменьшается число нейронов и капилляров. Динамику параметров у женщин можно охарактеризовать так: с возрастом происходит

увеличение среднего количества глии, числа нейронов с липофусцином, площади нейронов и наблюдается уменьшение среднего количества нейронов, капилляров и площади ядра нейрона.

При анализе корреляционной связи ряда средних морфометрических параметров нейроглиососудистых соотношений ядер сосцевидных тел мужчин и женщин в возрасте от 16 до 74 лет определяется статистически значимый коэффициент корреляции при  $p < 0,05$ . Наиболее выраженная связь установлена между половыми группами по показателям глиального индекса, что может быть объяснено наличием корреляции между средними количествами глиальных и нервных клеток.

При анализе возрастных изменений исследуемых параметров сосцевидных тел можно отметить схожую динамику в обеих гендерных группах. Вопрос о первопрочине онтогенетических изменений паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в ядрах сосцевидных тел остается открытым. Но на основании полученных данных следует предположить, что сосцевидные тела испытывают значительную функциональную нагрузку до завершения второго периода зрелого возраста – об этом свидетельствует наличие гранул липофусцина в нейронах мужчин в первом периоде зрелого возраста. Накопление пигмента в данном возрасте может быть косвенным свидетельством повышенного уровня метаболизма нейронов. Этот процесс

протекает на фоне обилия сосудов и глиальных клеток. В пожилом возрасте обнаружен феномен накопления гранул пигмента на фоне снижения количества микрососудов и компенсаторного увеличения глиальных элементов. Можно говорить о наличии «порочного круга»: нейроны, испытывающие недостаток питания ввиду редукции сосудов, стимулируют увеличение числа глиальных элементов, которые, в свою очередь, также испытывая «голод», трансформируются в глиальные макрофаги и атакуют нейроны. Данный феномен имеет место во всех препаратах людей пожилого и старческого возраста.

Следует заметить, что сила корреляционной связи исследуемых параметров с возрастом в разных половых группах различается. Изменения, протекающие в соотношениях нейрон – глия – капилляр сосцевидных тел мужчин, отличаются от схожих процессов в женской группе меньшей силой корреляционной связи с возрастом. Несмотря на то что наиболее выраженные изменения средних значений морфометрических параметров происходят в обеих половых группах во втором периоде зрелого

возраста, в женской группе они проявляются на пять лет раньше и отличаются интенсивностью.

## ВЫВОДЫ

Применение разнообразных методик позволило нам дать морфологическую характеристику нейроглиальных отношений, а также выявить динамику числа микрососудов в ядрах сосцевидных тел людей в различных возрастных и половых группах. Определена четкая гендерная специфичность онтогенетических изменений выбранных параметров, ввиду чего сосцевидные тела головного мозга человека не могут рассматриваться в качестве коммуникативного центра. Обнаруженные особенности онтогенетических трансформаций архитектуры сосцевидных тел позволяют предположить участие данных анатомических структур в половом поведении человека. Наличие гендерной латерализации во времени наступления инволюции ядер сосцевидных тел позволяет нам предположить наличие связи между данным процессом и возрастным снижением половой функции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байбаков, С. Е. Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста (по данным магнитно-резонансной томографии) / С. Е. Байбаков, И. В. Гайворонский, А. В. Гайворонский // Вестн. Санкт-Петербургского университета. Сер. 11 : Медицина. – 2009. – Вып. 1 (март). – С. 111–117.
2. Alpeeva, E. V. Perinatal development of the mammillothalamic tract and innervation of the anterior thalamic nuclei / E. V. Alpeeva, I. G. Makarenko // Brain Res. – 2009. – Vol. 1248. – P. 1–13.
3. Berger, J. R. Memory and the mammillothalamic tract: editorial / J. R. Berger // Am. J. Neuroradiol. – 2004. – Vol. 25. – P. 906–907.
4. Brown, J. E. Does the vestibular system contribute to head direction cell activity in the rat? / J. E. Brown, B. J. Yates, J. S. Taube // Phys. Behav. – 2002. – Vol. 77. – P. 743–748.
5. Ishunina, T. A. Estrogen receptor-alpha splice variants in the medial mamillary nucleus of Alzheimer's disease patients: identification of a novel MB1 isoform / T. A. Ishunina, D. F. Swaab, D. F. Fischer // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 3757–3765.
6. Unbiased estimation of the total number of nervous cells and volumen of medial mammillary nucleus in humans / A. Begega [et al.] // Experimental Gerontology. – 1999. – Vol. 34. – P. 771–782.

УДК 616.34

## **ОЦЕНКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ В МОРФОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

**К. И. Панченко\***, доктор медицинских наук,  
**А. С. Надежин**, кандидат медицинских наук,  
**Н. В. Денисов**

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

**РЕЗЮМЕ** Чтобы установить, какую роль играет локализация в развитии аденокарцином кишечника типа, оценивались связи между морфологическими признаками патологического процесса, митотическим режимом эпителия и состоянием лимфоидной ткани слизистой оболочки в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Исследован биопсийный и операционный материал от 218 больных с гастритами, дуоденитами, энтеритами и колитами, гиперпластическими полипами, аденомами и аденокарциномами. В результате выявлены две группы морфологических показателей, связанных прямо и обратно пропорционально с прогрессией хронического патологического процесса в направлении аденокарциномы кишечника типа.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, пролиферация эпителия.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: K-I-Panchenko@yandex.ru

На большом массиве данных установлены прямые связи между характером патологического процесса (неопухолевые пролифераты, аденомы, аденокарциномы) и количеством лимфоцитов (CD4 и CD8), митотическим индексом и патологическими митозами [3]. Однако использование общих закономерностей в диагностическом процессе все же требует учитывать и особенности локализации процесса.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) функционально и морфологически неоднородна. Её отделы различаются по частоте и этиологии развивающихся в них патологических процессов. Результаты многих исследований показывают, что гастрит, вызываемый *Helicobacter*

*pylori* (HP), – фактор риска развития рака желудка [2, 9, 13]. В изучении толстой кишки основное внимание привлечено к дисфункции генетического аппарата и связи аденома – карцинома, причем генетический анализ изменений при развитии аденокарциномы в желудке и толстой кишке показал только частичное их сходство [5]. Расхождение может быть обусловлено тем, что пациенты со спорадическими аденомами имеют повышенную пролиферативную активность эпителиоцитов толстой кишки [6]. Первичные же эпителиальные опухоли тонкой кишки – редкое заболевание [4, 7, 8, 11, 12].

Цель исследования – установить связь между локализацией патологического процесса в ЖКТ и

---

### **THE EVALUATION OF EPITHELIAL PROLIFERATIVE PROCESSES AND LYMPHOID TISSUE IN MORPHOGENETIC DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT**

Panchenko K. I., Nadezhin A. S., Denisov N. V.

**ABSTRACT** Gastrointestinal tract is the united system but its zones differ by frequency of developing pathological processes. In order to determine the role of localization in the development of adenocarcinoma of intestinal type the authors evaluated the correlations between morphological signs of pathological process, epithelium mitotic regime and the state of lymphoid tissue of mucous membrane in various zones of gastrointestinal tract. Biopsy and operation materials were examined in 218 patients with gastritis, duodenitis, enteritis and colitis, hyperplastic polyp, adenoma and adenocarcinoma. As the result two groups of morphological indices are determined; they are connected directly proportionally and inversely proportionally to the progression of chronic pathological process in the direction of adenocarcinoma of intestinal type.

**Key words:** gastrointestinal tract, epithelium proliferation.

его морфологическими признаками, включая митотический режим эпителия и состояние лимфоидной ткани слизистой оболочки.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на биопсийном и операционном материале 218 больных с различными формами хронических гастритов, дуоденитов, энтеритов и колитов, гиперпластическими полипами, аденомами и аденокарциномами кишечного типа (табл. 1).

Материал фиксировали, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией с альциановым синим, обрабатывали кроличьими сыворотками, мечеными ФИТЦ, содержащими антитела к иммуноглобулинам А, G и М и лимфоцитарным антигенам CD103, CD4, CD8 человека. Состояние слизистой оболочки оценивали по правилам Модифицированной сиднейской системы 1996 года, примененной ко всем органам и дополненной оценкой деструкции (от 0 до 3 – отсутствие, микроэрозия, эрозия, язва) и дисплазии эпителия (от 0 до 4 – отсутствие, легкая, средняя, тяжелая, аденокарцинома), инфильтрации эозинофильными лейкоцитами (ИЭЛ) от 0 до 3 баллов. Определяли митотический индекс (МИ), долю патологических митозов (ДПМ), индексы (количество соответствующих клеток инфильтрата на 1000 эпителиоцитов) суб- и внутриэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов (ИСЭМ, ИВЭМ), внутриэпителиальных нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов CD4, CD8 и CD103 (ИЛ-CD4, ИЛ-CD8, ИЛ-CD103) (рис. 1). В препаратах, обработанных мечеными ФИТЦ сыворотками против IgA, IgG и IgM при помощи люминесцентного микрофотометра (ФМЭЛ-1) подсчитывали количество клеток по отдельным классам иммуноглобулинов (в тыс. кл. на 1 мм<sup>2</sup> среза). С помощью

программы Statistica 6.0 осуществляли анализ соответствий для корректной группировки и кодировки качественных данных и дисперсионный анализ-вариант.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было обнаружено, что органы различаются частотой развития патологических процессов, отражающих эволюцию хронического процесса от воспаления до аденокарциномы (рис. 2). Как и следовало ожидать, с этой эволюцией связана степень дисплазии эпителия. Установлены две группы показателей.

1. Прямо пропорциональны прогрессированию патологического процесса в направлении аденокарциномы, кроме дисплазии эпителия, такие показатели, как степень атрофии слизистой оболочки и активности воспаления, ИГ, митотический индекс и доля патологических митозов эпителиоцитов, ИЛ-CD4, ИЛ-CD8 (табл. 2, рис. 3, 4). Аналогично изменяются, но статистически не значимо, выраженность воспаления, метаплазия и деструкция слизистой оболочки, количество лимфоидных фолликулов и клеток, содержащих IgA и IgM в ней. Перечисленные показатели были относительно высоки в желудке, значительно меньше в двенадцатиперстной кишке, минимальны в тощей и подвздошной кишках и существенно возрастали в толстой кишке. Показателям этой группы соответствовал уровень НР-обсеменности, но только в желудке и тонкой кишке.

2. Обратны пропорциональны частоте развития патологических процессов от хронического воспаления до аденокарциномы такие показатели, как ИСЭМ, ИВЭМ, ИЭЛ, доля метафаз в эпителиоцитах (табл. 2). Сходно, но не статистически значимо варьируют количества лимфоцитов CD103 и клеток с IgG. Показатели этой группы

**Таблица 1.** Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта в зависимости от локализации патологического процесса в исследованном материале

Патологический процесс	Локализация								Всего
	КОЖ	ТЖ	ПОЖ	ДПК	ТК	ОК	СК	ПК	
Хроническое воспаление	8	14	16	30	16	5	4	3	96
Гиперпластический полип	2	2	12	3	0	3	8	4	34
Аденома папиллярная	1	0	0	1	0	3	8	2	15
Аденома тубулярная	2	3	6	0	0	7	17	3	38
Аденокарцинома папиллярная	2	0	0	1	0	1	4	0	8
Аденокарцинома тубулярная	3	4	5	1	3	0	9	2	27

*Примечание:* КОЖ – кардиальный отдел желудка, ТЖ – тело желудка, ПОЖ – пилорический отдел желудка, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – тонкая кишка, ОК – ободочная кишка, СК – сигмовидная кишка, ПК – прямая кишка.

**Таблица 2.** Морфометрическая оценка пролиферативной активности эпителия и состояния лимфоидной ткани слизистой оболочки различных отделов желудочно-кишечного тракта

Локализация		Прямо пропорциональные показатели										Обратно пропорциональные показатели				
		Актив-ность	Атрофия	ГИ	МИ	ДПМ	ИЛ-CD4	ИЛ-CD8	НР-обсе-менен-ность	ИВЭМ	ИСЭМ	ИЭЛ	Доля метафаз			
Кардальный отдел желудка	М ± m	2 ± 0	2 ± 0	18 ± 4	9 ± 1	5 ± 1	291 ± 56	187 ± 0	1 ± 0	40 ± 4	29 ± 2	0 ± 0	43 ± 2			
	ДИ*	1—2	1—2	8—28	6—12	2—9	50—531	185—188	2 ± 0	31—50	25—33	0—0	39—47			
Тело желудка	М ± m	2 ± 0	2 ± 0	16 ± 3	17 ± 2	6 ± 1	161 ± 44	119 ± 23	1—2	20 ± 2	24 ± 2	0 ± 0	43 ± 3			
	ДИ	2—3	2—3	9—24	12—22	4—9	63—259	70—168	1—2	15—26	19—29	0—0	37—48			
Пилорический отдел желудка	М ± m	2 ± 0	2 ± 0	19 ± 3	16 ± 1	7 ± 1	107 ± 18	83 ± 12	2 ± 0	24 ± 2	22 ± 1	0 ± 0	41 ± 2			
	ДИ	2—2	2—2	13—25	13—19	5—9	68—145	59—108	2—2	20—29	19—25	0—0	37—45			
Двенадцатиперстная кишка	М ± m	1 ± 0	2 ± 0	4 ± 1	7 ± 1	4 ± 1	80	26	1 ± 0	49 ± 3	43 ± 3	2 ± 0	47 ± 2			
	ДИ	1—1	2—2	2—6	5—10	3—6	—	—	0—1	42—56	37—49	1—2	43—51			
Тонкая кишка	М ± m	1 ± 0	1 ± 0	3 ± 1	7 ± 1	4 ± 1	33 ± 4	24 ± 1	0 ± 0	119 ± 10	40 ± 4	1 ± 0	56 ± 3			
	ДИ	0—1	0—1	0—6	5—10	2—7	21—45	21—27	0—1	99—140	32—47	0—1	51—62			
Ободочная кишка	М ± m	1 ± 0	2 ± 0	24 ± 4	15 ± 2	6 ± 1	39 ± 8	81 ± 13	0 ± 0	26 ± 4	21 ± 2	0 ± 0	35 ± 2			
	ДИ	1—2	2—3	15—33	10—20	4—7	21—57	54—110	0—0	17—35	17—25	0—0	31—39			
Сигмовидная кишка	М ± m	2 ± 0	3 ± 0	15 ± 2	29 ± 3	11 ± 1	96 ± 14	119—44	0 ± 0	28—2	21 ± 1	0 ± 0	35 ± 1			
	ДИ	2—2	2—3	11—19	23—35	9—13	68—125	15—223	0—0	24—32	19—23	0—0	33—38			
Прямая кишка	М ± m	2 ± 0	2 ± 0	14 ± 4	18 ± 6	7 ± 2	116 ± 87	43 ± 11	0 ± 0	35 ± 5	23 ± 2	0 ± 0	42 ± 3			
	ДИ	1—2	1—3	5—23	6—30	2—11	0—358	13—73	0—0	25—46	19—28	0—1	35—48			
Всего	М ± m	2 ± 0	2 ± 0	14 ± 1	17 ± 1	7 ± 0	104 ± 11	90 ± 9	1 ± 0	38 ± 2	27 ± 1	0 ± 0	42 ± 12			
	ДИ	1—2	2—2	12—16	15—19	6—8	81—126	73—109	1—1	34—42	25—29	0—1	40—43			

Примечание: \*ДИ – доверительный интервал при p = 95%.

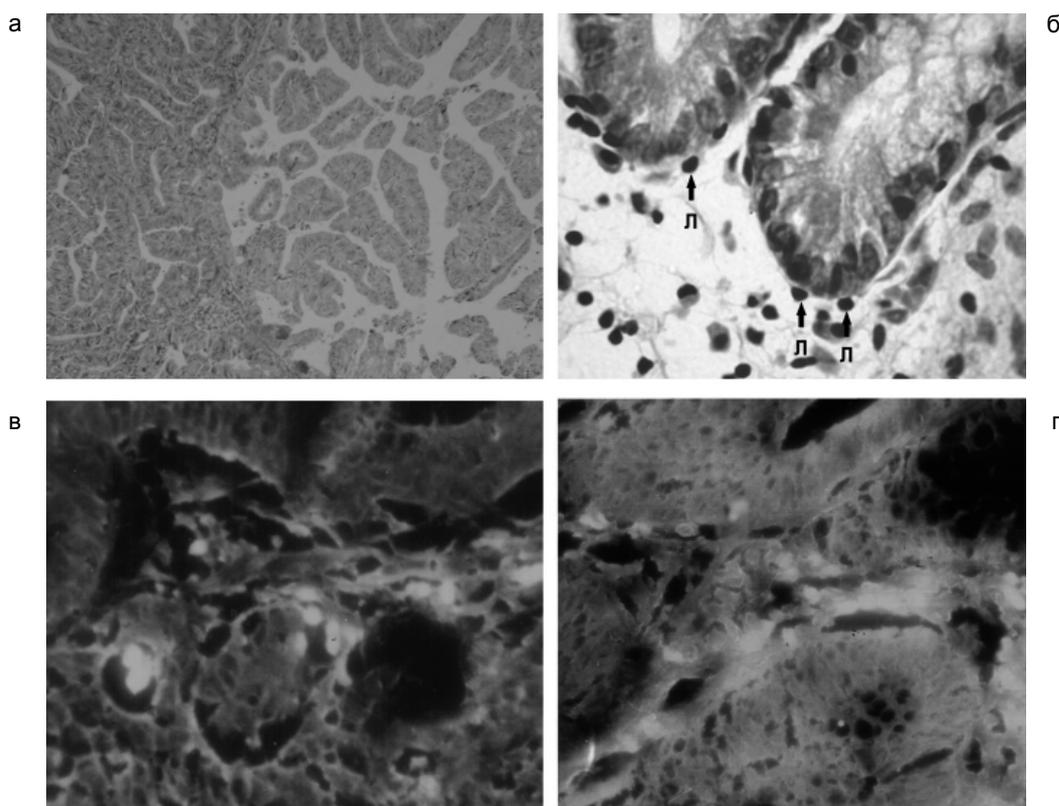


Рис. 1. Морфологические признаки патологических процессов желудочно-кишечного тракта:

а – ворсинчатая аденокарцинома двенадцатиперстной кишки; б – субэпителиальные мононуклеарные лейкоциты при хроническом дуодените; в – лимфоциты в тубулярной аденокарциноме желудка; г – лимфоциты в тубулярной аденокарциноме прямой кишки. Окраска гематоксилином и эозином (а, б), прямая иммунолюминесценция с сыывороткой против лимфоцитарных антигенов CD4 (в) и CD8 (г). Увел. 44 (а), 320 (б, в, г)

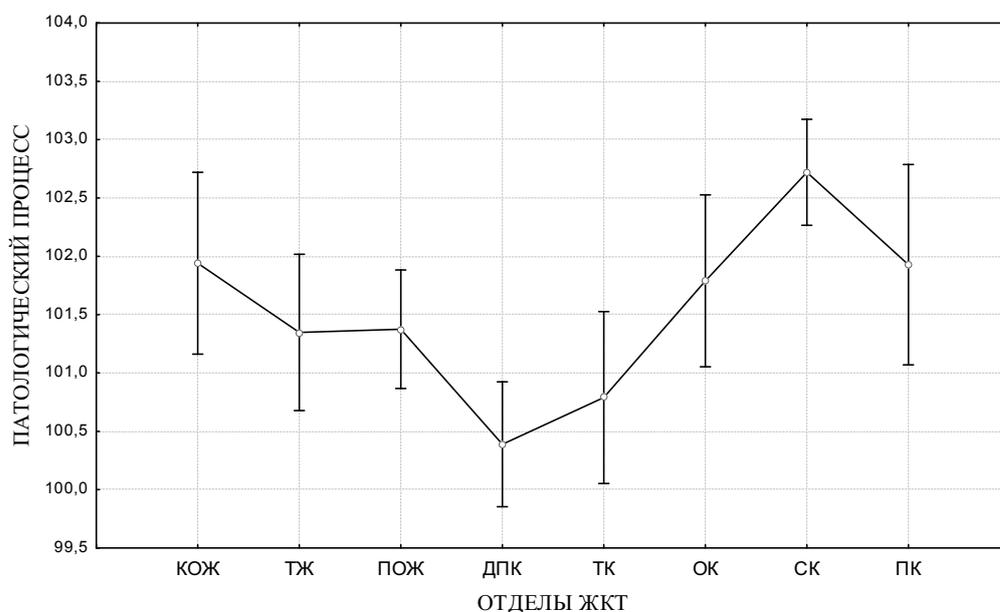


Рис. 2. Патологические процессы в отделах желудочно-кишечного тракта: хроническое воспаление – 100, гиперпластический полип – 101, аденома папиллярная – 102, аденома тубулярная – 103, аденокарцинома папиллярная – 104, аденокарцинома тубулярная – 105; КОЖ – кардиальный отдел желудка; ТЖ – тело желудка; ПОЖ – пилорический отдел желудка; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ТК – тонкая кишка; ОК – ободочные кишки; СК – сигмовидная кишка; ПК – прямая кишка.

Примечание: Wilk's  $\lambda = 0,9111$ ,  $F(70, 1178,8) = 8,5567$ ,  $p = 0,00$ .

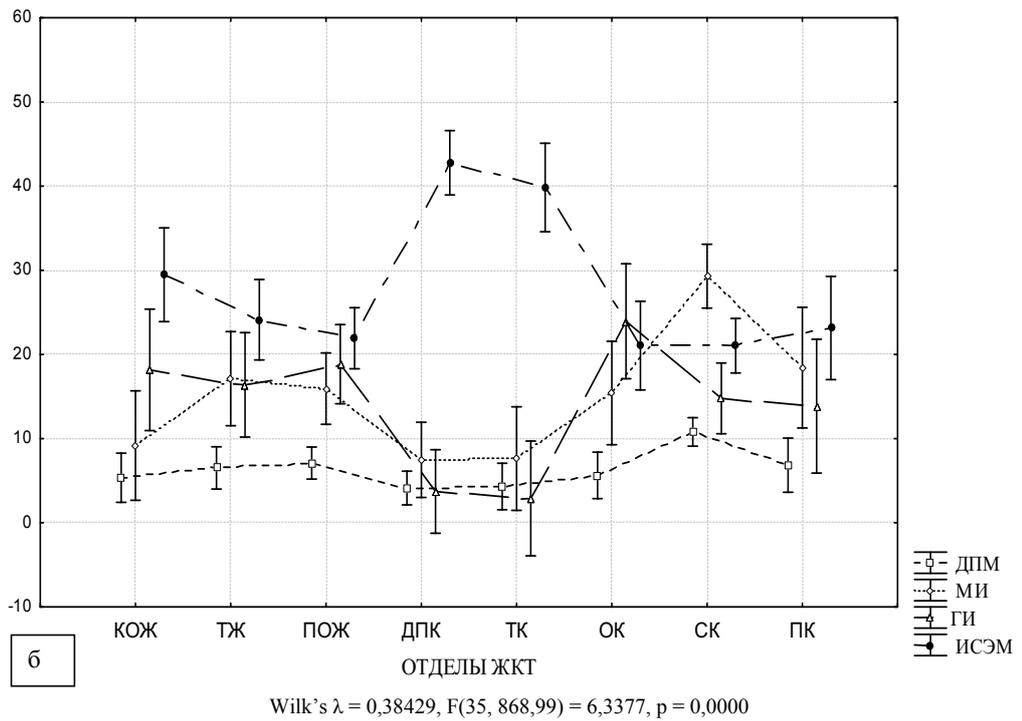
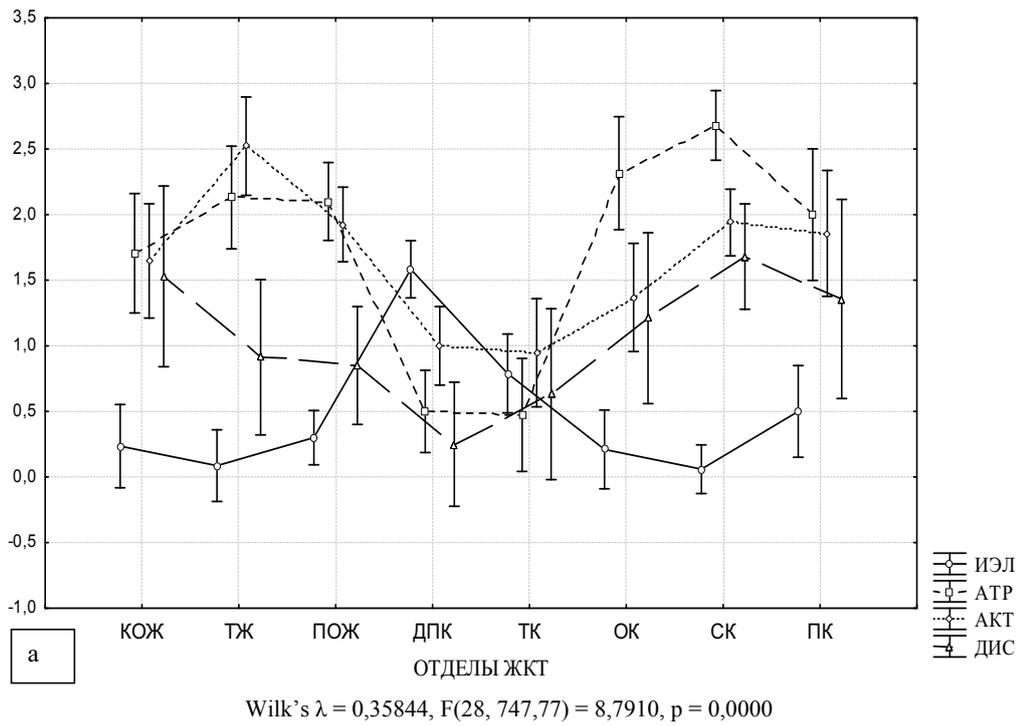


Рис. 3. Средние значения признаков патологического процесса в отделах желудочно-кишечного тракта

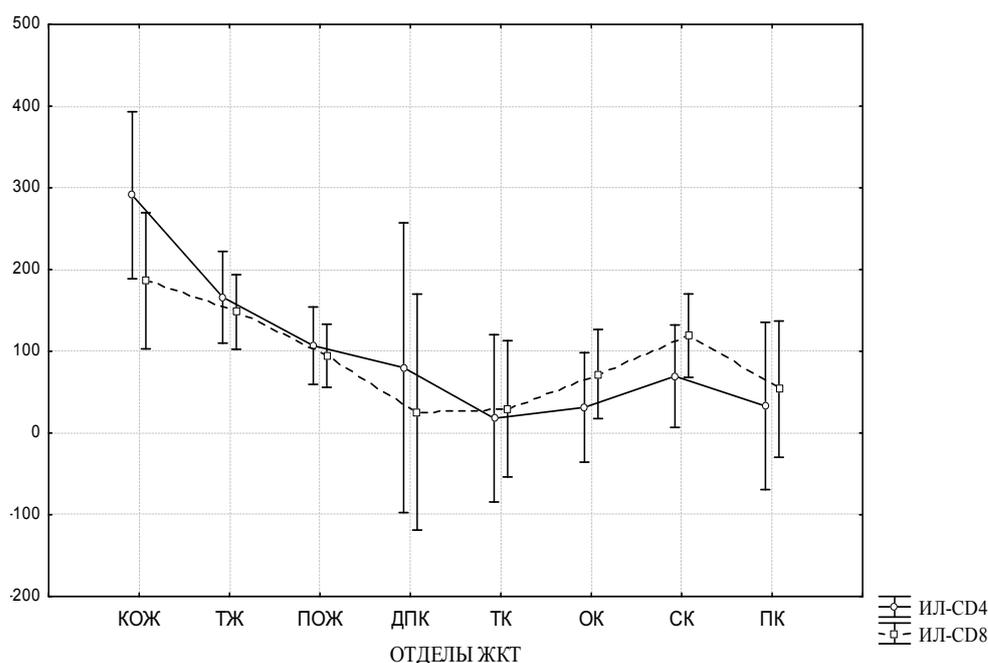


Рис. 4. Средние значения лимфоцитарных индексов CD4 и CD8 по отделам ЖКТ

Примечание: Wilk's  $\lambda = 0,50082$ ,  $F(14, 80) = 2,3604$ ,  $p = 0,00854$ .

были наименьшими в желудке, возрастали в ДПК и особенно в тощей и повздошных кишках и опять снижались в толстой кишке. ИЭЛ отличался максимумом в ДПК.

Таким образом, те отделы ЖКТ, в которых первичные эпителиальные опухоли развиваются редко, характеризуются низкими значениями показателей воспаления, атрофии, деструкции слизистой оболочки, меньшими МИ и ДПМ, индексами лимфоцитов CD4 и CD8 при различных пролиферативных заболеваниях, а также высокими значениями ИСЭМ, ИВЭМ, ИЭЛ, что отличало их от желудка и толстой кишки. Эти данные указывают на то, что хроническое повреждение слизистой оболочки пищеварительного тракта различными факторами приводит к ее атрофии, развитию опухолеподобных процессов и опухолей. Подобная эволюция хронического патологического процесса, хорошо известная в отношении опухолей желудка, вероятно, имеет место и при заболеваниях кишечника.

МИ и ДПМ в эпителии слизистой оболочки ЖКТ увеличиваются прямо пропорционально активности воспаления и увеличению степени дисплазии. То есть прогрессирование воспалительного и опухолевого процессов одинаково связано с пролиферативной активностью эпителия. Это может свидетельствовать в пользу того, что опухолевая прогрессия в эпителии ЖКТ связана с усилением его пролиферативной активности и

стимулируется обострением хронического воспаления. Подобные результаты соответствуют данным других авторов о влиянии хронического повреждения слизистой оболочки на канцерогенез [1, 2, 14].

Высокие значения ИВЭМ, ИСЭМ, ИЭЛ и доля метафаз среди фаз митозов эпителиоцитов в тонкой кишке характеризуют иммунный контроль за состоянием ее эпителиального пласта, включая его пролиферативную активность. Известно, что тонкая кишка отличается стабильностью бактериального гомеостаза, высокой скоростью обновления слизистой оболочки, эффективной иммунной системой в отношении антигенов [1]. В нашем исследовании обнаружена обратная корреляция между МИ и ИСЭМ, а также уровнем ИЭЛ. Эозинофильным лейкоцитам приписывается роль иммуномодуляторов и факторов противоопухолевого иммунитета [10]. Наши данные свидетельствуют, что это свойственно и субэпителиальным лимфоцитам, включая контролирующие пролиферацию эпителиоциты.

Хотя лимфоциты CD4 и CD8 являются частью внутриэпителиальных лимфоцитов, в нашем исследовании была обнаружена обратная корреляция между их индексами и ИВЭМ. Прямо пропорционален последнему ИЛ-CD103, но без должного уровня статистической значимости.

## ВЫВОДЫ

Во всех отделах ЖКТ исследованные показатели, объективно характеризующие воспаление слизистой оболочки, её атрофию и перестройку, митотический режим эпителия и состояние лимфоидной ткани, оказались связаны друг с другом и с развитием патологического процесса от хронического воспаления до аденокарциномы.

Прямо пропорционально эволюции патологического процесса в направлении аденокарциномы связаны степени активности воспаления и атрофии, МИ и ДПК в нём, индексы CD4 и CD8 лимфоцитов и внутриэпителиальный гранулоци-

тарный индекс, а также обсеменённость НР в желудке и в ДПК.

Обратно пропорционально с прогрессированием патологического процесса оказались связаны ИВЭМ, ИСЭМ, ИЭЛ и доля метафаз в эпителиоцитах.

Для локализаций с большой частотой развития рака (кардиальный и пилорический отделы желудка и сигмовидная кишка) характерна большая величина показателей первой группы и меньшая – второй, а для органов, в которых рак возникает редко (ДПК и особенно остальные отделы тонкой кишки), – наоборот.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев, А. В. Желудочно-кишечный тракт как среда обитания бактерий / А. В. Григорьев // Раздел 1. Морфология желудочно-кишечного биотопа. – Киев ; М., 2004. – 96 с.
2. Кононов, А. В. Воспаление как основа НР-ассоциированных болезней / А. В. Кононов // Арх. патологии. – 2006. – Вып. 6. – С. 3–10.
3. Связь между митотическим режимом эпителия и лимфоцитами внутри его на этапах развития аденокарцином / К. И. Панченко [и др.] // Российский иммунологический журн. – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 318.
4. A case of adenocarcinoma of small intestine surviving for many years / S. Sawazaki [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 393–395.
5. Bang, S. Differential expression in normal-adenoma-carcinoma sequence suggests complex molecular carcinogenesis in colon / S. Bang, K. Song // Oncol. Rep. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 747–754.
6. Calcium or resistant starch does not affect colonic epithelial cell proliferation throughout the colon in adenoma patients: a randomized controlled trial / B. A. van Gorkom [et al.] // Nutr. Cancer. – 2002. – Vol. 43, № 1. – P. 31–38.
7. Clinical analysis of primary small intestinal neoplasms in 305 cases / W. L. Yang [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2007. – Vol. 29, № 10. – P. 781–783.
8. Chen, Z. Primary small intestinal malignant tumors: survival analysis of 48 postoperative patients / Z. Chen // J. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 42, № 2. – P. 167–173.
9. Ding, S. Z. Helicobacter pylori infection induced gastric cancer; advance in stem research and the remaining challenges / S. Z. Ding, P. Y. Zheng // Gut Pathol. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 18.
10. Fulkerson, P. C. Origin, regulation and physiological function of intestinal eosinophils / P. C. Fulkerson, M. E. Rothenberg // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 411–423.
11. Primary adenocarcinoma of the jejunum. Diagnostic challenge by a rare tumour / J. Pinocy [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133, № 20. – P. 1064–1067.
12. Prognostic factors in primary adenocarcinoma of the small intestine: 13-year single institution experience / K. Chaiyasate [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 12.
13. Relatedness of Helicobacter pylori populations to gastric carcinogenesis / Q. J. Dong [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 45. – P. 6571–6576.
14. Schetter, A. J. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways / A. J. Schetter, N. H. H. Heegaard, C. C. Harris // Carcinogenesis. – 2010. – № 1. – P. 37–49.

---

---

## Клиническая медицина

---

---

УДК 376.3

### **АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ УЧАЩИХСЯ КОРРЕКЦИОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ**

Л. А. Жданова, доктор медицинских наук,  
М. Н. Салова\*, кандидат медицинских наук,  
И. Е. Бобошко, доктор медицинских наук,  
Л. К. Молькова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 153012,  
г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** У учащихся коррекционных учреждений по сравнению с учениками средних общеобразовательных школ выявлена большая частота нарушений физического развития в сочетании с другими изменениями здоровья, что требует дополнительного изучения и должно учитываться при разработке оздоровительных программ.

**Ключевые слова:** физическое развитие, учащиеся, коррекционные образовательные учреждения.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: salova\_m@mail.ru.

Рост и развитие детей, как и состояние их здоровья, имеют огромное социальное и медицинское значение. Физическое развитие является интегральным показателем, отражающим уровень здоровья населения и социально-экономический потенциал общества. На темпы роста и развития детей оказывает воздействие комплекс факторов: биологических, генетических, социально-экономических, бытовых, алиментарных. Важное место принадлежит серьезным хроническим заболеваниям, сдерживающим рост [3].

Известно, что показатели физического развития по-разному подвержены внешнему средовому влиянию: в большей степени это касается массы тела, а рост является показателем, жестко запрограммированным генетически. Под влиянием неблагоприятных факторов темпы роста могут замедляться, но при нормализации средовых условий индивидуум удается реализовать свой вро-

жденный потенциал (происходит «канализование» роста) [5].

В настоящее время число школьников с нормальной массой тела уменьшается. В связи с проблемами гиподинамии и нерациональности питания у детей возрастает частота как дефицита, так и избытка массы тела [2].

Для детей, обучающихся в коррекционных образовательных учреждениях разных типов и имеющих отклонения в состоянии здоровья, анализ физического развития является важным показателем компенсаторных возможностей организма при нарушенных процессах его онтогенеза.

Цель исследования – установить частоту нарушений физического развития детей 7–17 лет, обучающихся в коррекционных образовательных учреждениях, с учетом их индивидуально-типологических особенностей и обосновать программы их физического воспитания.

---

#### **ANALYSIS OF PHYSICAL DEVELOPMENT DISORDERS IN PUPILS OF CORRECTIONAL SCHOOLS**

Zhdanova L. A., Salova M. N., Boboshko I. E., Molkova L. K.

**ABSTRACT** The greater frequency of physical development disturbances in combination with other health disorders was marked in pupils of correctional schools in comparison with pupils of ordinary high schools. It requires supplementary examinations and must be taken into consideration in working out of sanitation programs.

**Key words:** physical development, pupils, correctional schools.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 572 учащихся коррекционных учреждений четырех видов. Из них 111 обучались в школе для детей с нарушением зрения (IV вида), 115 – в школе для детей с нарушением слуха (II вида), 142 – в школе для детей с умственной отсталостью (VIII вида) и 204 – в школе для детей с нарушением речи (V вида). Группу контроля составили 352 ученика 1–11 классов средних общеобразовательных школ (СОШ). Оценка физического развития проводилась с использованием «Региональных стандартов оценки физического развития методом сигмальных отклонений» [4]. Были изучены данные перинатального анамнеза (форма 112-у), результаты диспансерного осмотра детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, заболеваемость по обращаемости. Оценка полового развития подростков включала определение выраженности вторичных половых признаков с учетом возрастных нормативов [4]. С целью сравнительного анализа физического развития в различных возрастных группах дети каждого вида образовательного учреждения были разделены на три подгруппы: 7–10, 11–14 и 15–17 лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отклонения физического развития выявлены у каждого пятого ребенка, обучающегося в СОШ (табл.). Среди учащихся школы для детей с патологией зрения более половины имели нарушения физического развития, чаще представленные в виде дефицита массы тела.

Менее чем у половины детей с нарушением слуха установлено нормальное физическое развитие, у каждого пятого ребенка выявлен дефицит массы тела или низкий рост, у каждого седьмого – избыточная масса тела. Только половина учащихся школы для детей с нарушением речи имела нормальное физическое развитие, у трети выявлен дефицит массы тела. Наиболее часто отклонения физического развития выявлялись у учеников школы для детей с умственной отсталостью. У четверти из них установлен избыток, у каждого пятого – дефицит массы тела, у каждого шестого – низкий рост.

Анализ вариантов физического развития в разных возрастных группах показал постоянство частоты отклонений в каждой из них. Исключения составили подростки 15–17 лет с умственной отстало-

Таблица. Сравнительная характеристика вариантов физического развития детей

Контингент детей	Частота, %			
	Нормальное развитие	Дефицит массы тела	Избыток массы тела	Низкий рост
Учащиеся средних общеобразовательных школ (n = 352):	80,68	6,25	10,23	2,84
7–10 лет (n = 118)	79,66	5,93	11,02	3,39
11–14 лет (n = 132)	78,79	5,30	12,12	3,79
15–17 лет (n = 102)	84,31	7,84	6,86	0,98
Учащиеся школы для детей с нарушением зрения (n = 111):	47,75*	29,73*	12,61	9,91
7–10 лет (n = 36)	47,22*	27,78*	19,44	5,56
11–14 лет (n = 48)	47,92*	33,33*	6,25	12,50
15–17 лет (n = 27)	48,15*	25,93*	14,81	11,11
Учащиеся школы для детей с нарушением слуха (n = 115):	41,74*	22,61*	14,78	20,87*
7–10 лет (n = 32)	43,75*	25,00*	12,50	18,75*
11–14 лет (n = 44)	34,09**	27,27*	18,18	20,54*
15–17 лет (n = 39)	48,72*	15,38	12,82	23,08*
Учащиеся школы для детей с нарушением речи (n = 204):	51,47*	29,41*	12,25	6,86^
7–10 лет (n = 92)	56,52*	22,83*	13,04	7,61
11–14 лет (n = 69)	49,28*^	33,33*	11,59	5,80^
15–17 лет (n = 43)	44,19*	37,21*^	11,53	6,97^
Учащиеся школы для детей с умственной отсталостью (n = 142):	37,32*^^	21,83*	24,65***^	16,2*
7–10 лет (n = 50)	48,00*	18,0	20,0	14,0
11–14 лет (n = 60)	40,00*	20,0***	21,67**	18,33*^^
15–17 лет (n = 32)	15,62***^	31,26*^	37,5***^^+	15,62*

Примечание. Статистическая значимость различий: \* – с учащимися средних общеобразовательных школ ( $p < 0,05$ ), \*\* – с детьми с нарушением зрения ( $p < 0,05$ ), ^ – с детьми с нарушением слуха ( $p < 0,05$ ), ^^ – с детьми с нарушением речи ( $p < 0,05$ ), + – с детьми в возрасте 7–10 лет ( $p < 0,05$ ).

стью, у которых в 1,9 раза чаще, чем у детей начальной школы, встречался избыток массы тела.

Известно, что значительную роль в генезе нарушений нормального роста и развития играет патология внутриутробного периода – эмбрио- и фетопатии, основным проявлением которых являются врожденные пороки и аномалии развития тканей, органов и систем [5]. При анализе частоты аномалий развития у учащихся коррекционных учреждений установлено её превышение в 3,5–6,0 раз по сравнению с учениками СОШ. Деформации костной системы выявлены у каждого пятого ученика с ограниченными возможностями здоровья, аномалии развития почек – у каждого шестого, грыжи – у каждого седьмого. Наибольшая частота врожденных аномалий развития была характерна для учащихся школы для детей с умственной отсталостью при наименьшей частоте нормальных вариантов физического развития.

Одна из причин нарушений роста, связанная с патологией щитовидной железы, диагностированной у 34,1% учащихся школы для детей с нарушением слуха и у 22,54% учащихся школы для детей с умственной отсталостью; вторая – семейная низкорослость – выявлена у 15,65% учеников школы для детей с нарушением слуха. Низкий рост ребенка также мог быть связан с поздним вступлением в пубертат, что было установлено у каждого пятого ребенка с нарушением слуха и у каждого седьмого ученика с умственной отсталостью. Кроме того, на скорость роста может оказывать влияние и факт низкой массы тела при рождении. Установлено, что 40% маловесных (менее 2500 г) детей не включаются в процесс «канализования» роста и растут медленно [3]. По анамнестическим данным было установлено, что 21,21% детей с нарушением слуха имели внутриутробную гипотрофию, что также могло повлиять на отставание их роста.

Избыток массы тела, выявленный у четверти детей с умственной отсталостью, может быть следствием как повышенного аппетита и переедания, сопровождающего многие расстройства психиче-

ской сферы и умственную недостаточность, так и патологии эндокринной системы. Сочетание нарушений нейроэндокринной регуляции и ускоренное половое развитие выявлено у 13,79% учащихся коррекционной школы для детей с умственной отсталостью.

Известно, что любые осложнения беременности и родов – серьезные предикторы поражений мозга – являются факторами высокого риска нарушения роста и развития ребенка. Поэтому закономерно, что дети, перенесшие перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС), имеют отклонения физического развития, в структуре которых преобладает низкий рост и дефицит массы тела, сочетающиеся с отставанием биологического возраста от паспортного [1].

По данным анамнеза было установлено, что все дети, обучающиеся в коррекционных учреждениях, перенесли ПП ЦНС гипоксического генеза, причем церебральная ишемия II–III степени диагностирована у 13,89% детей с нарушением зрения, у половины детей с нарушением слуха и у стольких же детей с нарушением речи. Её наибольшая частота выявлена у детей с умственной отсталостью (61,11%). Травматические родовые повреждения нервной системы в анамнезе встречались у каждого третьего-четвертого ученика коррекционной школы.

Таким образом, высокая частота отклонений физического развития у детей, обучающихся в образовательных учреждениях компенсирующего типа, может быть обусловлена влиянием неблагоприятных факторов в перинатальном периоде, внутриутробным повреждением мозга, нарушением нейроэндокринной регуляции и врожденными (наследственными) патологическими состояниями. С одной стороны, это должно учитываться при составлении оздоровительных программ, организации питания и занятий физической культурой. С другой – требует углубленных подходов к изучению физического развития таких детей с учетом данных генетического анализа, эндокринологического и неврологического обследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А. А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А. А. Баранов, В. Р. Кучма, Н. А. Скоблина. – М. : НЦЗД РАМН, 2008. – 216 с.
2. Баранов, А. А. Профилактическая педиатрия – новые вызовы / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. Ю. Альбицкий // *Вопр. современной педиатрии*. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 7–11.
3. Вельтищев, Ю. Е. Рост ребенка: закономерности, отклонения, патология и превентивная терапия / Ю. Е. Вельтищев // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 1994. – прил. – 80 с.
4. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 352 с.
5. Waddington, C. H. The Strategy of the Genes: a Discussion on Some Aspects of Theoretical Biology / C. H. Waddington. – London : Allen and Unwin, 1957. – 262 p.

## **ЭВОЛЮЦИЯ УРГЕНТНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КРОВОТЕЧЕНИИ**

**А. Б. Ларичев\***, доктор медицинских наук,  
**С. В. Фавстов,**  
**К. Н. Ефремов**

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, 150000, Россия,  
г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

**РЕЗЮМЕ** Проведён сравнительный анализ лечения 727 больных с хронической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. В первую группу вошли 443 пациента, при лечении которых придерживались активной хирургической тактики. Для первичного эндогемостаза использовали электрокоагуляцию язвы и кровоточащего сосуда, или обкалывание язвенного дефекта раствором адреналина, или сочетание этих способов. При невозможности остановить кровотечение и при высоком риске его рецидива в 139 наблюдениях выполняли неотложное оперативное вмешательство, чаще резекцию желудка (58%). Послеоперационная летальность составила 5,8%, общая смертность – 4,97%. Во вторую группу вошли 284 пациента, при лечении которых предпочтение отдавалось эндоскопическому гемостазу, который носил лечебно-диагностический и превентивно-гемостатический характер. В связи с рецидивом кровотечения он выполнялся дважды (48 человек) и трижды (8 человек), к операции пришлось прибегнуть лишь в 8 случаях. Таким образом, при язвенном гастродуоденальном кровотечении применение эндоскопического гемостаза уменьшает оперативную активность с 31,4 до 3,9%. При этом наблюдается снижение общей летальности с 4,97 до 1,76%.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хирургическое лечение.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: larich-ab@mail.ru

Язвенное гастродуоденальное кровотечение занимает особое место в широком спектре urgentных состояний, удерживая пристальное внимание хирургической общественности. Главной причиной этого являются не слишком утешительные результаты лечения, сопряжённые с необходимостью определения чётких рекомендаций относительно тактики с тем, чтобы всякий раз, сталкиваясь с данной проблемой, хирург и

эндоскопист приходили к взаимопониманию. Несмотря на достижения последнего десятилетия, круг обсуждаемых вопросов не меняется. Дискутабельным остаётся выбор метода гемостаза с учетом возможностей консервативной терапии, включая лечебно-диагностическую гастродуоденоскопию, определение показаний к оперативному вмешательству и последующее ведение больного [2, 5, 7, 9]. Исходя из исторической

---

### **PRIORITIES OF ENDOSCOPIC HEMOSTASIS AS THE BASIS OF URGENT TREATMENT OF GASTRODUODENAL BLEEDING IN HOSPITAL ENVIRONMENT**

Larichev A. B., Favstov S. V., Efremov K. N.

**ABSTRACT** We have lead the comparative analysis of treatment of 727 patients for optimization of their conduct tactics. All of them had chronic ulcers of stomach and duodenum. The first group included 443 patients, where we have performed active surgical approach. Primary endoscopic hemostasis has been done by using electrocoagulation of bleeding vessel or by chipping of ulcer's edge by Adrenaline solution or by combining of these two methods. Emergency surgical intervention was done in 139 cases. Most of them were stomach resections (58%). In these situations it was found impossible to stop bleeding by endoscopic methods or the risk of relapse has been marked as very high. The level of postsurgical lethality was 5.6 %, total mortality – 4,97%. The second group consisted of 284 patients. In these cases endoscopic hemostasis has been used as the treatment, diagnostic and preventive hemostatic action. It was performed two times in 48 cases and three times in 8 cases because the relapse of bleeding took place. The surgical operation was performed in 8 cases. Thus in the case of gastroduodenal bleeding the priority of endoscopic hemostasis reduces number of surgical operations from 31,4 to 3,9%. The same time total mortality decreases from 4,97% to 1,76%. It was shown among the patients of comparing groups.

**Key words:** peptic ulcer of gaster and duodenum, surgical service.

ретроспективы, выделяют ряд тактических подходов: выжидательный, активный, активно-выжидательный и дифференцированный [1, 2, 4, 6]. Практический опыт свидетельствует, что с клинических позиций наиболее привлекательной выглядит индивидуализация алгоритма действий на основе клинко-эндоскопического контроля течения болезни [2, 4, 6].

Целью работы является оптимизация тактики ведения больных с хронической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 727 больных с гастродуоденальной язвой, осложненной кровотечением. Пациенты получали помощь в условиях хирургического стационара ГБУЗ ЯО «Городская больница им. Н. А. Семашко» г. Ярославля в период с 1995 по 2012 гг. Сравнивали хирургическую тактику в двух временных промежутках, отличающихся по предпочитаемому алгоритму: 1995–2002 гг. – активная тактика, высокая оперативная активность, 2003–2012 – использование эндоскопических манипуляций. Среди пациентов преобладали мужчины (72,4%), лица среднего и пожилого возраста (71,6%). Язва желудка наиболее часто (44% наблюдений) локализовалась в средней и нижней трети (85,4%), в случае язвенной болезни двенадцатиперстной кишки дефект слизистой чаще верифицировали на передней стенке луковицы (63,2%). В 2/3 наблюдений встречалась одиночная язва (75,4%). У большинства при госпитализации регистрировали состояние средней степени тяжести или тяжёлое (74,6%). Это было связано со II–IV степенью кровопотери (65%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в клинику источник кровотечения характеризовался как Forest-I – у 28,4% больных, Forest-II – у 55,3%, Forest-III – у 26,3%. Гемостаз осуществляли с помощью электрокоагуляции язвы и кровоточащего сосуда, или путём обкалывания язвенного дефекта раствором 0,1%-ного адреналина, или посредством их сочетания. Дальнейшая хирургическая тактика зависела от принятых в различные временные промежутки установок в клинике.

В период с 1995 по 2002 гг. практиковались активные действия хирурга. При поступлении в стационар верифицировали диагноз во время экстренно выполняемой эзофагогастродуоденоскопии. Возникающие при этом два обстоятельства – не-

возможность эндоскопического гемостаза и высокий риск рецидива кровотечения – служили показанием к неотложному оперативному вмешательству. Из 443 больных, госпитализированных в этот период, у 139 человек (31,4%) выполнена лапаротомия, в том числе по экстренным показаниям – у 63 пациентов, в срочном порядке – у 49, в остальных случаях осуществлено плановое вмешательство.

С целью ликвидации источника кровотечения предпочтение отдавали резекции желудка, которая была выполнена более чем в половине клинических наблюдений (58%). Гастротомию и прошивание кровоточащего сосуда использовали реже. При этом учитывали субъективные (хирург не владел методикой удаления желудка или его части в экстремальных, технически сложных условиях) и объективные причины (тяжесть состояния пациента в связи с декомпенсированной кровопотерей, которая была сопряжена с высоким риском осложнений, в том числе и летальных, в послеоперационном периоде).

Традиционно главным критерием эффективности мер, предпринимаемых для осуществления гемостаза при гастродуоденальном кровотечении, является уровень летальности. Среди оперированных этой группы умерло 8 человек (5,8%), в том числе у двоих хирургическое пособие было выполнено на фоне продолжающегося кровотечения, а у 6 – в связи с рецидивом геморрагического синдрома после первичной эндоскопической гемостатической манипуляции. У 4 из 7 погибших после резекции желудка причиной смерти послужили осложнения, обусловленные несостоятельностью швов гастроэнтероанастомоза или культи двенадцатиперстной кишки. Ещё у троих больных операцию проводили на фоне тяжёлой сопутствующей патологии, течение которой после операции сопровождалось её декомпенсацией. В 1 случае наблюдалось прогрессирование хронической почечной недостаточности, в 2 – острая сердечно-сосудистая недостаточность. После прошивания кровоточащего сосуда летальный исход наступил у 1 пациента в связи с острой сердечно-сосудистой недостаточностью на фоне постгеморрагической анемии.

Двое больных скончались в связи с продолжающимся профузным кровотечением, стремительное его развитие не позволило осуществить ни эндоскопический гемостаз, ни хирургическое вмешательство. В 6 наблюдениях удалось остановить кровотечение при первичном осмотре, однако в течение ближайших двух суток произошёл рецидив кровотечения, который стал

непосредственной причиной смерти пациентов. У 6 человек с помощью эндоскопических технологий произвели окончательный гемостаз, но в дальнейшем наступила смерть в связи с прогрессированием сердечно-сосудистой недостаточности (4), развитием острого инфаркта миокарда (1) и нарастанием печёночно-почечной недостаточности на фоне цирроза печени (1). Таким образом, из 304 больных, в комплексном лечении которых оперативное вмешательство не использовалось, умерло 14 человек, летальность составила 4,6%. В целом же среди пациентов, у которых для остановки гастродуоденального кровотечения предпочтение отдавалось активной хирургической тактике (оперативная активность – 31,4%), смерть наступила в 22 случаях (4,97%).

В период с 2003 по 2012 гг. в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением, приоритет имели эндоскопические манипуляции. Наряду с этим в достижении окончательного гемостаза немаловажная роль отводилась лечению самой язвенной болезни. Для этого использовали блокаторы  $H_2$ -рецепторов (ранитидин, фамотидин), ингибиторы протонной помпы (омепразол) и эрадикацию хеликобактера пилори (метронидазол, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин) по традиционной схеме [3, 8]. В этот временной промежуток на стационарном лечении находились 284 пациента, состояние которых по основным клинико-статистическим параметрам (пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, локализация язвы, длительность язвенной болезни, характер предшествующего лечения) не отличалось от такового у больных предыдущей группы ( $p > 0,05$ ).

На момент госпитализации у всех пациентов во время эндоскопического исследования был верифицирован диагноз. При этом в 64 наблюдениях источник кровотечения оценивался как Forest-I, из них только в 3 случаях эндоскопическая процедура не привела к успеху и пришлось начать экстренную операцию. В остальных наблюдениях источник кровотечения оценивался как Forest-II или Forest-III, проводимая по этому поводу эндоскопия носила диагностический и превентивно-гемостатический характер. В целом после эндо-

скопического гемостаза рецидив кровотечения возник в 48 наблюдениях (16,9%), выполнена повторная гастроскопическая манипуляция, которая оказалась эффективной в большинстве случаев (89,6%). В связи с невозможностью обеспечить окончательный гемостаз подобным способом были оперированы 5 пациентов. В дальнейшем в течение 24–48 часов возник еще один (третий) рецидив кровотечения у 8 человек (18,6%), предпринятая по этому поводу эндоскопическая манипуляция у 5 пациентов завершилась окончательным гемостазом, а в 3 случаях пришлось остановить процедуру по причине неэффективности эндогемостаза и выполнить лапаротомию с прошиванием кровоточащего сосуда. В результате во втором анализируемом временном промежутке совокупная оперативная активность составила 3,9%.

В общей сложности из 11 оперированных умерло 6, в том числе после операции в связи с продолжающимся кровотечением на момент госпитализации (1), на фоне его рецидива после одно- (3) и двукратного (2) эндоскопического гемостаза. Во всех случаях это были пациенты пожилого и старческого возраста (65–85 лет). Летальный исход у них был обусловлен сопутствующей патологией (декомпенсацией сердечно-сосудистой деятельности) и постгеморрагической анемией при остановленном кровотечении. Среди больных, у которых гемостаз был осуществлён эндоскопически (без рецидива кровотечения), умерло 4 человека в связи с развитием инфаркта миокарда (1), острого нарушения мозгового кровообращения (1) и декомпенсации сердечно-сосудистой недостаточности (2).

## ВЫВОДЫ

При язвенном гастродуоденальном кровотечении выбор эндоскопических методов для проведения гемостаза сопровождается статистически значимым уменьшением оперативной активности – с 31,4 до 3,9%. Данное обстоятельство вызывает оптимизм, поскольку часто вторая и третья эндоскопическая процедура завершается окончательной остановкой кровотечения. При этом наблюдается статистически значимое снижение общей летальности с 4,97 до 1,76%.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Выбор тактики лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н. В. Лебедев [и др.] // Материалы VI Всероссийской конференции общих хирургов / под ред. В. К. Гостищева и Е. М. Мохова. – Тверь : Триада, 2010. – С. 94.
2. Гостищев, В. К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) : рук-во для врачей / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
3. Евсеев, М. А. Антисекреторные препараты в неотложной хирургической гастроэнтерологии / М. А. Евсеев. – М., 2009. – 174 с.
4. Ларичев, А. Б. Эпидемиология язвенной болезни и приоритеты консервативного лечения язвенного гастродуоденального кровотечения / А. Б. Ларичев, С. В. Фавстов, В. П. Михайлов // Материалы конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. А. А. Русанова. – СПб., 2009. – С. 66–67.
5. Луцевич, Э. В. Диагностика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Э. В. Луцевич, И. Н. Белов, Э. Н. Праздников // 50 лекций по хирургии / под ред. В. С. Савельева. – М. : Триада-Х, 2004. – С. 484–490.
6. Chiu, P. W. High risk ulcer bleeding: when is second-look endoscopy recommended? / P. W. Chiu, J. J. Sung // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8(8). – P. 651.
7. Gralnek, I. M. Will surgery be a thing of the past in peptic ulcer bleeding? / I. M. Gralnek // Gastrointest. Endosc. – 2011. – Vol. 73 (5). – P. 909.
8. Leontiadis, G. I. Proton pump inhibitor dose for ulcer bleeding: is less really more? / G. I. Leontiadis, C. W. Howden // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170 (18). – P. 1697.
9. Surgical indications and procedures for bleeding peptic ulcer / N. Abe [et al.] // Dig Endosc. – 2010. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 35.

## **РОЛЬ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**А. В. Муромкина\***, кандидат медицинских наук,  
**О. А. Назарова**, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8  
ОБУЗ «Кардиологический диспансер г. Иваново», 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 22

**РЕЗЮМЕ** Сопоставляется эффективность контроля числа желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, определяемая по клиническим критериям и по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Показано, что лучшие результаты контроля достигаются при применении  $\beta$ -блокаторов 24-часового действия. Холтеровское мониторирование ЭКГ позволяет выявить лиц с высоким риском внезапной смерти, а также осложнения после терапии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, холтеровское мониторирование ЭКГ, эффективный контроль числа желудочковых сокращений, циркадный индекс, желудочковые экстрасистолы,  $\beta$ -блокаторы.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: AMuromkina@mail.ru.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных (после экстрасистолии) нарушений ритма сердца. ФП ухудшает качество жизни [6] и увеличивает смертность пациентов в 1,8–2 раза [9, 10, 12]. Получены данные, свидетельствующие о том, что ФП является независимым предиктором внезапной сердечной смерти [11].

Эффективность лечения больных с постоянной формой ФП может контролироваться клинически, по данным ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) [7], а также при проведении проб с физической нагрузкой. Сведения о целесообразности использования ХМЭКГ у этой категории пациентов противоречивы [4].

Клиническим критерием эффективности лечения постоянной формы ФП является достижение числа желудочковых сокращений (ЧЖС) до 60–80 в минуту в покое, до 90–120 в минуту – при уме-

ренных физических нагрузках [13]. Кроме оценки суточной динамики ЧЖС, при ХМЭКГ у больных с постоянной ФП можно выявить клинически значимые факторы риска сердечно-сосудистой смерти: желудочковую экстрасистолию 4–5 градаций по Ryan, неустойчивую желудочковую тахикардию [2, 3], минимальную ЧЖС – менее 37 ударов в минуту [8].

Однако возможности метода ХМЭКГ у больных с постоянной формой ФП в практической работе врачей используются недостаточно, что требует дальнейшего изучения.

Цель работы – уточнить значение холтеровского мониторирования ЭКГ в ходе динамического наблюдения пациентов с постоянной формой ФП. Для этого мы сопоставили эффективность контроля ЧЖС по клиническим данным и по данным ХМЭКГ, а также уточнили частоту встречаемости факторов риска сердечно-сосудистой

---

### **HOLTER ELECTROCARDIOGRAM MONITORING IN EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIUM FIBRILLATION**

Muromkina A. V., Nazarova O. A.

**ABSTRACT** The authors compare the efficacy of ventricular contraction number monitoring in patients with atrium fibrillation permanent form which is determined by clinical criteria and by Holter ECG monitoring data. It is demonstrated that the effective monitoring is better reached in administration of beta-blockers with 24-hours action. Holter ECG monitoring allows to reveal patients with high risk of sudden death also the complications after the treatment.

**Key words:** atrium fibrillation, Holter ECG monitoring, effective monitoring of ventricular contraction number, circadian index, ventricular extrasystole, beta blockers.

смерти по данным ХМЭКГ у больных постоянной формой ФП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иванова. Обследовано 86 пациентов с постоянной формой ФП (43 мужчины и 43 женщины, средний возраст –  $62,4 \pm 10,5$  года), госпитализированных в стационар в 2008–2009 гг. с целью коррекции лечения нарушения ритма. В исследование не включались пациенты с трепетанием предсердий 1 типа; острым коронарным синдромом, тромбоэмболией легочной артерии, а также лица после хирургического/радиочастотного лечения ФП. Длительность нарушения ритма составляла от 2 месяцев до 25 лет. Больным проводилось общеклиническое обследование, включающее лабораторные анализы, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, ХМЭКГ, эхокардиографическое исследование (эхоКГ) в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Для исключения патологии щитовидной железы определялся уровень тиреоидных гормонов в крови, при необходимости проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Эффективность контроля ЧЖС оценивалась по клиническим критериям (ЧЖС в покое и при выполнении теста с шестиминутной ходьбой) и по данным ХМЭКГ с использованием АПК «Полиспектр» («Нейрософт», Иваново, лицензия № 00008164). Изучались максимальная, минимальная и средняя ЧЖС на фоне лечения, периоды скрытого АВ-проведения, в т. ч. наличие и количество пауз более 1,9 и продолжительностью более 3 секунд, эктопическая желудочковая активность (желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия). Для оценки эффективности контроля на фоне лечения рассчитывались показатели средней ЧЖС за сутки, в дневные и ночные часы, время эффективного контроля в течение суток, циркадный индекс (ЦИ). ЦИ рассчитывался при ХМЭКГ как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС и в норме составляло от 1,24 до 1,44 у. е. [5].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы «Statistica 6.0». Количественные значения представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Сравнение групп по количественным признакам проводили при помощи t-критерия Стьюдента. Уровень статистической значимости –  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологическим фоном нарушения ритма у 41 (47,7%) человека была гипертоническая болезнь (ГБ), у 24 (27,9%) – сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и ГБ, у 6 (7%) – ИБС, у 8 (9,3%) – ревматические пороки сердца, у 3 (3,5%) – тиреотоксикоз и у 4 (4,6%) – идиопатический вариант аритмии.

Пациенты с тахисистолической формой ФП наряду с терапией основного заболевания получали препараты для контроля ЧЖС. Чаще всего с этой целью использовалась комбинация дигоксина с  $\beta$ -блокаторами (65,2%), реже –  $\beta$ -блокаторы в качестве монотерапии (19,8%), комбинации дигоксина с верапамилом (4,6%), дигоксина с дилтиаземом (2,3%), дилтиазем (1,2%), дигоксин (2,3%). Из  $\beta$ -блокаторов чаще всего применялся метопролол тартрат – у 40 (46,5%) человек, реже – бисопролол – у 20 (23,2%), метопролол сукцинат – у 10 (11,6%), небиволол – у 1 (1,8%). Дигоксин в той или иной комбинации принимали 64 (74,4%) пациента. На момент проведения ХМЭКГ контроль ЧЖС по данным клинического исследования расценивался как эффективный у 78 (90,7%) человек.

По данным эхоКГ, у большей части пациентов имелась дилатация левого предсердия, гипертрофия левого желудочка, сохраненная глобальная сократительная функция (табл.).

Среднесуточную ЧЖС 60–90 в минуту, по результатам ХМЭКГ, имели 60,7% пациентов, т. е. контроль ЧЖС на фоне лечения был расценен как эффективный. В качестве критериев эффективности контроля ЧЖС в дневные часы предложена средняя ЧЖС 60–100 в мин (зарегист-

**Таблица.** Показатели эхокардиографии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий,  $M \pm \sigma$

Показатель	Значение
Диаметр левого предсердия, мм	$43,3 \pm 4,8$
Площадь левого предсердия, см <sup>2</sup>	$28,3 \pm 4,7$
Фракция выброса левого желудочка, %	$57,9 \pm 8,3$
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/см <sup>2</sup>	$137,4 \pm 40,0$

стрирована у 72,1% больных), в ночные часы – 50-80 в мин (у 65,1%). Тахисистолия выявлена у 18,6% пациентов в дневные и у 24,4% – в ночные часы, брадисистолия в дневные часы отмечена у 9,3%, а в ночные – у 10,5% (рис.). Таким образом, эффективность контроля ЧЖС по результатам ХМЭКГ в среднем составила 67,8% и была ниже таковой при клиническом обследовании на 22,9%.

Минимальное ЧЖС менее 37 в мин зарегистрировано у 23 (26,7%) человек, из них только 2 не получали пульсурежающей терапии.

Наличие периодов скрытого АВ-проведения продолжительностью более 1,9 с выявлено у 69 (80,2%) больных, а паузы более 3 с – у 22 (25,6%). У 44 пациентов (51,2%) разница максимальной и минимальной ЧЖС в течение суток составила более 100 сокращений в мин, в этой группе отмечалось 63,6% пауз более 3 с.

При анализе схем лечения выявлено, что в группе с высоким разбросом ЧЖС (разницей максимальной и минимальной ЧЖС в течение суток более 100 сокращений в мин) применялись преимущественно  $\beta$ -блокаторы короткого действия (метопролола тартрат) либо верапамил и лишь у 29% –  $\beta$ -блокаторы длительного действия (бисопролол, метопролола сукцинат, небиволол), в то время как 51,6% пациентов из группы с меньшим разбросом ЧЖС получали  $\beta$ -блокаторы длительного действия. Эффективный контроль ЧЖС (нормосистолия – более 50% времени суток) достигнут у 70,9% пациентов, получавших  $\beta$ -блокаторы длительного действия, и лишь у

29,1% больных, принимавших метопролола тартрат ( $p < 0,05$ ).

ЦИ у обследованных изменялся в пределах от 0,98 до 1,56. Ригидный циркадный профиль (ЦИ  $< 1,2$ ) зарегистрирован у 80,3% больных с ФП. Определение ЦИ на фоне постоянной формы ФП и интерпретация его показателей нуждаются в уточнении и требуют дальнейшего изучения. По данным нашего исследования не выявлено связи снижения ЦИ со схемой терапии, этиологией аритмии, размерами левого предсердия, фракцией выброса левого желудочка.

Эктопическая желудочковая активность (чаще в виде одиночных желудочковых экстрасистол) регистрировалась у всех обследованных, но у большинства из них (71 человек) количество желудочковых экстрасистол не превысило 720 в сутки. У 15 больных выявлено более 720 желудочковых экстрасистол в сутки, в т. ч. парные желудочковые экстрасистолы, а у 7 из них зарегистрированы короткие пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Это лица с органической патологией сердца (2 человека – с ревматическими пороками, 1 – с постинфарктным кардиосклерозом, 2 – с гипертонической болезнью, осложненной ХСН 2А стадии) либо с тяжелой сопутствующей патологией (онкопатология, хроническая почечная недостаточность). В составе терапии для контроля ЧЖС 6 пациентов из 7 получали дигоксин в комбинации с  $\beta$ -блокаторами. Суточная доза дигоксина у всех обследованных была одинаковой и составляла 0,25 мг/сут.

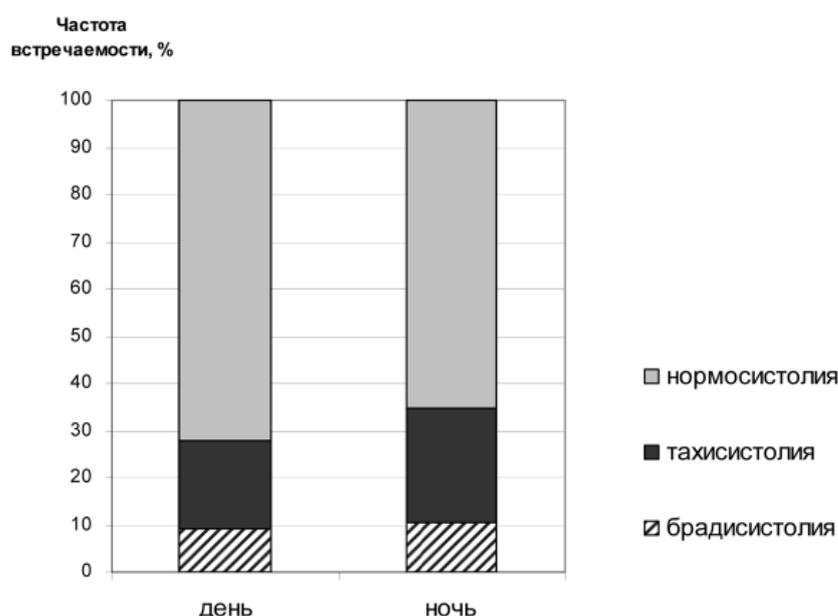


Рис. Эффективность контроля числа желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Выявление частых желудочковых нарушений ритма отражает электрическую нестабильность миокарда на фоне необратимых структурных изменений и требует коррекции дозы дигоксина либо замены его на амиодарон или соталол.

Данные, полученные в нашем исследовании, показывают, что эффективность контроля ЧЖС у больных с постоянной формой ФП по данным ХМЭКГ составляет 67,8%, что ниже таковой при клиническом обследовании.

При сравнении суточной динамики ЧЖС у пациентов, получавших терапию  $\beta$ -блокаторами с различной продолжительностью действия, не было выявлено достоверных различий между средне-суточной, дневной и ночной ЧЖС, количеству пауз продолжительностью более 3 с. Однако отмечено, что эффективный контроль ЧЖС достигнут у 63,6% пациентов, получавших  $\beta$ -блокаторы 24-часового действия, и только у 29,2% больных, принимавших метопролола тартрат. Таким образом, для уменьшения суточного разброса ЧЖС предпочтительно использование  $\beta$ -блокаторов 24-часового действия.

ХМЭКГ позволяет выявить осложнения терапии, применяющейся для контроля ЧЖС. У 25,6% больных имеются критические паузы более 3 с, у 26,7% зарегистрирована минимальная ЧЖС менее 37 в мин. Кроме того, у 17,4% пациентов имеются частые желудочковые нарушения ритма, в т. ч. бессимптомные пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Выявление указанных изменений требует внесения коррекции в схему лечения больных (изменения дозы  $\beta$ -блокаторов, а при исключении медикаментозных влияний – решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора).

Выявление желудочковой экстрасистолии высоких градаций и пароксизмов желудочковой тахикардии позволяет отнести пациентов с этими нарушениями ритма к группе высокого риска внезапной сердечной смерти. Минимальное

ЧЖС менее 37 уд./мин (по результатам ХМЭКГ), по данным последних исследований, также отнесено к независимым факторам риска сердечно-сосудистой смерти у больных с постоянной ФП. В нашем исследовании потенциально злокачественные желудочковые нарушения ритма регистрировались у лиц с ФП на фоне пороков сердца, постинфарктного кардиосклероза и застойной сердечной недостаточности, что определяет целесообразность проведения ХМЭКГ. Кроме того, у этой категории больных следует с осторожностью использовать сердечные гликозиды, возможно, заменяя их на амиодарон или соталол.

Итак, при постоянной форме ФП происходит изменение циркадного профиля в сторону снижения ЦИ менее 1,2. Лица с постоянной формой ФП и ригидным циркадным профилем (80,3%) не имеют значимого снижения ЧЖС в ночные часы. Анализ ЦИ может свидетельствовать о состоянии вагосимпатической регуляции у больных с ФП, что в свою очередь поможет внести коррекцию в схему назначения препаратов для контроля ЧЖС.

## ВЫВОДЫ

Стандартные схемы терапии обеспечивают эффективный контроль ЧЖС по данным ХМЭКГ у 67,8% пациентов с постоянной формой ФП. Проведение ХМЭКГ позволяет выявить среди них лиц, нуждающихся в коррекции терапии, для более эффективного контроля ЧЖС.

Применение  $\beta$ -блокаторов длительного действия позволяет более эффективно осуществлять контроль ЧЖС у больных с постоянной формой ФП.

Проведение ХМЭКГ показано больным с постоянной формой ФП на фоне пороков сердца, постинфарктного кардиосклероза, застойной сердечной недостаточности для выявления потенциально злокачественных желудочковых нарушений ритма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев, В. Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В. Н. Ардашев, В. И. Стеклов. – М. : Медицина, 2000. – 168 с.
2. Бокерия, Л. А. Желудочковые аритмии (современные аспекты консервативной терапии и хирургического лечения) / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревитшвили, А. В. Ардашев, Д. З. Кочович. – М. : Медпрактика, 2002. – 272 с.
3. Голицын, С. П. Лечение злокачественных желудочковых аритмий (вторичная профилактика внезапной аритмической смерти) / С. П. Голицын // *Consilium Medicum*. – 2002. – Т. 04, № 11.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Прил. – 28 с.
5. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование ЭКГ / Л. М. Макаров. – М. : Медпрактика, 2000. – 216 с.
6. Муромкина, А. В. Качество жизни больных с фибрилляцией предсердий // От диспансеризации к высоким технологиям : матер. конгр. / А. В. Муромкина, О. А. Назарова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5–6, прил. – С. 247.

7. Применение суточного мониторирования ЭКГ при мерцательной аритмии / А. В. Недоступ [и др.] // *Терапевт. арх.* – 1999. – № 12. – С. 24–28.
8. Факторы риска сердечно-сосудистой смертности у больных с постоянной фибрилляцией предсердий / О. П. Мамаева [и др.] // *Вестн. аритмологии.* – 2008. – № 52. – С. 45–49.
9. Carlsson, J. Therapy of atrial fibrillation: rhythm control vs rate control / J. Carlsson, J. Neuzner, Y. D. Rosenberg // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 891–903.
10. Falk, R. H. Atrial fibrillation / R. H. Falk // *New England J. of Medicine.* – 200. – Vol. 344. – P. 1067–1078.
11. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness / K. L. Yu G. [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1236–1239.
12. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates / W. B. Kannel [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 2–9.
13. Rawles, J. M. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin / J. M. Rawles, M. J. Metcalfe, K. Jennings // *Br. Heart J.* – 1990. – Vol. 63. – P. 157–161.

УДК 616.718.5/6-001.5-08:612.13

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ТЕЧЕНИЯ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ**

**В. В. Писарев**<sup>\*1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**А. В. Алейников**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,  
**Э. В. Тихомолова**<sup>3</sup>,  
**И. В. Васин**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603126, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

<sup>3</sup> ОБГУЗ «Ивановский областной госпиталь для ветеранов войн», 153002, Россия, г. Иваново, ул. Демидова, д. 9

**РЕЗЮМЕ** С помощью ультразвукового метода изучена зона регенерации у 90 человек с переломами костей голени. У 40 пациентов выполнялся остеосинтез пластинами, у 42 – остеосинтез стержнями с блокированием. У 7 пациентов наблюдалась замедленная консолидация в зоне перелома. Применялись В-режим сканирования для оценки состояния мягких тканей и регенерата, режимы цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии для оценки состояния кровотока в зоне интереса. Исследования проводились на 5-е и 10-е сутки, спустя 1, 2, 3, 4 и 5 месяцев после операции. Установлено, что использование комплексного метода ультразвуковой диагностики при оперативном лечении переломов костей голени позволяет оценить этапы формирования костного регенерата на ранних рентгенонегативных стадиях, получить информацию о состоянии кровотока в зоне повреждения и дать оценку его интенсивности. Применение УЗИ на ранних этапах костного сращения дает возможность прогнозировать сроки заживления перелома.

**Ключевые слова:** перелом, голень, остеосинтез, ультразвуковое исследование, регенерат.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: drpisarev@mail.ru.

Проблема изучения состояния тканей в зоне перелома представляет интерес, поскольку позволяет прогнозировать течение посттравматического периода и возможные осложнения [2, 3, 7]. Изменение кровоснабжения в зоне регенерата на этапах репарации перелома занимает ведущее место среди факторов, способствующих костному сращению, и является определяющим в его прогнозировании [1, 4, 5, 6, 8]. Для полу-

чения информации о состоянии мягких тканей, расположении костных отломков в месте перелома наиболее широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ) [2, 3, 7]. Применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетической доплерографии (ЭД) позволяет определить топографию, состояние и параметры кровотока в зоне регенерации и магистральных сосудах [1, 3, 8].

**ULTRASOUND DIAGNOSIS OF REPARATIVE PROCESS COURSE IN OPERATIVE TREATMENT OF CRUS BONES FRACTURES**

Pisarev V. V., Aleinikov A. V., Tikhomolova E. V., Vasin I. V.

**ABSTRACT** Regeneration zone in 90 persons with crus bones fractures was examined by ultrasound technique. 40 patients underwent osteosynthesis by plates, 42 patients – osteosynthesis by rods with blocking. 7 patients demonstrated delayed consolidation in fracture zone. Scanning B-regime was used for evaluation of soft tissues status and regenerate; regimes of Doppler color drawing and energy dopplerography were used for evaluation of blood flow in the zone of interest. The examinations were done on 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days, 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> months after operations. It was determined that the usage of ultrasound diagnosis in operative treatment in crus bones fractures allowed to evaluate the stages of bone regenerate formation at early stages of fractures, to get information on blood flow in injury zone and to estimate its intensity. Ultrasound examination at early stages of bone knitting consolidation allowed to predict fracture healing terms.

**Key words:** fracture, crus, osteosynthesis, ultrasound examination, regenerate.

Цель работы – исследование динамической эхографической картины репаративного процесса при различных методах оперативного лечения диафизарных переломов костей голени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Базой исследования стало отделение функциональной диагностики ОБУЗ «Ивановский областной госпиталь для ветеранов войн» на ультразвуковом аппарате «Тошиба 660А» (Япония). Сканирование проводилось в режиме реального времени на 5-е и 10-е сутки, через 1, 2, 3, 4 и 5 месяцев после операции. Использовалось полипозиционное изучение места перелома, что обуславливало получение полной информации о травмированной конечности и позволяло визуализировать сопоставление костных отломков по всему периметру кости [2]. Применялись широкополосные линейные датчики с частотой сканирования 5–12 МГц.

Вначале осуществляли общую сонографическую оценку поврежденной области: в В-режиме определяли наличие или отсутствие отека, гематом, разрыва мышц). Оценивались сопоставление и количество костных отломков (наличие диастаза, интерпозиции мягких тканей), измерялись размеры отломков.

Далее изучалось состояние гемодинамики в зоне остеогенеза, датчик при этом сначала располагался на передней поверхности перпендикулярно кости над уровнем повреждения в поперечной, продольной и косой плоскостях. Затем постепенно его перемещали на медиальную, заднюю и латеральную поверхности для изучения всей зоны репарации. В каждом положении поочередно использовались 2 режима, ЦДК и ЭД, что позволяло оценивать кровоток в зоне повреждения. Процесс ангиогенеза в зоне внимания оценивался по наличию и количеству сосудистых сигналов на единицу площади в 4 см<sup>2</sup>.

Результаты, полученные с помощью ультразвука, сравнивали с аналогичными данными здоровой конечности.

Обследовано 90 пациентов с диафизарными переломами костей голени. У 41 (средний возраст – 43,1 ± 1,8 года; 87% мужчин) выполнялась открытая репозиция – остеосинтез большеберцовой кости пластиной LC-DCP, у 42 (средний возраст – 41,2 ± 2,3 года; 83% мужчин) – закрытая репозиция – остеосинтез стержнем с блокированием без рассверливания костномозгового канала. У 4 пациентов при внутрикостном и у 3 при накостном остеосинтезе сроки сращения переломов были больше, чем в исследуемых груп-

пах, в 1,5–2 раза. Следовательно, у 7 обследованных отмечалась замедленная консолидация перелома.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При УЗИ неповрежденной голени мягкие парасальские ткани имели среднюю эхоплотность, были однородны, хорошо дифференцировались. Кожа визуализировалась в виде гиперэхогенной гомогенной линейной структуры. Подкожно-жировой слой имел пониженную эхоплотность и неоднородную структуру с чередующимися гиперэхогенными тонкими волокнами. Эхогенность и толщина подкожно-жировой клетчатки варьировала. Мышечная ткань характеризовалась пониженной эхоплотностью и визуализировалась как разделенная множеством гиперэхогенных соединительнотканых прослоек, имела перистую структуру. Прослойки постепенно переходили в сухожильную часть мышц. Надкостница не просматривалась. Поверхность большеберцовой кости определялась в виде яркой непрерывной гиперэхогенной линейной четкой структуры, дающей дистальную акустическую тень.

При ультразвуковой ангиографии в режиме ЭД визуализировалась картина нормального кровотока, соответствующая области исследования. При ЦДК регистрировались сосуды парасальских мягких тканей, имеющие сформированную сосудистую стенку с высокими индексами пульсативности и резистентности.

Первое исследование зоны перелома большеберцовой кости проводилось на 5-е сутки после операции. У всех обследованных отмечалась прерывистость гиперэхогенного кортикального слоя кости размером до 3 мм по всей линии перелома. Смещения отломков не наблюдалось. Визуализировались изменения со стороны мягких тканей в виде отека подкожно-жировой клетчатки, проявляющегося утолщением и неоднородностью структуры, появлением участков пониженной эхогенности на фоне повышения эхогенности подкожно-жирового слоя по сравнению с симметричным участком здоровой конечности. Гематомы в зоне повреждения не визуализировались. Металлоконструкции просматривались в виде яркой гиперэхогенной структуры линейной формы с четкими ровными контурами. В режиме цветовой ангиографии визуализировались мелкие сосуды с артериальным и венозным типом кровотока. Количество лоцируемых сосудов, в которых имелась возможность оценить кровоток, доходило до 2 на единицу площади (1,250 ± 0,538 на единицу площади). Максимальная скорость кровотока ( $V_{max}$ ) составляла 18,40 ± 0,79 см/с, индекс рези-

стентности ( $R_i$ ) –  $0,980 \pm 0,076$ , индекс пульсативности ( $P_i$ ) –  $4,430 \pm 0,329$ . В параоссальных тканях регистрировалось усиление сосудистого рисунка, характерное для воспалительной реакции.

На 10-е сутки после операции при нормальном течении репаративного процесса ультразвуковая картина в В-режиме в зоне перелома была аналогична наблюдавшейся на 5-е сутки. При ультразвуковой ангиографии количество сосудов на единицу площади в зоне перелома увеличилось на 100% и составило  $2,56 \pm 0,40$  ( $p < 0,05$ ). Показатели доплерографии:  $V_{\max}$  –  $13,90 \pm 0,88$  см/с,  $R_i$  –  $0,590 \pm 0,055$ ,  $P_i$  –  $1,390 \pm 0,212$ . Уменьшение показателей кровотока в зоне перелома на 10-е сутки по сравнению с 5-ми ( $p < 0,01$ ) свидетельствовало об умеренной зрелости вновь образованных сосудов. Снижение сосудистого сопротивления в зоне повреждения можно рассматривать как положительный момент в формировании первичного костного сращения, направленный на увеличение кровотока в зоне регенерации. Таким образом, в области повреждения развивается гиперемия на фоне общего увеличения количества сосудов в зоне регенерации.

Спустя 1 месяц с момента операции происходит постепенное восстановление нормальной эхоструктуры мягких тканей, уменьшается отек, края костных отломков сглаживаются, зона диастаза уменьшается, в ней лоцируется небольшое количество гиперэхогенных сигналов, что свидетельствует о начале формирования интермедиального сращения. ЦДК показывает, что продолжается увеличение количества сосудов – на 84% по сравнению с 10-ми сутками ( $4,710 \pm 0,272$ ,  $p < 0,01$ ).  $V_{\max}$  составляет  $13,00 \pm 0,77$  см/с,  $P_i$  –  $1,820 \pm 0,277$ ,  $R_i$  –  $0,740 \pm 0,065$ . Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся формировании сосудистой сети в зоне регенерации и появлении признаков костного сращения.

Через 2 месяца расстояние между костными отломками по-прежнему сокращается, а эхогенность зоны перелома увеличивается. При доплерографии регистрируется развитая сосудистая сеть с большим количеством сосудов на единицу площади –  $5,410 \pm 0,398$ ,  $V_{\max}$  составляет  $12,40 \pm 0,88$ ,  $R_i$  –  $0,850 \pm 0,031$ ,  $P_i$  –  $3,04 \pm 0,28$ . Сохраняющийся рост количества сосудов и увеличение эхогенности мозоли свидетельствуют о продолжающемся процессе репарации.

На 3-м месяце лечения диастаз между отломками не визуализируется, отмечается неровность кортикального слоя, имеется одинаковая плотность кости по всей изучаемой поверхности. Происходит снижение количества лоцируемых сосудов до  $3,540 \pm 0,584$  ( $p < 0,01$ ) на фоне по-

вышения их периферического сопротивления ( $R_i$  –  $0,860 \pm 0,032$ ;  $P_i$  –  $3,430 \pm 0,429$ ), что говорит о наличии сформированной сосудистой стенки. В некоторых случаях при УЗИ зоны перелома отмечалось наличие признаков периостальной мозоли. Она визуализировалась в виде периостальной гиперэхогенной структуры линейной формы, перекрывающей зону перелома и распространяющейся в дистальном и проксимальном направлении.

Через 4 месяца наблюдения на всем протяжении кости визуализируется непрерывная гиперэхогенная полоса с дистальной акустической тенью. При доплерографии регистрируются единичные сосуды ( $2,140 \pm 0,514$ ), питающие эту зону с высоким периферическим сопротивлением ( $R_i$  –  $0,960 \pm 0,029$ ;  $P_i$  –  $4,58 \pm 0,45$ ).

На 5-м месяце ультразвуковая картина аналогична таковой на 4-м месяце. Количество сосудов значительно уменьшается ( $1,270 \pm 0,033$ ), регистрируются единичные пиксели ( $R_i$  –  $0,950 \pm 0,032$ ;  $P_i$  –  $4,750 \pm 0,534$ ).

При остеосинтезе стержнями на 5-е сутки после операции при УЗИ зоны перелома большеберцовой кости отмечается прерывание гиперэхогенной линии (кортикальный слой кости) ступенчатой формы. Зона диастаза визуализируется в виде гипозоногенного линейного участка неправильной формы. Края костных отломков острые с четкими контурами, диастаз между ними доходит до 2 см. При оскольчатых переломах между отломками имеются гиперэхогенные включения размером до 30 мм, неправильной формы, характерные для мелких костных фрагментов. Наблюдаются изменения структуры мягких параоссальных тканей в виде их утолщения и неоднородности, отек подкожно-жировой клетчатки. У всех пациентов имеются гематомы в зоне повреждения и в межмышечном пространстве. Они представлены однородными гипо- и анэхогенными зонами без четких границ, с неровными контурами. При ЦДК кровотока регистрируется выше и ниже зоны перелома, лоцируются единичные сосуды. Они имеют высокие  $V_{\max}$  ( $17,20 \pm 0,79$  см/с),  $R_i$  ( $0,970 \pm 0,376$ ) и  $P_i$  ( $4,630 \pm 0,329$ ) по сравнению со всеми последующими наблюдениями. В области гематомы сосудистые сигналы не регистрируются.

На 10-е сутки линия перелома прослеживается по всей длине, отломки имеют четкие края. В межотломковом пространстве регистрируются гипозоногенные образования без четких границ. Количество сосудов на единицу площади значительно увеличивается – на 250% и составляет  $3,650 \pm 0,308$  ( $p < 0,01$ ). Показатели кровотока до-

стоверно уменьшаются по сравнению с 5-ми сутками ( $V_{\max} - 11,70 \pm 1,09$  см/с;  $Ri - 0,660 \pm 0,116$ ;  $Pi - 1,64 \pm 0,34$ ) ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о незрелости сосудистой стенки вновь образующейся сосудистой сети.

К концу 1-го месяца после операции края костных отломков сглаживаются, щель перелома прослеживается по всей длине перелома, ширина её уменьшается. В зоне перелома формируется костно-хрящевая мозоль однородной гипозоногенной структуры с большим количеством гиперэхогенных включений, которая располагается над костными фрагментами и межотломковой щелью, имеет форму муфты. Подкожно-жировая клетчатка восстанавливает свою экзогенность. При УЗДГ отмечается локальное усиление кровотока в зоне внимания с появлением большого количества артериальных сосудов ( $6,000 \pm 0,389$ ) ( $p < 0,01$ ). Показатели кровотока по этим сосудам аналогичны таковым на 10-е сутки. Как видим, на данном сроке лечения начинается формирование периостальной мозоли, увеличивается её васкуляризация.

На 2-м месяце щель перелома прослеживается в некоторых участках. В этот период продолжается формирование регенерата. Он увеличивается в размерах, перекрывая зону перелома в большинстве участков. Структура регенерата приобретает повышенную экзогенность, количество гиперэхогенных сигналов в нем увеличивается. Количество сосудов на единицу площади продолжает возрастать и становится максимальным по сравнению с остальными сроками наблюдения ( $6,420 \pm 0,259$ ). Показатели гемодинамики в сосудистой сети значимо не отличаются от таковых в 1-й месяц, что свидетельствует о незрелости сосудистой стенки вновь образованных сосудов в зоне регенерата.

На 3-м месяце лечения в В-режиме щель перелома не прослеживается. Периостальная структура первичного регенерата приобретает гиперэхогенную линейную форму с неровными контурами, перекрывающую зону перелома, диастаз между отломками не визуализируется. Толщина мозоли варьирует. Количество лоцируемых сосудов на единицу площади снижается до  $5,380 \pm 0,416$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению аналогичным показателем на 2-м месяце. Индексы периферического сопротивления увеличиваются, что свидетельствует о продолжающемся формировании стенки сосудов, питающих регенерат.

На 4-м месяце размер регенерата начинает уменьшаться на фоне продолжающегося увеличения плотности и уменьшения количества сосудов ( $4,000 \pm 0,435$ ). Показатели гемодина-

мики в них имеют высокие индексы периферического сопротивления и скорости тока крови ( $V_{\max} - 14,40 \pm 1,49$  см/с;  $Ri - 0,890 \pm 0,069$ ;  $Pi - 3,630 \pm 0,898$ ) ( $p < 0,05$ ), что говорит о сформированной сосудистой сети.

5-й месяц исследования характеризуется наличием периостального костного регенерата, перекрывающего зону дефекта кости и определяющего как гиперэхогенная линейная непрерывная структура с четкими контурами. Регистрируются единичные сосуды с высоким периферическим сопротивлением и скоростями кровотока (количество сосудов –  $2,330 \pm 0,435$  на единицу площади;  $V_{\max} - 15,10 \pm 1,02$  см/с;  $Ri - 0,960 \pm 0,034$ ;  $Pi - 4,650 \pm 0,430$ ) ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных выявлены особенности ультразвуковой картины репаративного процесса при переломах костей голени, которые позволили выделить стадии течения остеорепарации:

- 1) стадия острых циркуляторных нарушений (первые 10 суток);
- 2) стадия периостальной реакции и васкуляризации в зоне перелома (10 суток – 1 месяц);
- 3) стадия формирования костно-хрящевой мозоли (1–3 месяца);
- 4) стадия формирования костной мозоли (3–5 месяцев).

Таким образом, при различных видах костного сращения процесс регенерации перелома протекает на фоне значительных сосудистых изменений, связанных с формированием в ранние сроки после операции большого количества сосудов с низким периферическим сопротивлением, что увеличивает кровоток в зоне регенерата. В последующем по мере формирования регенерата и увеличения его плотности количество лоцируемых сосудов уменьшается параллельно увеличению в них индексов сопротивления и скоростей кровотока. При вторичном сращении количество вновь образованных сосудов на единицу площади значительно возрастает.

Особую группу составили больные с замедленной консолидацией. Ультразвуковыми признаками нарушения процесса консолидации были: сохранение отека мягких тканей более 1 месяца, отсутствие признаков консолидации более 3 месяцев, длительная, более 3 месяцев, визуализация линии перелома, низкое количество сосудов на единицу площади на всех сроках исследования (1–2 на единицу площади), низкие индексы пульсативности и резистентности на всех сроках лечения. Эти признаки могли сохраняться длительное время (5 и более месяцев), что свидетельствовало о слабой динамике развития сосудов в зоне репа-

ративного остеогенеза. Выделены критерии диагностики замедленной консолидации перелома в дорентгеновском периоде формирования костной мозоли. Так, если количество сосудов на единицу площади не увеличивается в течение первых 2 месяцев лечения и в них сохраняются низкие индексы пульсативности и резистентности, можно предполагать, что у данного пациента процесс регенерации костной ткани нарушен и при последующем лечении возможно длительное сращение перелома.

Таким образом, использование комплексного метода ультразвуковой диагностики при оперативном лечении переломов костей голени позволяет оценить этапы формирования костного регенерата на ранних рентгеннегативных стадиях перелома, получить информацию о состоянии кровотока в зоне повреждения и дать оценку его интенсивности. Применение УЗИ на ранних этапах костного сращения дает возможность прогнозировать сроки заживления перелома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ермак, Е. М. Современные ультразвуковые технологии в диагностике деструктивных и репаративных процессов в костной и хрящевой тканях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ермак Елена Михайловна. – М., 2006. – 36 с.
2. Ключкина, Ю. А. Динамический сонографический контроль за репаративным процессом при переломах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ключкина Юлия Аркадьевна. – Казань, 2002. – 24 с.
3. Ключкина, Ю. А. Сонографическое исследование васкуляризации в зоне перелома трубчатых костей / Ю. А. Ключкина // Казанский медицинский журн. – 2002. – № 5. – С. 397–399.
4. Крупаткин, А. И. Функциональные исследования периферического кровообращения и микроциркуляции тканей в травматологии и ортопедии: возможности и перспективы / А. И. Крупаткин // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2000. – № 1. – С. 66–69.

## ВЫВОДЫ

1. УЗИ в В-режиме позволяет оценивать и прогнозировать процесс консолидации диафизарных переломов большеберцовой кости при накостном и внутрикостном остеосинтезе.
2. Цветовая и энергетическая доплерография дает возможность выявить степень васкуляризации регенерата, свидетельствующую о динамике течения репаративного процесса.
3. Процесс регенерации диафизарных переломов большеберцовой кости при первичном и вторичном сращении протекает на фоне схожей ультразвуковой картины в зоне репарации на различных этапах формирования костной мозоли.
4. Отсутствие увеличения количества сосудов на единицу площади в первые 2 месяца лечения делает возможным прогнозировать замедленную консолидацию в зоне репарации при лечении диафизарных переломов костей голени.

5. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М., 2003. – 322 с.
6. Синицина, Н. В. Ультразвуковая диагностика нормального течения репаративного процесса при переломах длинных трубчатых костей у детей / Н. В. Синицина, К. В. Ватолин, Д. Ю. Выборнов, А. И. Гуревич // Детская хирургия. – 2011. – № 3. – С. 15–18.
7. Щуров, В. А. Оценка кровоснабжения костного регенерата методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии / В. А. Щуров, С. О. Мурадисинов, И. В. Щуров, С. П. Бойчук // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 3. – С. 39–41.
8. Фишкин, В. И. Регионарная гемодинамика при переломах костей / В. И. Фишкин, С. Е. Львов, В. Е. Удальцов. – М. : Медицина, 1981. – 184 с.

## РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БЫСТРОГО РОСТА МИОМЫ МАТКИ

А. О. Лицова\*,  
А. И. Малышкина, доктор медицинских наук,  
Н. Ю. Сотникова, доктор медицинских наук,  
Л. П. Перетятко, доктор медицинских наук,  
Р. А. Кузнецов, кандидат медицинских наук,  
Д. Н. Воронин, кандидат биологических наук

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова»  
Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

**РЕЗЮМЕ** Целью исследования стало определение содержания естественных киллеров и продуцируемых ими цитокинов TGFβ1 и IFNγ, а также экспрессии VEGF-A на локальном уровне у женщин с миомой матки с различным темпом и типом роста. Установлено, что у женщин со стабильно малой миомой отмечается усиление продукции IFNγ естественными киллерами и лимфоцитами в эндометрии. У пациенток с быстро-растущей миомой и «истинным» типом роста опухоли отмечается увеличение содержания естественных киллеров, продукции TGFβ1 естественными киллерами и лимфоцитами в эндометрии. В ткани миоматозного узла с «истинным» типом роста повышается продукция TGFβ1 по сравнению с интактным миометрием и тканью миоматозных узлов с «ложным» типом роста. При «истинном» типе роста опухоли увеличена экспрессия VEGF-A в эндотелии капилляров и интрамуральных артерий миоматозных узлов.

**Ключевые слова:** миома матки, естественные киллеры, трансформирующий фактор роста бета, интерферон-гамма, сосудисто-эндотелиальный фактор роста

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: litsova\_ao@mail.ru

Миома матки является одним из наиболее распространенных гинекологических патологий – она встречается у 25% женщин после 30 лет. Заболевание негативно влияет на репродуктивное здоровье, является причиной репродуктивных неудач у 12–20% пациенток с нарушением фертильности [2, 3, 4, 5].

Для разработки тактики ведения больных чрезвычайно важно установить новые механизмы формирования и роста доброкачественных опухолей матки. Известно, что изменения иммун-

ного ответа выступают в качестве триггерных механизмов в патогенезе миомы. В последние годы важная роль в регуляции процессов пролиферации миомы матки отводится естественным киллерам и продуцируемым ими цитокинам. Установлено, что мишенями для естественных киллеров служат быстро пролиферирующие и трансформированные клетки [2, 6, 12]. Контроль над процессами клеточной пролиферации осуществляют факторы роста и цитокины [2]. Одним из наиболее значимых факторов роста ми-

## THE ROLE OF NATURAL KILLERS IN THE PATHOGENESIS OF HYSTEROMYOMA RAPID GROWTH

Litsova A. O., Malyshkina A. I., Sotnikova N. Yu., Peretyatko L. P., Kuznetsov P. A., Voronin D. N.

**ABSTRACT** The aim of the study was the examination of the content of natural killers and TGFbeta1 and IFNγ cytokines produced by them, VEGF expression on the local level in women with hysteromyoma with different temp and type of its growth. It was determined that there was the increase of IFNγ production by natural killers and by lymphocytes in endometrium in women with stable small hysteromyoma. The increase of natural killers' content, production of TGFbeta1 by natural killers and by lymphocytes in endometrium was demonstrated in women with hysteromyoma rapid growth and "true" tumor growth. In myoma nodes' tissue with "true" type of its growth TGFbeta1 production was increased in comparison with intact endometrium and myoma nodes' tissue with false type of its growth. Heightened VEGFA expression was revealed in the endothelium of capillaries and intramural arteries of myoma nodes in "true" type of the tumor growth.

**Key words:** hysteromyoma, natural killers, transforming growth factor-beta, interferon gamma, vascular endothelial factor.

омы является трансформирующий фактор роста бета (TGF $\beta$ ). Избыточная его продукция сопровождается ускоренной клеточной пролиферацией и увеличением синтеза экстрацеллюлярного матрикса [5]. Кроме того, TGF $\beta$ , относящийся к цитокинам супрессорного действия, угнетает противоопухолевый иммунитет [2, 6, 9]. В отличие от TGF $\beta$ , интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ) активирует клетки врожденного и приобретенного иммунитета, повышает цитотоксическую активность естественных киллеров против клеток-мишеней. IFN $\gamma$ , антагонист TGF $\beta$ , подавляет процессы пролиферации и ангиогенеза опухоли [6, 7]. Процесс новообразования зон роста в миометрии неразрывно связан с процессами ангиогенеза [1]. В процессах регуляции ангиогенеза наиболее важная роль из известных факторов роста принадлежит сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGF) [1, 8, 10]. Фактор не только потенцирует рост эндотелиоцитов и ангиогенез, но и способен угнетать клетки иммунной системы, в том числе естественные киллеры [11].

Целью данной работы явился сравнительный анализ содержания естественных киллеров (CD56+) и продуцируемых ими цитокинов IFN $\gamma$  и TGF $\beta$ 1 на локальном уровне, а также экспрессии VEGF-A в сосудах и гладкомышечных клетках лейомиом с различным темпом и типом роста опухоли для уточнения их роли в патогенезе данного заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Обследовано 75 женщин в возрасте от 24 до 45 лет.

Первую клиническую группу составили 19 женщин с миомой матки стабильно малых размеров, соответствующих 9-недельному или меньшему сроку беременности, отсутствовал рост миомы в течение 1 года, предшествующего наблюдению.

Вторую клиническую группу составили 45 женщин с быстрорастущей опухолью, у которых общие размеры матки превышали таковые при 12-недельной беременности, причем увеличение размера опухоли в течение предшествующего года соответствовало 4–5 неделям беременности и более.

В зависимости от морфологического типа роста миомы матки сформированы две подгруппы: 1) женщины с «истинным» типом роста опухоли, при котором увеличение размеров матки происходит преимущественно за счет пролиферации гладкомышечных клеток, и 2) пациентки с «лож-

ным» типом роста, при котором увеличение идет за счет дистрофических изменений в ткани узлов. Контрольную группу составили 11 здоровых женщин репродуктивного возраста. Сравнением для лейомиом служил миометрий вне зоны роста миоматозных узлов.

Материалом для исследования явились биоптаты эндометрия, фрагменты ткани миоматозных узлов и прилегающего к ним неизмененного миометрия. Лимфоциты из эндометриальной ткани выделялись механическим способом. Обогащенную популяцию лимфоцитов получали стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколла-урографина (d 1,078). Количество лимфоцитов с фенотипом CD56+, CD56+IFN $\gamma$ +, IFN $\gamma$ +, CD56+TGF $\beta$ 1+ и TGF $\beta$ 1+ в эндометрии определяли методом проточной цитометрии с использованием коммерческих наборов моноклональных антител, меченных FITC, PE, PC5. Матричная РНК выделялась из ткани миоматозных узлов и миометрия стандартным методом гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции. Для оценки экспрессии м-РНК TGF $\beta$ 1 использовался количественный метод RT-PCR. Ткань лейомиом из центральных, парацентральных и краевых отделов окрашивали гематоксилином и эозином с последующей морфометрией сосудов по программе, прилагаемой к «ВидеоТесту Мастер Морфология 4», а также исследовали иммуногистохимически с применением первичных антител к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (anti-VEGF-A, Dako, клон VG1, рабочее разведение 1 : 50). Реакцию проводили на парафиновых срезах после предварительной демаскировки антигена путем кипячения в трис-ЭДТА-буфере с pH = 9,0 в течение 15 минут. Использовали систему визуализации LSAB2 System HRP («Dako») по протоколу производителя. Оценку иммуногистохимической реакции осуществляли путем подсчета индекса экспрессии HistoScore в 5 полях зрения при увеличении в 400 раз. Коэффициент HistoScore равен сумме произведений  $P(i) \times i$ , где  $i$  – интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3,  $P(i)$  – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Определяли количество VEGF-положительных капилляров и интрамуральных артерий в 5 полях зрения (увеличение в 200 раз) каждого из отделов миоматозного узла, высчитывали плотность распределения сосудов в 1 мм<sup>2</sup>. Полученные результаты статистически обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Достоверность различий между группами исследования оценена при помощи критерия Манна – Уитни и Стьюдента. Статистическая значимость различий внутри групп по зонам миоматозных узлов – при помощи дисперсионного анализа по методу Краскала – Уоллеса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что у больных с лейомиомой матки независимо от темпа роста опухоли в эндометрии содержание лимфоцитов CD56+ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,000$  и  $p = 0,02$ ). Сравнительный анализ популяционного состава лимфоцитов в эндометрии женщин с миомой различных типов роста показал статистически значимое увеличение содержания эндометриальных лимфоцитов CD56+ у пациенток с «истинным» ростом опухоли по сравнению с таковыми в контроле ( $p = 0,000$ ) и у больных с «ложным» типом ( $p = 0,001$ ).

Для уточнения механизмов, контролирующих рост опухоли, оценивали характер локальной продукции TGF $\beta$ 1 и IFN $\gamma$  естественными киллерами и лимфоцитами в эндометрии. Продукция TGF $\beta$ 1 была выше у женщин с быстрорастущей мио-

мой матки, чем в контрольной группе ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,039$ ) и у пациенток с миомой стабильно малых размеров ( $p = 0,032$ ,  $p = 0,000$ ). Сравнительный анализ показателя в подгруппах женщин с быстрорастущей миомой матки показал, что «истинный» тип роста опухоли сопровождается увеличением продукции TGF $\beta$ 1 по сравнению с его значениями в контрольной группе ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,000$ ) и у больных с «ложным» типом роста ( $p = 0,041$ ,  $p = 0,044$ ) (табл. 1).

Установлено, что экспрессия мРНК TGF $\beta$ 1 в ткани миоматозного узла женщин с «истинным» типом роста опухоли был значительно больше, чем в подгруппе с «ложным» типом и быстрым ростом миомы ( $p = 0,004$ ). Следует отметить отсутствие его экспрессии в ткани миометрия (табл. 2). Продукция IFN $\gamma$  клетками эндометрия у пациенток с миомой матки стабильно малых размеров статистически значимо превышала таковую у здоровых женщин ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,014$ ). Статистически зна-

**Таблица 1.** Характеристика содержания естественных киллеров и продукции ими цитокинов в эндометрии женщин с миомой матки различных темпов роста

Показатели	Содержание, %		
	Контрольная группа (n = 9)	Женщины с миомой матки малых размеров (n = 17)	Женщины с быстрорастущей миомой матки (n = 19)
CD56+	27,50 ± 2,19	37,00 ± 1,92 $p_1 = 0,000$	34,20 ± 1,36 $p_1 = 0,02$
CD56+CD158a+	4,86 ± 0,70	8,09 ± 0,79 $p_1 = 0,004$	8,18 ± 0,67 $p_1 = 0,002$
CD56+CD158i+	4,52 ± 0,66	8,09 ± 0,79 $p_1 = 0,004$	8,18 ± 0,67 $p_1 = 0,002$
TGF $\beta$ 1	12,30 ± 1,85	11,12 ± 0,88	17,13 ± 1,12 $p_1 = 0,039$ $p_2 = 0,000$
CD56+TGF $\beta$ 1	4,71 ± 0,61	5,93 ± 0,57	8,45 ± 0,95 $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,032$
IFN $\gamma$	9,23 ± 0,95	13,89 ± 1,52 $p_1 = 0,014$	10,78 ± 1,00
CD56+IFN $\gamma$	4,10 ± 0,72	6,96 ± 0,87 $p_1 = 0,017$	5,15 ± 0,54

*Примечание.* Статистическая значимость различий:  $p_1$  – по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – в группах с миомой матки.

**Таблица 2.** Характеристика экспрессии мРНК TGF $\beta$ 1 у женщин с миомой матки различных темпов роста

Группа		TGF $\beta$ 1, количество копий пар, $\times 10^3$ /мкл
«Истинный» тип быстрого роста миомы матки (n = 13)	миометрий (n = 5)	Nd
	миоматозный узел (n = 8)	28,38 ± 8,83 $p_1 = 0,025$ $p_2 = 0,004$
«Ложный» тип быстрого роста миомы матки (n = 13)	миометрий (n = 8)	Nd
	миоматозный узел (n = 5)	6,95 ± 3,20 $p_1 = 0,003$

*Примечание.* Статистическая значимость различий:  $p_1$  – по сравнению с неизменным миометрием;  $p_2$  – в группах с миомой матки.

чимых отличий в продукции IFN $\gamma$  в эндометрии женщин с миомой матки в зависимости от типов роста опухоли не выявлено ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 1).

Наибольший интерес представляет изучение экспрессии VEGF-A в ткани миоматозного узла. Выраженная экспрессия VEGF-A определяется в цитоплазме эндотелиальных клеток капилляров лейомиомы, а также интрамуральных артериях мышечного типа. Уровень экспрессии изучаемого фактора в центральных отделах опухоли статистически значимо не отличается от парацентральных и краевых зон в обеих группах исследования. Индекс экспрессии VEGF-A в вышеозначенных типах сосудов при истинном росте миоматозного узла статистически значимо превышает подобные значения группы сравнения (табл. 3). Количество VEGF-положительных капилляров и интрамуральных артерий в узлах пролиферирующей лейомиомы статистически значимо выше, чем в узлах с дистрофическими изменениями (табл. 4). Слабая экспрессия VEGF-A определяется в гладкомышечных клетках лейомиом как с истинным, так и ложным ростом узла без статистически значимых отличий индекса экспрессии между группами (табл. 3). Однако в зонах активного роста пролиферирующей лейомиомы иммуногистохимическая реакция с анти-VEGF антителами более выражена. Как правило, в строме пролиферирующих миоматозных узлов обнаруживаются группы или единичные VEGF-положительные гистиоциты.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, формирование и рост миомы матки в целом сопровождается увеличением CD56+ естественных киллеров на локальном

уровне. Поскольку мишенями для естественных киллеров служат трансформированные и быстро пролиферирующие клетки [2, 6, 9, 12], установленные изменения позволяют предположить существование постоянной антигенной стимуляции иммунной системы опухолевыми клетками.

Естественные киллеры, начиная уничтожать клетки-мишени, продуцируют широкий спектр цитокинов, одними из которых являются IFN $\gamma$  и TGF $\beta$ 1 [2].

Увеличение продукции IFN $\gamma$  естественными киллерами и эндометриальными лимфоцитами констатировано у женщин с миомой матки стабильно малых размеров. IFN $\gamma$ , подавляя пролиферацию и васкуляризацию опухоли и одновременно активируя естественные киллеры [6, 7], приводит к стабилизации размеров опухоли.

Увеличена продукция TGF $\beta$ 1 у женщин с быстрорастущей миомой матки. TGF $\beta$ 1, являясь цитокином супрессорного типа, подавляет активность естественных киллеров и способствует росту опухоли за счет васкуляризации [2, 5, 6, 9]. Непосредственным доказательством служит увеличение продукции TGF $\beta$ 1 в ткани миоматозного узла. Несмотря на то что быстрый рост пролиферирующей миомы матки сопровождается повышением содержания естественных киллеров, можно предположить, что их активность подавляется чрезмерной продукцией TGF $\beta$ 1.

Пролиферирующие лейомиомы лучше васкуляризованы, чем дистрофически измененные узлы, о чем свидетельствует плотность распределения капилляров и артерий мышечного типа в опухолевых узлах. Одним из факторов, способ-

**Таблица 3.** Индекс экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста в сосудах и гладкомышечных клетках лейомиом с различным типом роста, усл. ед., Ме [25–75%]

Локализация	Лейомиомы с «истинным» ростом (n = 9)	Лейомиомы с «ложным» ростом (n = 6)	p
Эндотелий капилляров	258 [236–272]	176 [150–210]	0,000
Эндотелий интрамуральных артерий	213 [191–241]	172 [146–188]	0,00015
Гладкомышечные клетки	92 [62–110]	77 [50–120]	0,23

**Таблица 4.** Плотность распределения сосудов в лейомиомах с различным типом роста, на 1 мм<sup>2</sup>, Ме [25–75%]

Тип сосудов	Лейомиомы с «истинным» ростом (n = 9)	Лейомиомы с «ложным» ростом (n = 6)	p
Капилляры	30 [25–40]	25 [17–27]	0,0048
Интрамуральные артерии	0,95 [0,85–1,06]	0,79 [0,53–0,96]	0,025

ствующих росту сосудов в миоматозных узлах, является высокая экспрессия VEGF эндотелиальными клетками. Кроме того, данный фактор роста, являясь супрессорным для клеток иммунной системы [11], угнетает активность естественных киллеров.

Полученные сведения о патогенезе миомы матки будут способствовать разработке новых методов диагностики и лечения данной патологии, что даст возможность оптимизировать лечебную тактику и тем самым сохранить репродуктивную функцию пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев, В. А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки / В. А. Бурлев // Пробл. репродукции. – 2007. – № 1. – С. 26–33.
2. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки / А. И. Малышкина [и др.]. – Иваново, 2010. – 272 с.
3. Линде, В. А. Миома матки и миомэктомия / В. А. Линде, М. С. Добровольский, Н. Н. Волков. – М., 2010. – 96 с.
4. Опыт лечения пролиферативных процессов матки у женщин, страдающих бесплодием / Л. А. Щербакова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология / онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 73–77.
5. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 4. – С. 22–28.
6. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
7. Brady, J. The Interactions of Multiple Cytokines Control NK Cell Maturation / J. Brady, S. Carotta, R. Thong // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185. – P. 6679–6688.
8. Leiomyoma and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms: a systematic review / C. C. Chang [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 247–253.
9. Mamessier, E. Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity / E. Mamessier, A. Sylvain, M. Thibault // J. Clin. Investigation. – 2011. – Vol. 121. – P. 3609–3622.
10. Serum vascular endothelial growth factor levels and uterine fibroid volume / D. C. Chen [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – Vol. 84, № 4. – P. 317–321.
11. The mechanisms of cancer immunoescape and development of overcoming strategies / T. Yaguchi [et al.] // J. Hematology. – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 294–300.
12. Zamai, L. NK Cells and Cancer / L. Zamai, C. Pontti, P. Mirandola // The J. of Immunology. – 2007. – Vol. 178. – P. 4011–4016.

УДК 616.379-008.64-08+616.153.915

## НЕЛИПИДНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ФЕНОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Г. А. Батрак\*, кандидат медицинских наук,  
С. Е. Мясоедова, доктор медицинских наук,  
О. И. Келеш

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иванова, 153012, Россия, г. Иваново, ул. Шошина, д. 8

**РЕЗЮМЕ** С целью изучения нелипидных эффектов микронизированного фенофибрата наблюдали 63 больных с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией, принимавших препарат в суточной дозе 145 мг. До и через 6 месяцев лечения исследовали динамику основных параметров. Микронизированный фенофибрат в комплексной терапии больных СД 2 типа достоверно снижает уровень С-реактивного белка и улучшает функцию эндотелия. Достигнутые показатели прироста диаметра плечевой артерии коррелируют с уровнем С-реактивного белка, в малой степени зависят от контроля липидного и углеводного обмена, что позволяет предположить наличие у фенофибрата нелипидных (плейотропных) эффектов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дислипидемия, функция эндотелия, С-реактивный белок, фенофибрат.

\* Ответственный за переписку (corresponding autor): e-mail: gbatrak@mail.ru.

Основную угрозу жизни больных сахарным диабетом 2 типа (СД) представляют сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Причина чрезвычайно высокой сердечно-сосудистой смертности при СД обусловлена сочетанием сразу нескольких факторов быстрого развития и прогрессирования атеросклероза: хронической гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии. Высокая атерогенность липидного спектра крови, наиболее выраженная при комбинированной дислипидемии [4] в сочетании с хронической гипергликемией и АГ, способствует быстрому формированию диабетических макрососудистых осложнений, основой которых является атеросклеротическое поражение сосудистой стенки.

Для лечения атерогенной дислипидемии с высоким уровнем триглицеридов и низкой концен-

трацией холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) традиционно применяются фибраты, в том числе у больных СД 2 типа [2, 3]. Крупные международные исследования FIELD и DAIS [7, 9] убедительно доказали благоприятное влияние фенофибрата в дозе 200 мг на макро- и микроциркуляторные осложнения при СД 2 типа.

В зарубежной литературе недостаточно сведений о назначении микронизированной формы фенофибрата в дозе 145 мг в сутки с целью ранней профилактики атеросклероза при СД. В России практический опыт применения фибрата у пациентов с СД 2 типа ограничен, частота назначения и приверженность пациентов к гиполипидемической терапии (как статинами, так и фибратами) остаются низкими. Отечественных научных исследований по применению фенофибрата при СД 2 типа недостаточно.

## NONLIPID EFFECTS OF MICRONIZING PHENOFIBRATE IN PATIENTS WITH 2 TYPE DIABETES AND ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA

Batrak G. A., Myasoedova S. E., Kelesh O. I.

**ABSTRACT** 63 patients with 2 type diabetes and dyslipidemia were observed in order to study nonlipid effects of micronizing phenofibrate in the dose of 145 mg. The basic values dynamics was analyzed before and after 6 months of the administered treatment. The micronizing phenofibrate in complex therapy in patients with 2 type diabetes decreased C-reactive protein level for certain and improved endothelium function. The obtained indices of humeral artery diameter growth correlated with C-reactive protein level and to small extent depended on lipid and carbohydrate metabolism monitoring. It allowed to suppose that phenophibrate had nonlipid (pleiotropic) effects.

**Key words:** diabetes mellitus, dyslipidemia, endothelium function, C-reactive protein, phenofibrate.

В настоящее время значительно возрос научный интерес к обоснованию ранней профилактики атеросклероза, изучаются новые факторы риска его развития, возможности активного медикаментозного вмешательства в процесс атерогенеза на ранних этапах, в том числе при СД 2 типа. Одним из известных маркеров воспаления и ранним независимым фактором риска атеросклероза является С-реактивный белок, определенный с помощью высокочувствительного метода (СРБ ВЧ). В зарубежной и отечественной литературе недостаточно научных данных о влиянии фенофибрата на уровень СРБ ВЧ, в том числе у больных СД 2 типа.

Другим маркером раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистого риска является дисфункция эндотелия. Потеря вазорегуляторной способности эндотелия лежит в основе развития макрососудистых осложнений на фоне СД 2 типа. В современной литературе также имеется дефицит научных исследований влияния фибратов (микронизированного фенофибрата 145 мг) на вазорегуляторную функцию эндотелия.

Таким образом, гиполипидемическая активность и клинические эффекты применения фенофибрата доказаны неоднократно, но недостаточно изученными являются нелипидные свойства препарата, эффективность, безопасность и переносимость его новой (микронизированной) формы, в том числе при СД 2 типа.

Цель исследования – изучить влияние микронизированного фенофибрата на состояние вазорегуляторной функции эндотелия и уровень С-реактивного белка у больных СД 2 типа с атерогенной дислипидемией, а также оценить безопасность и переносимость данной терапии в течение 0,5 года.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 63 больных СД 2 типа с дислипидемией, из них 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте 51–67 лет с длительностью заболевания в среднем  $8,6 \pm 5,4$  года (основная группа), которым в течение 0,5 лет проводилась терапия микронизированным фенофибратом в дозе 145 мг 1 раз в сутки. 33 больных (29 женщин и 4 мужчин) в возрасте 45–67 лет с длительностью заболевания в среднем  $5,7 \pm 4,5$  года (группа сравнения) соблюдали только гиполипидемическую диету, от медикаментозной гиполипидемической терапии отказались (табл. 1). Критерии включения в исследование: наличие СД 2 типа средней тяжести в стадии субкомпенсации и компенсации, АГ 1–2 степени, избыточная масса тела и абдоминальное ожирение, комбинированная дислипидемия II Б типа. Критерии

исключения: наличие вторичных АГ, АГ 3 степени, СД 1 типа, тяжелое течение и декомпенсация СД, обострение хронических заболеваний печени и почек, острые инфекционные и онкологические заболевания.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), степени АГ, наличию основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, тяжести макрососудистых осложнений СД. Однако пациенты основной группы имели большую выраженность абдоминального ожирения и большую частоту микрососудистых осложнений: полинейропатии, ретинопатии, нефропатии (табл. 1).

Концентрацию гликемии натощак и после приема пищи определяли глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе глюкозы, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – биохимическим методом (анализатор Nycocard READER II, ЗАО «Биохиммак», Москва), за норму принимали значения HbA1c < 6,0% [1].

Уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) исследовали биохимическим методом (автоматический анализатор «Сапфир 400», «Sapphire 400», «Hirose Electronic System Co., Ltd», Япония) диагностическими наборами фирмы «Human» (Германия), тип дислипидемии определяли по классификации Фредриксона [8]. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр, 2012) [2]. Уровень СРБ ВЧ исследовали с помощью автоматического биохимического анализатора «Olympus AU640» (Япония).

Функция эндотелия исследована ультразвуковым неинвазивным методом: эндотелийзависимая вазодилатация оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией (РГ) по методике D. S. Celermayer [3] на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США) линейным датчиком с частотой 5–10 МГц в режиме доплера 4–6,5 МГц. В норме величина прироста диаметра плечевой артерии (ПА) в ответ на увеличение кровотока в пробе с РГ (потокзависимая вазодилатация ПА) составила  $10 \pm 3,3\%$  [6].

Всем пациентам к моменту включения в исследование проводилась адекватная антигипертензивная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция, кардиоселективными  $\beta$ -блокаторами, тиазидоподобными диуретиками с достижением у большинства из них целевого уровня АД. В результате антигипертензивной терапии средние значения АД в основной группе и группе сравнения составили

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией

Показатель		Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 33)	P
Средний возраст, лет (M ± σ)		58,8 ± 4,7	59,3 ± 5,3	0,473
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± σ)		33,4 ± 5,4	33,7 ± 5,4	0,726
Объем талии, см (M ± σ)		110,1 ± 10,0	104,1 ± 9,1	0,015
Отношение окружности талии к окружности бедер (M ± σ)		0,96 ± 0,10	0,92 ± 0,10	0,007
АД систолическое, средние значения, мм рт. ст. (M ± σ)		137,4 ± 15,6	140,0 ± 17,8	0,626
АД диастолическое, средние значения, мм рт. ст. (M ± σ)		82,7 ± 7,4	81,2 ± 7,7	0,437
Макрососудистые осложнения, %	ИБС, стенокардия напряжения II–III ФК	6,7	9,0	0,721
	ИМ* в анамнезе	3,3	3,0	0,972
	МИ в анамнезе	6,7	3,0	0,488
	Макроангиопатия нижних конечностей	56,7	39,4	0,213
Микрососудистые осложнения, %	Полинейропатия	96,7	63,6	0,02
	Ретинопатия	66,7	42,4	0,017
	Нефропатия	76,7	42,4	0,024
Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, %		58	46	0,373
Курение, %		3,3	3,0	0,972

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт.

136,0 ± 15,0 на 81,5 ± 5,6 и 137,0 ± 15,1 на 84,1 ± 8,1 мм рт. ст. соответственно. К моменту включения в исследование пациенты получали сходную антидиабетическую терапию: 16,7% – препаратами сульфонилмочевины, 30% – комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином, у 53,3% пациентов СД компенсирован с помощью инсулинотерапии. Показатели гликемии оценивали по уровню тощачковой, постпрандиальной гликемии и значению HbA<sub>1c</sub>, который исследовался 1 раз в 3 месяца. В зависимости от возраста, тяжести сосудистых осложнений, сопутствующих заболеваний, риска гипогликемических состояний выбирали индивидуальные цели контроля гликемии [5]. На фоне сахароснижающей терапии уровень HbA<sub>1c</sub> в основной группе и в группе сравнения составил 6,8 ± 0,9 и 7,6 ± 2,8% соответственно. После включения пациентов в исследование к сахароснижающей и антигипертензивной терапии дополнительно в течение 6 месяцев назначали микронизированный фенофибрат в дозе 145 мг в сутки. Безопасность лечения контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ежемесячно в первые 3 месяца, затем через 6 месяцев наблюдения. Все пациенты обучены в школе СД 2 типа, информированы о клинических проявлениях по-

бочных эффектов фенофибрата, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel Windows XP. Количественные признаки при нормальном распределении значений представлены в виде M ± σ, где M – среднестатистическое значение, σ – стандартное отклонение. Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия χ<sup>2</sup>. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена (r-тест). Различия при p < 0,05 считались статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной группы через 0,5 года терапии микронизированным фенофибратом в дозе 145 мг в сутки отмечалось снижение уровня ОХС с 6,5 ± 1,2 до 4,9 ± 0,7 ммоль/л (p < 0,001), ТГ – с 4,6 ± 2,4 до 2,0 ± 0,9 ммоль/л (p < 0,001). На фоне проводимой терапии целевые показатели ОХС менее 4,5 ммоль/л и ТГ менее 1,7 ммоль/л достигнуты у 10 больных (33,3%), целевые значения только ТГ менее 1,7 ммоль/л – у 15 (50%). В группе сравнения за период наблюдения (исходно и

через 6 месяцев) уровень липидов не изменился: ОХС –  $6,5 \pm 0,9$  и  $6,0 \pm 1,1$  ммоль/л ( $p = 0,13$ ), ТГ –  $2,9 \pm 1,3$  и  $2,4 \pm 1,6$  ммоль/л ( $p = 0,29$ ) соответственно.

Через 0,5 года лечения в основной группе выявлено снижение уровня СРБ ВЧ с  $2,56 \pm 1,4$  до  $1,1 \pm 0,5$  мг/л ( $p = 0,013$ ). В группе сравнения изменений данного показателя не произошло: уровень СРБ ВЧ исходно и через 6 месяцев наблюдения составил  $2,45 \pm 1,2$  и  $2,59 \pm 1,5$  мг/л ( $p = 0,369$ ) соответственно.

На фоне терапии фенофибратом у больных основной группы достигнуто улучшение вазорегуляторной функции эндотелия: в ходе пробы с РГ в ответ на увеличение кровотока отмечалось увеличение прироста диаметра ПА по сравнению с исходным в абсолютных значениях ( $p = 0,002$ ) и процентах ( $p = 0,001$ ) (табл. 2). В группе сравнения за данный период по результатам пробы с РГ выявлены отрицательные изменения вазорегуляторной функции эндотелия: уменьшение как абсолютных значений прироста ( $p = 0,018$ ), так и процента прироста диаметра ПА ( $p = 0,02$ ). У 20% пациентов основной группы на фоне проводимой терапии достигнута нормализация эндотелийзависимой вазодилатации, показатели прироста диаметра ПА исходно и через 6 месяцев составили  $8,0 \pm 2,4$  и  $14,7 \pm 4,5\%$  соответственно ( $p = 0,0001$ ). В группе сравнения через 0,5 года наблюдения не зарегистрировано случаев нормализации вазорегуляторной функции эндотелия ( $\chi^2 = 4,107$ ;  $p = 0,043$ ). Важно отметить, что изменение прироста диаметра ПА в пробе с РГ на фоне терапии фенофибратом слабо коррелировало со снижением в динамике уровня ОХС ( $r = -0,2$ ), ТГ ( $r = -0,1$ ), HbA1c ( $r = -0,08$ ) и более тесно связано с уменьшением уровня СРБ ВЧ ( $r = 0,32$ ) через 6 месяцев терапии. Это позволяет предположить участие нелипидных (плейотропных) эффектов данного препарата в снижении уровня СРБ ВЧ и улучшении вазорегуляторной функции эндотелия. Возможность положительного влияния микронизированной

формы фенофибрата на основные маркеры сердечно-сосудистого риска (уровень СРБ ВЧ и функцию эндотелия) открывает новые показания к его применению на ранних стадиях развития атеросклероза. Известно, что фенофибрат имеет ограничения, с осторожностью назначается при печеночной и почечной недостаточности, у лиц пожилого возраста, при одновременном приеме статинов [2]. В настоящее время недостаточно изучены вопросы переносимости, безопасности, а также достаточной эффективности фенофибрата в новой (микронизированной) форме и в малых дозах (145 мг).

В период нашего наблюдения на фоне лечения фенофибратом не зарегистрировано осложнений гиплипидемической терапии. Значения АСТ и АЛТ не превысили допустимые нормы, исходно и через 6 месяцев терапии составили: АСТ –  $25,6 \pm 8,7$  и  $27,8,6 \pm 14,0$  ед. ( $p = 0,304$ ), АЛТ –  $30,7 \pm 15,4$  и  $33,1 \pm 17,2$  ед. ( $p = 0,266$ ) соответственно.

Таким образом, в целях ранней профилактики и возможности коррекции атеросклеротических поражений уже на этапе субклинического атеросклероза плейотропные эффекты фенофибрата заслуживают особого внимания и требуют дальнейшего изучения, в том числе у больных СД 2 типа с атерогенной дислипидемией. Возможно, как и в случае со статинами, именно нелипидные положительные свойства фибратов играют ключевую роль в снижении риска макро- и микрососудистых поражений у больных СД 2 типа.

## ВЫВОДЫ

1. Лечение микронизированным фенофибратом в течение 6 месяцев не только значительно улучшает показатели липидного спектра крови у больных СД 2 типа, но и эффективно снижает уровень СРБ ВЧ, а также позволяет по данным пробы с РГ значительно улучшить вазорегуляторную функцию эндотелия.
2. Положительная корреляционная связь снижения уровня вч СРБ с увеличением при-

**Таблица 2.** Динамика эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с РГ на фоне терапии фенофибратом,  $M \pm \sigma$

Группы	Прирост диаметра ПА исходно		Прирост диаметра ПА через 6 месяцев терапии	
	мм	%	мм	%
Основная группа (n = 30)	$0,29 \pm 0,2$	$5,5 \pm 4,5$	$0,39 \pm 0,2^{**}$	$8,2 \pm 5,6^{**}$
Группа сравнения (n = 33)	$0,29 \pm 0,2$	$6,0 \pm 3,7$	$0,26 \pm 0,1^*$	$5,3 \pm 3,8^*$

*Примечание.* Статистическая значимость различий в сравнении с исходным показателем: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

роста диаметра ПА в пробе с РГ и слабая корреляционная связь изменения прироста диаметра ПА со снижением уровня липидов на фоне применения микронизированного фенофибрат в течение 6 месяцев позволяет предположить участие нелипидных (плейотропных) эффектов данного препарата в улучшении вазорегуляторной функции эндотелия.

3. Микронизированный фенофибрат 145 мг в сутки является безопасным гиполипидемическим препаратом с возможными благоприятными нелипидными эффектами, в комплексной терапии СД 2 типа хорошо переносится и может быть рекомендован в повседневной клинической практике врачей различных специальностей: кардиологов, терапевтов, эндокринологов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – 5-й вып. – М., 2011. – С. 7–9.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (V пересмотр) // Рос. кардиологический журн. – 2012. – № 4 (96), прил. 1. – С. 8–20.
3. Национальные клинические рекомендации : сборник / под ред. Р. Г. Оганова. – 3-е изд. – М. : Силиця-Полиграф, 2010. – С. 223–224.
4. Мазур, Н. А. Практическая кардиология / Н. А. Мазур. – 3-е изд., доп. – М. : Медпрактика-М, 2012. – С. 489–492.
5. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : Мед. информ. аг-во, 2011. – С. 355–361.
6. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermayer [et al.] // *Lancet*. – 1992. – № 340. – P. 1111–1115.
7. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) / J. Vakkilainen [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 1733–1737.
8. Friedewald, W. T. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol without Use the Preparative Ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
9. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1849–1861.

## РОЛЬ ПРО- И ANTIАНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Е. В. Волкова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Е. Ю. Лысюк<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
Л. С. Джохадзе\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт биологии гена» РАН, 119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

**РЕЗЮМЕ** Определена роль сосудистых факторов роста в оценке степени тяжести преэклампсии. В исследование были включены 135 беременных с преэклампсией различной степени тяжести и с физиологическим течением данной беременности. У всех пациенток помимо общеклинического обследования методом ИФА была определена концентрация про- и антиангиогенных факторов роста в сыворотке крови. При преэклампсии наблюдается дисбаланс про- и антиангиогенных факторов роста с преобладанием агентов, препятствующих ангиогенезу, который увеличивается при нарастании степени тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** PlGF, sFlt-1, эндоглин, ангиогенез, преэклампсия.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: Anton-b1@mail.ru.

При современном развитии медицины преэклампсия (ПЭ) является одной из важнейших проблем акушерства. Частота этого осложнения практически не снижается на протяжении последних двадцати лет и составляет, по данным разных авторов, 7–20% [1]. Занимая ведущие позиции среди причин материнской (29–35%) и перинатальной смертности (230–400‰), ПЭ также лежит в основе развития отдаленных заболеваний матери и новорожденного [2]. Несмотря на большое число исследований, остаются неизвестными первопричины возникновения ПЭ, маркеры скорости прогрессирования патологических изменений в жизненно важных органах и системах, что ограничивает возможности лечения и предотвращения развития этого заболевания. Кроме того, недоступность для непосредственного исследования структур эндотелия диктует необходимость поиска чувствительных методов определения мар-

керов эндотелиальной дисфункции. С целью прогнозирования и оценки степени тяжести ПЭ необходимо учитывать её важную роль в генезе сосудистых нарушений у беременных. Несмотря на разнообразие предложенных шкал и методик, до сих пор не существует способа, позволяющего с достаточной степенью достоверности определять степень тяжести ПЭ и прогнозировать его дальнейшее течение: не всегда выраженность отеков, протеинурии и артериальной гипертензии определяет истинную тяжесть патологических процессов при ПЭ [3, 7].

Поскольку в основе ПЭ лежит плацентарная недостаточность вследствие нарушения второй волны инвазии цитотрофобласта и генерализованная эндотелиальная дисфункция, огромный научный интерес представляет определение роли факторов ангиогенеза в формировании и обеспечении компенсаторно-приспособительных

## THE ROLE OF PRO- AND ANTIANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN THE DETERMINATION OF PREECLAMPSIA SEVERITY DEGREE

Volkova E. V., Lysiuk E. Yu., Djohadze L. S.

**ABSTRACT** The aim of our study was the determination of the role of growth vascular factors in the estimation of preeclampsia severity degree. 135 pregnant with preeclampsia of various severity degrees and with physiological course of this pregnancy were enrolled in the study. All patients besides the general clinical examination underwent special examination in order to determine pro- and antiangiogenic growth factors in blood serum by IFA technique. Dysbalance of pro- and antiangiogenic growth factors with predominance of agents which laid obstacles to angiogenesis was observed in preeclampsia. In increasing degree of preeclampsia severity the scale of above mentioned alterations became more significant.

**Key words:** PlGF, sFlt-1, endogline, angiogenesis, preeclampsia.

реакций сосудов фетоплацентарного комплекса [4, 5, 6, 8].

Целью исследования явилось определение роли сосудистых факторов роста в оценке степени тяжести преэклампсии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования проведен клинический анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 135 беременных в сроках от 28 до 40 недель. В результате проведенной работы все обследуемые были разделены на 3 группы:

I группу (основную) составили 50 беременных с ПЭ средней тяжести; II группу (основную) – 36 пациенток с тяжелой ПЭ; III группу (контрольную) – 49 женщин с физиологическим течением данной беременности.

Всем пациенткам помимо общеклинического обследования определяли уровень про-ангиогенного (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в сыворотке крови в 28–34 недели гестации. У беременных со среднетяжелым течением ПЭ уровень сосудистых факторов исследован по мере нарастания тяжести заболевания. Использовали коммерческие наборы фирмы «R&D Systems» (Великобритания) и метод твердофазного иммуноферментного анализа в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя, все образцы сыворотки анализировали в дуплетах.

Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью пакетов программ Statistica 7.0 («Stat-Soft») и MS Excel 2010 («Microsoft»). Все данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение среднего. Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего *t*-критерия Стьюдента для независимых переменных, разницу между группами считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Срок родоразрешения у пациенток с ПЭ средней тяжести составил  $33,2 \pm 0,5$  недели, с тяжелой ПЭ –  $32,7 \pm 0,7$  недели, у здоровых беременных –  $39,5 \pm 0,2$  недели.

В среднем при ПЭ период пролонгирования беременности составил  $8,12 \pm 1,27$  суток.

Все беременные с ПЭ были родоразрешены путем операции кесарева сечения, основными показаниями к которому служили нарастание тяжести ПЭ и/или ухудшение функционального состояния плода.

У беременных со среднетяжелым течением ПЭ в 28–34 недели гестации средний сывороточный уровень sFlt-1 составил  $37058,36 \pm 5840,17$  пг/мл, что достоверно ниже по сравнению с таковым у пациенток с тяжелой ПЭ –  $57927,58 \pm 5029,38$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В то же время значение sFlt-1, определяемое у здоровых беременных ( $3299,38 \pm 544,19$  пг/мл), достоверно ниже, чем у женщин с ПЭ как тяжелой, так и средней тяжести ( $p < 0,05$ ) (рис.).

Средний сывороточный уровень другого антиангиогенного фактора – эндоглина в сроке гестации 28–34 недели у пациенток с ПЭ тяжелой и средней тяжести достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых беременных –  $92580 \pm 1782$ ,  $69940 \pm 1235$  и  $5440 \pm 410$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень этого белка в сыворотке крови беременных с тяжелой ПЭ достоверно выше по сравнению с таковым у пациенток с ПЭ средней тяжести ( $p < 0,05$ ) (см. рис.).

Средний уровень проангиогенного фактора PIGF в сыворотке крови беременных исследуемых групп в сроке гестации 28–34 недели достоверно различался. У пациенток с ПЭ средней тяжести и тяжелой этот показатель достоверно ниже, чем у здоровых беременных –  $29,92 \pm 5,5$ ,  $18,17 \pm 3,01$  и  $238,51 \pm 66,05$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако у женщин с ПЭ средней тяжести выявлен достоверно более высокий уровень PIGF по сравнению с беременными с тяжелой ПЭ ( $p < 0,05$ ) (см. рис.).

Таким образом, ПЭ характеризуется достоверным повышением уровня антиангиогенных факторов роста (эндоглина, sFlt-1) при снижении проангиогенного плацентарного (PIGF), причем эти изменения сильнее выражены у беременных с тяжелым течением заболевания.

Для того чтобы оценить реальный дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами роста и степенью выраженности дисфункции эндотелия, нами рассчитан ангиогенный коэффициент К, являющийся отношением sFlt-1/PIGF. Этот показатель выявляет степень связывания PIGF и истинный дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами. Чем выше коэффициент К, тем более выражен дисбаланс между сосудистыми факторами роста.

Средний уровень коэффициента К в сроке гестации 28–34 недели у беременных с ПЭ средней тяжести равен  $1675,36 \pm 491,09$ , что достоверно ниже по сравнению с таковым у пациенток с тяжелой ПЭ и достоверно выше, чем у здоровых беременных ( $3478,66 \pm 418,45$  и  $25,28 \pm 8,24$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

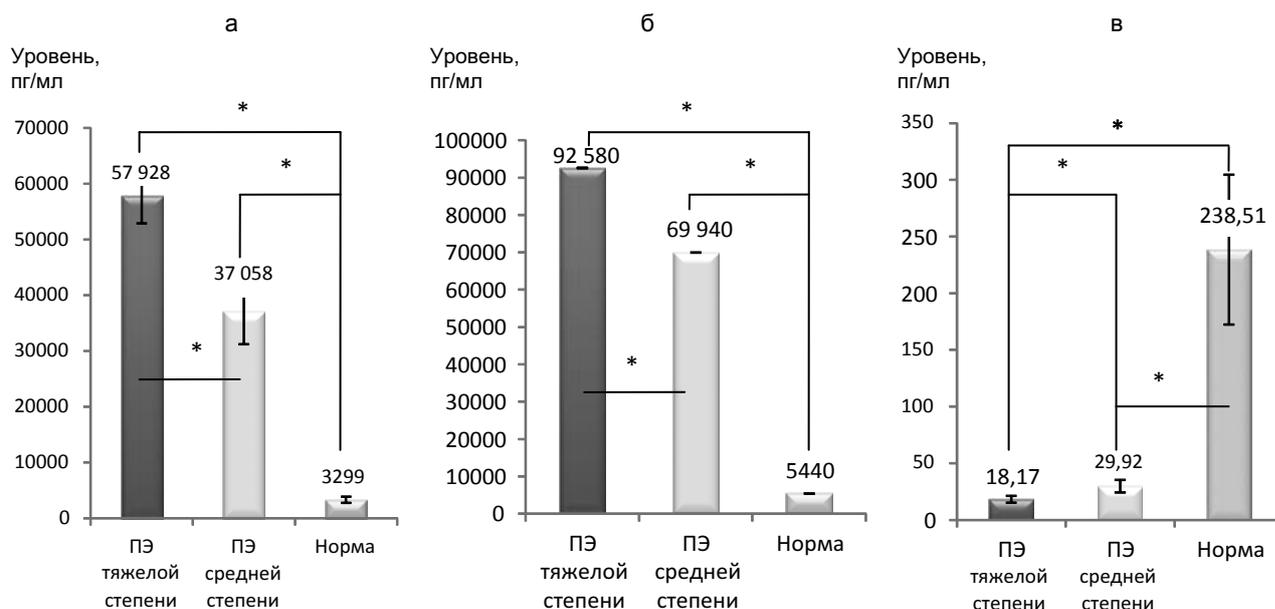


Рис. Уровень ангиогенных факторов: а – sFlt-1, б – sEng, в – PlGF

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, при нарастании тяжести ПЭ дисбаланс между сосудистыми факторами роста усиливается, что, вероятно, обусловлено утяжелением генерализованного эндотелиоза, следствием чего является нарастание полиорганной недостаточности, отражающееся на клинической картине заболевания.

Мы исследовали динамику изменения уровня сосудистых факторов роста по мере прогрессирования заболевания у беременных с ПЭ средней тяжести.

При нарастании тяжести ПЭ сывороточный уровень sFlt-1 достоверно увеличился в среднем с  $27712,23 \pm 5129,5$  до  $53654,86 \pm 12018,42$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Среднее содержание сывороточного PlGF достоверно снизился с  $39,98 \pm 6,68$  до  $19,4 \pm 7,26$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Достоверных различий между значениями сывороточного sEng при нарастании тяжести процесса не выявлено, однако отмечалась тенденция к увеличению его концентрации с  $62160 \pm 1905$  до  $99980 \pm 2678$  пг/мл при утяжелении течения заболевания.

Средний уровень ангиогенного коэффициента К достоверно увеличился при утяжелении ПЭ с  $698,55 \pm 60,45$  до  $3072,83 \pm 939,21$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, повышенный sFlt-1 ингибирует плацентарный фактор роста, следовательно, делает невозможным его взаимодействие с мембранными рецепторами эндотелиоцитов (степень

ингибирования плацентарного фактора роста отражает коэффициент К). Это в свою очередь нарушает нормальную функцию сосудистого эндотелия, блокируя физиологический ангиогенез в плаценте и способствует прогрессированию ПЭ и нарастанию ее тяжести.

## ВЫВОДЫ

1. Преэклампсия характеризуется изменением ангиогенного баланса с доминированием антиангиогенных факторов, которые, по-видимому, отражают степень нарушения васкуляризации и ангиогенеза в плаценте и участвуют в патогенезе системной эндотелиальной дисфункции.
2. Изменения ангиогенных факторов роста более выражены при тяжелой преэклампсии, что свидетельствует о ключевой роли дисбаланса про- и антиангиогенных факторов роста в развитии клинической картины заболевания и в изменении ангиогенного статуса в зависимости от клинических проявлений и тяжести эндотелиоза.
3. При оценке тяжести течения преэклампсии наряду с данными традиционного клинико-лабораторного обследования в качестве дополнительного критерия следует оценивать ангиогенный статус беременной.
4. Использование ангиогенного коэффициента К как дополнительного критерия тяжести преэклампсии позволит оптимизировать исходы беременности и родов при данной патологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Айламазян, Э. К. Гестоз: теория и практика : монография / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М. : МЕДэкспресс-информ, 2008. – С. 23–189.
2. Кулаков, В. И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В. И. Кулаков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
3. Сидорова, И. С. Гестоз / И. С. Сидорова. – М. : Медицина, 2003. – С. 24–265.
4. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset preeclampsia / H. Masuyama [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117 (3). – P. 314–320.
5. Hypertension and angiogenesis / F. N. Kiefer [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9 (21). – P. 1733–1744.
6. Is endothelial progenitor cell dysfunction involved in altered angiogenic processes in patients with hypertension? / C. J. Loomans [et al.] // Curr. Hypertens Rep. – 2004. – Vol. 6 (1). – P. 51–54.
7. Sibai, B. Preeclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferations // J. Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
8. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlohren [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 206 (1). – P. 58.

## **СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ**

**Е. Н. Дьяконова\***, доктор медицинских наук,  
**О. В. Дмитриева**

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия,  
г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** Исследовали состояние церебральной гемодинамики и микроциркуляции у 105 детей с эпизодическими и хроническими головными болями напряжения в возрасте от 7 до 10 лет. Показано изменение тонуса сосудов артериального русла до состояния спазма (с преобладанием повышенного тонуса сосудов преимущественно вертебробазилярного бассейна у детей с хронической головной болью) и напряжение регуляторных механизмов в системе микроциркуляции, которое приводит к резкому снижению реактивности микрососудов и затруднению венозного оттока крови, сопровождающемуся снижением капиллярного кровотока. Выявленные факторы, возможно, играют определяющую роль в развитии и прогрессировании цефалгического синдрома у младших школьников.

**Ключевые слова:** головная боль напряжения, дети, гемодинамика, микроциркуляция

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: [dyael@mail.ru](mailto:dyael@mail.ru)

Головная боль (ГБ) является одним из распространенных симптомов, встречающихся в клинической практике. Так, D. Lewis et al. [17] установили, что в возрасте 7 лет ГБ выявляется у 37–51% детей, в 15 лет – у 57–82%. В большинстве случаев это первичные ГБ – головные боли напряжения (ГБН) и мигрень [16, 18].

Широкая распространенность ГБН в популяции обусловлена многочисленными причинами. Большинство исследователей считают, что важную роль играет хронический эмоциональный стресс, формирующийся под влиянием индивидуально значимых психогенных факторов у детей с определенными личностными особенностями, а также недостаточность в реагировании антиноцицептивных систем [8, 10].

Данные об изменении церебрального кровотока при первичных ГБ были получены главным обра-

зом у взрослых больных [14, 15]. В отечественной литературе сообщения о церебральной гемодинамике и микрогемодинамике у детей с первичными ГБ немногочисленны и противоречивы [2, 4, 6, 7]. Это указывает на необходимость целенаправленного изучения церебральной гемодинамики и микроциркуляции при данной патологии.

Цель исследования – изучение церебральной гемодинамики и микроциркуляции у детей в возрасте 7–10 лет с различными вариантами течения головной боли напряжения и определение факторов, способствующих развитию и прогрессированию цефалгического синдрома.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследованы 105 детей (63 мальчика и 42 девочки) в возрасте от 7 до 10 лет с ГБН на базе отделения медико-социальной помощи детям кон-

---

## **STRAIN HEADACHE IN CHILDREN AGED 7–10 YEARS: CEREBROVASCULAR HEMODYNAMICS MICRO-CIRCULATION**

Dyakonova E. N., Dmitrieva O. V.

**ABSTRACT** States of cerebral hemodynamics and microcirculation were examined in 105 children aged 7–10 years with episodic and chronic strain headaches. The authors revealed the alteration of arterial bed vessels tonus to the spasm status (with prevalence of heightened vessel tonus predominantly in vertebrobasilar basin in children with chronic headache) and the strain of regulatory mechanisms in microcirculation system which resulted in sharp decrease of microvessels reactivity and in disturbances in venous blood flowing off; these manifestations were accompanied by capillary blood flow diminishment. Perhaps the revealed factors played definite role in the development and progression of cephalgic syndrome in junior pupils and required correction.

**Key words:** strain headache, children, hemodynamics, microcirculation.

сультативно-диагностического поликлинического отделения № 1 клиники ИвГМА (г. Кохма) и МУЗ «Центр восстановительной медицины и реабилитации» для детей г. Иванова.

Диагноз ГБН устанавливался согласно критериям Международной классификации головных болей (2003) [13]. Критерием исключения больных из исследования служило наличие острых инфекционных заболеваний на момент обследования, тяжелой соматической патологии, а также органического поражения ЦНС и черепно-мозговых травм.

Родители (опекуны) всех детей давали письменное информированное согласие на участие в функциональных обследованиях, включая диагностические пробы. Исследование прошло экспертную оценку и одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (протокол № 2 от 06.02.2008). Контрольную группу составили 30 практически здоровых сверстников, не страдающих ГБ.

Состояние церебральной гемодинамики изучали методом ультразвуковой доплерографии сосудов шеи и транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга на приборе «Сономед-325» («Спектрмед», Россия) с использованием зондов 2, 4, 8 МГц по стандартной методике. Исследование проводили в период между приступами ГБ в состоянии пассивного бодрствования в горизонтальном положении пациента и после 15-минутного отдыха. Оценка гемодинамики производили по максимальной систолической скорости кровотока ( $V_{max}$ ) и по индексу периферического сопротивления ( $RI$ ), характеризующего тонус артериокапиллярного русла. С целью определения нарушений в регуляции сосудистого тонуса от нормы для  $RI$  (интракраниальных сосудов) были приняты значения, наиболее часто встречающиеся у здоровых детей: 0,45–0,55. Критерием для квалификации состояния тонуса сосудов как гипотонии считали значения  $RI$  менее 0,45, а как гипертонии – выше 0,55. Тип кровотока (гиперкинетический, зукинетический и гипокинетический) определяли по максимальной систолической частоте при локации общей сонной артерии [5]. Для оценки реактивности церебральных сосудов использовали гиперкапническую и гипервентиляционную нагрузки, проводя сравнение  $V_{max}$  и  $RI$  по основной артерии до, во время и после нагрузки.

Венозную церебральную гемодинамику оценивали на основании показателей  $V_{max}$  по прямому синусу, локации кровотока по позвоночным венозным сплетениям в горизонтальном положении, наличия ретроградного кровотока по глазным венозным сплетениям. Учитывали следующие ульт-

развуковые признаки венозных нарушений: а) повышение скорости кровотока по прямому синусу (24–30 см/с [11, 12]); б) ретроградный кровоток по глазным венозным сплетениям; в) определение кровотока по позвоночным венозным сплетениям в горизонтальном положении [1, 11]. Выделены три степени нарушения венозного оттока из полости черепа: а) легкая – регистрируется один из признаков; б) умеренная – регистрируются два признака; в) выраженная – регистрируются три признака или два, но одним из этих двух является значение  $V_{max}$  по прямому синусу более 40 см/с.

Для исследования функционального состояния и особенностей микроциркуляции осуществляли лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) с применением лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НПО «Лазма», Россия) на передней поверхности в области нижней трети правого предплечья [9]. С помощью компьютерной программы обработки результатов ЛДФ определяли следующие характеристики микроциркуляции: ПМ (параметр микроциркуляции), регистрируемый в относительных перфузионных единицах (перф. ед.), который отражает степень перфузии, преимущественно эритроцитарной фракцией, единицы объема ткани за единицу времени. Среднее квадратичное отклонение (СКО) регистрируемых доплеровских сигналов от среднего значения характеризует колебания величины потока эритроцитов во времени (или уровень флакса).

Одним из этапов ЛДФ является амплитудно-частотный анализ гемодинамических ритмов колебаний тканевого кровотока. При этом амплитуда ( $A$ ) каждой гармонической составляющей определяется в диапазоне частот от 0,01 до 1,2 Гц.

Среди колебаний кровотока, отраженных в ЛДФ и её амплитудно-частотном спектре, наиболее физиологически значимыми являются колебания очень низкой частоты VLF (0,01–0,03 Гц), характеризующие влияние гуморально-метаболических факторов на состояние микроциркуляции.

Низкочастотные колебания LF (0,05–0,15 Гц) обусловлены спонтанной периодической активностью гладких миоцитов в стенке артериол, вызывающей периодические изменения их диаметра, которые называются вазомоциями. Снижение их амплитуды может свидетельствовать об угнетении нейрогенного и вазомоторного механизмов.

Высокочастотные колебания HF (0,2–0,3 Гц) обусловлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, которые вызваны дыхательными экскурсиями.

Пульсовые колебания CF (1,0–1,2 Гц) отличаются малой амплитудой флаксмоций и обусловлены

изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах, к которым приводят перепады систолического и диастолического давления.

При амплитудно-частотном анализе результатов ЛДФ рассматривался вклад (Р, %) различных ритмических составляющих, который оценивался по их мощности в процентном отношении к общей мощности спектра флаксмоций.

Соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных миогенными и нейрогенными механизмами, и дополнительных парасимпатических влияний на него рассчитывали как индекс флаксмоций (ИФМ) по формуле:  $ИФМ = A_{LF} / (A_{HF} + A_{CF})$ .

С целью выявления уровня реактивности микрососудов проводили функциональные пробы (дыхательную и окклюзионную), провоцирующие изменения микроциркуляции и ее регуляторных механизмов. Дыхательная проба (ДП) осуществлялась посредством задержки дыхания на высоте вдоха в течение 15 с. Данная проба вызывает активацию суживающих волокон симпатического звена автономной нервной системы, что приводит к спазму приносящих микрососудов и временному снижению кровотока. Для оценки реактивности микрососудов определяли время восстановления кровотока ( $T_{1/2}$ ).

Для оценки механизмов метаболической регуляции кровотока использовали окклюзионную пробу (ОП). Для этого осуществляли трехминутное пережатие манжеткой тонометра участка на плече (выше места обследования). После прекращения компрессии сосудов верхней конечности в микрососудах развивается реактивная постокклюзионная гиперемия, характеризующая резерв капиллярного кровотока (РКК).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США, 2002) с применением параметрического и непараметрического методов (критерии Стьюдента, Манна – Уитни). В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение  $p$ , равное 0,05. При исследовании связи двух признаков применялась ранговая корреляция по Спирмену.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с критериями Международной классификации головной боли основная группа детей была разделена на две подгруппы: с эпизодической ГБН (ЭГБН) – 82 ребенка (78,1%) и хронической ГБН (ХГБН) – 23 (21,9%). На момент осмотра средний возраст детей составил  $9,3 \pm 0,1$  года, частота болевых дней при ЭГБН –  $8,8 \pm 0,3$  дня в месяц и  $105,6 \pm 3,4$  дня в году, а при ХГБН –  $17,1 \pm 0,3$  дня в месяц и  $205,2 \pm 3,4$  – в году.

**Таблица 1.** Показатели амплитудно-частотного спектра у детей 7–10 лет с различными вариантами течения головной боли напряжения

Параметры	Эпизодическая ГБН (n = 82)	Хроническая ГБН (n = 23)	Контрольная группа (n = 30)
Параметры микроциркуляции			
ПМ, перф. ед.	$3,7 \pm 0,2^{***, \#}$	$2,6 \pm 0,1^{***}$	$5,4 \pm 0,1$
СКО, перф. ед.	$0,60 \pm 0,01^{***, \#\#}$	$0,40 \pm 0,02^{***}$	$2,40 \pm 0,07$
ИФМ	$1,50 \pm 0,05^{***}$	$1,40 \pm 0,07^{***}$	$2,60 \pm 0,05$
Амплитудно-частотный спектр			
VLF амплитуда	$1,55 \pm 0,05^{***}$	$1,52 \pm 0,06^{***}$	$3,47 \pm 0,06$
вклад, %	$59,7 \pm 1,4^{**}$	$59,1 \pm 1,3^{**}$	$64,8 \pm 0,4$
LF амплитуда	$1,14 \pm 0,04^{***, \#}$	$0,99 \pm 0,02^{***}$	$2,47 \pm 0,05$
вклад, %	$32,7 \pm 1,3$	$31,8 \pm 1,4$	$32,7 \pm 0,4$
HF амплитуда	$0,41 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01$
вклад, %	$4,50 \pm 0,30^{***}$	$5,50 \pm 0,50^{***}$	$0,99 \pm 0,06$
CF амплитуда	$0,34 \pm 0,02^{***}$	$0,33 \pm 0,03^{***}$	$0,52 \pm 0,01$
вклад, %	$3,20 \pm 0,30^{***}$	$3,60 \pm 0,50^{**}$	$1,50 \pm 0,09$
РКК, %	$296,6 \pm 9,2^{***}$	$283 \pm 26,4^{***}$	$455,43 \pm 8,62$
$T_{1/2}$ , с	$8,20 \pm 0,32^{***}$	$6,98 \pm 0,50^{***, \#}$	$11,40 \pm 0,24$

*Примечание.* Статистическая значимость различий между основной группой и группой контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; между детьми с ЭГБН и ХГБН: # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ .

Из анамнестических данных установлено, что дебют ЭГБН приходился в среднем на возраст  $7,2 \pm 0,1$  года, тогда как при ХГБН начало цефалгий было более ранним –  $6,7 \pm 0,23$  года. Давность цефалгий при хронической ГБН превышала таковую при эпизодическом варианте ( $2,8 \pm 0,2$  и  $2,1 \pm 0,1$  года соответственно).

Клиническая картина ГБН у этих детей характеризовалась двусторонней, преимущественно лобно-височной и лобно-теменной локализацией, давящим, сжимающим характером, умеренной интенсивностью, продолжительностью от 30 минут до нескольких часов. Боли возникали чаще во второй половине дня, редко сопровождалась тошнотой, фото- или фонофобией. Головная боль провоцировалась переутомлением в школе, эмоциональным напряжением, сменой погоды. При ЭГБН у большинства детей цефалгия проходила после отдыха, непродолжительного сна, а при ХГБН – после приема анальгетиков. Также дети жаловались на нарушения сна, плохую переносимость изменений погодных условий, транспорта, на головокружения, дискомфорт в шейном отделе позвоночника, астенические и невротоподобные состояния.

Исследование показало, что у всех детей с ГБН присутствовали изменения со стороны церебральной гемодинамики. Установлено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) увеличение  $V_{\max}$  в каротидном (средняя мозговая, передняя мозговая, интракраниальный отдел внутренней сонной, общая сонная артерии) и в вертебробазилляр-

ном (задняя мозговая, основная, позвоночные артерии) бассейнах по сравнению с контрольной группой – это увеличение отражает склонность сосудов к ангиоспазму. В группе детей с ХГБН отмечалось статистически значимое ускорение кровотока в средней мозговой, передней мозговой и основной артериях по сравнению с группой детей с ЭГБН ( $p < 0,01$ ).

Оценка сосудистого тонуса артериального русла выявила в группе пациентов с ЭГБН преобладание нормотонии (51%), а гипотония отмечалась у 26% в каротидном бассейне и у 15% – в вертебробазиллярном (рис. 1). Изменение тонуса сосудов в виде гипертонии у детей с ЭГБН выявлено у 23% в каротидном бассейне и у 35% – в вертебробазиллярном. В группе больных с ХГБН преобладали дети с повышенным тонусом сосудов преимущественно вертебробазиллярного бассейна (65%) ( $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ RI показал, что гипотония сосудов более выражена в каротидном бассейне, а повышение сосудистого тонуса – в вертебробазиллярном.

Оценка состояния кинематики потока показала наличие гиперкинетического кровотока у 52% детей с ХГБН и у 28% детей с ЭГБН. У детей с ЭГБН превалировал эукинетический тип гемодинамики, а гипокинетический тип был выявлен у 6,1%.

Признаки венозной дисгемии диагностированы у всех детей основной группы, причем выраженная степень нарушений наблюдалась у половины детей с ХГБН и лишь у 1/3 детей с ЭГБН, что свидетельствует о значительной роли венозной диз-

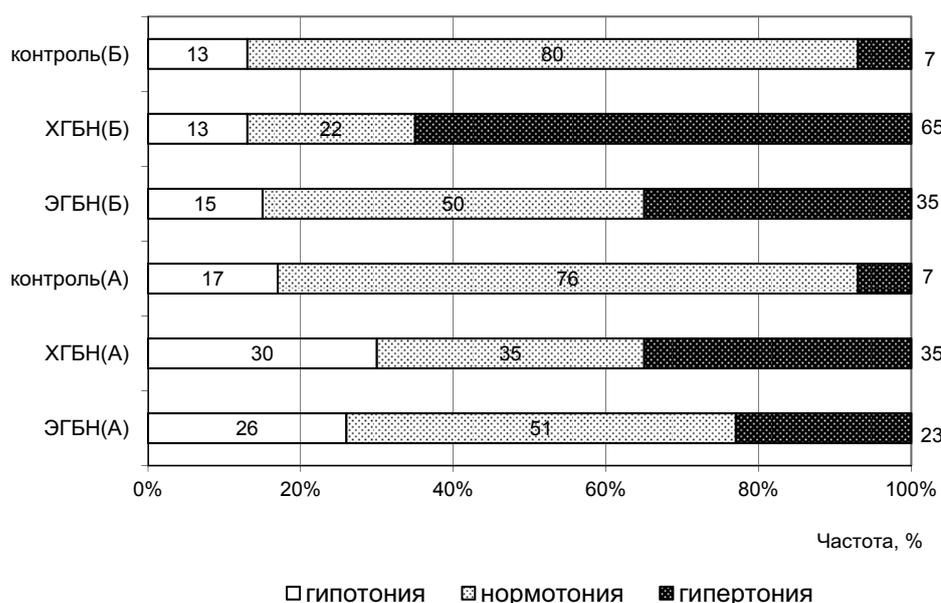


Рис. 1. Сравнительная характеристика детей с головными болями в зависимости от тонуса артериокапиллярного русла в каротидном (А) и вертебробазиллярном (Б) бассейнах головного мозга



нию притока крови в микроциркуляторное русло, а также функциональное напряжение активных вазомоторных механизмов в регуляции тканевого кровотока и снижение функционального резерва микрососудистого русла вследствие развития венозного застоя крови, результатом чего становится уменьшение капиллярного кровотока.

Подводя итог, можно утверждать, что существенную роль в патогенезе цефалгического синдрома у школьников играют нарушения в регуляции церебральной гемодинамики с развитием ангио-

спазма магистральных артерий и разнонаправленным изменением тонуса артериокапиллярного русла: снижением в каротидном бассейне и повышением – в вертебробазиллярном. Большую роль в развитии и прогрессировании головной боли напряжения играет нарушение венозного оттока из полости черепа и снижение цереброваскулярной реактивности сосудов, в том числе и на микроциркуляторном уровне, что необходимо учитывать при лечении детей с головной болью напряжения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Современные аспекты диагностики и лечения нарушений венозного кровообращения головного мозга / М. Я. Бердичевский [и др.] // Неврологический журн. – 2004. – № 2. – С. 47–51.
2. Детская неврология : период. сб. им. А. Ю. Ратнера. – № 3. – СПб., 1995.
3. Зуева, Г. А. Особенности микроциркуляции у подростков при головной боли напряжения / Г. А. Зуева, Т. А. Слюсарь // XI Конгресс педиатров России : тез. докл. – М., 2006. – С. 234.
4. Мач Э. С. Лазер-доплер-флоуметрия в оценке микроциркуляции в условиях клиники // Материалы первого Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». – М., 1996. – С. 56–64.
5. Шахнович, В. А. Нарушение венозного кровообращения головного мозга по данным транскраниальной доплерографии // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. – М. : Видар, 1998. – С. 240–260.
6. Assessment of cerebral autoregulation dynamics by simultaneous arterial and venous transcranial Doppler / R. Aaslid [et al.] // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 1148–1154.
7. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. – 2<sup>th</sup> ed. // Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 1–151.
8. Myogenic cerebrovascular autoregulation in migraine measured by stress transcranial Doppler sonography / J. G. Heckmann [et al.] // Cephalalgia. – 1998. – Vol. 18, № 3. – P. 133–137.
9. Transcranial Doppler exercise test in patients with chronic tension headache / J. G. Heckmann [et al.] // Nervenarzt. – 1998. – Vol. 69, № 2. – P. 131–136.
10. Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache: a controlled study and review of the literature / A. Karwautz [et al.] // Cephalalgia. – 1999. – Vol. 19. – P. 32–43.
11. Practice parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society / D. W. Lewis [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 490–498.
12. Waldie, K. E. Childhood headache, stress in adolescence and primary headache in young adulthood: a longitudinal cohort study / K. E. Waldie // Headache. – 2001. – Vol. 41, № 1. – P. 1–10.

---

---

## Обзор литературы

---

---

УДК 616.61-008.64

### **ПАРАДИГМА ОСТРОГО УХУДШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК: ОТ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ К ОСТРОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ ПОЧКИ**

**М. Л. Нанчикеева<sup>1</sup>,  
Н. М. Буланов<sup>2</sup>,  
В. П. Зайцева\*<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**РЕЗЮМЕ** Международные нефрологические организации внедрили в клиническую практику новое понятие «острое почечное повреждение». Оно не идентично острой почечной недостаточности или острому тубулярному (канальцевому) некрозу; объединяет оба эти состояния, но может быть установлено и у пациентов с менее тяжелым поражением почек или в отсутствие истинной болезни почек при условии, что почечная функция в определенный момент времени не удовлетворяет физиологически обусловленной потребности организма. В 2011 г. были опубликованы Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury), в которых, однако, отсутствуют четкие протоколы лечения. Первым этапом на пути улучшения исходов является своевременная идентификация факторов риска почечной дисфункции. Актуальной задачей представляется поиск и внедрение в широкую клиническую практику высокоспецифичных маркеров ранней, субклинической стадии почечного повреждения, особенно молекулярных биомаркеров межклеточных и клеточно-матричных взаимодействий в почке от момента воздействия этиологического фактора до появления первых клинических симптомов.

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, определение, предикторы, критерии, стратификация тяжести, профилактика

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: varvara.n@mail.ru.

Последнее десятилетие ознаменовалось всплеском интереса к изучению места поражения почек в структуре общей заболеваемости и смертности. Принимая во внимание исключительно важную

роль почек в поддержании гомеостаза, особенно актуальным становится изучение влияния почечной дисфункции на функционирование других органов и систем, так называемый межорганный

---

### **THE PARADIGM OF KIDNEY FUNCTION ACUTE AGGRAVATION: FROM ACUTE RENAL FAILURE TO ACUTE KIDNEY INJURY**

**Nanchikeeva M. L., Bulanov N. M., Zaitseva V. P.**

**ABSTRACT** International nephrological organizations introduced a new concept of “acute kidney injury” in clinical practice. It is not identical with acute renal failure or acute tubular necrosis; it is combined both these notions but it may be revealed also in patients with less severe renal failure or in case of acute pain absence in renal function in some definite period of time does not satisfy physiologically substantiated organism need. KRIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury were published in 2011 but they did not contain the precise proceedings of treatment. Timely identification of renal dysfunction risk factors is the first stage of the improvement of the treatment outcomes. Detection of highly specified markers of early subclinical stage of kidney injury (especially molecular biomarkers of intercellular and cell-matrix interrelations in kidney from the moment of etiological factor impact till first clinical symptoms manifestation) and their introduction into widespread clinical practice is to be the actual task.

**Key words:** acute kidney injury, concept, predictors, criteria, severity stratification, prevention.

crosstalk, не только у нефрологических больных, но и у лиц, не имеющих первичного заболевания почек [12]. Признание негативного влияния дисфункции почек на выживаемость и «хронически болеющих», и «ургентных» пациентов потребовало пересмотра некоторых дефиниций в нефрологии и обосновало обогащение немногочисленного кластера основных нефрологических синдромов такими понятиями, как «хроническая болезнь почек», «кардиоренальные синдромы 1–5 типов» и, конечно, «острое почечное повреждение» (ОПП) [5, 19].

В Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с болезнями почек понятие ОПП в настоящее время отсутствует, а острое ухудшение функции почек описывается в разделе «Острая почечная недостаточность» (ОПН).

Согласно определению, представленному в Клиническом руководстве по нефрологии, ОПН – это острое неспецифическое, потенциально обратимое поражение почек, которое приводит к нарушению почечных функций, проявляющемуся расстройством водно-электролитного обмена, азотвыделительного и кислотно-основного состояния, и характеризуется циклическим течением [1]. Однако существование еще более трех десятков вариантов определения ОПН затрудняет проведение адекватного статистического анализа распространенности данного состояния и его осложнений в популяции, обуславливая высокую вариабельность частоты по данным национальных регистров. Так, распространенность ОПН в разных популяциях больных колеблется от 1 до 30%, а летальность в исходе заболевания – от 19 до 83% [23].

Традиционно ОПН разделяют на три основные группы: преренальную, ренальную и постренальную, существенно различающиеся по частоте, этиологии и патогенезу. В то же время возможны сочетания разных патофизиологических вариантов ОПН у одного пациента и трансформация, например, пре- или постренальной ОПН в ренальную, которая представляется наиболее тяжелой и сложной для терапии.

Хорошо известно, что причинами острого ухудшения функции почек могут быть расстройства центральной и/или локальной почечной гемодинамики, иммуновоспалительные заболевания почек, токсические и лекарственные нефропатии, функциональная и/или морфологическая обструкция мочевых путей. Среди причин тяжелой ОПН лидируют синдром ишемии-реперфузии и сепсис [6, 18]. Не вызывает сомнений, что своевременная диагностика дисфункции почек, установление и устранение основного повреждающего фактора способны улучшить все еще остающийся неудовлетворительным прогноз пациентов с ОПН. Однако не менее эффективной представляется иная, «профилактическая», стратегия, основанная на раннем выявлении пациентов, имеющих высокий риск ухудшения функции почек. Именно в этой группе необходимо осуществлять тщательное мониторинговое наблюдение функции почек, основанное на ежедневном исследовании уровня креатинина сыворотки крови и почасовом измерении диуреза. В рамках представленной «профилактической» стратегии особую актуальность приобретают уточнение наиболее значимых предикторов дисфункции почек и внедрение в клиническую практику комплекса информативных и специфических маркеров для диагностики ранней стадии ОПН.

Таблица 1. Критерии RIFLE (ADQI) острой почечной недостаточности

	Класс ОПН	СКФ	Диурез	Диагностическая значимость
Выраженность повреждения	R (risk) риск	Увеличение креатинина сыворотки в 1,5 раза или снижение СКФ >25%	Уменьшение мочевого выделения 0,5 мл/кг/ч за 6 ч	Высокочувствительные
	I (injury) повреждение	Увеличение креатинина сыворотки в 2 раза или снижение СКФ >50%	Уменьшение мочевого выделения <0,5 мл/кг/ч за 12 ч	
	F (failure) недостаточность	Увеличение креатинина сыворотки в 3 раза или повышение $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л) с быстрым увеличением на 44 мкмоль/л или снижение СКФ >75%	Олигурия, мочевого выделения <0,3 мл/кг/ч за 24 ч, или анурия в течение $\geq 12$ ч	
Исходы	L (loss) утрата	Персистенция ОПН более 4 недель	анурия	Высокоспецифичные
	E (end stage kidney disease) терминальная почечная недостаточность (ТХПН)	ТХПН более 3 мес.	анурия	

### Новая дефиниция и международные системы оценки острой дисфункции почек

В 2002 году группа экспертов по изучению проблем гемодиализа (Acute Dialysis Quality Initiative) предложила новое определение ОПН, которая характеризуется **внезапным и устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или объема мочи** [13]. Была разработана шкала оценки (система стратификации) тяжести ОПН, известная как критерии RIFLE (ADQI) (табл. 1).

Акроним RIFLE представлен тремя стадиями повреждения почки: R (риск), I (повреждение), F (недостаточность) – и двумя критериями почечной недостаточности: L (утрата), E (терминальная почечная недостаточность), различающимися лишь длительностью утраты почечной функции от 4 недель до 3 месяцев. Последние два критерия, по сути, являются исходами первых 3 стадий ОПН – R, I и F, характеризующих прогрессирующее повреждение почек. Оценка стадий (классов) ОПН проводится по трем базовым показателям – степени прироста креатинина в сыворотке крови или уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почасовому диурезу, при этом степень тяжести ОПП устанавливается по наилучшему из двух оцениваемых параметров.

Внедрение критериев RIFLE в широкую клиническую практику позволило подтвердить прямую зависимость между степенью тяжести ОПН и смертностью пациентов. Не менее значимым явилось установление того факта, что даже незначительное увеличение уровня сывороточного креатинина (менее чем на 44 мкмоль/л), т. е. формально не достигающего пороговых значений критериев RIFLE (см. табл. 1), также сопровождается увеличением числа летальных исходов и частоты формирования хронической почечной недостаточности [4].

Применение на практике критериев RIFLE легло в основу предложенной в 2007 г. экспертами

Acute Kidney Injury Network (AKIN) концепции, согласно которой ОПП рассматривается как **внезапное и быстрое ухудшение почечных функций**, имеющее 3 стадии. По сути, система стратификации риска (стадий) ОПП представляет собой модификацию RIFLE-критериев ОПН. Так, 1 стадии ОПП (AKIN) соответствует класс R ОПН (ADQI), 2 и 3 стадиям – классы I и F. Стадии L и F ОПН (ADQI) переведены из критериев поражения почек в категорию исходов ОПП (AKIN). Стратификация тяжести ОПП проводится по двум показателям – динамике изменения уровня креатинина в сыворотке крови и почасовому диурезу (табл. 2).

Принципиальным отличием классификации ОПП (AKIN) от критериев RIFLE (ADQI) является введение строгого временного параметра, предполагающего обязательное двукратное определение уровня креатинина в сыворотке крови в течение 48 часов с обязательным последующим мониторингом функции почек [2]. Прирост абсолютного значения сывороточного креатинина всего на  $\geq 26,5$  мкмоль/л ( $\geq 0,3$  мг/дл) за этот 48-часовой период уже позволяет диагностировать 1 стадию ОПП. Еще одним критерием 1 стадии ОПП является относительный прирост уровня креатинина не менее чем на 50% ( $\geq 1,5$  раза) от исходного (базального) в течение предшествующих 7 дней при условии, что этот временной параметр известен или предполагается. 1 стадия ОПП устанавливается и при уменьшении диуреза, когда объем выделяемой мочи составляет менее 0,5 мл на 1 кг массы тела в час за шестичасовой период, что соответствует классу R (риск).

Принимая во внимание, что исходный уровень креатинина у конкретного пациента зачастую неизвестен, основанием для установления диагноза ОПП, согласно критериям AKIN, является быстрое нарастание содержания креатинина более чем на 44 мкмоль/л, т. е. свыше 354 мкмоль/л, даже при исходной гиперкреатининемии. Установить ОПП у пациента с исходно неизвестной функцией по-

**Таблица 2.** Стадии острого почечного повреждения (AKIN)

Стадии ОПП	Креатинин сыворотки крови	Объем выделяемой мочи
1	Увеличение в 1,5–1,9 раза от исходного (базального) уровня (за известный или предполагаемый период в 7 дней) или увеличение $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л) за 48 часов	$< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч
2	Увеличение в 2,0–2,9 раза выше исходного (базального) уровня (за известный или предполагаемый период в 7 дней)	$< 0,5$ мл/кг/ч $\geq 12$ ч
3	Увеличение более чем в 3 раза от исходного (за известный или предполагаемый период в 7 дней), или повышение уровня креатинина в сыворотке крови $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии	олигурия $< 0,3$ мл/кг/ч $\geq 24$ ч или анурия в течение $\geq 12$ ч

чек можно, рассчитав прирост уровня креатинина в сыворотке крови по отношению к базальному, или исходному. Для облегчения расчетов в экстренной ситуации экспертами ADQI предложена таблица (табл. 3). Уровень креатинина уже адаптирован к возрасту и полу и рассчитан для заданной СКФ, составляющей 75 мл/мин/м<sup>2</sup> [5, 13].

Уменьшение объема выделяемой мочи – олигурия – чувствительный показатель, отражающий повреждение и дисфункцию почечных канальцев. Тем не менее олигурия может развиваться и при интактных почечных канальцах у пациентов с преренальной почечной недостаточностью, гломерулонефритом и сепсисом. Кроме того, причиной олигурии и/или анурии могут быть тромбозы венозных или артериальных почечных сосудов и внепочечная обструкция мочевых путей [7, 26].

Следует отметить, что расширение критериев 1 стадии ОПП за счет незначительного прироста уровня креатинина ( $\geq 0,3$  мг/дл) существенно повысило диагностическую чувствительность критериев AKIN в сравнении с RIFLE. Однако частота 1 стадии ОПП в популяции невелика. Стадия 3 ОПП (AKIN) соответствует стадии F ОПН (RIFLE), однако ее устанавливают и у тех пациентов, у которых заместительная почечная терапия была начата независимо от уровня креатинина и диуреза. Таким образом, понятие ОПП (AKIN) охватывает широкий спектр почечных повреждений от незначительного ухудшения функции почек (быстрое увеличение уровня сывороточного креатинина на  $\geq 26,5$  мкмоль/л) до повреждения крайней степени выраженности, требующего проведения заместительной терапии. Такое расширение критериев закономерно привело к увеличению частоты ОПП, которая превышает распространенность ОПН в 10–15 раз. Группу наиболее высокого риска развития ОПП, безусловно, составляют пациенты блоков интенсивной терапии, у которых заболевание протекает наиболее тяжело и нередко

является лишь составляющей синдрома полиорганной недостаточности [3, 5, 16].

Результаты проведенных клинических исследований продемонстрировали правомочность использования систем RIFLE и AKIN для диагностики и оценки тяжести ОПП. Однако при сравнительной оценке чувствительности двух систем стратификации острой почечной дисфункции были выявлены некоторые различия. Так, применение критериев RIFLE не позволяет выявить повреждение почек у 9% пациентов, имеющих 1 стадию ОПП по критериям AKIN, а у 26,9% больных при отсутствии признаков ОПП имеет место поражение почек, соответствующее классам R или F по системе стратификации RIFLE [3]. Представленные данные демонстрируют определенные преимущества одновременного использования обеих систем для установления почечной дисфункции и определения тяжести почечного повреждения у пациентов с внезапно развившимся быстрым ухудшением функции почек.

#### **Эпидемиология и исходы острого ухудшения функции почек**

Различия в эпидемиологии ОПН до недавнего времени были обусловлены отсутствием общепризнанного определения и различиями диагностических критериев данного состояния. Внедрение в клиническую практику сначала системы стратификации тяжести ОПН по RIFLE, а затем и дефиниции ОПП с модифицированными критериями тяжести AKIN позволили получить более объективную информацию о распространенности острой дисфункции почек, прежде всего в популяции тяжелобольных, находящихся в стационаре или в блоках интенсивной терапии. Среди 20 тысяч пациентов, госпитализированных в стационары в крайне тяжелом состоянии, у каждого пятого (10%) была выявлена ОПН класса R, у 5% – класса I и у 3,5% – класса F. По мере увеличения тяжести заболевания возрастала и летальность, составившая 2,5; 5,4 и 10,1% соответственно.

**Таблица 3.** Базальный уровень сывороточного креатинина сыворотки крови, соответствующий величине скорости клубочковой фильтрации 75 мл/мин/м<sup>2</sup>

Возраст, годы	Уровень креатинина сыворотки крови, мкмоль/л	
	Мужчины	Женщины
20–24	115	88
25–29	106	88
30–39	106	80
40–54	97	80
55–65	97	71
> 65	88	71

В когорте пациентов, находившихся в палатах интенсивной терапии, частота ОПН составила в среднем 36,1%. ОПН классов R, I и F была установлена соответственно у 16,3; 13,6 и 6,3% пациентов, а летальность составила 17,9; 27,7 и 33,2%. Смертность пациентов с ОПП (AKIN) в целом в 3 раза выше, чем лиц без признаков повреждения почек [10].

Как оказалось, ОПП является статистически значимым независимым фактором риска не только госпитальной, но и постгоспитальной смертности. Помимо высокой летальности, к неблагоприятным исходам ОПН относят ускорение темпов прогрессирования хронической болезни почек и увеличение частоты развития терминальной почечной недостаточности. Последнее обстоятельство, по мнению экспертов KDIGO, обосновывает необходимость мониторинга функции почек у пациентов, перенесших ОПП, с обязательной оценкой показателей работы почек по крайней мере через 3 месяца амбулаторного наблюдения [25]. Частота неблагоприятных исходов ОПП, неудовлетворительные результаты терапии острой дисфункции почек, в том числе в долгосрочной перспективе, предопределили продолжение активного поиска более надежных и ранних диагностических маркеров ОПП. Важной составляющей повышения эффективности первичной профилактики этого потенциально жизнеугрожающего состояния не только среди болеющих, но и в популяции практически здоровых лиц является своевременная идентификация и коррекция наиболее значимых факторов риска ухудшения функции почек.

#### Причины и факторы риска развития острых почечных повреждений

Постоянно подвергаясь негативным эндогенным и экзогенным воздействиям, почки длительное время могут сохранять нормальную структуру

и функцию, поэтому регистрируемое быстрое ухудшение почечной функции обычно свидетельствует о реальной угрозе развития тяжелых, прогностически неблагоприятных нарушений гомеостаза. Согласно современной концепции, ОПП развивается как вторичное острое состояние, установление этиологии которого представляет определенные сложности и не всегда возможно. Постулат о тесной сопряженности внешних воздействий (этиологические факторы и триггеры) и внутренней среды организма (индивидуальные особенности пациента) в возникновении болезни в полной мере распространяется и на пациентов с ОПП. Установлено, что развитие ОПП обусловлено триггерным воздействием этиологических факторов и наличием предшествующих состояний, характеризующихся низким функциональным резервом почек (табл. 4).

К наиболее значимым этиологическим факторам ОПП относят сепсис (50% всех случаев), шок и оперативные вмешательства. Однако все чаще развивается у пациентов с тяжелой инфекцией без сепсиса. Так, по данным E. A. Hoste et al., у трети пациентов тяжелая пневмония осложнилась развитием ОПП. Основными предрасполагающими к развитию почечной дисфункции факторами в этих случаях оказались возраст, наличие хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [8, 9].

Среди лекарственных препаратов, способных вызвать ОПП, лидируют такие широко назначаемые в клинической практике средства, как ненаркотические анальгетики и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Особую группу составляют рентгеноконтрастные вещества и фармпрепараты, применяемые для лечения онкологических заболеваний и ВИЧ-инфекции. Активное внедрение в клиническую практику все более «интенсивных», «агрессивных» схем терапии а priori увеличивает долю ятрогенно об-

Таблица 4. Причины острых почечных повреждений

Неблагоприятные воздействия	Предрасполагающие факторы
Сепсис	Дегидратация
Тяжелое заболевание (любое критическое состояние)	Старший возраст
Гиповолемический шок	Женский пол
Ожоги	Хронические болезни почек
Травма	Хронические заболевания сердца, легких, печени
Кардиохирургические вмешательства	Сахарный диабет
Большие хирургические операции	Онкологические заболевания
Прием нефротоксических препаратов, использование рентгеноконтрастных веществ	Анемия
Контакт с животными и ядовитыми растениями	

условленных ОПП. При полипрагмазии, порой необходимой пожилым пациентам с коморбидностью, также возрастает риск развития ОПП.

#### **Клиническая картина, почечные и непочечные исходы острых почечных повреждений**

Клинические проявления ОПП определяются этиологией, тяжестью и длительностью почечного повреждения. К наиболее быстро распознаваемым, «диагностируемым у постели больного» проявлениям дисфункции почек относятся хорошо известные клинические состояния: отек легких, перикардит, энцефалопатия и нарушения ритма сердца, безусловно свидетельствующие о далеко зашедшей, «развернутой» стадии ОПП. Менее изученными, скрыто протекающими, индуцируемыми ОПП состояниями являются эндокринные и метаболические нарушения, подавление врожденного и приобретенного иммунитета, анемия и коагулопатии. По современным представлениям, прогноз пациентов с ОПП определяется иммунными нарушениями и их осложнениями, прежде всего инфекционными.

Исходы ОПП подразделяют на ближайшие и отдаленные. В отсутствие достаточной доказательной базы факторы, действительно влияющие на сроки восстановления функции почек у пациентов, перенесших ОПП, все еще не установлены. Недостаточное количество завершенных контролируемых клинических исследований не позволяет сегодня определенно говорить о прогностических маркерах частичного или полного выздоровления больных ОПП. Хорошо известно, что полное или даже частичное восстановление функции почек происходит далеко не у всех лиц, перенесших ОПП. По данным научной литературы, почти у четверти больных ОПП потребность в экстракорпоральных методах лечения сохраняется в течение 2 месяцев, а каждый третий пациент нуждается в заместительной почечной терапии и через год после острого эпизода ухудшения функции почек. По данным S. S. Waikar et al., почти у каждого третьего пациента остро развившаяся дисфункция почек неуклонно прогрессирует до стадии терминальной почечной недостаточности, однако есть и более оптимистичные результаты, согласно которым лишь 5% больных нуждаются в заместительной почечной терапии спустя 3 месяца с момента развития ОПП [7, 11, 24, 27]. По-видимому, сроки и степень восстановления функции почек при ОПП во многом определяются этиологией, тяжестью острой почечной дисфункции, временем начала адекватной терапии.

Результаты нескольких клинических исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о тесной взаимосвязи ОПП и хронической

болезни почек. Обусловленное ОПП увеличение темпов прогрессирования хронической болезни почек имеет чрезвычайно важное клиническое значение. Признание негативного влияния на общую и почечную выживаемость каждого эпизода острой дисфункции почек обосновывает необходимость длительного амбулаторного наблюдения за функцией почек у пациентов, перенесших ОПП. Согласно рекомендациям KDIGO, реальность угрозы прогрессирования почечной недостаточности даже после единичного эпизода ОПП требует обязательного мониторинга почечных функций – определения уровня креатининемии и СКФ в динамике. Существует и обратная зависимость: вероятность развития ОПП существенно увеличивается у пациентов, уже имеющих заболевание и/или дисфункцию почек. Каждый новый эпизод острой почечной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек оказывает выраженное повреждающее воздействие на почки, увеличивает вероятность прогрессирования любой стадии заболевания. Отмечена тесная прямая корреляция между риском развития ОПП и стадией хронической болезни почек [13, 14, 20, 21].

В реальной клинической практике, по-видимому, только тщательное динамическое наблюдение позволит более точно ранжировать пациентов, перенесших ОПП, по степени риска и темпам снижения функции почек. Отдаленные исходы менее тяжелой ОПП без галопирующего прогрессирования почечной недостаточности часто сопряжены не только и не столько с ухудшением функции почек, сколько с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, развивающихся, согласно современным представлениям, в рамках единого органного континуума [17].

#### **Дополнительные диагностические маркеры острого почечного повреждения**

Представленные системы критериев и стратификации тяжести ОПП построены исключительно на оценке функциональных показателей почек, тогда как для прогноза состояния пациента (общая и почечная выживаемость) не менее важен такой показатель, как выраженность морфологического поражения почечной паренхимы (клубочкового аппарата, тубулоинтерстиция, сосудистого микроциркуляторного русла). Одним из перспективных направлений ранней диагностики, оценки тяжести и мониторинга ОПП считают определение количества экскреции с мочой молекулярных медиаторов, отражающих патофизиологические процессы в почке. В отличие от экспериментальной ОПН, неинвазивные методы оценки ранней стадии субклинически протекающей ОПП, так называемые мочевые тесты, для клинической практики пока не валидированы. Однако, опираясь

на полученные в последнее время данные о ведущей роли иммунного воспаления, которое характеризуется сменой клеточного «ландшафта» почки, дисбалансом молекулярных медиаторов, осуществляющих межклеточные взаимодействия и регулирующих внутриклеточные сигнальные системы, поиск инновационных методов, способных улучшить качество диагностики ранней субклинической стадии ОПП, продолжаются. Сегодня стало возможным определение в моче больных с ОПП биомаркеров клеточной пролиферации, трансдифференциации, апоптоза как резидентных нефроцитов, так и клеток, привлеченных из циркуляции. И по результатам пока еще ограниченного числа клинических исследований среди десятков доступных для изучения молекулярных медиаторов наиболее информативным для ранней диагностики ОПП являются три маркера – NGAL, KIM-1 и IL-18 [15, 22]. Еще более информативным, но, к сожалению, инвазивным методом оценки тяжести почечного повреждения является иммунохимический метод изучения экспрессии биомаркеров межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий непосредственно в нефробиоптатах, применение которого у больных в крайне тяжелом состоянии затруднительно. С другой стороны, по международным стандартам, «затянувшаяся» ОПН является одним из показаний к проведению биопсии почки.

Таким образом, по современным представлениям, ОПП – это синдром повреждения и/или дисфункции почек, в короткие сроки приводящий к нарушениям гомеостаза организма, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, дисфункции нейроэндокринной и иммунной систем, дисрегуляции системы гемостаза. Неуклонное увеличение распространенности ОПП в популяции наряду с низкими показателями общей и почечной выживаемости пациентов послужили основанием для проведения международных исследований, целями которых были улучшение диагностики и повышение эффективности лечения этого жизнеугрожающего состояния. Одним из важнейших результатов проделанной работы и стало создание новой концепции, основные положения которой зафиксированы в

вышедших в 2011 г. Практических клинических рекомендациях KDIGO. Неожиданным и крайне важным результатом клинических исследований стало установление негативного влияния на прогноз даже незначительного увеличения уровня креатинина в сыворотке крови (всего на 26,5 мкмоль/л) независимо от этиологии повреждения почек. По современным представлениям, пациенты с ОПП умирают не только от ОПП (в связи с доступностью экстракорпоральных методов терапии), но и от ассоциированных с ОПП тяжелых инфекций и формирования полиорганной недостаточности.

Негативное влияние на прогноз даже единичного эпизода ОПП сохраняется и после выписки больного из стационара и реализуется через развитие хронической болезни почек *de novo*, ускорение темпов прогрессирования почечной дисфункции до терминальной стадии или увеличение частоты фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее эффективными мерами по предупреждению лекарственного ОПП, темпы прироста которого увеличиваются прогрессивно, является настойчивая борьба с бесконтрольным приемом ненаркотических анальгетиков (прежде всего нестероидных противовоспалительных средств) и безрецептурных антибиотиков. Для уменьшения частоты ятрогенно индуцированной ОПП важно строгое соблюдение показаний и методологии проведения рентгеноконтрастных исследований. Не менее важным направлением первичной профилактики ОПП является тщательное мониторирование функции почек у тяжелобольных и, конечно, у пожилых пациентов, относящихся к группе высокого риска дисфункции почек. Надежды на совершенствование ранней диагностики ОПП, оптимизацию тактики ведения пациентов и повышение точности в оценке прогноза связывают с внедрением в широкую клиническую практику методов количественной оценки экскреции с мочой молекулярных медиаторов, участвующих в процессах повреждения и репарации почечной ткани. Актуальность вопросов, относящихся к разделу ургентной нефрологии, демонстрирует и тот факт, что Всемирный День почки в 2013 г. посвящен проблеме ОПП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин, Н. А. Нефрология : нац. рук-во / Н. А. Мухин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Acute kidney injury / M. R. Clarkson [et al.] / ed. by B. M. Brenner. – 8<sup>th</sup> ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008. – P. 943–986.
3. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database / M. Joannidis [et al.] // Intensive Care Med. – 2009. – Vol. 35. – P. 1692–1702.
4. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G.M. Chertow [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 3365–3370.
5. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury /

- R. L. Mehta [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11 (2). – P. 31.
6. Acute kidney injury: New Concepts in Definition, Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment / R. Michael [et al.] // *JAOA.* – 2009. – Vol. 109, № 1. – P. 13–19.
  7. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 813–818.
  8. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome / E. A. Hoste [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1022–1030.
  9. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome / W. Metcalfe [et al.] // *Q. J. Med.* – 2002. – Vol. 95. – P. 579–583.
  10. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / S. Uchino [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1913–1917.
  11. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 813–818.
  12. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization / A. S. Go [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
  13. Definition of acute renal failure / C. Bouman [et al.] // *Acute Dialysis Quality Initiative : 2 International Consensus Conference* – 2002.
  14. Grading quality of evidence and strength of recommendations / D. Atkins [et al.] // *B. M. J.* – 2004. – Vol. 328. – P. 1490.
  15. Han, W. K. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury / W. K. Han, J. V. Bonventre // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2004. – Vol. 10. – P. 476–482.
  16. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study / C. V. Thakar [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 2552–2558.
  17. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnak [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1050–1065.
  18. Klenzak, J. Sepsis and the kidney / J. Klenzak, J. Himmelstam // *Crit. Care. Clin.* – 2005. – Vol. 21. – P. 211–222.
  19. Ledoux, P. Cardiorenal syndrome / P. Ledoux // *Avenir. Med.* – 1951. – Vol. 48 (8). – P. 149–153.
  20. Levin, A. Executing change in the management of chronic kidney disease: perspectives on guidelines and practice / A. Levin, L. A. Stevens // *Med. Clin. North. Am.* – 2005. – Vol. 89. – P. 701–709.
  21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39 (2 Suppl 1). – P. 1–266.
  22. Parikh, C. R. New biomarkers of acute kidney injury / C. R. Parikh, P. Devarajan // *Crit. Care. Med.* – 2008. – Vol. 36 (4 Suppl). – P. 159–165.
  23. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / E. A. Hoste [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10 (3). – P. 73.
  24. Schiff, H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: A prospective study in critically ill patients / H. Schiff // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1248–1252.
  25. The burden of kidney disease: improving global outcomes / G. Eknoyan [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1310–1314.
  26. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review / S. M. Bagshaw [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 695–705.
  27. Waikar, S. S. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury / S. S. Waikar, K. D. Liu, G. M. Chertow // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 844–861.

---

---

## Случай из практики

---

---

УДК 616.12-002.77

### **БЕРЕМЕННОСТЬ У БОЛЬНОЙ С НЕОПЕРИРОВАННОЙ ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**А. М. Талаев\***, доктор медицинских наук,  
**Е. М. Талаева**, кандидат медицинских наук,  
**О. Н. Алеутская**, кандидат медицинских наук

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова»  
Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

**РЕЗЮМЕ** Беременные с тетрадой Фалло должны наблюдаться в специализированных акушерских стационарах. Вопросы ведения беременности и родов у этих пациенток должны решаться врачами-акушерами совместно с терапевтами, кардиологами и кардиохирургами.

**Ключевые слова:** беременность, тетрада Фалло.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: [talaev.aleksei@yandex.ru](mailto:talaev.aleksei@yandex.ru).

Тетрада Фалло является одним из наиболее тяжёлых врождённых пороков сердца. Она характеризуется стенозом лёгочной артерии, высоким мембранозным дефектом межжелудочковой перегородки, дэкстрапозицией аорты и гипертрофией правого желудочка. Вследствие этих дефектов возникает сброс крови справа налево, и в большой круг кровообращения поступает смешанная кровь с пониженным содержанием кислорода. При этом в малый круг кровообращения поступает меньший объём крови, что усугубляет гипоксемию [2].

При тетраде Фалло прогноз неблагоприятный. Половина детей погибает в возрасте нескольких месяцев. Средняя продолжительность жизни неоперированных больных с тетрадой Фалло составляет 10–14 лет. Летальность обусловлена сердечной недостаточностью и тромбоэмболическими осложнениями из-за гипоксической полицитемии [2, 3]. В настоящее время большинство пациентов с тетрадой Фалло в детстве подвергаются хирургическому лечению. Своевременно

выполненная операция улучшает прогноз и продолжительность жизни [2, 4, 5].

В научной литературе имеются лишь единичные сообщения о благоприятном течении заболевания и беременности у больных с неоперированной тетрадой Фалло, как правило, при небольшой сердечной недостаточности [1, 3]. В акушерской клинике Ивановского НИИ материнства и детства мы наблюдали пациентку с тетрадой Фалло и сердечной недостаточностью.

Больная К., 26 лет, инвалид II группы, поступила в акушерскую клинику НИИ с диагнозом: «Беременность 24 недели. Врождённый порок сердца: тетрада Фалло Н II Б. Желудочковая экстрасистолия. Остаточные явления тромбоза левой среднемозговой артерии от 1998 года, лёгкий правосторонний гемипарез».

Диагноз тетрады Фалло установлен в трехлетнем возрасте. В дальнейшем при проведении зондирования сердца в 16 лет возникло осложнение – тромбозомалия мозговых сосудов. В те-

---

### **PREGRANCY IN A PATIENT WITH INOPERATED FALLOT'S TETRAD AND CARDIAC INSUFFICIENCY**

Talaev A. M., Talaeva E. M., Aleutskaya O. N.

**ABSTRACT** Pregnant women are to be observed in specialized obstetric in-patient departments. Treatment and delivery problems of pregnancy in these patients should be solved by obstetricians so as by therapists, cardiologists and cardio-surgeons.

**Key words:** pregnancy, Fallot's tetrad.

чение последних 3 лет наблюдалось нарастание симптомов сердечной недостаточности вплоть до II Б стадии; проводилось лечение ингибиторами АПФ и мочегонными препаратами. Гинекологической патологии у пациентки не было. На этом фоне возникла беременность, прерывать которую, несмотря на предупреждения врачей, пациентка категорически отказалась. Во время беременности с 23 недель стали усиливаться одышка и цианоз.

При поступлении: состояние средней тяжести. Цианоз носогубного треугольника, одышка до 24 в минуту при ходьбе, умеренные отёки голеней. В лёгких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, тахикардия – 102 в минуту с редкими (до 5 за минуту) экстрасистолами. При аускультации сердца на всех точках систолический шум с эпицентром в III–IV межреберьях слева у грудины, на сосуды шеи не проводится, выслушивается в межлопаточной области. Живот увеличен в объёме, мягкий, безболезненный. Печень увеличена, на 3 см выступает из-под рёберной дуги по правой среднеключичной линии, край ровный, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание – в норме. Неврологически: лёгкий правосторонний гемипарез.

Матка при осмотре: в нормотонусе, безболезненная, возбудимость не повышена. Шевеления плода ощущает. Высота стояния дна матки – 22 см. Влагиалище – узкое, шейка эрозирована, длина шейки матки – 3 см, выделения слизистые.

Результаты лабораторного обследования: анализы крови общий и биохимический, коагулограмма и анализы мочи без патологии.

Электрокардиограмма от 04.07.2008: ритм синусовый. Правogramма (+102 градуса). Редкие единичные правожелудочковые экстрасистолы. Гипертрофия правого желудочка, его перегрузка.

Эхокардиограмма от 23.06.2008. Левый желудочек: конечно-диастолический размер – 47 мм, конечно-систолический размер – 28 мм, толщина задней стенки – 11 мм. Толщина межжелудочковой перегородки – 11 мм, фракция выброса – 70%; левое предсердие – 39 мм. Аорта – 36 мм, кровоток в норме. Правый желудочек увеличен. Лёгочная артерия – 10 мм, давление – 60 мм рт. ст. Заключение: дилатация предсердий и желудочков. Диспозиция аорты. Мембранозный дефект межжелудочковой перегородки – 10 мм. Гипоплазия лёгочной артерии. Тетрада Фалло.

Проводилось лечение: диета с ограничением соли, верошпирон по 50 мг 2 раза в день, гипотиазид по 25 мг 1 раз в 2–3 дня, панангин по 1 та-

блетке 3 раза в день, кокарбоксилаза по 50 мг в день, кислородотерапия.

Несмотря на проводимую терапию, сохранялась выраженная сердечная недостаточность. Неоднократно проводились консилиумы с участием кардиологов и кардиохирургов. При сроке беременности 30–31 неделя было принято решение о проведении кесарева сечения, на которое больная дала согласие.

В послеоперационном периоде проводилось лечение: антибиотикотерапия (цефтриаксон внутривенно по 2,0 г/сут 7 дней), фраксипарин (0,3 мл/сут подкожно 7 дней) с переходом на тромбоАСС (100 по 1 таблетке в день), неотон по 2,0 г/сут внутривенно 5 дней, верошпирон по 50 мг 2 раза в день, по субботам и средам – гипотиазид по 25 мг, бромкриптин по 1 таблетке (2,5 мг) 2 раза в день. В результате проведенного лечения и родоразрешения уменьшился акроцианоз, нормализовались размеры печени. На 10-е сутки пациентка для дальнейшего лечения переведена в кардиологическое отделение Ивановской областной клинической больницы. После выписки из кардиологического отделения у пациентки сохраняются признаки недостаточности кровообращения II стадии, она наблюдается и лечится по месту жительства.

Ребёнок пациентки (девочка массой при рождении 1295 г и ростом 37 см) находился в отделении детской реанимации. В состоянии новорожденной не отмечалось отрицательной динамики. В дальнейшем ребёнок переведён на 2-й этап выхаживания недоношенных детей и после выписки из клиники института наблюдается педиатром по месту жительства.

Таким образом, особенностью данного случая является то, что пациентка с тяжелым врожденным пороком сердца – неоперированной тетрадой Фалло – не только дожила до репродуктивного возраста, но и благополучно родила живого ребенка, несмотря на выраженную сердечную недостаточность. Беременность значительно усугубляет имеющиеся нарушения гемодинамики в этой ситуации, поскольку не только прогрессивно возрастает объём циркулирующей крови, как у всех беременных, но и увеличивается венозно-артериальный сброс, степень относительного стенозирования клапана лёгочной артерии, прогрессирует правожелудочковая недостаточность, возникают нарушения ритма сердца и возрастает риск тромбозомболических осложнений [1]. В большинстве случаев беременность у таких пациенток провоцирует декомпенсацию сердечной недостаточности, что обуславливает высокую материнскую и перинатальную смертность.

В представленном клиническом наблюдении относительно благоприятное течение заболевания обусловлено, вероятно, сужением легочной ар-

терии умеренной степени (давление в легочной артерии – 60 мм рт. ст.) и сохранной насосной функцией сердца (ФВ – 70%).

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Затикян, Е. П. Врождённые и приобретенные пороки сердца у беременных (функциональная и ультразвуковая диагностика) / Е. П. Затикян. – М. : Триада X, 2004. – 294 с.
2. Константинов, Б. А. Терада Фалло / Б. А. Константинов, Л. П. Черепенин, А. С. Иванов. – М., 1995. – 242 с.
3. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М. : Триада X, 2005. – 816 с.
4. Kirklin, J. W. Cardiac surgery / J. W. Kirklin, B. G. Barratt-Boyes. – New York : Churchill Livingstone, 2003.
5. Stark, K. J. Surgery for congenital heart defects / K. J. Stark, M. de Leval, V. T. Tsang. – Chichester : John Wiley and Sons Ltd, 2006.

---

---

## Краткие сообщения

---

---

УДК 616.8

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ПАРКИНСОНИЗМА

Е. С. Гаранина<sup>\*1</sup>, кандидат медицинских наук,

В. В. Линьков<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

И. В. Уткин<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,

М. Н. Уткина<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

<sup>2</sup> Шуйский филиал ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный университет», 155908, Россия, Ивановская область, г. Шуя, ул. Кооперативная, д. 24.

**Ключевые слова:** первичный паркинсонизм, вторичный паркинсонизм, дифференциально-диагностические критерии, многофакторный статистический анализ.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: GaraninaE.S@mail.ru.

Цель исследования – выделить и уточнить клинические дифференциально-диагностические критерии первичного и вторичного паркинсонизма методом многофакторного статистического анализа в зависимости от пола, возраста пациентов, возраста дебюта, длительности и тяжести болезни, а также показателей качества жизни, тяжести двигательных, когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 94 пациента в возрасте старше 40 лет (45 женщин и 49 мужчин), проходивших лечение в неврологическом отделении МБУЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Иваново», в том числе с первичным паркинсонизмом – 62 человека, с вторичным – 32, из них с сосудистым – 24, с лекарственным – 2, с токсическим – 2, с посттравматическим – 1, с ассоциированным с другими неврологическими симптомами (пирамидными, когнитивными нарушениями) – 4. Оценивали двигательные и немоторные нарушения по унифицированной шкале оценки болезни Пар-

кинсона, шкале Хен – Яра, шкале повседневной активности; качество жизни – с помощью универсального опросника SF-36 Health Status Survey. Исследовали когнитивные функции с помощью шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE), аффективные нарушения – по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном паркинсонизме были определены три группы факторов. В состав первой вошли показатели, отражавшие нарушения двигательной сферы, мышления и наличие осложнений леводопатерапии по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона, шкалам Хен – Яра и повседневной активности. Второй фактор – показатели тяжести тревожно-депрессивных нарушений по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, возраст пациентов и дебюта болезни. Между ними прослеживались обратные корреляционные взаимосвязи, которые свидетельствовали о том, что с возрастом у больных первичным паркинсонизмом как бы притупляется чувство тревоги и

---

#### DIFFERENTIATED DIAGNOSIS OF PRIMARY AND SECONDARY PARKINSONISM

Garanina E. S., Linkov V. V., Utkin I. V., Utkina M. N.

**Key words:** primary parkinsonism, secondary parkinsonism, differential and diagnostic criteria, multifactor statistic analysis.

депрессии и, наоборот, в относительно молодом возрасте тревожно-депрессивные расстройства могут быть более ярко выраженными. В третью группу факторов вошли: общее состояние здоровья (GH), ролевое функционирование, обусловленное физическим (RP) и психологическим компонентами (RE). Снижение показателей качества жизни патогномично для пациентов с первичным паркинсонизмом.

У больных с вторичным паркинсонизмом первую, наиболее значимую группу факторов составили всего четыре параметра: два из них, отражавшие тяжесть двигательных нарушений по шкале повседневной активности в периоды включения и выключения, были со знаком «минус». Два другие, свидетельствовавшие о наличии тревоги и депрессии по шкале HADS, имели положительные значения. Состояние двигательной активности и уровень тревожно-депрессивных расстройств находятся в обратной зависимости. Во вторую группу факторов включили: мышление и другие психологические функции, показатели повседневной активности в периоды включения и выключения, показатели двигательной активности, наличие осложнений леводопатерапии по унифицированной шкале, показатели тяжести течения паркинсонизма. Показатели мышления напрямую коррелировали с параметрами двигательной активности. В третью группу факторов вошел единственный показатель – общее состояние здоровья (GH).

Методом А. Wald (1960) в модификации А. А. Генкина и Е. В. Гублера (1962) определены пороговые значения ведущих клинических диффе-

ренциально-диагностических критериев. Для первичного паркинсонизма характерны тяжесть двигательных нарушений более 66 баллов в период включения и 70 баллов в период выключения по унифицированной шкале оценки, осложнения леводопатерапии более 8 баллов по унифицированной шкале оценки, а для вторичного П – тяжесть тревоги и депрессии более 10 баллов по шкале HADS и выраженность когнитивного дефицита менее 26 баллов по шкале MMSE.

## **ВЫВОДЫ**

У больных с вторичным паркинсонизмом имеется четкая зависимость между двигательной и эмоциональной сферами, а также мышлением. Относительная сохранность двигательной сферы сопровождается достаточно хорошо функционирующим мышлением, а значительные нарушения со стороны моторики влекут за собой возникновение тревожно-депрессивных расстройств.

Очевидно, что континуум болезни при первичном паркинсонизме является более сложным, чем при вторичном. В него, кроме первичных факторов, уже вплетаются вторичные – ятрогенные, такие как осложнения леводопатерапии. В таком случае не всегда четко можно ответить на вопрос о том, от чего же больше страдает больной: от самой болезни или от побочных эффектов проводимой терапии. Несомненно одно – функциональные взаимосвязи между показателями двигательной сферы и мышления при первичном паркинсонизме становятся еще более сложными и тесными, чем при вторичном.

УДК 616.831

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАСЕЙНЕ В РАЗВИТИИ ОСТРЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИШЕМИЙ**

**И. А. Челышева**<sup>\*1</sup>, доктор медицинских наук,  
**Ю. А. Герасимова**<sup>2</sup>,  
**И. С. Бунина**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ГБУЗВО «Областная клиническая больница», 600023, Россия, г. Владимир, Судогодское шос., д. 41

<sup>3</sup> ОБУЗ «Городская клиническая больница № 3», 153008, Россия, г. Иваново, ул. Постышева, д. 57/3

**Ключевые слова:** гемодинамика, острые нарушения мозгового кровообращения, вертебрально-базиллярный бассейн.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: iraks@yandex.ru.

Нарушения гемодинамики в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) широко распространены и составляют до 25–30% всех нарушений мозгового кровообращения. Термин вертебрально-базиллярная недостаточность (ВБН) широко вошел в практику неврологов. По определению экспертов ВОЗ, ВБН – это «обратимое нарушение функций мозга, вызванное уменьшением кровоснабжения областей, питаемых позвоночными и основной артериями», а это все отделы ствола мозга (продолговатый мозг, варолиев мост, средний мозг), мозжечок, гипоталамус, задние отделы полушарий головного мозга и верхние сегменты спинного мозга. ВБН, согласно международной классификации, отнесена не к инсультам, а к «преходящим транзиторным церебральным ишемическим приступам (атакам) и родственным синдромам» (G 45.0 в МКБ-10), хотя симптомы, возникшие на фоне ВБН, обычно не исчезают в течение 24 часов. Отечественными неврологами ВБН чаще рассматривается в рамках дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), особенно если у больного имеется стойкий очаговый неврологический дефицит в сочетании с эпизодами острой церебральной ишемии (транзиторная ишемическая атака (ТИА) и малые инсульты). Причин ВБН достаточно много: атеросклероз, артериальная гипертензия, сдавление позвоночной артерии остеофитом, суставным отростком, добавочным

шейным ребром или спазмированной мышцей шеи, аномалии сосудов ВББ, выраженный стеноз обеих сонных артерий, стил-синдром, нарушения общей гемодинамики. Определенный вклад в развитие ВБН могут вносить нарушения реологии (повышение агрегации тромбоцитов и вязкости крови, повышение гематокрита, уменьшение деформируемости эритроцитов), приводящие к ухудшению микроциркуляции и нарушению венозного оттока. При таком многообразии причин многообразна и клиника ВБН – от проявлений ДЭ до острых церебральных ишемий, однако до сих пор неясно, в каком случае развивается инсульт, а когда ВБН имеет более доброкачественный характер.

Целью нашего исследования было выявление ведущих факторов развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных с ВБН.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследовано 65 пациентов (20 мужчин и 45 женщин) с ОНМК. Средний возраст – 52,7 года (от 35 до 65 лет). У всех в анамнезе имелся шейный остеохондроз, синдром ВБН, артериальная гипертензия. В исследование не включались больные с тяжелыми инсультами, с заболеваниями крови, сердца, онкопатологией. Всем пациентам

**THE ROLE OF HEMODYNAMICS DISORDERS IN VERTEBRAL BASILAR BASIN IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA**

Chelysheva I. A., Gerasimiva Yu. A., Bunina I. S.

**Key words:** hemodynamics, acute disorders of cerebral circulation, vertebral basilar basin.

проведено полное обследование, включая спондилографию, УЗДГ, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

У 73,8% больных произошла ТИА, у остальных (26,2%) – ишемический инсульт. У большинства пациентов острые церебральные ишемии были в ВББ (87,7%). В неврологическом статусе преобладали координаторно-динамические (92,3%) и статические нарушения (87,7%), анизорефлексия (84,6%) и нистагм (76,9%). Мышечно-тонический синдром на шейном уровне имел место более чем у половины больных (56,9%). Снижение скорости кровотока в ВББ выявлено у 43,1% пациентов, гипоплазия позвоночной артерии – у 33,8%

больных. В 21,5% случаев установлены различные патологические изменения сонных артерий. Кроме того, при транскраниальном обследовании и МР-ангиографии выявлена разомкнутость виллизиева круга: у 30,8% больных отсутствовала, у 24,6% не функционировали обе задние соединительные артерии.

### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, в развитии острых церебральных ишемий у больных с ВБН важная роль принадлежит нарушению гемодинамики в позвоночных артериях, обусловленное их малым диаметром, гипоплазией, экстравазальными воздействиями. Большое значение имеет неполноценность виллизиева круга и патология сосудов каротидного бассейна.

УДК 616.71-007.21

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕННОИНЖЕНЕРНОГО ГОРМОНА РОСТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А. В. Панфилова<sup>1\*</sup>, кандидат медицинских наук,  
К. М. Прусова<sup>2</sup>,  
О. И. Вотякова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
О. А. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153040, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

**Ключевые слова:** гормон роста, гипопитуитаризм, задержка роста, синдром Шерешевского – Тернера, синдром Клайнфельтера.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): тел.: (4932) 56-45-80.

Отставание в росте, обусловленное соматотропной недостаточностью, является одной из актуальных проблем эндокринологии. С 1985 г. и до настоящего времени за рубежом и в России в лечении соматотропной недостаточности используют рекомбинантный гормон роста (ГР) человека. Высокая эффективность и безопасность этой терапии позволяет ликвидировать гипофизарную карликовость, компенсируя недостаточность ГР.

Целью данной работы явилось изучение эффективности и безопасности применения рекомбинантного ГР у детей с соматотропной недостаточностью.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В детском эндокринологическом отделении областной клинической больницы г. Иваново обследовано 62 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет с задержкой роста.

Обследование детей включало сбор и изучение анамнеза заболевания, антропометрию, определение костного возраста, общий и биохимический анализы крови, ЭКГ; по показаниям проведено нейрофизиологическое обследование, компьютерная или ядерная магнитно-резонансная томография головного мозга, УЗИ щитовидной желе-

зы и органов малого таза, консультация окулиста, гинеколога, генетика, определение кариотипа, уровень половых и тиреоидных гормонов.

С целью диагностики дефицита ГР проведены стимуляционные пробы с клофелином. У 14 детей выявлен полный дефицит ГР: выброс не превышал 4 нг/мл при диагностически значимом уровне пика ГР в крови до 7 нг/мл.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 14 детей с соматотропной недостаточностью изолированный дефицит ГР выявлен у 6 (42%), пангипопитуитаризм – у 6 (42%), а у 2 (14%) диагностировано сочетание дефицита ГР с дисгенезией гонад (мозаичные варианты синдромов Шерешевского – Тернера и Клайнфельтера).

У всех 14 детей до начала лечения ГР отставание линейного роста составляло от 2 до 8 сигм, костный возраст отставал от паспортного на срок от 2 до 6 лет.

Анализ анамнестических данных у детей с дефицитом ГР показал, что 40% из них родились от неблагоприятно протекавших беременностей и родов; 30% имели низкорослых родственников; при рождении 3 ребенка имели низкий рост (41,

THE USAGE OF GENETICALLY ENGINEERED GROWTH HORMONE FOR THE TREATMENT OF CHILDREN WITH SOMATOTROPIC INSUFFICIENCY IN IVANOV REGION

Panfilova A. V., Prusova K. M., Votyakova O. I., Smirnova O. A.

**Key words:** growth hormone, hypopituitarism, growth retardation, Shereshevsky – Jurner syndrome, Klinefelter syndrome.

48, 49 см) и массу тела менее 3 кг. Значительное отставание в росте от сверстников у 50% детей отмечено после 4 лет, однако замедление темпов роста отмечалось уже со второго года жизни.

Патология ЦНС (гипоплазия гипофиза, синдром «пустого турецкого седла», гипертензивный синдром) у детей с изолированным дефицитом ГР выявлена в 70%, у детей с пангипопитуитаризмом – в 100% случаев (гипоплазия гипофиза, кистозно-спаечные изменения в головном мозге, состояние после удаления краниофарингиомы). Установлена прямая зависимость между тяжестью поражения ЦНС и выраженностью дефицита гипофизарных гормонов.

В качестве заместительной терапии 14 детей с соматотропной недостаточностью получали рекомбинантный гормон роста (сайзен, генотропин, нордитропин) в дозе 0,1 МЕ/кг/сут. Первые инъекции препарата осуществлялись в клинике, дальнейшее лечение проводилось в амбулаторных условиях. 4 детей получали лечение нерегулярно, 10 принимали препарат на протяжении 3 лет и более. Всем детям с дефицитом тиреоидных гормонов проводилась терапия L-тироксином. Девяти пациентам терапия ГР начата в препубертатном периоде, пяти – в пубертате.

Скорость роста у пациентов, получавших заместительную терапию ГР, в среднем составила

4,2 см в год. При этом максимальные темпы отмечены в первые 3–4 месяца лечения, а затем наблюдалось их снижение. Минимальная прибавка роста за 1 год составила 1,5 см, максимальная – 12 см. У 3 детей отмечены низкие темпы роста (в среднем 2–3 см в год). Двое из них имели генетические заболевания (мозаицизм синдромов Шерешевского – Тернера и Клайнфельтера), у 1 на фоне терапии ГР выявлен рак щитовидной железы (мать пациента и дед по линии матери также имели рак щитовидной железы). Темпы роста были выше при начале терапии в период до появления у детей вторичных половых признаков и при исходно более высоких показателях роста. Длительная терапия ГР позволила увеличить линейный рост у 8 детей на 20–36 см; в 18 лет 1 пациент имел рост 159 см, трое – от 143 до 148 см (зоны роста еще не закрыты).

## ВЫВОДЫ

1. Наибольший эффект от лечения ГР отмечен при начале заместительной терапии у детей в возрасте от 3–4 до 11–12 лет.
2. При наличии гипопитуитаризма необходимо замещение соответствующих тропных функций гипофиза.
3. При сочетании дефицита ГР с хромосомной патологией лечение менее эффективно, чаще развиваются осложнения терапии.

УДК 616.1:615.835.3:616.831-001-073.756.8:616.133.33-073.584

## К ВОПРОСУ О МОНИТОРИНГЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ: СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ И ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. О. Трофимов<sup>\*1,2</sup>, кандидат медицинских наук,  
М. Ю. Юрьев<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,  
О. В. Военнов<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,  
Г. В. Калентьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ «Нижегородская государственная медицинская академия», 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

<sup>2</sup> Нижегородский региональный травматологический центр ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

**Ключевые слова:** церебральная оксиметрия, перфузионная компьютерная томография, черепно-мозговая травма.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: xtro7@mail.ru.

Инфракрасная церебральная оксиметрия показывает насыщение гемоглобина кислородом во всех звеньях сосудистого русла в определенном участке мозга. Учитывая эти факты, взаимосвязь между уровнем сатурации мозговой ткани (SctO<sub>2</sub>) и состоянием церебральной микроциркуляции представляется весьма вероятной. Вместе с тем исследования по данной проблеме остаются малочисленными. Цель работы – сопоставить данные о сатурации и перфузии мозговой ткани и выявить взаимосвязь между состоянием мозгового кровотока и церебральной оксигенации у пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 25 пациентов с ЧМТ, находившихся на лечении в Нижегородском региональном травматологическом центре ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко» в 2011–2012 гг. (средний возраст – 34,5 ± 15,6 года, 11 женщин, 14 мужчин). Уровень бодрствования по GCS в среднем – 10,6 ± 2,1 балла, тяжесть состояния по ISS – 44,4 ± 9,7 балла.

**Церебральная оксиметрия** включала определение уровня SctO<sub>2</sub> в области полюса лобных долей стандартными оптодами. Протокол перфузионного исследования включал начальную не-

контрастную КТ головного мозга. Далее проводилось 4 продленных сканирования зоны внимания толщиной 32 мм в течение 55 с на фоне введения контрастного вещества. Параметры сканирования: 120 kVp, 70 mA, 70 mAs, 1000 мс. После проведения перфузионного исследования проводилась КТ-ангиография сосудов головного мозга и магистральных сосудов шеи. Автоматически строились перфузионные карты, кодированные цветом и описывающие значения регионарной объемной скорости кровотока (rCBF), регионарного объема циркулирующей крови (rCBV), среднего времени транзита контраста (MTT), времени достижения пиковой концентрации контраста (TTP).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сатурация в ткани лобных долей мозга изменялась от 51 до 89% (62 ± 8,2% над левой лобной долей и 61 ± 5,2% – над правой). Значения ниже ишемического порога (SctO<sub>2</sub> менее 60%) выявлены у 5 пациентов (20%), что свидетельствовало о развитии ишемического повреждения в бассейне кровоснабжения передней мозговой артерии. Значения объемной скорости кровотока колебались от 11,6 до 80,8 мл на 100 г в мин (в среднем 31,99 ± 13,6 мл на 100 г в мин). Средний регионарный объем крови составил 2,1 ± 0,67 мл на

### COMPARISON OF CEREBRAL OXIMETRY AND BRAIN PERFUSED COMPUTER TOMOGRAPHY DATA

Trofimov A. O., Yuriev M. Yu., Voennov O. V., Kalentiev G. V.

**Key words:** cerebral oximetry, perfused computer tomography, craniocerebral injury.

100 г (от 1,1 до 4,3 мл на 100 г). Среднее время транзита –  $5,7 \pm 4,5$  с (от 2,8 до 34,3 с). Время пиковой концентрации изменялось от 16,9 до 33 с, составив в среднем  $22,3 \pm 3,1$  с. Частный анализ перфузионных карт выявил у 16 пострадавших зоны, по характеристикам соответствующие ишемии головного мозга. Был проведен множественный регрессионный анализ в блоке Multiple linear regression.

В том случае, когда в лобных долях отсутствовали очаговые повреждения, уровень сатурации мозговой ткани в лобных долях ( $SctO_2$ ) находился в пропорциональной зависимости от регионарного объема крови ( $rCBV$ ), циркулирующей в корковых отделах лобных долей ( $p < 0,000001$ ). Вместе с тем не установлено значимой корреляции между  $SctO_2$  и уровнем  $rCBF$  ( $p = 0,0315$ ), ТТР ( $p = 0,1059$ ), МТТ ( $p = 0,6862$ ).

Теоретически объемная скорость кровотока и регионарный объем крови должны находиться в прямой зависимости, что следует из уравнения расчета параметров перфузии ( $CBF = CBV/MTT$ ), однако на практике эта зависимость не является однозначной. Подобные противоречия могут

быть преодолены, если учесть, что регионарный объемный мозговой кровоток (CBF) зависит, в том числе, и от состояния артериального русла, а значит, может изменяться при развитии вазоспазма мозговых сосудов, а это является очень типичным для нетравматических внутричерепных кровоизлияний.

## **ВЫВОДЫ**

Сатурация мозговой ткани у пациентов с черепно-мозговой травмой статистически значимо коррелирует с показателями регионарного объема крови в мозговой ткани ( $p < 0,000001$ ).

Не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем насыщенности мозговой ткани кислородом и другими показателями мозговой перфузии у пострадавших с черепно-мозговой травмой.

Лазерная инфракрасная спектроскопия может служить скрининговым методом опосредованной неинвазивной оценки уровня регионарного объема крови у пациентов с черепно-мозговой травмой.

**ПРАВИЛА**  
**представления и публикации авторских материалов**  
**в журнале «ВЕСТНИК ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»**

Настоящие Правила регулируют взаимоотношения между ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России в лице редакции журнала «Вестник Ивановской медицинской академии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. К опубликованию принимаются статьи, соответствующие тематике журнала.
  2. Статьи следует направлять в Редакцию по электронному адресу: [vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru](mailto:vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru). В теме письма должна быть указана фамилия автора в И. п. и слово «статья». Все запросы в редакцию следует делать только по электронной почте.
  3. Статья должна быть подписана всеми авторами. Отсканированная страница с подписями высылается отдельным файлом.
  4. К статье прилагается отсканированное сопроводительное письмо, подписанное руководителем организации, в которой работают авторы.
  5. Каждый автор должен указать: полное имя, отчество, фамилию, ученую степень, электронный адрес, полное официальное название учреждения, где автор работает (включая организационную форму), полный почтовый адрес (с индексом) учреждения.
  6. Необходимо указать код УДК для статьи.
  7. В обязательном порядке следует указать автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон. Вся переписка с редакцией осуществляется только по электронной почте.
  8. Все представляемые в журнал материалы направляются редколлегией экспертам для рецензирования. Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.
  9. Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
  10. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
  11. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
  12. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
  13. Статьи, подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
  14. Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обнародования произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.
  15. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования на территории Российской Федерации и за ее пределами.
  16. Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
  17. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
  18. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.
  19. Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
  20. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- Техническое оформление**
21. Объем оригинальной статьи не должен превышать 6 стандартных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы) без учета резюме, таблиц, иллюстраций, списка литературы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 4 страниц, лекции и обзора литературы – 10 страниц, краткого сообщения – 2 страниц.
  22. Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие

- разделы: обоснование актуальности исследования, цель работы, описание материалов и методов исследования, обсуждение полученных результатов, выводы. Статьи, представляемые в разделы «Организация здравоохранения», «Проблемы преподавания», «Обмен опытом (в помощь практическому врачу)», «Обзор литературы», «Случай из практики», «Страницы истории», «Краткие сообщения» могут иметь произвольную структуру. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
23. Резюме содержит краткое описание цели исследования, материалов и методов, результатов, рекомендаций. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Объем резюме должен составлять не более 7–8 строк. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов (не более чем 40 знаков).
  24. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте. Текст, в свою очередь, не должен повторять содержание таблиц. Необходимо поместить в тексте ссылки на каждую таблицу там, где комментируется ее содержание. Недопустимо оставлять пустые ячейки. С помощью символов должна быть указана статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ).
  25. Фотографии должны быть в формате tif или jpg с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики, схемы и рисунки должны быть выполнены в Excel. Необходимо сохранить возможность их редактирования. Рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать статистическую значимость различий. Необходимо поместить в тексте ссылки на каждый рисунок там, где комментируется их содержание.
  26. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. Рекомендуется не использовать большое число аббревиатур.
  27. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
  28. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. При цитировании указывается номер страницы. Упомянутые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных исследователей указываются в их оригинальном виде, латиницей (кроме тех случаев, когда их работы переведены на русский и имеется общепринятая запись фамилии кириллицей).
  29. При описании методов исследования указания на авторов должны сопровождаться ссылками на их работы, в которых эти методы были описаны. Эти работы должны быть обязательно включены в список литературы.
  30. Библиографические источники нумеруются в алфавитном порядке. Библиографическое описание дается полностью в соответствии с ГОСТ Р 7.1-2003. Не следует использовать сокращения названий сборников и журналов. Сокращения библиографического описания до «Указ. соч.» или «Там же» не допускаются. В список литературы не рекомендуется включать диссертации, авторефераты и неопубликованные законодательные и нормативные документы. Авторы несут ответственность за правильность приведенных в списке литературы данных. При обнаружении неточностей и ошибок в названиях источников Редакция имеет право отклонить статью.
  31. В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает трех человек. Если число авторов более трех, приводится сначала название работы, а потом после знака «косая черта» (/) – фамилия только первого автора, после которой для отечественных публикаций необходимо вставить «[и др.]», для зарубежных публикаций – «[et al.]».
  32. Ссылки на источники в тексте статьи оформляются в виде номера в квадратных скобках в строгом соответствии с местом источника в пристатейном списке литературы.

ISSN 1606-8157

Ministry of Public Health of the Russian Federation  
Ivanovo State Medical Academy

---

# VESTNIK IVANOVSKOJ MEDICINSKOJ AKADEMII BULLETIN OF THE IVANOVO MEDICAL ACADEMY

---

Quarterly Reviewed Scientific and Practical Journal

Founded in 1996

**Volume 18**

**3**

**2013**

## Editorial Board

Editor-in-Chief – E. V. BORZOV, Doctor of Medical Science, Professor  
Editor – V. V. CHEMODANOV, Doctor of Medical Science, Professor  
Associate Editor – O. A. NAZAROVA – Doctor of Medical Science, Professor

E. K. BAKLUSHINA, Doctor of Medical Science, Professor  
T. R. GRISHINA, Doctor of Medical Science, Professor  
L. A. ZHDANOVA, Doctor of Medical Science, Professor  
S. I. KATAIEV, Doctor of Medical Science, Professor  
E. A. KONKINA, Doctor of Medical Science, Professor  
A. I. MALYSHKINA, Doctor of Medical Science, Professor  
I. E. MISHINA, Doctor of Medical Science, Professor  
A. E. NOVIKOV, Doctor of Medical Science, Professor  
S. N. ORLOVA, Doctor of Medical Science, Professor  
E. J. POKROVSKIY, Doctor of Medical Science, Professor  
A. I. RYVKIN, Doctor of Medical Science, Professor  
B. G. SAFRONOV, Doctor of Medical Science, Professor  
A. I. STRELNIKOV, Doctor of Medical Science, Professor

## Editorial Council

G. ALIEV (USA), MD, Ph.D, Professor	A. I. MARTYNOV (Moscow), Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAMS
A. A. BARANOV (Moscow), Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAMS&RAS	V. F. MOSKALENKO (Ukraine), Doctor of Medical Science, Professor, Member of UNAMS
G. I. BREKHMANN (Israel), Doctor of Medical Science, Professor	Yu. V. NOVIKOV (Yaroslavl), Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAMS
Yu. E. VYRENKOV (Moscow), Doctor of Medical Science, Professor, Member of RANS	V. D. TROSHIN (Nizhny Novgorod), Doctor of Medical Science, Professor
E. I. GUSEV (Moscow), Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAMS	E. I. CHAZOV (Moscow), Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS&RAMS

---

Address for the editorial office  
Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy  
8 Sheremetev avenue Ivanovo 153012 Russia  
Tel.: (493-2) 32-95-74

The journal welcomes for publication contributions that promote medical science and practice:  
(1) original articles describing either clinical research or basic scientific work relevant to medicine;  
(2) review articles on significant advances or controversies in clinical medicine and clinical science.