



# Медицинский вестник

## ЮГА РОССИИ



**А.Т. БЫКОВ, Т.Н. МАЛЯРЕНКО, Ю.Е. МАЛЯРЕНКО**

*Стратегия и тактика профилактики сердечной недостаточности.  
Взгляд 2012*

**Н.И. ВОЛКОВА, Ю.А. СОРОКИНА, А.В. ХАРАХАШЯН,  
Л.Ю. ШАБАНОВА**

*Оценка риска наличия безболевого ишемии миокарда у больных сахарным  
диабетом 2 типа*

**И.А. ИВАНОВА, Н.Д. ОМЕЛЬЧЕНКО, Н.Р. ТЕЛЕСМАНИЧ,  
Г.И. ВАСИЛЬЕВА, Е.П. ДОРОШЕНКО, И.А. БЕСПАЛОВА,  
А.К. КИСЕЛЕВА, А.В. ФИЛЛИПЕНКО, Л.В. СУДЬБИНА,  
Б.Н. МИШАНЬКИН**

*Изучение роли апоптоза лимфоцитов, индуцированного антигенами vi-  
tioglobulinae, в формировании вторичного иммунодефицита и возможности  
его коррекции*

**Е.А. ТРУФАНОВ**

*Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и эссенциального  
тремора*

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 1  
2013

**Учредитель ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России**

**Издание выходит ежеквартально**

**Главный редактор**

заслуженный врач РФ, проф. Сависько А.А.

**Члены редакционной коллегии:**

Проф. Амбалов Ю.М.

Д.м.н. Беловолова Р.А.

Проф. Дерижанова И.С.

Д.м.н. Дударев И.В.

Д.м.н. Елисеев Д.Н.

Проф. Женило В.М.

Проф. Коган М.И.

Проф. Кондратенко Т.А.

Проф. Макляков Ю.С.

Проф. Микашинович З.И.

Проф. Овсянников В.Г.

Проф. Полевиченко Е.В.

Проф. Сизякина Л.П.

Проф. Терентьев В.П.

Проф. Харламов Е.В.

Проф. Хлопонин П.А.

Проф. Батюшин М.М. (зам. гл. редактора)

Проф. Волков А.Г.

Проф. Дроботя Н.В.

Доц. Епихин А.Н.

Проф. Кастанаян А.А.

Проф. Квасов А.Р.

Доц. Куцев С.И.

Д.м.н. Набока Ю.Л. (ответственный редактор)

Проф. Новгородский С.В.

Д.м.н. Рымашевский А.Н.

Проф. Сикилинда В.Д.

Проф. Хананашвили Я.А.

Д.м.н. Харсеева Г.Г.

Д.м.н. Чаплыгина Е.В.

Проф. Черкасов М.Ф.

**Редакционный совет:**

Академик РАЕН и РАМН, проф. Бондаренко В.М.

Проф. Галимзянов Х.М.

Академик РАМН, проф. Гинтер Е.К.

Проф. Долгих В.Т.

Академик НАМУ, проф. Запорожан В.М. (Украина)

Проф. Линде В.А.

Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б.

Академик РАМН, проф. Мухин Н.А.

Проф. Поляев Б.А.

Проф. Радзинский В.Е.

Проф. Фомин В.В.

Проф. Галенко-Ярошевский П.А.

Член-корр. РАМН, проф. Брико Н.И.

Проф. Гагагонова Т.М.

Проф. Горчев Гр. (Болгария)

Член-корр. НАМНУ, проф. Думанский Д.В. (Украина)

Проф. Кит О.И.

Проф. Ломов Ю.М.

Проф. Муравьева В.Н.

Проф. Петров В.И.

Проф. Пфистер Г. (Германия)

Академик РАЕН, член-корр. РАМН, проф. Румянцев А.Г.

Проф. Царегородцев А.Д.

Академик РАН, РАМН, проф. Сидоренко Ю.С.

**Технический редактор**

Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК

Всю корреспонденцию направлять по адресу:  
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
Редакция журнала  
«Медицинский вестник Юга России»  
E-mail: [rostgmu-journal@rambler.ru](mailto:rostgmu-journal@rambler.ru)

Дизайн, верстка, печать – учебная типография  
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2013 г.

Подписано в печать 14.03.2013 г. Зак. 79.  
Тираж 1000

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-44694 от 21 апреля 2011 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГБОУ ВПО РостГМУ», 2010

*Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид, либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.*

**Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.**

# Содержание:

## Обзоры

► **Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е.**

Стратегия и тактика профилактики сердечной недостаточности. Взгляд 2012

**Bykov A.T., Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E.**

Strategy and Tactics of Heart Failure Prevention. View 2012 .....4-12

## Оригинальные статьи

► **Волкова Н.И., Давиденко И.Ю.**

УЗИ подкожно-жировой клетчатки как метод диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию

**Volkova N.I., Davidenko I.U.**

Ultrasonography of Subcutaneous Fat as a Method of Insulin Induced Lipohypertrophy Diagnostics in Diabetic Patients .....13-15

► **Волкова Н.И., Сорокина Ю.А., Харахашян А.В., Шабанова Л.Ю.**

Оценка риска наличия безболевого ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

**Volkova N.I., Sorokina J.A., Kharakhashyan A.V., Shabanova L.J.**

Risk Assessment of the Presence of Silent Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetic Patients .....16-19

► **Гранкин А.В., Будина Н.И., Полозюков И.А., Дудниченко Д.С., Филиппова И.П., Саенко С.С., Кротов Ю.П.**

Роль местной озонотерапии в лечении туберкулезных эмпием плевры, сочетанных с Ps.Aeruginosa

**Grankin A.V., Budina N.I., Polozyukov I.A., Dudnichenko D.S., Filippova I.P., Saenko S.S., Krotov Y.P.**

The Role of Local Ozone Therapy in Treatment Mixed Tubercular and Ps.Aeruginosa Pleural Empyema.....20-23

► **Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Телесманич Н.Р., Васильева Г.И., Дорошенко Е.П., Беспалова И.А., Киселева А.К., Филлипенко А.В., Судьина Л.В., Мишанькин Б.Н.**

Изучение роли апоптоза лимфоцитов, индуцированного антигенами Vibrio Cholerae, в формировании вторичного иммунодефицита и возможности его коррекции

**Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Telesmanich N.R., Vasilyeva G.I., Doroshenko Ye.P., Bepalova I.A., Kiselyova A.K., Filippenko A.V., Sudyina L.V., Mishankin B.N.**

The Study of Lymphocyte Apoptosis Induced by Vibrio Cholerae Antigens in the Formation of Immunodeficiency and the Possibility of its Correction.....24-27

► **Кучиева М.Б.**

Закономерности ультразвуковой анатомии щитовидной железы здоровых людей различных соматических типов

**Kuchieva M.B.**

Laws of Ultrasound Anatomy of Thyroid Healthy Persons of Different Types of Somatic.....28-32

► **Лебедева Е.А., Куртасов А.А., Немкова З.А.**

Комплексное интенсивное лечение, включающее применение эпоэтина альфа, при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме

**Lebedeva E.A., Kurtasov A.A., Nemkova Z.A.**

The Complex Intensive Therapy Including Application Epoetin Alfa at the Serious Concomitant Brain Injury.....33-36

► **Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Касьян М.С., Носова Е.В., Мальцев С.В., Тюрина Е.Б., Семерник О.Е.**

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма – новый взгляд на проблему вегетативной дисфункции у детей с бронхиальной астмой

**Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., Kasian M.S., Nosova E.V., Maltsev S.V., Turina E.B., Semernik O.E.**

The Spectral Analysis of Heart Rate Variability - a New View on the Problem of Autonomic Dysfunction in Children with Asthma.....37-41

► **Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Телесманич Э.Г.**  
Метаболические изменения в гепатоцитах экспериментальных животных после длительного приёма симвастатина

**Mikashinovich Z.I., Belousova E.S., Telesmanich E.G.**

Metabolic Changes in Hepatocytes of Experimental Animals after Prolonged Treatment with Simvastatin.....42-45

► **Пшеничная Н.Ю., Кузнецова Г.В.**

Некоторые тромбоцитарные факторы развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С

**Pshenichnaya N.Y., Kuznetsova G.V.**

Some Thrombocyte Factors Development of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C.....46-50

► **Сафонова И.А., Хмарук И.Н.**

Внутренняя картина болезни как фактор успешности послеоперационной нейрореабилитации больных с аденомой гипофиза

**Safonova I.A., Khmaruk I.N.**

Inner Picture of the Disease as a Factor of Successful Postoperative Neurorehabilitation of Patients with Pituitary Adenomas.....51–55

► **Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Сухорукова Н.В., Криштопа А.В.**

Ранняя диагностика и патогенез поражения сердца у больных рефрактерной артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена

**Safronenko A.V., Maklyakov Y.S., Sukhorukova N.V., Krishtopa A.V.**

Early Diagnosis and Pathogenesis of Heart Failure in Patients with Refractory Hypertension and Disorders of Carbohydrate Metabolism.....56–59

► **Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Хрипун А.В.**

Особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с 5-летним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности к терапии

**Safronenko V.A., Chesnikova A.I., Khripun A.V.**

Features of Coronary Heart Disease in Patients with 5-Year History of Myocardial Infarction Depending of Adherence.....60–63

► **Тяютина Т.В., Недоруба Е.А., Багмет А.Д.**

Оценка состояния физического и психического здоровья у больных с хроническим обструктивным бронхитом при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца

**Tautina T.V., Nedoruba E.A., Bagmet A.D.**

Assessment of the Status of Physical and Mental Health of Patients with Chronic Obstructive Bronchitis in the Development and Progression of Chronic Pulmonary Heart.....64–66

► **Теплякова Е.Д., Сависько А.А.**

Особенности формирования центральной гемодинамики у детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза

**Teplyakova E.D., Savisko A.A.**

The Peculiarities of the Central Hemodynamics Formation among the Children in Long-Term Remission of Acute Lymphoblastic Leukemia.....67–72

► **Труфанов Е.А.**

Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и эссенциального тремора

**Trufanov Y.O.**

Differential Diagnosis and Prognosis of Parkinson Disease and Essential Tremor.....73–79

► **Ходаковский А.А.**

Церебропротекторные свойства 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (адемола) в восстановительном периоде экспериментального ишемического инсульта

**Khodakovskiy A.A.**

Neuroprotector Characteristics of Ademol in the Regenerative Period of Experimental Ischemic Insult.....80–85

## Обмен опытом

► **Ловская И.И., Чепурной М.Г., Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б., Розин Б.Г.**

Хирургическое лечение левосторонних врожденных диафрагмальных грыж

**Lovskaya I.I., Chepurnoy M.G., Chepurnoy G.I., Katsupееv V.B., Rozin B.G.**

Surgical Treatment of Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernias.....86–88

## Клинический случай

► **Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А.**

Клинический случай: неочевидное, но вероятное, или гиперкортицизм без специфических клинических признаков

**Volkova N.I., Antonenko M.I., Ganenko L.A.**

A Clinical Case: Unobvious, but Probable, or Hypercortisolism Devoid of Specific Clinical Signs .....89–92

► **Сикилинда В.Д., Алабут А.В., Бондаренко А.В.**

Случай успешного лечения больного с тяжелым поражением коленного сустава

**Sikilinda V.D., Alabut A.V., Bondarenko A.V.**

Successful Treatment of a Patient with Severe Defeat of the Knee .....93–95



А.Т. Быков, Т.Н. Маляренко, Ю.Е. Маляренко

## СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Взгляд 2012

*Кубанский государственный медицинский университет,  
кафедра восстановительной медицины  
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Седина, 4*

В связи с угрожающим прогнозом повсеместного распространения сердечной недостаточности (СН) в обзоре обобщены данные последних лет относительно первичной и вторичной профилактики этого заболевания. Рассмотрены степень опасности основных факторов риска СН и возможные пути снижения их влияния. Рекомендована разработка и использование индивидуальных комплексных программ немедикаментозной реабилитации пациентов и профилактики на каждой стадии СН.

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность, факторы риска, профилактика.

A.T. Bykov, T.N. Malyarenko, Yu.E. Malyarenko

## STRATEGY AND TACTICS OF HEART FAILURE PREVENTION. View 2012

*Kuban State Medical University  
Restorative Medicine Department  
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia*

In connection with the precarious prognosis of the global distribution of heart failure (HF), we tried to summarize last years' data on primary and secondary prevention of this disease. We reviewed a level of threat influences of the major risk factors of HF and the possible ways of their reduction. It was recommended to elaborate and use the individual complex programs for the physical rehabilitation of the patients and prevention for each stage of HF.

*Key words:* heart failure, risk factors, prevention.

### Введение

Последние 10-20 лет характеризуются тем, что практически во всех странах мира нарастает распространённость сердечной недостаточности (СН) и отмечается неблагоприятная эпидемиологическая перспектива этого заболевания. В США, например, среди людей старше 65 лет по прогнозам ожидается драматический прирост случаев СН с 35 миллионов в 2000 году до 70,3 миллионов в 2030 году [1]. Причем увеличивается число не только первичных случаев СН, но и количество повторных госпитализаций. Около 50% больных вновь вынуждены поступать в стационар в течение 6 месяцев после выписки. Это значительно повышает стоимость лечения, а главное – качество жизни таких больных остаётся низким.

Что касается России, то по данным эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН распространённость СН I-IV функциональных классов (ФК) составила 7%. Распространённость хронической сердеч-

ной недостаточности (ХСН) в нашей стране, как и во многих других странах, увеличивается с возрастом: с 0,3% у 20-29-летних людей до 65% у 60-80-летних и до 70% у людей старше 90 лет [2]. Обращаем внимание на этот факт ещё и потому, что по прогнозам 2012 года к 2050 г. среди госпитализированных пациентов по поводу СН 80% будет старше 65 лет [3]. Это связано с повсеместным увеличением популяций пожилых и старых людей и нарастанием кардиоваскулярных факторов риска (ФР).

Как отмечается в Бюллетене ВОЗ, проблема распространения ХСН актуальна не только для развитых, но и для развивающихся стран Азии и Африки, где происходит сдвиг от пандемий инфекционных болезней к дегенеративным и антропогенным заболеваниям. В этих странах наблюдается рост числа ФР кардиоваскулярных заболеваний, а ХСН становится главной в ухудшении общественного здоровья и «кардиологической» смертности.

Приведенные факты делают профилактику СН совершенно неотложной, причем приоритет должен отдаваться первичной профилактике, которая направлена на



предупреждение воздействия ФР. В её задачу входит также формирование у людей стремления к здоровому образу жизни. Заметим, что вторичная профилактика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных ФР, которые могут привести к возникновению или рецидиву конкретного заболевания. Её важной составляющей является ранняя диагностика уже на стадии предболезни. Третичная профилактика – это реабилитация и предупреждение осложнений заболевания. Необходимо учитывать, что лечебный процесс – самая неэффективная и затратная система.

Яркий пример успеха, которого можно достичь с помощью, прежде всего, первичной профилактики, – Кубинская система здравоохранения. Она смогла реализовать на практике принципы здравоохранения, когда-то предложенные Н.А. Семашко: профилактика, диспансеризация и активное выявление заболевания на ранних стадиях его развития. По данным ВОЗ, средняя продолжительность жизни кубинцев составляет почти 76 лет. Для сравнения: в США – 75 лет, в России – 65 лет. При этом расходы Кубы по линии здравоохранения на душу населения составляют 363 доллара в год, а в США – 6714 долларов в год, в России – 638 долларов [4].

### Факторы риска сердечной недостаточности

Эффективность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение СН напрямую зависит от знаний ФР, возможностей выделить доминантный фактор и способности воздействовать на него. Современный взгляд на эту проблему предполагает знание всё возрастающего числа ФР и изменения со временем их характеристик, а также роли комбинации различных факторов, которые способны многократно усилить риск развития ХСН [5]. Выявление факторов, способствующих снижению продолжительности жизни или учащению числа госпитализаций больных ХСН позволит корректировать стратегию терапии. В принципе, эта задача выполнима, поскольку многие ФР СН чувствительны к коррекционным воздействиям [6]. В этом нас убеждает и личный опыт [7,8]. С 2005 г. среди ФР СН исследователями отмечаются, как наиболее частые, следующие модифицируемые и не модифицируемые факторы [3, 9, 10]:

- Возраст, пол.
- Гиподинамия.
- Злоупотребление алкоголем.
- Табакокурение.
- Пристрастие к кофе.
- Повышенное употребление соли.
- Употребление 2 и более яиц в день.
- Генетическая предрасположенность (семейная кардиопатология, семейный анамнез по артериальной гипертензии, инфаркту миокарда и сахарному диабету).
- Экологические факторы (например, токсическое действие некоторых тяжелых металлов).
- Токсичность ряда лекарственных препаратов.
- Артериальная гипертензия (АГ).
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС).
- Инфаркт миокарда (ИМ).
- Сахарный диабет (СД).
- Устойчивость к инсулину.
- Болезни клапанов сердца.
- Ревматизм.
- Продолжительная тахикардия.

- Низкая вариабельность сердечного ритма.
  - Фибрилляция предсердий.
  - Блокада левой ножки пучка Гисса.
  - Дилатация камер сердца.
  - Нарастание массы левого желудочка (ЛЖ).
  - Нарушение диастолического наполнения.
  - Асимптоматическая систолическая дисфункция.
  - Недостаточная выработка предсердного и мозгового натрийуретического пептида.
  - Метаболический синдром.
  - Избыточная масса тела, висцеральное ожирение.
  - Дислипидемия.
  - Нарушение дыхания во сне.
  - Легочные дисфункции, низкий показатель жизненной ёмкости лёгких.
  - Анемия.
  - Микроальбуминурия.
  - Повышенное содержание креатинина в плазме.
  - Почечная недостаточность.
- Прокомментируем некоторые ФР.

**Возраст, пол.** По сравнению с более молодыми пациентами больные ХСН старшей возрастной группы имеют некоторые особенности. Прежде всего, это касается пациентов старше 74 лет. У них нередко много сопутствующих заболеваний, выше риск развития побочных эффектов на фоне проводимой терапии. Лечатся и обследуются пожилые пациенты реже. Наиболее высокая заболеваемость ХСН отмечена у мужчин 40-59 лет и у женщин 70-89 лет. В связи с большей продолжительностью жизни женщин в России число случаев ХСН среди них в 2,6 раза больше, чем у мужчин.

**Генетическая предрасположенность.** Генетический полиморфизм, например  $\alpha_{2c}$  или  $\beta_1$  адренергических рецепторов, ассоциируется с СН. Гомозиготность по  $\alpha_{2c}$  del 322-325 повышает риск сердечной недостаточности в 5 раз, а полиморфизм, связанный с гомозиготностью по  $\beta_1$  Arg389 – в 10 раз [11]. Развитию СН могут способствовать наследуемые по женской линии мутации митохондрий, мутации генов, что приводит к запуску механизмов гипертрофии желудочков [12]. Множественный генетический полиморфизм симпатических нейрорецепторов рассматривается как кандидат для включения в комплекс ФР СН. Многие другие виды генетического полиморфизма связаны с таким известным ФР СН, как АГ. Повышенная жёсткость сосудов, вносящая вклад в ремоделирование ЛЖ, также может быть обусловлена полиморфизмом соответствующих генов. На практике в настоящее время для выявления риска развития СН пока что рекомендуется только тщательное изучение семейной истории здоровья [1].

**Артериальная гипертензия.** Хотя генетические факторы играют определенную роль в формировании АГ, большинство случаев эссенциальной АГ зависит не только от них, но и от этических, психологических факторов, образа жизни и факторов внешней среды. В весьма авторитетном руководстве Американской Ассоциации Сердца и Американского Колледжа Кардиологии главным клиническим фактором риска СН обозначена АГ: у 7 из 10 пожилых пациентов с ХСН её развитию предшествует повышенное артериальное давление (АД) [13]. Хронически повышенное системное АД вызывает снижение адаптации к нему со стороны сердца и приводит к развитию СН. Нагрузка на сердце вызывает увеличение размеров миоцитов, гипертрофию ЛЖ и миокардиальный фиброз,



что делает невозможным полноценное расслабление миокарда ЛЖ для надлежащего его наполнения в диастолу. Кроме того, при гипертрофии ЛЖ, как правило, нарастает потребность сердца в кислороде и возрастает риск ИБС и ИМ, которые являются наиболее общими и очень сильными ФР для СН, повышающими её риск в 2-3 раза [14]. Ишемия миокарда приводит к систолической дисфункции ЛЖ. После ишемических атак поврежденные кардиомиоциты растягиваются и теряют эластичность, ЛЖ превращается в дилатированное образование, и выполнять в должном объеме сократительную функцию ему трудно [15].

Итак, прогрессирующая АГ приводит к структурным изменениям ЛЖ, его систолической и диастолической дисфункции. В результате фракция изгнания ЛЖ оказывается недостаточной даже в случае её соответствия статистической норме, а это значит, что сердце и система кровообращения в целом не могут выполнять в полной мере свою основную, нутритивную, функцию. Когда сердечный выброс не способен обеспечить метаболические запросы организма, развивается симптоматическая СН. В каскаде явлений, которые происходят на пути от АГ к СН, выявляются и другие важные события. Наблюдается нарушение нейрогормональной активности и водно-солевого обмена, а повышенная симпатическая активность ведёт к вазоконстрикции, задержке ионов натрия и гипертрофии миокарда [16].

При диагностике АГ у взрослых людей принято опираться на следующие показатели:

- Оптимальное АД – не выше 120/80 мм рт. ст.
- Нормальное – <130/<85 мм рт. ст.
- Пограничное – 130-139/85-89 мм рт. ст.
- Высокое (артериальная гипертензия):  
Стадия 1 – 140-159/90-99 мм рт. ст.  
Стадия 2 – 160-179/100-109 мм рт. ст.  
Стадия 3 –  $\geq 180/\geq 110$  мм рт. ст.

По статистическим данным во всем мире насчитывается около 1 миллиарда мужчин и женщин с артериальной предгипертензией и АГ. Для них профилактика СН представляет собой неотложную меру особой важности. При этом надо учитывать, что у индивидов с нормальным диастолическим АД, но повышенным систолическим АД (>158 мм рт. ст.), то есть с высоким пульсовым давлением, смертность вдвое выше, чем у людей с нормальным систолическим АД. У пациентов старше 50 лет эта закономерность прослеживается ещё больше. К сказанному добавим: по сравнению с риском для индивидов с АД менее 140/90 мм рт.ст. риск СН с 40 до 70 лет у пациентов с АД выше 160/100 мм рт.ст. удваивается [17].

### **Психоэмоциональный стресс**

Психоэмоциональный стресс в настоящее время выступает в качестве ведущей причины формирования многих психосоматических заболеваний, особенно системы кровообращения. С одной стороны он является защитной приспособительной реакцией, мобилизующей организм на преодоление препятствий, мешающих нормальной жизнедеятельности, особенно в тех многих конфликтных ситуациях, в которых субъект ограничен в возможностях удовлетворения своих ведущих жизненно важных биологических и социальных потребностей.

Биологический смысл вегетативных реакций при стрессе заключается в подготовке организма к предстоящей деятельности, направленной на выживание орга-

низма как единого целого. Ментальный стресс через симпато-адреналовую и ренин-ангиотензиновую системы вовлекает в ответную реакцию разные звенья кровообращения: происходит увеличение ЧСС, сердечного выброса и ОПСС, а повышенный выброс адреналина с последующим увеличением содержания глюкозы в крови является условием, обеспечивающим энергетическим субстратом мозг и сердце. АД при этом может круто прирастать. Например, при форсированном счете в уме систолическое АД может быстро прирастать на 15-20 и даже 30 мм рт.ст., что при исходно повышенном АД представляет собой риск нарушения мозгового кровообращения. В условиях острых или длительных и непрерывных конфликтных ситуаций, особенно у предрасположенных к ним субъектов, эмоциональный стресс трансформируется в патогенный фактор.

Ведущим фактором патогенеза психосоматических заболеваний при эмоциональном стрессе является окислительный, или оксидантный фактор. Стресс вызывает накопление в тканях свободных радикалов, ведущих к свободному перекисному окислению липидов мембран различных клеток, особенно нейронов головного мозга. При этом в ЦНС происходит изменение чувствительности нейронов к нейромедиаторам и олигопептидам. Это в свою очередь приводит к формированию очага «застойного» эмоционального возбуждения, ведущего к стойкому нарушению механизмов саморегуляции артериального давления.

В механизмах эмоционального стресса принимает участие и окись азота (NO). Блокада NO-синтазы - ключевого фермента образования NO в организме - повышает чувствительность к стрессорным нагрузкам. Дефицит NO приводит к сужению под влиянием нейромедиаторов кровеносных сосудов, вследствие чего повышается АД и нарушаются функции сердца, почек и других органов. К тому же под влиянием дистресса происходит снижение иммунитета.

### **Избыточная масса тела и ожирение**

Между индексом массы тела (ИМТ) и СН существует прямая линейная связь [5, 18]. ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> характерен для ожирения и ассоциируется с повышенным риском СН. В отношении избыточной МТ при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> полемика, относить ли эти величины к ФР СН, всё ещё продолжается. Впрочем, всё больше исследователей склоняется к тому, что такая МТ является ФР. Отмечается, что абдоминальное ожирение может быть более сильным предиктором СН, чем общее ожирение, даже в отсутствие ИБС или ИМ. Высокий ИМТ увеличивает риск СН по нескольким механизмам. Возросшая нагрузка на сердце, изменение структуры и функции сердца, нейрогуморальная активация и воспалительные процессы в сердце, повышенная атерогенность обуславливают, в том числе, предрасположенность к нарушению дыхания во сне [18, 19]. Основной подход к снижению риска у пациентов с ожирением должен включать контроль массы тела и двигательной активности, а также контроль за ассоциированными факторами риска, такими как АГ, СД, расстройства сна и компоненты метаболического синдрома. Позитивные изменения миокарда на фоне снижения МТ реальны, и даже небольшое её снижение эффективно. Так, 10-процентное снижение МТ уменьшает систолическую дисфункцию, а потеря веса на 8-10 кг приводит к значительному уменьшению размеров ЛЖ и улучшает диастолическую функцию ЛЖ [20].



### Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) является независимым ФР для СН во всех возрастных группах, особенно для пациентов старше 65 лет и даже в большей мере – для пациентов моложе 45 лет. Предположительно, повышенный риск объясняется следующими механизмами. Коморбидные состояния, способствующие развитию СН, включая ожирение, АГ и ИБС, преобладают у индивидов с СД. Сама по себе устойчивость к инсулину может привести к патологическим изменениям структуры и функции сердца. Усиливаются эндотелиальная дисфункция и провоспалительный статус, вносящие вклад в дисфункцию желудочков сердца даже до развития явного СД [21]. Гипертрофия ЛЖ и его дисфункция также сильно коррелируют с устойчивостью к инсулину, а гиперинсулинемия ассоциируется с активацией симпатической нервной системы.

За развитие диабетической кардиомиопатии ответственны микроангиопатия и дисфункция эндотелия, автономная нейропатия, метаболические нарушения, вызванные резистентностью к инсулину, нарушения ионного гомеостаза через изменения кальциевых и калиевых каналов, перерегуляция ренин-ангиотензиновой системы, повышенный оксидантный стресс. Исходя из приведенных данных, важную роль в профилактике СН у пациентов групп повышенного риска играет регулярный контроль за уровнем глюкозы в крови и устойчивостью к инсулину. В результате риск СД может быть снижен до 56%. Национальный комитет Великобритании по профилактике и лечению высокого АД рекомендует для больных СД поддерживать АД ниже 130/80 мм рт. ст.

### Коронарная болезнь

Эта патология представляет собой повышенный риск развития СН и наряду с АГ, СД и избыточной МТ относится к самым коварным ФР СН. Идентификация и предупреждение хорошо распознаваемых заболеваний, приводящих к СН, в том числе АГ и коронарной болезни, должны быть первостепенными среди мероприятий по профилактике СН [1]. Активные меры по снижению ФР развития стенозов, тромбозов коронарных артерий, ИМ должны быть ключевыми в стратегии предупреждения СН. По данным Фрэммингемского исследования риск развития СН в течение дальнейшей жизни в популяции 40-летних людей без ИМ в анамнезе составляет 11% у мужчин и 15% у женщин, а у перенесших ИМ – 21% у мужчин и 20% у женщин. Успехи в лечении ИМ приводят к увеличению числа пациентов, выживающих после ишемического повреждения миокарда, но пополняющих группы с постинфарктной СН, особенно мужчин. Риск СН связан с тем, что ИБС сопровождается нарушением кровоснабжения сердечной мышцы, увеличением концентрации нейрогормонов, ремоделированием ЛЖ, апоптозом миоцитов, фиброзом миокарда и предрасположенностью к аритмиям желудочков. Хроническая ишемия миокарда приводит к физической пассивности больных, что вызывает дальнейшее снижение сократимости миокарда ЛЖ и нарушение его геометрии.

Стратегия профилактики СН определяется стадией заболевания, учитывающей основные факторы риска и морфофункциональные процессы в миокарде (табл.1).

Таблица 1.

**Факторы риска и стадии эволюции СН, характеризующие её течение и проявления (адаптация версии АНА/АСС\*)**

| Стадии СН по версии АНА/АСС  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Стадия А   | Стадия В  | Стадия С  | Стадия D   |
| Основные факторы риска   | Патоморфология и патофизиология миоцитов  | Ремоделирование ЛЖ  | Дисфункция ЛЖ  |
| Возраст<br>Артериальная гипертензия<br>Ишемическая болезнь сердца<br>Инфаркт миокарда<br>Сахарный диабет<br>Избыточная масса тела / ожирение<br>Дислипидемия<br>Лекарственные интоксикации<br>Семейная кардиомиопатия<br>Гиподинамия<br>Курение<br>Злоупотребление алкоголем<br>Нерациональная диета | Гипертрофия кардиомиоцитов<br>Повышенный апоптоз<br>Фиброз<br>Ишемия                  | Гипертрофия миокарда ЛЖ<br>Дилатация ЛЖ (по отдельности или вместе) | Систолическая, диастолическая или оба вида дисфункции                    |
| Есть ФР, но нет структурных изменений в сердце и нет симптомов СН  | Бессимптомная ХСН (есть признаки структурных изменений в сердце, но нет симптомов СН) | Есть структурное поражение сердца и есть симптомы СН при нагрузке   | Выраженное структурное поражение сердца и выраженные симптомы СН в покое |

\*АНА - Американская Ассоциация Сердца; АСС – Американский Колледж Кардиологии.



Если учесть, что в большинстве стран около трети населения страдает АГ, в том числе, изолированной систолической гипертензией, то вторичная профилактика СН у таких людей является насущной проблемой. Риск СН повышен также у людей с депрессией.

Прогноз заболевания может быть значительно модифицирован не только адекватной медикаментозной терапией, но и, что наиболее важно – мерами профилактики СН на стадии А и В. Ведь предупредить болезнь и остановить её развитие немедикаментозными методами – эффективнее и дешевле, чем лечить, в том числе, её осложнения. По оценке ВОЗ реализация 10 простых приёмов может продлить жизнь людей на 5-10 лет. Даже только три средства профилактики из перечня ВОЗ (контроль АД, холестерина и табакокурения) могут прямо или косвенно предупредить развитие ХСН [1].

**D.D. Schocken с соавт. [1] подчёркивают, что эта классификация стадий СН уникальна, так как включает предстадию СН (стадия А) и длительный латентный период с бессимптомными изменениями кардиомицитов (стадия В). Стадия А представляет идеальную возможность первичной профилактики СН, а стадия В – предупреждения дальнейшего развития СН до стадий С и D (вторичной профилактики). Вторичная профилактика СН на стадии С ингибирует её усугубление до стадии D, на которой должны проводиться мероприятия третичной профилактики для предупреждения развития ХСН, её осложнений и неблагоприятного исхода заболевания.**

Идентификация факторов и маркёров риска развития ХСН при проспективных эпидемиологических исследованиях – это первый шаг в реализации стратегии её профилактики. Выявление индивидов, относящихся к группе риска по ХСН – второй шаг в цепи профилактических мероприятий. С позиций стоимостной предпочтительности и эффективности определения группы высокого риска всё большее распространение получает скрининг такого маркёра СН, как мозговой натрийуретический пептид.

На стадии А внимание специалистов должно быть направлено не только на скрининг таких заболеваний и состояний, как АГ, ИБС, перенесенный острый ИМ, СД и дислипидемия. Список ФР СН постоянно дополняется. Выявление хронической патологии почек, висцерального ожирения, нарушения дыхания во сне относит пациентов к группе риска последующего развития ХСН [18]. Особое внимание должно быть по отношению к людям пожилого и старческого возраста, пациентам группы высокого риска, у которых в дальнейшем можно ожидать развитие дисфункции ЛЖ (стадия D СН), **но меры по профилактике развития патологического ремоделирования ЛЖ следует применять ко всем пациентам уже на стадии А СН [1].**

В связи с тем, что уровень АД у 80% пациентов относится к пограничному или умеренно повышенному, улучшить ситуацию в большинстве случаев можно через изменения в диете, образе жизни и релаксационной терапии, что во многих случаях позволяет избежать использования лекарственных препаратов.

### Пути коррекции факторов риска СН

#### *Антистрессорные рекомендации*

Реабилитацией при стрессах занимается поведенческая медицина. В своих исследованиях академик К.В. Судаков с сотрудниками исходят из постулата: если боль-

шинство психосоматических заболеваний формируется на поведенческой (социальной) основе, то и реабилитация их также должна включать изменения в поведении.

Борьба со стрессом начинается с усвоения идеи о том, что только вы сами отвечаете за свое эмоциональное и физическое благополучие.

Быть оптимистом. Это совершенно необходимо для борьбы со стрессом. Источником стресса часто являются не события сами по себе, а наше обостренное восприятие этих событий.

Стремиться к разумной организованности.

Не быть максималистом.

Учиться радоваться жизни.

Среди поведенческих методов реабилитации стресса широкое распространение получили аутогенная тренировка, различные методы релаксации, медитация и, особенно, методы биологической обратной связи. В последнем случае субъекты обучаются направленно контролировать свое состояние или отдельные физиологические показатели, в частности напряжение мышц, частоту сердцебиений, дыхания или кровяное давление за счет произвольного управления определенными цифровыми или графическими показателями на экране компьютера. Как правило, в качестве обратной связи используется зрительный канал оценки информации, хотя имеются и системы оценки тактильных, температурных ощущений и даже слабых болевых воздействий.

Снижению повышенного АД при стрессе способствуют релаксационные техники: упражнения для глубокого дыхания, технология биологической обратной связи, аутогенная трансцендентальная медитация, йога, прогрессивная мышечная релаксация, коррекция дыхания. Поверхностное дыхание приводит к задержке в организме ионов натрия. Поэтому было сделано заключение, что паттерн дыхания может играть определённую роль в формировании АГ. Медленное глубокое дыхание с частотой 6 в минуту вызывает улучшение сатурации кислорода, толерантности к физической нагрузке и барорефлекторной чувствительности. Всё это относится и к пациентам с СН [22].

#### *Физическая активность*

Тренирующие нагрузки – ключевая детерминанта хорошего здоровья и фактор снижения массы тела, улучшения липопротеинового профиля, уменьшения риска АГ, СД и ИБС. Регулярная физическая активность может также уменьшать гипертрофию ЛЖ и улучшать функцию эндотелия [23, 24]. Она снижает выработку цитокинов жировой тканью, скелетными мышцами, эндотелием и мононуклеарными клетками крови и активирует регуляцию антиоксидантных ферментов [25]. Подмечено, что у пациентов с ХСН обычно выявляется резистентность к инсулину даже при отсутствии СД, с чем связывают снижение толерантности к физическим нагрузкам. Одним из возможных объяснений этого может быть функциональная устойчивость к адипонектину (инсулин-чувствительному адипоцитокину). Тренирующие нагрузки через улучшение реактивности мышц на адипонектин повышают чувствительность к инсулину у пациентов с СН [26]. Эти модифицирующие эффекты на ФР СН или на промежуточные механизмы, приводящие к СН, могут вызвать уменьшение её инцидентов. Включение тренирующих нагрузок в повседневную жизнь людей групп повышенного риска должно быть обязательным.



Один из недавних своих обзоров [24] мы назвали «Тренирующие мышечные нагрузки вызывают более 50 корректирующих эффектов при сердечной недостаточности». Здесь уместно назвать ещё один эффект. В совместном исследовании кардиологических центров Нидерландов и США было, в частности, установлено, что в норме при нагрузке в миокарде не происходит увеличения коллатерального кровообращения. Однако в условиях ишемии миокарда дистальнее очага поражения заметно выражен рост коллатеральных сосудов, что обеспечивает доставку кислорода к ишемизированному участку. Кроме того, в этой зоне активизируются калиевые каналы и выработка NO, что также способствует улучшению перфузии коллатерального русла и происходит перераспределение кровоснабжения миокарда [27]. Указанные факты дополняют данные о протекторной роли физических тренировок в отношении развития СН у пациентов с нарушением коронарного кровотока.

Согласно рекомендациям АНА и Американского колледжа спортивной медицины регулярная, дополнительная к повседневной физическая активность для здоровых людей 18-65 лет включает аэробные тренирующие нагрузки и силовые упражнения. Предлагается использовать аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности минимум 30 минут в день 5 раз в неделю или высокоинтенсивные нагрузки минимум по 20 минут 3 раза в неделю. Дозированная ходьба описывается как весьма успешный метод первичной профилактики, и она должна широко использоваться, особенно теми, кто не может следовать описанным всем описанным рекомендациям [28].

Силовые нагрузки желательно проводить в режиме по 8-10 упражнений в каждую тренировку, по 2 или более не следующих друг за другом дня недели с вовлечением больших групп мышц. Для развития максимальной силы должно выполняться по 8-12 повторов каждого упражнения с весом/сопротивлением до утомления. Указывается, что нагрузки большой интенсивности могут проявлять более выраженный эффект, чем нагрузки умеренной интенсивности, хотя мнения по этому вопросу неоднозначны. Однако ещё раз подчеркнем, что эти рекомендации предназначены для здоровых людей и могут использоваться в целях первичной профилактики всех кардиоваскулярных заболеваний, в том числе СН.

Основным для выбора режима нагрузок для пациен-

тов с СН является определение толерантности к ним при помощи теста 6-минутной ходьбы (6MWT). Когда дистанция, которую может пройти пациент за это время, составляет 100-150 м, в программу реабилитации следует включать тренирующие дыхательные упражнения; при 300-500 м – можно использовать комбинированные (аэробные и силовые) нагрузки.

Приведём рекомендации по тренирующим нагрузкам для первичной и вторичной профилактики СН [8, 29].

#### Непрерывные тренировки

##### *Частота тренировок*

- По 5-10 мин 2-3 раза в неделю для пациентов со сниженным функциональным состоянием;
- По 20-30 мин 3 раза в неделю (или более) для пациентов с хорошим функциональным состоянием;

##### *Интенсивность тренирующих нагрузок*

- Начальная фаза: 40-50% пикового ПК при нарастающей продолжительности от 5 до 15 минут;
- Фаза улучшения: постепенное нарастание интенсивности нагрузки до 60-80% пикового ПК, увеличение продолжительности тренировок до 15-20 мин (следующая цель – 30 мин);
- Поддерживающая фаза: обычно после первых 6 мес. тренировок.

##### Интервальные тренировки

- Циклические: рабочая фаза 30-120 сек и фаза восстановления 60-120 сек при интенсивности в 50% максимума мощности краткосрочной нагрузки (определяется на велотренажере).
- Тредмил: фазы работы и восстановления по 60 с каждая.

Физическая реабилитация может проводиться для всех пациентов с СН I-IV ФК. При СН I-III ФК в качестве тренирующих нагрузок рекомендуется дозированная ходьба, бег на месте, упражнения на тредмиле, велотренажёре; при СН IV ФК – дыхательные упражнения и нагрузки на мелкие группы мышц.

Обязательным требованием при отборе пациентов является стабильное течение СН и абсолютные противопоказания к использованию тренирующих нагрузок. При составлении индивидуальных программ физической реабилитации и профилактики СН необходимо учитывать возможные относительные и абсолютные противопоказания [7, 29, 30] (табл. 2).

Таблица 2

### Противопоказания к применению тренирующих нагрузок

| Относительные противопоказания  | Абсолютные противопоказания   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение массы тела на <math>\geq 1,8</math> кг за предыдущие 1-3 дня</li> <li>• Снижение АД при физической нагрузке</li> <li>• IV ФК СН по NYHA</li> <li>• Сложная комплексная желудочковая аритмия в покое, или появляющаяся при нагрузке</li> <li>• ЧСС в положении лежа на спине <math>\geq 100</math> уд/мин</li> <li>• Сопутствующие заболевания.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогрессирующее ухудшение толерантности к физической нагрузке или одышка длительнее 3-5 дней в покое или при напряжении</li> <li>• Значительная ишемия миокарда при нагрузке малой мощности (<math>&lt; 2</math> МЕТ)</li> <li>• Неконтролируемый СД</li> <li>• Острые системные заболевания или лихорадка</li> <li>• Недавняя эмболия</li> <li>• Тромбофлебит глубоких вен</li> <li>• Активный перикардит или миокардит</li> <li>• Аортальный стеноз от умеренного до тяжелого</li> <li>• Регургитация клапанов, требующая хирургического вмешательства</li> <li>• ИМ в предыдущие 3 недели</li> <li>• Появление фибрилляции предсердий.</li> </ul> |



**Диетические рекомендации**

Согласно диетическим рекомендациям для контроля за АГ рацион пациентов должен содержать больше овощей и фруктов, цельных зёрен и круп, орехов, семян, пищевых волокон, постного мяса, рыбы, мяса птицы. Пища должна быть пониженной жирности или вообще без жира. Следует употреблять меньше красного мяса, сахара и соли.

Это так называемая DASH-диета (Dietary Approaches to Stop Hypertension), предназначена для борьбы с АГ (табл. 3). Она была разработана в США Национальным институтом сердца, легких и крови. Дальнейшие исследования показали её эффективность и для снижения риска СН. В этом направлении действует и средиземноморская диета.

Таблица 3.

**Базовые компоненты DASH-диеты (2000 ккал/день)**

| Группы пищевых продуктов                | Число порций в день | Размеры порций   | Примеры продуктов  | Значение каждой группы продуктов                                     |
|---|---------------------|--|--|--|
| Цельные зерна и зерновые продукты       | 7-8                 | 1 кусочек хлеба; ½ чашки сухих хлопьев злаков; ½ чашки сваренных риса, макарон или злаков            | Цельнозерновой пшеничный хлеб, лаваш, оладьи, рогалики, овсяная каша, овсяные лепешки  | Основные ресурсы энергии и пищевых волокон                           |
| Овощи                                   | 4-5                 | 1 чашка сырых листовых овощей; ½ чашки отваренных/тушеных овощей; 6 унций овощного сока              | Томаты, картофель, морковь, брокколи, турнепс, зелень, листовая капуста, овощной суп, шпинат, артишоки, печеный батат, бобовые   | Богатые источники калия, магния и пищевых волокон                    |
| Фрукты                                  | 4-5                 | 6 унций фруктового сока; ¼ чашки сухофруктов; ½ чашки свежих, мороженых или консервированных фруктов | Абрикосы, бананы, финики, апельсины, апельсиновый сок, грейпфруты, грейпфрутовый сок, манго, дыня, персики, ананас, чернослив, изюм, клубника/земляника, мандарины                     | Важный источник калия, магния и пищевых волокон                      |
| Нежирные и маложирные молочные продукты | 2-3                 | 8 унций молока; 1 чашка йогурта, 1,5 унции сыра  | Снятое или 1% молоко, снятая или маложирная пахта, обезжиренный или маложирный йогурт, нежирный сыр  | Основные поставщики кальция и белка                                  |
| Мясо, включая домашнюю птицу, рыбу      | ≤ 2                 | 3 унции отварного мяса, птицы или рыбы   | Постные сорта мяса, нежирная птица, рыба; следует убирать видимый жир, снимать кожу с птицы, использовать приготовление на решетке или запекание в духовке вместо жарения на сковороде | Богатые источники белка и магния                                     |
| Орехи, семена и бобовые                 | 4-5 раз в неделю    | 1,5 унции или 0,5 чашки орехов; 0,5 унции семян; 0,5 чашки вареных бобовых.                          | Миндаль, фундук, грецкие орехи, смесь орехов, семечки, фасоль, чечевица.   | Богатые источники энергии, магния, калия, протеина и пищевых волокон |

При профилактике / лечении СН придаётся большое значение соотношению содержанию в пище натрия и калия, особенно, если его нарушение является следствием длительной гипертензии. Наши предки употребляли менее 0,25 г поваренной соли в день. Постепенно произошло увеличение соли в пищевом рационе до 10-12 г в день, что привело к повышению АД и увеличению риска сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [31]. Так, употребление пищи с содержанием поваренной соли в концентрации 100 ммоль или больше увеличивает риск СН на 26%. Сейчас Департамент здоровья США рекомендует употреблять в пищу не более 2-3 г соли в день, а людям с АГ, всем пожилым и старым людям вдвое меньше. Повышенное потребление поваренной соли с пищей (более 2,4 г/день) должно настораживать медиков. Потребление в день 3,3 г NaCl расценивается как высокое. Оно сильно обостряет гемодинамические нарушения при СН, поэтому содержание соли в рационе таких пациентов должно быть снижено до 1,5-1,8 г в день, что может существен-

но и быстро снизить АД при гипертензии. Уменьшение в диете потребляемой соли кроме снижения АД может вызывать и другие позитивные эффекты на ССС, включая регрессию гипертрофии ЛЖ, торможение почечной дисфункции и снижение протеинурии [32]. В принципе, оригинальная DASH-диета не требует снижения потребления поваренной соли и не ставит целью снизить массу тела. Однако установлено, что сочетание DASH-диеты с ограничением поваренной соли более эффективно, чем одна DASH-диета, приводит к снижению АД: систолического – на 11,4 мм рт.ст. и диастолического – на 5,5 мм рт.ст. У пациентов без гипертензии DASH-диета при низком содержании NaCl (1,5 г/день) способствует установлению систолического АД в среднем на 7,1 мм рт.ст. ниже. У женщин, придерживающихся этой диеты, риск СН был на 37% меньше [10].

Крупной завтрак может снизить риск СН, способствуя снижению массы тела и защищая сердце от АГ, ИМ и СД. Пищевые компоненты цельных зёрен злаков, на-



пример, калий, могут снижать АД, фитоэстрогены способны улучшать уровень липидов и чувствительность к инсулину, а другие составляющие вызывают благоприятное воздействие на уровень липидов и гомоцистеина. Ежедневное употребление на завтрак хлопьев из цельных злаков ассоциируется с 30-процентным снижением риска СН, а употребление более двух яиц в день увеличивает риск на 64% [33, 34].

Показано, что диета, содержащая много фруктозы, вызывает более выраженное ремоделирование ЛЖ и ухудшение выживаемости пациентов. При включении в пищевой рацион рыбы 2 раза в неделю риск СН снижается на 20%, а  $\geq 3$  раз в неделю – примерно на 30% по сравнению с употреблением в пищу рыбы менее чем 1 раз в месяц [35]. Большую роль в этом играет омега-3 жирная кислота.

Итак, DASH-диета вносит вклад в профилактику СН через снижение АД и случаев ИМ. Существенно, что DASH-диета уменьшает уровень ЛПНП и оксидантный стресс, а также усиливает физиологические эффекты диетотерапии, например, эстрогенный эффект [10].

В диету следует также включать такие нутриенты, как кальций, магний, цинк, медь, тиамин, рибофлавин, фолиевую кислоту, коэнзим Q10. Мультивитамины и минералы в первую очередь необходимы тем пациентам, которые регулярно принимают диуретики [36].

У пациентов с СН часто выявляется низкое содержание ионов магния, особенно в лейкоцитах. Нормальное содержание магния чрезвычайно важно для пациентов с СН, так как предопределяет большую их выживаемость (на 20-26% в течение 1-2 лет) по сравнению с теми, у кого содержание магния в сыворотке крови снижено. Эти результаты неудивительны, так как дефицит магния ассоциируется с аритмиями и усилением ишемии миокарда. Дефицит магния у пациентов с СН возможно является следствием сочетания неадекватного поступления его с пищей и повышенного расходования его запасов в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также приёма диуретиков.

Для пациентов с СН, особенно пожилого и старческого возраста, характерен также дефицит тиамина (среди витаминов группы В тиамин открыли первым и потому его обозначают как витамин В1). Его приём около 100 мг в день увеличивает фракцию изгнания ЛЖ на 13-22% [37]. Увеличение фракции изгнания, как известно, ассоциируется с большей выживаемостью пациентов с СН.

Поскольку неправильное питание, приводящее к ожирению, может быть главной причиной гипертензии, наиболее важной целью коррекции диеты для большинства пациентов с АГ (ведущим фактором риска СН) является достижение нормальной массы тела.

#### **Употребление алкоголя**

Установлено, что чрезмерное употребление алкоголя приводит к алкогольной кардиомиопатии. Однако в ряде исследований отмечается снижение риска СН на 34% и даже на 47% при умеренном приёме алкогольных напитков [38]. По результатам Фрэммингемского исследования сердца в 2002 году сообщено, что у мужчин, употребляющих по 8-14 стандартных порций алкогольных напитков в неделю, риск СН на 50% ниже, чем у непьющих индивидов. Кроме того, у людей, перенесших ИМ, при низком/умеренном употреблении алкоголя выявлен на 40-50%

более низкий риск СН, тогда как у запойных алкоголиков без ИМ в анамнезе риск СН был в 1,7 раза выше, чем у непьющих [39]. Близкие результаты были получены и в других исследованиях. Позитивный эффект некоторых умеренного употребления некоторых видов алкоголя был показан также в отношении АГ, ИМ и СД. При этом увеличивается содержание ЛПВП, снижается уровень маркеров воспаления и факторов свертывания крови и повышается уровень адипонектина [40].

#### **Кофе может препятствовать развитию СН**

Кофе содержит свыше 1000 компонентов, которые могут влиять на здоровье человека. По данным мета-анализа пяти серий исследований, проведенных в Швеции и Финляндии, употребление кофе может или способствовать развитию СН, или тормозить её. Всё зависит от количества выпиваемого в день кофе. Оказалось, что 2-4 скандинавские чашки кофе в день, что соответствует 1-2 американским чашкам, уменьшают риск СН, диабета типа 2 и депрессии, снижают содержание в плазме крови ЛПНП. Старые люди, пьющие кофе, имеют более низкий риск смерти. Однако потребление очень крепкого кофе надо ограничивать из-за возможности ухудшения зрения и даже потери его [41].

#### **Заключение**

Ухудшение эпидемиологического тренда и повсеместное нарастание распространенности СН и увеличение стоимости её лечения заставляют принять неотложные меры для ограничения широкого распространения этого заболевания. Прежде всего следует уменьшить влияние ФР СН. Стратегия первичной профилактики должна стать ключевой. С ещё большей настойчивостью необходимо продолжать пропаганду простых, не требующих больших затрат превентивных методов, которые снизят число и значимость ФР СН, особенно таких, как АГ, коронарная болезнь, СД, избыток МТ, гиподинамия. Профилактика влияний известных ФР на стадии А СН имеет целью не только общее оздоровление, но и предупреждение развития СН. К индивидам в стадии В также применима профилактика СН, поскольку в большинстве случаев сердце этих больных подвержено прогрессирующему ремоделированию на стадии с СН.

К стратегическому направлению немедикаментозной профилактики СН следует отнести тренирующие мышечные нагрузки, поскольку они хорошо дозируются и способны оказывать оптимизирующее системное воздействие, включая улучшение кровоснабжения сердца и мозга. Разумеется, предпочтение должно отдаваться комплексным индивидуализированным программам.

В последние годы в нашей стране проводится обучение потенциальных больных с АГ и СН рациональному образу жизни. Трудность состоит в том, что многие из них не мотивированы участвовать в профилактических программах, требующих изменения сформировавшихся у них стереотипов стиля жизни, пока не появятся первые симптомы надвигающегося заболевания, или оно не разовьётся полностью. В этих условиях рекомендуется повышать информированность пациентов и их близких об особенностях заболевания, имеющихся факторах риска, путях эффективной профилактики и реабилитации, особенно немедикаментозными методами.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Schocken D., Benjamin E.J., Fonarow C., et al. Prevention of heart failure // *Circulation*. 2008. Vol. 17. P. 2544-2565.
2. Мареев, В.Ю., Ареев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. М., 2010. 112 с.
3. Butler J. Primary prevention of heart failure // *Cardiology*. Vol. 2012 (2012). Article ID 982417. 15 p.
4. Лучкевич В.С., Поляков И.В. (ред). Материалы для подготовки и квалификационной аттестации по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение». СПб. 2005.
5. Kenchaiah S., Narula J., Vasan R.S. Risk factors for heart failure // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. P. 1145-1172.
6. Djosse L., Driver J.A., Gaziano J.M. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure // *J. Amer. Med. Assoc.* 2009. Vol. 302. No. 4. P. 394-400.
7. Быков А. Т. Восстановительная медицина и экология человека. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 688 с.
8. Быков А.Т., Маляренко Т.Н. Методологический аспект реабилитации при сердечной недостаточности с помощью тренирующих мышечных нагрузок // *Медицинский журнал*. 2012. № 2. С.7-15.
9. Bezner, J.R. Impaired aerobic capacity/endurance / In: *Therapeutic exercise. Moving toward function*. 2d. eds. C.M.Hall, L.T.Brody. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilking, 2005. Ch. 6. P. 87-112.
10. Levitan E.B., Walk A., Mittleman M.A. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure // *Arch. Internal Med.* 2009. Vol. 169. No. 9. P. 851-857.
11. Butler J. Risk factors for heart failure / In: *Congestive heart failure*. J.D.Hosepund a. B.H.Greenberg, Eds. Lappincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 3rd ed. 2007. p. 263.
12. Morita, H., Seidman J., Seidman C. Genetic causes of human heart failure // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. P. 518-526.
13. Jessup M., et al. ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation*. 2009. Vol. 119. P. 1977-2016.
14. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y., et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study // *British Med. J.* 2007. Vol. 335. No. 7611. P. 136-141.
15. Lovett S.L. From hypertension to heart failure. Develop an exit strategy to avoid running into heart failure / [www.adwancweb.com](http://www.adwancweb.com) August 1, 2011.
16. Wright J.W., Mizutani S., Harding J.W. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy and heart failure. *Treatment strategies // Heart Failure Reviews*. 2008. Vol. 13. No. 3. P. 367-375.
17. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. 2005. Vol. 365. No. 9455. P. 217-223.
18. Kenchaiah S., Gaziano M., Vasan R.S. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. P. 1273-1294.
19. Anand S.S., Islam S., Rosengren A., et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insight from the INTERHEART study // *Europ. Heart J.* 2008. Vol. 29. No. 7. P. 932-940.
20. Wong C., Marwick T.H. Alterations in myocardial characteristics associated with obesity: detection, mechanisms, and implications // *Trends Cardiovasc. Med.* 2007. Vol. 17. No. 1. P. 1-5.
21. Masoudi F.A., Inzucchi S.E. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy // *Amer. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. No. 4. P. 113-132.
22. Bernardi L., Porta C., Spicuzza L., et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 143-145.
23. Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors // *Hypertension*. 2005. Vol.46. No. 4. P. 667-675.
24. Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Терентьев В.П., и др. Тренирующие мышечные нагрузки вызывают более 50 корректирующих эффектов при сердечной недостаточности // *Вестник Юга России*. 2012. № 4. С. 4-11.
25. Kaspis C., Thompson P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review // *J. Am. Coll.Cardiol.* 2005. Vol. 45. N0. 10. P. 1563-1569.
26. Chung C.J., Schulze P.C. Exercise in patients with heart failure // *Phys. Sports Med.* 2011. Vol. 39. No. 4. P. 37-43.
27. Duncker D.J., Bache R.J. Regulation of coronary blood flow during exercise // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. P. 1009-1086.
28. Sofiadis N.Th., Malyarenko T.N. Principles of forming of the programs of motor activity for health rehabilitation. Thessaloniki: Univ. Studio Press, 2008. 111 p.
29. Wise F. M. Exercise based cardiac rehabilitation in chronic heart failure // *Australian Family Physician*. 2007. Vol. 36. No 12. P. 1019-1024.
30. Дюжиков А.А., Маляренко Т.Н., Поддубный А.В. Кинезиотерапия: к соблюдению основного принципа реабилитации // *Воен. Мед.* 2011. № 4. С.120-129.
31. He F.J., MacGregor G.A. Salt, blood pressure and cardiovascular disease // *Current Opinion in Cardiol.* 2007. Vol. 22. No. 4. P. 298-305.
32. Swift P.A., Markandu N.D., Sagnella G.A., et al. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial // *Hypertension*. 2005. Vol. 46. No. 2. P. 308-312.
33. Djosse L., Gaziano J.M. Breakfast cereals and risk of heart failure in the Physicians' health study I // *Arch. Internal. Med.* 2007. Vol. 167. No. 19. P. 2080-2085.
34. Djosse L., Gaziano J.M. Egg consumption and risk of heart failure in the Physicians' health study // *Circulation*. 2008. Vol. 117. No. 4. P. 512-516.
35. Mozaffarian D., Bryson C.L., Lemaitre R.N., et al. Fish intake and risk of incident heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45. No. 12. P. 2015-2021.
36. Murray M.T., Pizzorno J.E. Congestive heart failure // In: J.E. Pizzorno, Murray M.T. *Textbook of Natural medicine*. 3rd ed. 2006. Vol. 2. Ch. 160. P. 1591-1596.
37. Mendoza C.E., Rodriguez E., Rosenberg D.G. Reversal of refractory congestive heart failure after thiamine supplementation: report of case and review of literature // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003. No. 8. P. 313-316.
38. Klatsky L., Chartier D., Udaltsova N., et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease // *Amer. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96. No. 3. P.346-351.
39. Bryson C.L., Mukamal K.J., Evans J.C., et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the cardiovascular health study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. No. 2. P. 305-311.
40. Djosse L., Gaziano J.M. Alcohol consumption and heart failure in hypertensive US male physicians // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102.No.5. P. 593-597.
41. Freedman N.D., Park Y., Abnet Ch., Hollenbeck A.R. Association of coffee drinking with total and case-specific mortality // *New Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. No. 20. P. 1891.

ПОСТУПИЛА: 25.02.2013



**Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко**

## **УЗИ ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЛИПОГИПЕРТРОФИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: i.davidenko@list.ru*

**Цель.** Изучение частоты встречаемости липогипертрофии (ЛГ) среди пациентов с сахарным диабетом (СД), получающих инсулинотерапию, по данным осмотра и пальпации мест инъекций инсулина, а также УЗИ подкожно-жировой клетчатки.

**Материалы и методы.** В исследование включено 192 пациента с СД 1 и 2 типов, получавших инсулинотерапию, стаж диабета –  $10 \pm 2,7$  лет, стаж инсулинотерапии  $8 \pm 1,9$  лет. ЛГ определялись визуально, пальпаторно, а также на основании данных УЗИ подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) типичных мест инъекций инсулина.

**Результаты.** На основании пальпаторных данных ЛГ были обнаружены у 27,7% пациентов. После чего всем пациентам было проведено УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина, по данным которого ЛГ были выявлены у 83,2% пациентов, включая больных с пальпаторными изменениями. При оценке локализация патологически измененной ПЖК, оказалось, что чаще всего ЛГ встречались в параумбиликальной области – 61% пациентов, а также одновременно в параумбиликальной области и латеральной поверхности бедер – 15% больных.

**Заключение.** Проблема ЛГ не только не утратила своей актуальности, но и видоизменилась, в связи с тем, что традиционные методы диагностики ЛГ малоинформативны, необходимо продолжение исследований по данному вопросу.

**Ключевые слова:** Липогипертрофия, Инсулинотерапия, Сахарный диабет, УЗИ, Инсулин

**N.I Volkova, I.U. Davidenko**

## **ULTRASONOGRAPHY OF SUBCUTANEOUS FAT AS A METHOD OF INSULIN INDUCED LIPOHYPERTROPHY DIAGNOSTICS IN DIABETIC PATIENTS**

*Rostov State Medical University,  
Department of Internal Medicine № 3,  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: i.davidenko@list.ru*

**Purpose:** To evaluate the frequency of insulin induced lipohypertrophy (LH) in diabetic patients revealed by observation and palpation techniques, as well as ultrasonography of subcutaneous fat.

**Materials and methods:** This study was done on 192 diabetic patients (mean duration of disease was 10 years) who had been under the treatment with insulin a mean 8 years. Observation and palpation techniques, as well as ultrasonography of subcutaneous fat were used in assessing LH in these diabetics.

**Results:** On the basis of palpation LH were revealed in 27,7% patients. Further ultrasonography of injection sites was performed to all patients. LH were revealed in 83,2% patients, including those subjects with palpatory changes. Pathologic areas of subcutaneous fat the most often were occurred in paraumbilical regions – 61% patients.

**Summary:** Problem of LH has been modified. As a result, traditional methods of LH diagnostics have become not an informative. This question is needed an additional investigation.

**Key words:** Lipohypertrophy, Insulinotherapy, Diabetes mellitus, Ultrasonography, Insulin.

## Введение

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) является одной из важных медико-социальных проблем современного здравоохранения ввиду его высокой распространенности, смертности и ранней инвалидизации больных. Так согласно данным Всемирной диабетической ассоциации данной патологией страдают 366 млн человек, а к 2030 году их количество вырастет до 552 млн [1]. Прогноз при сахарном диабете во многом определяется достижением и поддержанием целевых значений гликемии пациентов. На сегодняшний день одним из ведущих методов лечения пациентов с СД любого типа остается инсулинотерапия [2]. Но было замечено, что частые инъекции в одни и те же участки кожи могут приводить к уплотнению подкожно жировой клетчатки, получившему название «липогипертрофия» [3]. Это достаточно частый побочный эффект подкожной инсулинотерапии, возникающий у более 50% пациентов с сахарным диабетом 1 типа. При этом известно, что липогипертрофии (ЛГ) могут обнаруживаться в любом возрасте, при любой длительности инсулинотерапии, в любом месте, куда делается инъекция инсулина, и быть любых размеров. Очевидно, что абсорбция инсулина из участков ЛГ происходит неконтролируемо, вследствие чего у пациентов возникают трудности с достижением компенсации углеводного обмена [4]. Следовательно, патологически измененная подкожно-жировая клетчатка, за счет нарушения всасывания инсулина, становится непригодной для дальнейших инъекций. Учитывая ограниченное количество зон, доступных для инсулинотерапии (наружная поверхность плеч, передняя поверхность живота, передняя поверхность бедер и ягодицы), потеря даже нескольких участков доставляет немало трудностей в контроле уровня глюкозы крови.

Ранее ЛГ определялись на основании визуальной оценки мест инъекций. Основным критерием неизменной подкожно-жировой клетчатки являлись отсутствие возвышений и впадин в типичных зонах инъекций. Другой способ предусматривает исследование на теле человека типичных зон, используемых для инъекций инсулина, с помощью пальпаторного метода. При отсутствии уплотнений в типичных зонах инъекции инсулина, данные места определяют как разрешенные для инъекций [5]. Однако на сегодняшний день возникли сложности в верификации патологических участков ЛГ. Они заключаются в том, что внешние проявления, связанные с развитием ЛГ, сильно претерпели изменения и практически не видны невооруженным глазом, вероятно, из-за более высокого качества современных инсулинов и повышении его концентрации. Поэтому в 2012 году нами был разработан и предложен новый метод диагностики ЛГ (патент № 2438585 «Способ определения мест инъекций инсулина»). Пациентам СД, получающим инсулин проводится УЗИ подкожно-жировой клетчатки мест инъекций. Основным критерием ЛГ было наличие округлых аваскулярных образований, различных размеров, без капсулы, гиперэхогенных гомогенных по структуре [6, 7].

Цель исследования. Изучение частоты встречаемости ЛГ среди пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, по данным осмотра и пальпации мест инъекций инсулина, а также УЗИ подкожно-жировой клетчатки.

## Материалы и методы

В исследование включено 192 пациента с СД 1 и 2 типов, получавших инсулинотерапию, среди них 126 женщин и 66 мужчин. В исследование было включено пациентов с СД 1 типа 136 человек (71,7%), и с СД 2 типа – 56 больных (28,3%). Средний возраст пациентов составил  $46 \pm 5,9$  лет, а стаж сахарного диабета был  $10 \pm 2,7$  лет. Все пациенты получали инсулин в базис-болюсном режиме, т.е. совершали инъекции короткого, либо ультракороткого инсулина перед основными приемами пищи, а продленный инсулин – перед сном. При этом длительность инсулинотерапии составила  $8 \pm 1,9$  лет. Для инъекций пациенты использовали как человеческие, так и аналоговые инсулины. С целью верификации ЛГ всем больным проводили осмотр и пальпацию типичных для введения инсулина зон согласно Национальным рекомендациям по технике инъекций при лечении сахарного диабет: параумбиликальная область с радиусом 2 см, латеральные поверхности бедер, плеч и области ягодиц [8]. После чего выполнялось УЗИ подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) мест инъекций и мест, где инъекции никогда не проводились. Исследование проводилось с помощью универсального ультразвукового сканирующего прибора (Caris Plus) (ТУ 9442-001-07509215-2004), изготовленного ОАО Уральский приборостроительный завод с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц, через стандартный ультразвуковой гель. Места, где лоцировались округлые аваскулярные образования, различных размеров, без капсулы, гиперэхогенные гомогенные по структуре, нами были расценены как зоны ЛГ. При выявлении патологически измененной ПЖК с пациентом проводилась беседа о технике инъекций и указывались места, разрешенные для введения инсулина.

Исследование проводили на базе «Городского эндокринологического центра» МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону (ГЭЦ).

## Результаты и обсуждение

На первом этапе, всем больным с сахарным диабетом, получающим инсулинотерапию были выполнены осмотр и пальпация типичных зон введения инсулина. При наличии уплотнений в данных местах, верифицировались

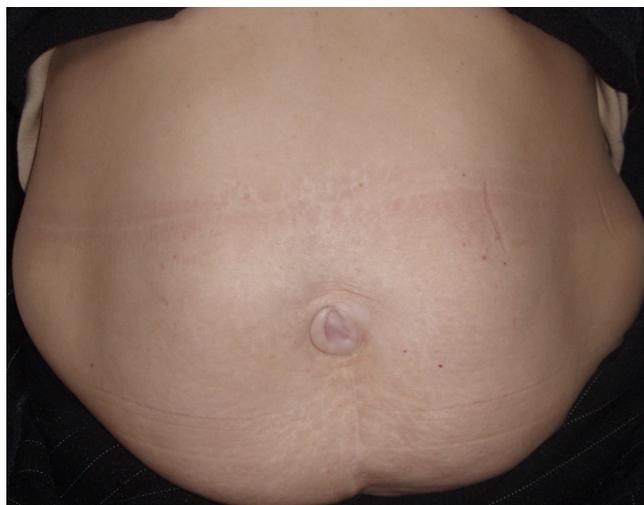
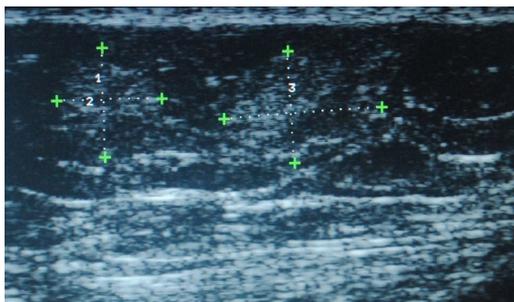


Рисунок 1. Пальпаторные изменения подкожно-жировой клетчатки



**Рисунок 2. Нормальная подкожно-жировая клетчатка**

ЛГ [8]. Оказалось, что на основании пальпаторных данных патологически измененная ПЖК была обнаружена у 53 пациентов (27,7%) (рис. 1), в то время как у 139 больных (72,3%) уплотнений в данных участках выявлено не было, что позволяло продолжить инъекций инсулина в эти места (рис. 2). Однако на следующем этапе всем пациентам, включая и 139 пациентов, у которых не было обнаружено клинически ЛГ, выполнили УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина. И ЛГ были обнаружены у 160 паци-



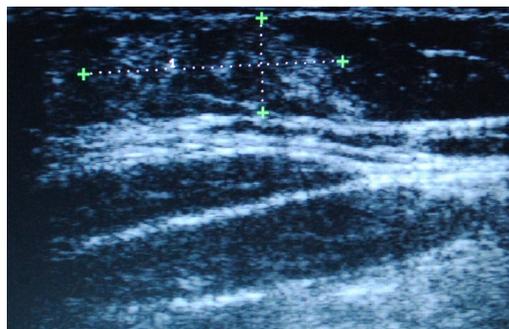
**Рисунок 3. Липогипертрофии, неопределяемые при пальпации подкожно-жировой клетчатки**

ентов (83,2%) (рис. 3), включая тех 53 больных с пальпаторными изменениями (рис. 4). Далее нами была оценена локализация патологически измененной ПЖК у больных, с верифицированными ЛГ. Интересно, что чаще всего они встречались в параумбиликальной области – 98 пациентов (61%), что можно объяснить частотой использования

этой области для введения инсулина из-за удобства ее расположения. В то же время, достаточно часто ЛГ обнаруживались одновременно в параумбиликальной области и латеральной поверхности бедер – 24 человека (15%), что возможно вызвано необходимостью введения человеческого инсулина короткого действия в живот, а инсулина продленного действия в бедро, с целью достижения наилучшей скорости всасывания препарата.

### Выводы

На сегодняшний день проблема ЛГ не только не утратила своей актуальности, но и видоизменилась. Ввиду более высокого качества современных инсулинов и повышения их концентрации ЛГ претерпели ряд изменений и,



**Рисунок 4. Липогипертрофии, выявленные при пальпации подкожно-жировой клетчатки**

в большинстве случаев, не видны невооруженным глазом, что приводит к созданию иллюзии об их отсутствии. Как показало наше исследование пальпаторно ЛГ выявляется только у 27,7% пациентов, в то время как по данным УЗИ патологически измененная ПЖК встречалась у 83,2%. Таким образом, следует проводить УЗИ подкожно-жировой клетчатки всем пациентам, получающим инсулинотерапию, поскольку своевременное выявление патологических участков подкожно-жировой клетчатки позволяет достигать компенсации углеводного обмена. Что, в свою очередь, позволит профилактировать развитие осложнений сахарного диабета, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия. В то же время, данная проблема требует дальнейшего изучения с целью стратификации больных по риску развития ЛГ для проведения первичной и вторичной профилактики.

### ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th Edition. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (дата обращения: 17.01.2013).
2. Дедов И.И. и др. Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом. // Сахарный диабет. - 2011. - №2. - С. 4-71.
3. Rowe AH, Garrison OH. Lipodystrophy: atrophy and tumeration of subcutaneous tissue due to insulin injections. // JAMA. - 1932. - №99. - P. 16-18.
4. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D: Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes (Letter). // Diabetes Care. - 2002. - №25:634. - P. 106-110.
5. Многотомное руководство по внутренним болезням. Том VII. Болезни эндокринной системы. Под ред. А.А. Багдасарова. - М.: Медгиз, 1966. - С. 573-598.
6. Volkova N.I. et al. Subcutaneous fat ultrasonography as a new method of lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients // XXXI World congress of internal medicine. Final program. 2012.- P. 102.
7. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Липогипертрофии у больных, получающих инсулинотерапию: современное состояние проблемы // Сахарный диабет. - 2011. - №2. - С. 80-83.
8. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. - М.: ФГБУ ЭНЦ МЗСР РФ, 2012. - С. 16-20.



**Н.И. Волкова, Ю.А. Сорокина, А.В. Харахашян, Л.Ю. Шабанова**

**ОЦЕНКА РИСКА НАЛИЧИЯ БЕЗБОЛЕВОЙ  
ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 3,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: u-cher@yandex.ru*

Цель: апробация в клинической практике разработанной математической модели оценки риска наличия безболе- вой ишемии миокарда (БИМ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследовали 55 больных СД 2 типа, из них 26 (47,27%) мужчин и 29 (52,73%) женщин, сред- ний возраст  $57,79 \pm 8,39$  лет, стаж диабета  $9,65 \pm 6,41$  лет. Определили 11 параметров, входящих в состав модели. Рассчи- тали и оценили коэффициент наличия БИМ. Для верификации диагноза всем больным выполнили суточное монито- рирование ЭКГ с обязательным достижением субмаксимальной ЧСС.

Результаты. Высокий риск наличия БИМ был выявлен у 14 (25,45%) больных, низкий риск – у (74,54%). БИМ была диагностирована у 10 (71,43%) больных высокого риска. У больных низкого риска БИМ выявлена не была. Таким обра- зом, чувствительность метода составила 100%, специфичность – 91%, положительная прогностическая ценность – 71%, а отрицательная – 100%.

Выводы: Апробируемая математическая модель позволяет оценить риск наличия БИМ у больных СД 2 типа и мо- жет быть использована в реальной практике для оптимизации ранней диагностики указанной патологии.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, безболевая ишемия миокарда, оценка риска наличия безболевого ишемии миокарда, метод отбора, математическая модель.

**N.I. Volkova., J.A. Sorokina, A.V. Kharakhashyan, L.J. Shabanova**

**RISK ASSESSMENT OF THE PRESENCE OF SILENT  
MYOCARDIAL ISCHEMIA IN TYPE  
2 DIABETIC PATIENTS**

*The Rostov State Medical University,  
Department of Internal Medicine № 3,  
29, Nahichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: u-cher@yanex.ru*

Purpose: testing in clinical practice a mathematical model of risk assessment of the presence of silent myocardial ischemia (SMI) in type 2 diabetic patients.

Material and Methods: 55 type 2 diabetic patients have been studied; among them 26 (47,27%) men and 29 (52,73%) women, mean age –  $57,79 \pm 8,39$  years, diabetes duration –  $9,65 \pm 6,41$  years. Identified 11 parameters included in the model. Calculated and assessed the presence of factor SMI. To verify the diagnosis, all patients completed ECG monitoring with mandatory achievement of submaximal heart rate.

Results: Higher risk of having SMI was detected in 14 (25.45%) patients, low risk - in 41 (74.54%). SMI was diagnosed in 10 (71.43%) patients at high risk. In patients at low risk SIM was not found. Thus, the sensitivity of the model was 100%, specificity - 91%, the positive predictive value - 71%, and the negative - 100%.

Conclusions: This mathematical model assesses the risk of having a SMI in type 2 diabetic patients and can be used in actual practice to optimize early detection of this disease.

*Keywords:* type 2 diabetes, silent myocardial ischemia, assessment of the risks of silent myocardial ischemia, the selection method, the mathematical model.



## Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время достигла эпидемического порога и продолжает неуклонно увеличиваться в основном за счет роста численности больных СД 2 типа. Так по данным на 2011 г., СД 2 типа страдали более 285 млн человек, при этом прогнозируется увеличение числа больных до 438 млн к 2030 г. ввиду растущей эпидемии ожирения и старения населения [1].

СД 2 типа представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную не только его распространенностью и быстрым темпом роста заболеваемости, но и высокой ассоциацией с ишемической болезнью сердца (ИБС). По различным данным, частота встречаемости ИБС у больных СД 2 типа достигает 33,3 – 87% [2]. Более того, в настоящее время СД 2 типа принято считать эквивалентом ИБС [3]. В структуре смертности больных СД 2 типа 1-е место принадлежит сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), обуславливающим летальный исход у 75% пациентов этой категории [4]. Зачастую предиктором фатальных ССО является безболевая ишемия миокарда (БИМ), частота встречаемости которой у асимптомных по ИБС больных СД 2 типа по данным различных исследователей достигает 16 – 60% [2,4,5].

Таким образом, очевидно, что ранняя диагностика БИМ крайне важна для больных СД 2 типа, поскольку она позволит своевременно провести профилактические мероприятия до наступления первого ССО, которое может оказаться фатальным [5]. Несмотря на очевидные преимущества такого подхода, в реальной практике скрининг БИМ в настоящее время затруднен. Сложности скрининга данной патологии у больных СД 2 типа обусловлены рядом причин. Во-первых, высокая распространенность больных СД и потенциальное наличие БИМ практически у каждого пациента делает рутинный скрининг экономически невыгодным. Во-вторых, невозможностью широкого применения существующих диагностических методик у больных СД 2 типа из-за наличия у пациентов сопутствующей патологии, осложнений основного заболевания, детренированности, а так же высокого риска развития осложнений в момент проведения диагностических процедур.

На наш взгляд, возможным путем решения проблемы ранней диагностики БИМ у больных СД 2 типа может быть стратификация больных по риску наличия у них БИМ и дальнейшее обследование только пациентов высокого риска [6]. Действующие в настоящее время критерии формирования групп повышенного риска больных СД по БИМ предполагают анализ общепопуляционных факторов риска (ФР) развития ССЗ. Наличие двух общепопуляционных ФР ССЗ (включая микроальбуминурию) наравне с выявлением иной локализации атеросклероза, или признаков ишемии на ЭКГ в покое является показанием для проведения пробы с физической нагрузкой или точного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) [7]. Очевидно, критерию наличия 2-х и более ФР ССЗ удовлетворяет подавляющее большинство больных СД 2 типа, обследовать которых будет сложно из-за значительной экономической и трудозатратности. Таким образом, существующие критерии не позволяют оптимизировать раннюю диагностику БИМ у больных СД 2 типа [8].

В 2010 г. американскими учеными было предложено обследовать пациентов СД 2 типа с типичными/ атипичными кардиальными симптомами, патологической ЭКГ в

покое без учета профиля ФР ССЗ, а всем больным с наличием ФР ССЗ сразу же проводить первичную сердечно-сосудистую профилактику [9]. Однако такой подход впоследствии не оправдал себя. Так, была выявлена нецелесообразность применения ацетилсалициловой кислоты в качестве средства первичной сердечно-сосудистой профилактики [10]. Таким образом, вопрос ранней диагностики БИМ у больных СД 2 типа по прежнему актуален.

Для оптимизации диагностики БИМ у больных СД 2 типа нами была разработана математическая модель, позволяющая оценивать риск наличия БИМ у больных СД 2 типа в рутинной клинической практике (получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ диагностики безболевой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа» № 2454940, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 июля 2012 г.).

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась апробация математической модели оценки риска наличия БИМ у больных СД 2 типа и установления чувствительности и специфичности предлагаемого метода.

## Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 55 больных СД 2 типа; среди них 26 (47,27%) мужчин и 29 (52,73%) женщин, средний возраст –  $57,79 \pm 8,39$  лет, а стаж диабета –  $9,65 \pm 6,41$  лет. В исследование включались пациенты с наличием СД 2 типа при отсутствии у них верифицированной ИБС.

Работа состояла из 3-х этапов:

На 1-м этапе всем пациентам, включенным в исследование, выполняли обследование согласно апробируемому методу и оценивали риск наличия БИМ [6].

Для чего у больных определяли 11 параметров: пол, длительность СД 2 типа, наследственность по ИБС и/или СД 2 типа, окружность талии (ОТ), гликированный гемоглобин (HbA1c), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), свободный тестостерон (СТ) у мужчин, выраженность кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), периферической нейропатии (ПН), наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), диастолической дисфункции I типа левого желудочка (ДДЛЖ I тип). Для описания качественных параметров ввели понятие «коэффициент»: коэффициент наследственности (КН), коэффициент половой принадлежности (КП), коэффициент ГЛЖ (КГ), коэффициент ДДЛЖ I типа (КД).

Длительность СД 2 типа (ДСД) и КН определили по данным анамнеза. При отсутствии у всех близких родственников: родителей, а так же родных братьев и сестер, как ИБС, так и СД 2 типа, КН считали равным «0». При наличии у одного или нескольких из указанных близких родственников одного и того же заболевания, или ИБС, или СД 2 типа, КН считали равным «1», а в остальных случаях – равным «2». Так же определили КП: для мужчин «1», для женщин – «0».

ОТ измерили по стандартной методике. Концентрацию HbA1c определили при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (автоматический анализатор «D-10» (Bio-Rad Laboratories, США)), ХС ЛПВП – в супернатанте после осаждения и удаления липопротеидов низкой и очень низкой плотности (набор реагентов «КлиниТест-Холестерин» (НПЦ «Эко-Сервис», Россия), биохимический анализатор «Stat Fax 1904+» (Awareness



Technology, США)). Концентрации общего тестостерона (ОТ), нг/мл, и связывающего половые гормоны глобулина (СПГГ) у мужчин определили методом иммуноферментного анализа (соответствующие диагностические наборы (Abbott Laboratories, США; ЗАО «Алкор Био», Россия), анализатор-автомат AxSYM (Abbott Laboratories, США)]. Исходя из значений ОТ и СПГГ рассчитали уровень СТ по общепринятой формуле. У женщин уровень СТ считали равным минус «1».

Диабетическую ПН диагностировали по шкале «Нейропатический дисфункциональный счет», а КАН – по результатам стандартного кардиоваскулярного тестирования (вегетотестер «ВНС-Микро», программа «Поли-Спектр-Ритм» («Нейрософт», Россия)). Отдельно выделили выраженность нарушения симпатической иннервации сердца (ИС) как сумму ортостатической пробы и пробы с дозированной изометрической мышечной нагрузкой, баллы.

ГЛЖ и ДДЛЖ I типа выявили в ходе эхокардиографического исследование по стандартному протоколу (ультразвуковой аппарат «Acuson Sequoia 512» (Acuson, США)). При наличии ГЛЖ или ДДЛЖ I типа величины соответствующих коэффициентов считали равными «1», при отсутствии – равными «0».

Подставили значения показателей в предложенную формулу (Microsoft Excel) и рассчитали коэффициент наличия БИМ (К):

$$K = (1 + e^{-y})^{-1},$$

где К – коэффициент наличия БИМ;

e – основание натуральных логарифмов, e = 2,72;

y – коэффициент регрессии,  $y = 0,766 \times \text{КН} + 0,539 \times \text{хИС} + 0,253 \times \text{ПН} + 0,241 \times \text{КГ} + 0,187 \times \text{СТ} + 0,112 \times \text{КП} - 0,834 \times \text{хЛП} - 0,059 \times \text{ГГ} - 0,056 \times \text{ДСД} - 0,049 \times \text{КД} - 0,027 \times \text{ОТ}$ ;

КН – коэффициент наследственности; ИС – выраженность нарушения симпатической иннервации сердца, баллы; ПН – выраженность периферической полинейропатии, баллы; КГ – коэффициент ГЛЖ; СТ – числовое значение уровня свободного тестостерона, нг/мл; КП – коэффициент половой принадлежности; ЛП – числовое значение уровня ХС ЛПВП, ммоль/л; ГГ – числовое значение уровня НвА1с, %; ДСД – округленное с точностью до

полугодия числовое значение длительности заболевания СД 2 типа, годы; КД – коэффициент ДДЛЖ; ОТ – числовое значение длины ОТ, см.

При значениях  $K < 0,3$  риск наличия БИМ расценили как низкий, а  $K \geq 0,3$  – как высокий.

На 2-м этапе всем пациентам вне зависимости от степени риска БИМ проводили обследование, направленное на верификацию БИМ. Для чего выполняли амбулаторное суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с использованием системы «Миокард-Холтер» (ООО «НИМП ЕСН», Россия). Обязательным условием считали достижение пациентов в ходе обследования субмаксимальной ЧСС. Критериями БИМ считали депрессию сегмента ST >2мм при ее длительности не менее 1 мин и отсутствии корреляции с болевым синдромом [7].

На 3-м этапе исследования пациентам с верифицированной БИМ выполняли КАГ по стандартному протоколу с использованием контраста «Омнипак-350». Критерием наличия атеросклероза коронарных артерий служило сужение просвета сосуда на 50% и более.

Исследование проводили на базе городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница №4» г. Ростова-на-Дону, отделений эндокринологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД».

Статистическая обработка результатов была выполнена при помощи программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результаты представлялись в виде (M±SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) величинами. По стандартным формулам рассчитали чувствительность, специфичность, прогностическую ценность метода.

### Результаты и обсуждение

В результате 1-го этапа исследования низкий риск наличия БИМ ( $K < 0,3$ ) был выявлен у 41 (74,54%) больного СД 2 типа, а высокий ( $K \geq 0,3$ ) – у 14 (25,45%) пациентов (табл.1).

Таблица 1

#### Характеристика группы повышенного риска наличия БИМ согласно предложенной модели ( $K \geq 0,3$ )

| Показатель           | N=14         | Показатель   | N=14        |
|----------------------|--------------|--------------|-------------|
| ДСД,г                | 10,57±5,63   | Мужчины      | 7 (50%)     |
| ОТ, см               | 102,74±12,16 | Женщины      | 7 (50%)     |
| Нв1А, %              | 7,61±1,81    | КН=0, абс, % | 3 (21,43%)  |
| ХСЛПВП, ммоль/л      | 1,31±0,22    | КН=1, абс, % | 6 (42,86%)  |
| ПН, балл             | 12,86±4,75   | КН=2, абс, % | 5 (35,71%)  |
| ИС, балл             | 2,07±0,83    | КГ=1, абс, % | 11 (78,57%) |
| СТ, нг/мл (у мужчин) | 0,045±0,032  | КД=1, абс, % | 11 (78,57%) |

Таким образом, группу повышенного риска наличия БИМ составили 7 (50%) мужчин и 7 (50%) женщин, средняя длительность СД 2 типа составила 10,57±5,63 г.

В ходе 2-го этапа всем 55 обследуемым выполнили СМ ЭКГ в амбулаторном режиме для верификации БИМ. Среди больных СД 2 типа с низким риском наличия БИМ



( $K < 0,3$ ) ни у одного пациента диагноз подтвержден не был. В то время как среди пациентов с высоким риском у 10 (71,43%) больных БИМ была выявлена согласно результатам СМ ЭКГ.

Исходя из результатов, полученных в ходе второго этапа исследования, рассчитали чувствительность и специфичность предлагаемого метода (табл. 2).

Таблица 2

#### Характеристика полученных результатов

| Результаты            | N  | Результаты            | N  |
|-----------------------|----|-----------------------|----|
| Истинно положительные | 10 | Истинно отрицательные | 41 |
| Ложно отрицательные   | 0  | Ложно положительные   | 4  |
| Чувствительность 100% |    | Специфичность 91%     |    |

Таблица 3

#### Характеристика полученных результатов

| Результаты            | N  | Результаты            | N  |
|-----------------------|----|-----------------------|----|
| Истинно положительные | 10 | Истинно отрицательные | 41 |
| Ложно положительные   | 4  | Ложно отрицательные   | 0  |
| ППЦ 71%               |    | ОПЦ 100%              |    |

Таким образом, чувствительность апробируемого метода составила 100%, а специфичность – 91%. Кроме того, рассчитали положительную и отрицательную прогностические ценности метода (ППЦ и ОПЦ) (табл. 3).

В ходе 3-го этапа исследования всем больным СД 2 типа и подтвержденной БИМ была выполнена КАГ, выявившая гемодинамически значимый коронарный атеросклероз (сужение просвета  $KA > 50\%$ ) у 5 (50%) пациентов. По результатам КАГ 2-м больным было рекомендовано выполнить операцию аортокоронарное шунтирование (АКШ), а 1-му – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (стентирование КА), 2-м пациентам рекомендована фармакотерапия ввиду наличия противопоказаний к реваскуляризации миокарда.

Таким образом, предложенный метод с высокой степенью достоверности позволяет предположить наличие БИМ у больных СД 2 типа и, соответственно, стратифицировать пациентов по данной патологии, сформировав при этом группу повышенного риска для углубленного обследования сердечно-сосудистой системы.

#### Выводы

1. Апробируемая математическая модель позволяет оценить риск наличия БИМ у больных СД 2 типа. Согласно клинической апробации чувствительность метода составила 100%, специфичность 91%, положительная прогностическая ценность 71%, отрицательная прогностическая ценность 100%.

2. Высокая прогностическая ценность разработанной модели позволит оптимизировать раннее выявление БИМ у больных СД 2 типа, при этом уменьшит как гиподиагностику, так и гипердиагностику изучаемой патологии.

3. «Способ диагностики безболевого ишемии миокарда у больных СД 2 типа», разработанный на основе апробируемой модели, может быть использован в клинической практике для отбора пациентов с высоким риском наличия БИМ для последующего целенаправленного обследования по данной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas. – 5 th ed. – 2011.
2. Демидова Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление // CardioСоматика. – 2011. – № 2. – С.12-20.
3. Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28 – № 1. – P. 88–136.
4. Gutterman D.D. Silent myocardial ischemia // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – № 5. – P.785 – 797.
5. Cosson E., Nguyen M.T., Chanu B. et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P.2101–2107.
6. Волкова Н.И. Харахашян А.В. Сорокина Ю.А. Давиденко И.Ю. Стратификация больных сахарным диабетом 2 типа по риску развития безболевого ишемии миокарда // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С.19–24.
7. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Акчурин Р.С. и др., Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. – № 6. Прил. 4. – С. 5–25.
8. Upchurch C.T., Barrett E.J. Clinical review: Screening for coronary artery disease in type 2 diabetes. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – № 5. – P.1434-1442.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010 (Position Statement) // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(Suppl). – P. S4–S36.
10. De Berardis G., Lucisano G., D'Ettoire A. et al. Association of Aspirin Use With Major Bleeding in Patients With and Without Diabetes // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – № 21. – P. 2286-2294.



А.В. Гранкин, Н.И. Будина, И.А. Полозюков, Д.С. Дудниченко,  
И.П. Филиппова, С.С. Саенко, Ю.П. Кротов

## РОЛЬ МЕСТНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЭМПИЕМ ПЛЕВРЫ, СОЧЕТАННЫХ С PS.AERUGINOSA

ГБУ РО «Специализированная туберкулезная больница»  
Россия, 344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Орская 24. e-mail: ypk@mail.ru

Цель: Повышение эффективности лечения больных туберкулезной эмпиемой плевры, вызванной смешанной флорой с *Ps.aeruginosa*.

Материалы и методы: Проанализированы 65 результатов лечения больных туберкулезной эмпиемой плевры, этиологически сочетанной с *Ps.aeruginosa*, из которых в 29 случаях применялась местная озонотерапия.

Результаты: При соблюдении предлагаемой методики отмечаются отсутствие побочных эффектов и наличие признаков положительного как местного, так и системного действия озона.

Выводы: Предлагаемый метод является эффективным и экономичным. Это позволяет рекомендовать использование местной озонотерапии в комплексном лечении эмпием плевральных полостей, вызванных смешанной флорой.

Ключевые слова: эмпиема, плевра, туберкулез, озонотерапия, синегнойная.

A. V. Grankin, N. I. Budina, I. A. Polozyukov, D. S. Dudnichenko,  
I. P. Filippova, S. S. Saenko, Y. P. Krotov

## THE ROLE OF LOCAL OZONE THERAPY IN TREATMENT MIXED TUBERCULAR AND PS.AERUGINOSA PLEURAL EMPYEMA

SBO "Rostov regional specialized tubercular hospital"  
24, Orskaya st., Rostov-on-Don, 344065, Russia. E-mail: ypk@mail.ru

Purpose: Improving efficiency of treatment mixed tubercular and *ps.aeruginosa* pleural empyema.

Materials and methods: The results of treatment of 65 patients with mixed tubercular and *ps.aeruginosa* pleural empyema have been analyzed. Local ozone therapy was used in 29 cases.

Results: The strict keeping of procedure allows to have expressed local and systemic activity with absence of side effects.

Conclusions: Application of ozonated solutions is effective and economic method of sanitation empyemic pleural cavities. So, ozone therapy can be recommended in the complex treatment of pleural empyema produced by mixed flora.

Keywords: empyema, pleura, tuberculosis, ozone therapy, pyocyanic.

### Введение

До настоящего времени в торакальной и фтизиохирургии достаточно актуальным представляется исследование проблем лечения больных с инфекционными плевральными осложнениями, вызванными смешанной флорой (*Ps.aeruginosa* и *M.tuberculosis*). Определяющую роль в благоприятном исходе лечения играет адекватность санационных мероприятий плевральной полости при гнойных плевритах, эмпиемах и пиопневмотораксах. В случае неудачи консервативных

методов необходима серьезная подготовка к оперативному лечению такого контингента больных, заключающаяся в комплексной терапии с применением санаций гнойной полости. Обнаруженные ассоциации *M.tuberculosis*+*Ps.aeruginosa*, как правило, обладающие высокой резистентностью к большинству препаратов, предполагают применение самых эффективных антибактериальных средств, а также мер интенсивного местного воздействия на очаг инфекции.

Одним из наиболее эффективных бактерицидных средств воздействия на инфекционный процесс, обладаю-



щий широким спектром действия против микобактерий, грибов и вирусов, является озон в газообразном и растворенном виде [1]. Его действие заключается в нарушении оболочных структур микроорганизмов вследствие окисления фосфолипидов и липопротеинов, повреждения полипептидных цепей. Следующий механизм действия направлен на метаболические процессы в плазме и мембране клеток, что ведет к повышению  $pO_2$  и устранению гипоксии на клеточном уровне, а также к синтезу биологически активных веществ. Под действием озона происходит ликвидация токсемии, усиливается активность иммунокомпетентных клеток, улучшаются реологические и кислородотранспортные функции крови, уменьшается интенсификация процессов перекисного окисления липидов, происходит активация антиоксидантной защиты [2].

Местная озонотерапия ведет к устранению регионарной гипоксии путем стимуляции активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы. Нормализация тканевого метаболизма сопровождается ликвидацией ацидоза, улучшением микроциркуляции и трофики воспалительно-измененных тканей, стимуляцией репаративных процессов [3].

Отмечается целесообразность включения озонотерапии в комплексное лечение больных с эмпиемой плевры. Наиболее эффективным является местная санация полости эмпиемы через дренаж озонированным раствором хлорида натрия 2 раза в день, а также введение в полость эмпиемы газообразного озона с концентрацией 1500-2500мкг/л [4].

Цель исследования - повышение эффективности лечения больных туберкулезной эмпиемой плевры, вызванной смешанной флорой с *Ps.aeruginosa* (ТЭПСФ).

Задачи:

- Оценить эффективность добавления в комплексную терапию ТЭПСФ санаций с озонированными растворами (ОР).
- Определить современные показания и противопоказания к использованию ОР в лечении ТЭПСФ.
- Разработать универсальный алгоритм диагностики

и лечения ТЭПСФ с использованием ОР.

### Материалы и методы

Проведен анализ результатов 65 случаев острой и хронической ТЭПСФ. По данным бактериологического исследования плевральной жидкости все больные имели смешанную флору, состоящую из туберкулезных микобактерий и синегнойной палочки с различными степенями чувствительности к антибиотикам. В выборку взяты случаи с преимущественно герметичной плевральной полостью, либо с незначительным бронхоплевральным сообщением. Это связано со стремлением минимизации заброса санационных растворов в бронхиальное дерево.

В 17 (26,1%) случаях эмпием с бронхоплевральными свищами плевральные полости герметизировались омытием стенок полости 4% раствором гидрокарбоната натрия по разработанной и дополненной в отделении методике [5,6]. У 7 (10,8%) пациентов последняя была дополнена селективной клапанной бронхоблокацией. В остальных случаях для блокаций бронхов имелись противопоказания в виде гнойных и туберкулезных бронхитов [7].

После констатации удовлетворительной герметизации, критерием которой было отсутствие сброса по дренажу при разряжении  $-0,25$  кгс/см<sup>2</sup>, начинались систематические санации плевральной полости.

Выбор растворов обоснован собственным исследованием и данными литературы [3,8]. Было проведено бактериологическое исследование содержимого плевральной полости на стандартных средах с определением чувствительности взятым в выборку *M.tuberculosis* и *Ps.aeruginosa* к различным озонированным растворам. Последние получали при помощи аппарата УОТА-60-01 «Медозон» с концентрацией озона в растворе 1-1,5 мг/л. Наилучшие результаты (отсутствие аллергических реакций, хорошая переносимость и эффективная антисептическая активность) достигнуты при применении озонированных растворов натрия хлорида в физиологической концентрации и фурацилина 1:5000.



**Рис. 1.**  
Посев *Ps.aeruginosa* с определением чувствительности к физиологическому раствору и имипенему – умеренная чувствительность.



**Рис. 2.**  
Посев *Ps.aeruginosa* с определением чувствительности к физиологическому раствору в концентрации 1,5 мг/л – роста не определяется.



При определении чувствительности *in vitro* тем же методом отмечался рост *M.tuberculosis*.

Основной группе (ОГ) в количестве 29 (44,6%) пациентов проводили санационные мероприятия озонсодержащими физиологическим раствором и фурацилина 1:5000 наряду с курсом противотуберкулезной химиотерапии, антибиотиков широкого спектра действия, дезинтоксикационной, общеукрепляющей терапии, санациями плевральной полости антисептиками.

В группе контроля (КГ), состоящей из 36 (55,4%) человек, для санаций ОР не применялись при том же объеме лечения.

Диагностический процесс в обеих группах в обязательном порядке включал рентгенологическое (обзорная рентгенография, рентгенокопия, спиральная компьютерная томография), ультразвуковое (УЗИ плевральных полостей), общеклиническое (развернутые лабораторные показатели, ЭКГ), иммунологическое (иммунограмма, реакция Манту, диаскин-тест) обследование, анализы плевральной жидкости, включая стандартное бактериологическое исследование специфической, условно-патогенной флоры и определение чувствительности к антибактериальным препаратам. В подавляющем большинстве случаев лечение начиналось с установки плеврального дренажа, и лишь у 8 (12,3%) пациентов применялся пункционный способ. Контроль эффективности дренажной функции осуществлялся рентгенологическим и ультразвуковым методами. Всем больным без исключения назначалась противотуберкулезная терапия в соответствии с приказом №109 МЗ РФ от 21.03.2003 г. После получения результатов посевов плеврального выпота на неспецифическую флору назначалась антибактериальная терапия согласно спектру чувствительности *Ps.aeruginosa*. Всем пациентам проводилась стандартная терапия гнойных заболеваний легких и плевры.

В ОГ дополнительно применялась методика ежедневных двукратных санаций полости эмпиемы через установленный плевральный дренаж либо промывную систему раствором фурацилина 1:5000 с концентрацией озона 1,0 мг/л с дальнейшим увеличением последней до 1,5 мг/л. Полость эмпиемы промывалась до «чистой воды» растворами с целью удаления гнойно-фибринозных масс, после чего вводился ОР с экспозицией 30 минут при пер-

вых процедурах и дальнейшем увеличением времени до 12 часов и более. Таким образом, ОР активным образом не удалялся и вытекал самотеком постепенно, продолжая оказывать терапевтическое действие. При ведении больных пункционным способом при первых манипуляциях полость промывалась до «чистой воды» с последующим полным удалением содержимого полости. Затем раствор также оставался в плевральной полости до следующей пункции.

При соблюдении концентрации озона в пределах 1,5 мг/л существенных побочных эффектов не наблюдалось, лишь у 3 (4,6%) больных отмечались боли, нарастание одышки и слабости при введении озонированного фурацилина 1:5000. Нормализация их состояния достигнута при смене раствора на физиологический с концентрацией озона 1 мг/л. У подавляющего большинства больных с сохраняющимися бронхоплевральным сообщением количество и выраженность побочных эффектов наблюдались значимо чаще, что объясняется раздражающим действием озона на слизистую бронхиального дерева. [4] У большинства таких пациентов санации ОР были прекращены в пользу традиционных антисептических растворов до момента констатации герметичности плевральной полости.

### Результаты

Критерии эффективности лечения больных с гнойным процессом в плевральной полости оценивались следующим образом.

Ликвидации неспецифической флоры в виде *Ps.aeruginosa* в течение первого месяца лечения по результатам контрольных посевов плевральной жидкости удалось добиться в 28 (96,5%) случаях в ОГ и в 29 (80,5%) – в КГ ( $p < 0,05$ ). Тот же показатель для *M.tuberculosis* составил в ОГ 21 (72,4%) наблюдений, в КГ – 25 (69,4%). Стабилизации состояния и ликвидации гнойного отделяемого у одного больного ОГ с тяжелой сопутствующей патологией и декомпенсированным сахарным диабетом удалось достичь в течение 4 месяцев лечения.

11 (30,6%) больным КГ потребовалось выполнение разного рода хирургического лечения. В основной группе явления ТЭПСФ ликвидированы без операций.

Таблица 1.

### Динамика значимых лабораторных показателей

| Показатель       | Поступление |            | 1 месяц     |            | 2 месяц     |            | 3 месяц   |            |
|------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-----------|------------|
|                  | ОГ          | КГ         | ОГ          | КГ         | ОГ          | КГ         | ОГ        | КГ         |
| Анемия           | 14 (48,3%)  | 15 (41,7%) | 5* (17,2%)  | 11 (30,6%) | 0*          | 4 (13,8%)  | 0         | 1 (2,8%)   |
| Лейкоцитоз       | 25 (86,2%)  | 31 (86,1%) | 11* (37,9%) | 25 (69,4)  | 4* (13,8%)  | 19 (52,8%) | 0*        | 5 (13,9%)  |
| П/я сдвиг        | 26 (89,7%)  | 31 (86,1%) | 3 (10,3%)   | 8 (22,2%)  | 0           | 2 (5,6%)   | 0         | 0          |
| Лимфоцитопения   | 21 (72,4%)  | 26 (72,2%) | 5* (17,2%)  | 22 (61,1%) | 1* (3,5%)   | 18 (50%)   | 0         | 8 (22,2%)  |
| Ускоренное СОЭ   | 29 (100%)   | 35 (97,2%) | 24 (82,7%)  | 31 (86,1%) | 11* (37,9%) | 28 (77,8%) | 2* (6,9%) | 15 (41,7%) |
| Гипопротеинемия  | 20 (68,9%)  | 29 (80,5%) | 5 (17,2%)   | 11 (30,5)  | 2 (6,9%)    | 4 (11,1%)  | 1 (3,5%)  | 1 (2,7%)   |
| Фибриноген >4г/л | 14 (48,3%)  | 16 (44,4%) | 4 (13,8%)   | 7 (19,4%)  | 0           | 3 (8,3%)   | 0         | 0          |

Примечание: \* - достоверность отличия от показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ).



Достоверного различия в купировании интоксикационного синдрома не отмечалось. Так, нормализация температуры, общего самочувствия в первые 3 недели лечения отмечены: у 28 (96,5%) человек ОГ и у 35 (97,2%) – КГ.

Таким образом, практически по всем исследуемым показателям гемограмм (табл. 1) имелась более выраженная динамика у пациентов ОГ. Существенное улучшение отмечается в ликвидации лимфоцитопении, что косвенно говорит о системном иммуностимулирующем действии озона. В купировании симптомов анемии и воспалительных изменений также констатирована более выраженная динамика по сравнению с КГ.

### Выводы

Основными методами первоначального обследования пациентов с подозрением на ТЭПСФ являются: рентгенологический, ультразвуковой, микробиологический, включающий исследования на неспецифическую флору, общеклиническое, иммунологическое обследование.

Лечение туберкулезных эмпием плевры ОР целесообразно проводить в сочетании с адекватной противотуберкулезной химиотерапией. Лечебная тактика включает стандартную терапию гнойных процессов, назначение антибиотиков с учетом результатов посевов на чувствительность, адекватное дренирование гнойного очага. При-

менение озонированных растворов фурацилина 1:5000 и физиологического раствора с концентрацией озона до 1,5 мг/л является эффективным и экономичным методом санации герметичных эмпиических плевральных полостей. Путем ежедневных двукратных промываний достигается сокращение сроков очищения и заживления гнойных плевральных процессов, вызванных *M.tuberculosis* и *Ps.aeruginosa*, в том числе с лекарственной устойчивостью. Тем самым сокращаются сроки стационарного лечения, может быть снижена доза антибиотиков и число оперированных больных. Эффективность лечения оценивается путем контрольного обследования вышеперечисленными методами через 10-20 дней и дальнейшими ежемесячными исследованиями.

Противопоказания к местной озонотерапии:

1) сохраняющееся бронхоплевральное сообщение, при котором возможен заброс растворов в дыхательные пути (множественные бронхиальные свищи по типу «решетчатого легкого», крупные свищи, «разрушенное» легкое);

2) аллергические реакции на применяемые растворы.

С целью разобщения бронхоплеврального сообщения, кроме консервативных мер, рекомендуем применять лаваж плевральной полости 4% раствором гидрокарбоната натрия и, при отсутствии противопоказаний, селективную клапанную бронхоблокацию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сборник трудов VI Всероссийской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине» - Нижний Новгород, 2005. - 250 с.
2. Гречко В.Н. Фото-озонотерапия в хирургии. – Н.Новгород: пламя, 2008. – 168 с.
3. Гульман М.И., Винник Ю.С., и др. Применение озона в хирургической клинике //Сибирское медицинское обозрение. - 2003.- №4.- С.84-87.
4. Добкин В.Г. и др. Местная озонотерапия в комплексном хирургическом лечении больных туберкулезом легких и плевры //Проблемы туберкулеза. - 2001. - №7. - С. 18-21.
5. Патент РФ №2008904, 15.03.1994.
6. Патент РФ №2360685, 10.07.2009
7. Левин А.В. и др. Применение клапанной бронхоблокации у больных с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Проблемы клинической медицины. – 2006. - № 3. – С.89-96.
8. International ozone association. 17-th world congress. Strasbourg, France, August 22 - 25, 2005.

ПОСТУПИЛА: 03.02.2013



**И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, Н.Р. Телесманич, Г.И. Васильева,  
Е.П. Дорошенко, И.А. Беспалова, А.К. Киселева, А.В. Филлипенко,  
Л.В. Судьина, Б.Н. Мишанькин**

## **ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ, ИНДУЦИРОВАННОГО АНТИГЕНАМИ *VIBRIO CHOLERAЕ*, В ФОРМИРОВАНИИ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

*ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,  
Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, 117. E-mail: plague@aaanet.ru*

Цель: Изучение роли апоптоза лимфоцитов, индуцированного микробными клетками *Vibrio cholerae* и холерным токсином, в формировании поствакцинального апоптотического иммунодефицита, а также возможности его коррекции иммуномодулятором имунофаном.

Материалы и методы: Апоптоз оценивали по морфологическим изменениям клеток в окрашенных гистологически красителями препаратах, а также методом проточной цитофлуориметрии с окраской пропидиумом иодида на цитофлуориметре «Navios™».

Результаты: Установлено, что возбудитель холеры и его холерный токсин обладают апоптогенной активностью в отношении мышиных Т-лимфоцитов. Выявлено, что в апоптоз вовлекаются преимущественно CD4<sup>+</sup> Т-клетки. Показана роль программированной клеточной гибели иммунокомпетентных клеток в формировании поствакцинального иммунодефицита при холере. Предложен препарат для иммунокоррекции этих изменений.

Заключение: Результаты свидетельствуют о целесообразности использования имунофана при вакцинации против холеры и открывают новые перспективы совершенствования профилактики этой инфекции

*Ключевые слова:* антигены холерного вибриона, лимфоциты, апоптоз, иммунодефицит, иммуномодулятор имунофан.

**I.A. Ivanova, N.D. Omelchenko, N.R. Telesmanich, G.I. Vasilyeva,  
Ye.P. Doroshenko, I.A. Bepalova, A.K. Kiselyova, A.V. Filippenko,  
L.V. Sudyina, B.N. Mishankin**

## **THE STUDY OF LYMPHOCYTE APOPTOSIS INDUCED BY *VIBRIO CHOLERAЕ* ANTIGENS IN THE FORMATION OF IMMUNODEFICIENCY AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION**

*Rostov Institute for Plague Control  
117 Gorky st., Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: plague@aaanet.ru*

Purpose: To study the role of lymphocyte apoptosis induced by *Vibrio cholerae* microbial cells and cholera toxin in the formation of the postvaccinal apoptotic immunodeficiency, as well as the possibility of its correction with the use of immunomodulator imunofan.

Materials and methods: The apoptosis has been evaluated on the base of characteristic morphological changes of cells in preparations stained by histological stains, as well as by the method of flow cytofluorometry with propidium iodide staining on the cytofluorometer «Navios™».

Results: It has been found that the etiological agent of cholera and its cholera toxin possess the apoptogenic activity towards murine T-lymphocytes. It has been shown that CD4<sup>+</sup> T-cells are preferentially involved in the apoptosis. The role of scheduled cell death of immunocompetent cells in the formation of postvaccinal immunodeficiency in case of cholera is demonstrated. The preparation for immunocorrection of these changes is proposed.

Summary: These findings confirm the usefulness of immunomodulator imunofan in vaccination against cholera and also open new perspectives for the improvement of cholera infection prophylaxis.

*Key word:* *Vibrio cholerae* antigens, lymphocytes, apoptosis, immunodeficiency, imunophan immunomodulator.



## Введение

**Н**еэффективность специфической профилактики холеры существующими вакцинами исследователи объясняют формированием кратковременного иммунитета с невыраженной иммунологической памятью, а также возможностью развития вторичных поствакцинальных иммунодефицитов (ИД) [1], возникновение которых, в свою очередь, все чаще связывают с нарушениями процесса программированной клеточной гибели иммунокомпетентных клеток (ИКК). Появился даже термин апоптотический ИД [2].

В настоящее время идёт активный поиск фармакологических препаратов, регулирующих процесс программированной клеточной смерти: усиливающих его при лечении аутоиммунных, онкологических и нейротропных заболеваний или ингибирующих его при ИД, особенно апоптогенных.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли апоптоза лимфоцитов, индуцированного микробными клетками (м.к.) *Vibrio cholerae* и холерным токсином (ХТ), в формировании вторичного транзитного поствакцинального ИД, а также возможности его коррекции с помощью иммуномодулятора имунофана.

## Материалы и методы исследования

В работе были использованы беспородные белые мыши весом 16 – 20 г в возрасте 6-10 недель. Пероральную иммунизацию животных проводили с помощью хирургических игл с насаженными на них полиэтиленовыми оливоками. Мышей иммунизировали культурой *V. cholerae* 1129 (2,5-5x10<sup>7</sup> м.к.), выращенной при 37° С в течение 24 час на агаре Мартена (рН 7,6-7,8), и ХТ (2,5 мкг).

ХТ выделяли по методу Qu et al. [3] из штамма *V. cholerae* 569В. Очистку токсина проводили гelfильтрацией через ультрагель А-4 (Pharmacia, Швеция) и хроматографией на ДЕ-52- и фосфоцеллюлозе (Whatman, Англия). Фракции, дававшие преципитацию с антиоксической сывороткой, анализировали на чистоту в электрофорезе в ПААГ.

Спленциты выделяли путем мягкой деструкции селезенки на холоду в гомогенизаторе типа Даунса в культуральной среде RPMI 1640, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамин, 10мМ HEPES, 5·10<sup>-5</sup> М 2-меркаптоэтанол, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Клетки дважды отмывали, центрифугировали при 800-1000 об/ мин в течение 7-10 мин и суспендировали в среде с 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Difco Lab., США). Далее суспензию спленцитов разделяли на фракции Т- и В-лимфоцитов (Лф) в чашках Петри (Медполимер, Санкт-Петербург) диаметром 90 мм с помощью коммерческой сыворотки кролика против иммуноглобулинов мыши (Calbiochem), удаляя таким образом В-клетки. Т-Лф получали осторожным трехкратным смыванием культуральной средой или раствором Хэнкса. Количество полученных клеток и их жизнеспособность в тесте с трипановым синим оценивали в клеточном анализаторе «Countess™».

Определение популяционного и субпопуляционного состава Лф осуществляли прямым иммунофлуоресцентным методом кроличьими антимышиными моноклональными антителами, мечеными флуоресцеином, к мембранным маркерам CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>. Подсчитывали процент светящихся клеток на 100 лимфоцитов.

Постановку реакции бласттрансформации Лф (РБТЛ)

осуществляли в микромодификации по Хоробрых В.В. с соавт. [4].

Апоптогенную активность препаратов оценивали окрашиванием по Май-Грюнвальду [5] с дополнительным окрашиванием по Романовскому-Гимза и методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре «Navios™». Для проточной цитофлуориметрии активированные мононуклеары, фиксированные 70% спиртом в течение 1 часа и отмытые, окрашивали на ДНК в течение 15 мин 0,5% раствором пропидиума иодида (Sigma) на забуференном фосфатом физиологическом растворе (рН 7,4), содержащем 0,1% тритона X100 и 0,1% цитрата натрия. Определяли процент клеток, содержащихся в гиподиплоидной зоне гистограммы (она выявляется в виде фракции, расположенной левее основного пика, соответствующего диплоидным клеткам), в которой сосредотачиваются клетки, подвергшиеся апоптозу [6].

Иммунокоррекцию проводили фармпрепаратом имунофаном, который вводили белым мышам подкожно по 0,2 мл 0,0005% раствора одновременно с пероральной иммунизацией. Контролем служили иммунизированные мыши, не получавшие имунофан, а также интактные животные. У всех мышей проводили мониторинг апоптотических изменений в Т-Лф селезенки. Оценку относительного содержания апоптотических клеток осуществляли на 3, 7, 14, 21, 28 сутки после иммунизации.

Статистический анализ материалов осуществляли с помощью таблиц для экспресс-обработки экспериментального и клинического материала [7]. Определяли значения доверительных интервалов (L), среднеарифметического (M) и средней ошибки (m) для уровня достоверности (P) 95%.

## Результаты исследования

Изучение влияния антигенов *V. cholerae* на пролиферативную активность Лф селезенки выявило, что у мышей, независимо от того, каким препаратом они были иммунизированы, индексы стимуляции (ИС) пролиферации Лф в ответ на специфические Т- и В-митогены - конканавалин А и м.к. *Francisella tularensis* - были на уровне этих препаратов, что свидетельствует об отсутствии нарушений пролиферативных процессов у спленцитов иммунизированных животных.

При исследовании популяционного и субпопуляционного состава Лф селезенки у иммунизированных м.к. и ХТ мышей выяснилось, что количество CD3<sup>+</sup>Т-Лф и В-Лф во все сроки исследования оставалось на уровне контроля. Однако наблюдалось статистически достоверное изменение количественного состава субпопуляций Т-Лф, особенно при введении ХТ: снижение числа CD4<sup>+</sup>Т-Лф и повышение численности CD8<sup>+</sup>Т клеток, начиная с 14 дня до 28 суток после иммунизации (табл.1). Такое неадекватное перераспределение субпопуляций Т-Лф привело, в свою очередь, к снижению (ниже нормы) иммунорегуляторного индекса (ИРИ), важного иммунологического показателя, представляющего собой соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>Лф.

Морфологический анализ полученных результатов показал, что большинство погибших CD4<sup>+</sup>клеток при обработке по Май-Грюнвальду с дополнительным окрашиванием по Романовскому-Гимза имело морфологические изменения, характерные для апоптоза: уменьшение размеров, четко очерченную мембрану с выпячиванием, фрагментацию ядра, лишь небольшая часть погибших клеток имела признаки некротической гибели – разбухшие диффузно-окрашенные клетки без видимой мембраны.



Таблица 1.

**Влияние антигенов холерного вибриона и иммуномодулятора имунофана на относительное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов селезенки в процессе формирования противохолерного иммунитета**

| Показатели       | Срок после иммунизации (сутки) | Животные, иммунизированные: |                            |          |             |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------|-------------|
|                  |                                | м.к.* V. cholerae           | м.к. V. cholerae +имунофан | ХТ**     | ХТ+имунофан |
|                  |                                | Количество клеток, %        |                            |          |             |
| CD4 <sup>+</sup> | 3                              | 34,1±1,3                    | 34,5±0,9                   | 32,1±1,5 | 33,8±0,6    |
|                  | 7                              | 33,2±1,3                    | 34,8±1,2                   | 31,4±1,5 | 34,4±1,0    |
|                  | 14                             | 30,0±0,8                    | 34,1±1,0                   | 30,0±1,3 | 34,6±0,8    |
|                  | 21                             | 30,2±1,1                    | 35,0±0,6                   | 28,1±1,7 | 35,0±0,7    |
|                  | 28                             | 31,1±0,8                    | 35,4±1,5                   | 29,4±1,7 | 35,6±1,0    |
| Контроль         |                                | 34,3±0,8                    |                            |          |             |
| CD8 <sup>+</sup> | 3                              | 23,3±1,3                    | 22,3±1,2                   | 23,1±1,5 | 22,1±1,0    |
|                  | 7                              | 23,2±1,3                    | 22,4±1,0                   | 23,3±1,7 | 22,0±1,0    |
|                  | 14                             | 27,6±1,5                    | 22,5±0,9                   | 28,2±1,7 | 22,3±1,1    |
|                  | 21                             | 26,3±1,4                    | 21,0±1,3                   | 30,0±1,5 | 21,6±0,9    |
|                  | 28                             | 25,7±1,3                    | 20,3±0,7                   | 29,3±1,5 | 21,0±1,0    |
| Контроль         |                                | 21,8±1,6                    |                            |          |             |

Примечание: \* - микробные клетки  
\*\* - холерный токсин

Гибель большинства клеток по механизму апоптоза была подтверждена с помощью цитофлуориметрического анализа окрашенных пропидиумом иодида клеток на проточном цитофлуориметре. Клетки, подвергшиеся апоптозу, сосредоточивались в гиподиплоидной зоне гистограммы (в виде фракции, расположенной левее основного пика, соответствующего диплоидным клеткам).

Анализ влияния иммунизации антигенами холерного вибриона на количественное содержание Лф в состоянии апоптоза выявил, что формирование противохолерного иммунитета (во все сроки наблюдения) сопровождается нарушением процесса программированной клеточной

гибели, выражающемся в увеличении процента апоптотических Т-клеток, особенно при введении ХТ (табл.2).

Изучение возможности коррекции выявленных нарушений с помощью иммуномодулятора имунофана показало, что во все сроки исследования, независимо от иммунизирующего препарата, у животных, получавших имунофан, не наблюдалось негативного перераспределения субпопуляций CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, значения CD4<sup>+</sup>Т-Лф и CD8<sup>+</sup>Т-Лф оставались на уровне контроля во все сроки наблюдения (табл. 1). Процент клеток в состоянии апоптоза также был на уровне показателей интактных контрольных мышей (табл. 2).

Таблица 2.

**Влияние антигенов холерного вибриона и иммуномодулятора имунофана на апоптоз лимфоцитов селезенки в процессе формирования противохолерного иммунитета**

| Клетки в состоянии апоптоза:     | Срок после иммунизации (сутки) | Животные, иммунизированные: |                            |        |             |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------|-------------|
|                                  |                                | м.к.* V. cholerae           | м.к. V. cholerae +имунофан | ХТ**   | ХТ+имунофан |
| процент от общего числа Лф***    | 3                              | 10±0,4                      | 8±0,4                      | 13±0,6 | 8±1,0       |
|                                  | 7                              | 15±0,2                      | 8±0,4                      | 18±0,8 | 8±0,8       |
|                                  | 14                             | 19±1,0                      | 8±0,8                      | 22±1,2 | 8±0,6       |
|                                  | 21                             | 20±0,9                      | 7±0,6                      | 28±1,0 | 8±0,8       |
|                                  | 28                             | 21±1,2                      | 7±0,9                      | 27±1,0 | 7±1,0       |
| Контроль                         |                                | 8±0,8                       |                            |        |             |
| процент от числа поврежденных Лф | 3                              | 58±1,6                      | 54±1,8                     | 61±1,3 | 53±1,4      |
|                                  | 7                              | 60±1,8                      | 53±1,4                     | 78±1,2 | 54±1,6      |
|                                  | 14                             | 74±1,4                      | 53±1,6                     | 84±1,4 | 53±1,2      |
|                                  | 21                             | 83±1,8                      | 52±1,8                     | 90±1,2 | 52±1,8      |
|                                  | 28                             | 85±2,0                      | 49±1,5                     | 91±2,0 | 50±1,5      |
| Контроль                         |                                | 52±1,5                      |                            |        |             |

Примечание: \* - микробные клетки  
\*\* - холерный токсин  
\*\*\* - лимфоциты



### Обсуждение

Сохранение пролиферативной активности Лф в антигенспецифической РБТЛ, а также при взаимодействии с митогенами и гетерологичными антигенами на фоне уменьшения их численности навело нас на мысль о том, что мы имеем дело с феноменом, получившим название AICD – (activation induced cell death) – «смерть клетки, спровоцированная активацией», то есть «активация» – негативный процесс [8]. Он характерен, в частности, для суперантигенов, к которым относится ХТ. Суперантигены индуцируют апоптоз активированных ими Т-Лф, вызывая гибель пролиферирующих клеток, что приводит к делеции распознающих их клонов Т-Лф и ИД. По-видимому, именно такие негативные последствия активации ИКК (апоптоз) наблюдались под влиянием м.к. *V. cholerae* и ХТ.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют об участии апоптоза, индуцированного м.к. и ХТ холерного вибриона, в гибели Лф, а, следовательно, в уменьшении их численности, в частности CD4<sup>+</sup>T клеток. На наш взгляд, преобладание активационного апоптоза CD4<sup>+</sup>Лф по сравнению с CD8<sup>+</sup>, а, следовательно, и снижение ИРИ, наблюдаемые в период инициации иммунного

ответа на антигены холерного вибриона, приводят к неадекватности его формирования и развитию апоптотического ИД. Коррекция таких изменений возможна с помощью препаратов, блокирующих развитие апоптоза, а также активирующих защиту от него. Таким препаратом является иммуномодулятор имунофан, синтетический пептид нового поколения, в 1000 раз превосходящий по своей активности пептидные комплексы тимуса [9]. Он оказывает блокирующее действие на апоптоз, индуцирует конститутивные факторы защиты от него [10] и широко используется при иммунодефицитных состояниях. Иммунокорректирующее восстановление нарушенных показателей иммунитета под влиянием имунофана проявляется на 3-7 сутки и продолжается 4-6 месяцев.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования иммуномодулятора имунофана в качестве потенциального корректора апоптотических изменений в ИКК, вызванных антигенами холерного вибриона и приводящих к формированию вторичного транзиторного поствакцинального иммунодефицита.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова К.И., Ледванов М.Ю. Вторичные иммунодефицитные состояния – возможная реакция организма человека на введение чумной и холерной вакцины. Поствакцинальные осложнения: патогенез, профилактика, лечение //Матер. Всесоюз. науч.-практ. конф. – Л., 1991. – С. 17.
2. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Новые иммунопатогенетические взгляды: апоптотические иммунодефициты //Аллергология и иммунология. – 2000. – Том 1, № 1. – С. 24-30.
3. Qu Z.-H. Boesman, Finkelstein R.A. Urea-induced release of heat-labile enterotoxin from *Escherichia coli* //J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol.29. – P.773-777.
4. Хоробрых В.В., Понин А.В., Киркин А.Ф., Санин А.В. Методы постановки реакции бласттрансформации в микромодификации //Иммунология. – 1983. – № 3. – С. 76-79.
5. Смирнова Л.Г., Кост Е.А. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. – М.: Медгиз, 1960. – С. 31-32 (963 с.).
6. McConkey D., Aguilar-Santelises M., Zell P. et al. Induction of DNA fragmentation in chronic B-lymphocytic leukemia cells //J. Immunol. - 1991. – Vol. 146. – P. 1072.
7. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для экспресс-обработки экспериментального и клинического материала. – Обнинск, 1980. – 15 с.
8. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу //Клин. лаб. диагност. – 1997. – № 7. – С. 31-35.
9. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств //Под ред. Вышковского Г.Л. – М., 2006. – 446 с.
10. Korsmeyer S. Regulators of cell death //Trends Genet. – 1995. – Vol.11. – P. 101-105.

ПОСТУПИЛА: 13.02.2013



М.Б. Кучиева

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АНАТОМИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ТИПОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра нормальной анатомии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: ritaku@mail.ru*

Цель: изучение взаимосвязи ультразвуковых нормативов щитовидной железы с типом конституции у здоровых мужчин и женщин 17-30 лет.

Материалы и методы: обследовано 288 здоровых людей (из них мужчин - 132, женщин - 156) юношеского и первого периода зрелого возраста. Определение конституциональных типов обследованных проведено согласно методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989). Ультразвуковое исследование выполняли по общепринятой методике с использованием сканера «Аспен» («Сименс-Акусон», США) и линейного датчика с частотой инсонации 7,0 МГц.

Результаты: установлено, что в ряду соматических типов значения объема щитовидной железы характеризуется увеличением от микросомного типа к макросомному. Различия между средними значениями этого показателя у представителей МиС и МаС типов для женщин составляет 2,41 см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), для мужчин – 4,39 см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ).

Выводы: анатомическая вариабельность показателей ультразвукового исследования щитовидной железы соотносится с индивидуально-типологическими характеристиками обследуемого.

*Ключевые слова:* щитовидная железа, соматотип, УЗИ.

M.B. Kuchieva

## LAWS OF ULTRASOUND ANATOMY OF THYROID HEALTHY PERSONS OF DIFFERENT TYPES OF SOMATIC

*Rostov State Medical University,  
Department of Normal Anatomy*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: ritaku@mail.ru*

Purpose: To study interrelation of ultrasonic specifications of a thyroid gland with type of the constitution at healthy men and women of 17-30 years.

Materials and Methods: 288 healthy people (from them men - 132, women - 156) the youthful and first period of mature age are surveyed. In order to identify the somatic types according to R.N. Dorokhov and V.G. Petruhin method (1989) we examined 132 men and 156 women. Thyroid volume was determined with ultrasound scanner «Aspen» with frequency of 7.0 MHz.

Results: The difference between the values of thyroid volume meanings in representatives of the MiC and MaC types for men was 2.41 cm<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), for women - 3.96 cm<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ).

Summary: Anatomic variability indices of thyroid ultrasound correlated with individual-typological characteristics of the subject.

*Keywords:* thyroid gland, somatotype, ultrasonography.



## Введение

В литературе широко обсуждается проблема индивидуально-типологического подхода к определению нормативных показателей ультразвукового исследования щитовидной железы [1,2,3]. Это актуально не только с точки зрения фундаментальной науки, но и имеет важное практическое значение, так как одним из основных проявлений патологических процессов, развивающихся в щитовидной железе, являются абсолютное или относительное изменение размеров всей железы или её долей [4,5,6].

Однако следует отметить, что применяемые в диагностике заболеваний щитовидной железы показатели ультразвукографии до сих пор используются без учета конституциональной принадлежности обследуемого в связи с отсутствием анатомических стандартов, позволяющих оценить эти показатели с учетом возраста, пола и индивидуально-типологических характеристик. Исследования Е.Д. Лютой с соавт. указывают на необходимость конституционального подхода для решения данной проблемы [7].

С.А. Змеев с соавт. считают разработку и внедрение в практику современного врача оценочных таблиц размеров щитовидной железы с учетом соматического типа человека своевременной и актуальной задачей [1].

В рамках действующего приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения предусмотрено оснащение муниципальных поликлиник и стационаров новым диагностическим оборудованием, в том числе аппаратами ультразвуковой диагностики, так как ультразвуковое исследование занимает в настоящее время одно из ведущих мест среди лучевых методов визуализации [8].

В связи с этим представляется актуальным комплексное исследование возрастных, половых и индивидуально-типологических особенностей анатомического строения щитовидной железы с использованием ультразвукового метода визуализации.

Цель исследования: изучить индивидуально-типологические особенности размеров объема щитовидной железы по данным ультразвукового исследования у здоровых мужчин и женщин, представителей различных конституциональных типов.

## Материалы и методы

Были проведены соматометрия (длина и масса тела, антропометрические параметры, информация о которых всегда отражена в истории болезни) и соматотипирование 288 здоровых людей (из них мужчин - 132, женщин - 156) юношеского и первого периода зрелого возраста по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989). Согласно избранной методике дифференцированы следующие соматические типы: наносомный (НаС) - 0,00-0,200 усл. ед., микросомный (МиС) - 0,201-0,386 усл. ед., микро-мезосомный (МиМеС) - 0,387-0,466 усл. ед., мезосомный (МеС) - 0,467-0,534 усл. ед., макро-мезосомный (МаМеС) - 0,535-0,614 усл. ед., макросомный (МаС) - 0,615-0,800 усл. ед. и мегалосомный (МеГС) - 0,801-1,0 усл. ед.

После выполнения антропометрических измерений и соматотипирования, расчета индекса массы тела и пло-

щади поверхности тела было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы. Эхографию выполняли в отделении ультразвуковой диагностики РостГМУ по общепринятой методике [4]. Применяли ультразвуковой сканер «Аспен» («Сименс-Акусон», США) и линейный датчик с частотой инсонации 7,0 МГц. Объем каждой доли оценивали по способу С.Л. Brown (1981), основанному на измерении ширины, толщины и длины каждой доли с последующим вычислением объема доли по формуле эллипсоида:  $V=A \cdot B \cdot C \cdot K$ , где  $V$  - объем доли;  $A$  - ширина доли;  $B$  - толщина доли;  $C$  - длина доли;  $K = \pi/6 = 0,524$ . Общий объем щитовидной железы вычисляли сложением объемов двух долей (объемом перешейка пренебрегали в соответствии с избранной методикой).

Полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическим методом на PC PENTIUM IV 3.0 Ггц в среде электронных таблиц Excel 2000 и STATISTICA 6.0. В работе был использован линейный регрессионный и трехфакторный анализ для получения корреляционных зависимостей между данными эхографии и индивидуально-типологическими характеристиками.

При значении коэффициента корреляции  $r > 0,9$  связь между признаками расценивалась как очень сильная, при коэффициенте  $r = 0,8-0,9$  - зависимость тесная (сильная), при значении  $r = 0,7-0,8$  - достаточно тесная,  $r = 0,5-0,7$  - высокая (заметная, значительная),  $r = 0,3-0,5$  - умеренная связь и  $r < 0,3$  - слабая степень корреляции между признаками [9].

## Результаты и обсуждение

У всех обследованных щитовидная железа имела нормальное расположение - от щитовидного хряща до надключичной области, патологических изменений щитовидной железы не выявлено.

В результате ультразвукового исследования линейных размеров щитовидной железы получены следующие данные: у обследованных мужчин ширина, толщина и длина правой доли составили  $20,41 \pm 2,21$  мм,  $15,64 \pm 1,24$  мм,  $45,37 \pm 1,45$  мм соответственно, левой доли -  $17,36 \pm 2,92$  мм,  $14,98 \pm 1,95$  мм,  $43,33 \pm 2,02$  мм соответственно. У обследованных женщин линейные размеры долей составили: ширина, толщина и длина правой доли -  $18,50 \pm 1,34$  мм,  $14,71 \pm 1,27$  мм,  $42,01 \pm 2,04$  мм соответственно; для левой доли -  $17,92 \pm 0,98$  мм,  $12,32 \pm 1,21$  мм и  $41,39 \pm 1,42$  мм соответственно.

Выявлено, что у обследованных мужчин средние значения линейных параметров щитовидной железы (ширины, толщины, длины правой и левой долей) имеют достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от таковых у женщин. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования Д.Б. Зорич с соавт., проведенного у здоровых юношей и девушек Подолья [10].

По данным В.В. Митькова [4], при проведении УЗИ щитовидной железы диагностически важными являются такие показатели, как объемы правой (ОПД) и левой долей (ОЛД), общий объем щитовидной железы (ОЖ). Результаты проведенного ультразвукового исследования объема щитовидной железы у данного контингента представлены в табл. 1.



Таблица 1.

**Общий объем и объемы долей щитовидной железы у лиц 17-30 лет по данным УЗИ (в см<sup>3</sup>)**

| Показатель УЗИ | Группа обследованных | n   | M±m         | σ    | Min  | Max   |
|----------------|----------------------|-----|-------------|------|------|-------|
| ОПД            | Женщины              | 156 | 5,24±1,03   | 1,88 | 2,83 | 7,88  |
|                | Мужчины              | 150 | 6,41±1,13*  | 1,56 | 3,68 | 11,95 |
| ОЛД            | Женщины              | 156 | 4,32±1,05   | 1,98 | 2,83 | 8,12  |
|                | Мужчины              | 150 | 5,22±1,07*  | 1,95 | 3,35 | 10,80 |
| ОЖ             | Женщины              | 156 | 9,37±0,28   | 1,76 | 5,33 | 14,40 |
|                | Мужчины              | 150 | 11,70±0,43* | 2,52 | 7,70 | 19,11 |

Примечание: \* - достоверно значимые различия, p<0,05

При анализе полученных данных (табл. 1) установлено, что средние, минимальные и максимальные значения объема щитовидной железы у мужчин имеют достоверно большую величину, чем у женщин, что свидетельствует о наличии половых особенностей изучаемого органа.

Результаты исследования объема щитовидной железы у мужчин и женщин различных соматических типов

представлены в табл. 2. Учитывая, что лица НаС и МеГС типов являются представителями крайних соматотипов, и их численность в данной выборке не позволяет установить достоверные различия средних значений объема щитовидной железы для женщин и мужчин, показатели данных соматотипов в табл. 2 не приведены.

Таблица 2.

**Общий объем щитовидной железы у обследуемых 17 - 30 лет различных соматических типов (в см<sup>3</sup>)**

| Соматотип | Группа обследованных | n  | M±m         | σ    | Min  | Max   |
|-----------|----------------------|----|-------------|------|------|-------|
| МиС       | Женщины              | 30 | 8,33±0,49   | 1,41 | 5,33 | 10,55 |
|           | Мужчины              | 30 | 8,49±0,42   | 1,18 | 7,78 | 12,17 |
| МиМеС     | Женщины              | 30 | 8,77±0,62   | 1,73 | 6,30 | 11,62 |
|           | Мужчины              | 30 | 9,57±0,58*  | 1,64 | 7,79 | 14,71 |
| МеС       | Женщины              | 30 | 9,44±0,56   | 1,59 | 7,31 | 13,22 |
|           | Мужчины              | 30 | 11,38±0,56* | 1,58 | 9,27 | 14,66 |
| МаМеС     | Женщины              | 30 | 9,37±0,38   | 1,07 | 7,70 | 12,79 |
|           | Мужчины              | 30 | 11,60±0,97* | 2,75 | 8,34 | 18,70 |
| МаС       | Женщины              | 30 | 10,74±0,61  | 1,62 | 8,06 | 14,40 |
|           | Мужчины              | 30 | 12,88±0,89* | 2,51 | 9,00 | 19,11 |

Примечание: \* - достоверно значимые различия, p<0,05

Установлено, что в ряду соматических типов (от МиС к МаС) значения общего объема щитовидной железы значительно увеличиваются. Различия между средними значениями этого показателя у представителей МиС и МаС типов для женщин составляет 2,41 см<sup>3</sup>, для мужчин – 4,39 см<sup>3</sup>. Анализ полученных данных показал, что средние значения общего объема щитовидной железы у мужчин, относящихся к различным соматическим типам (от МиС к МаС) имеют достоверно (p<0,05) большую величину, чем у женщин соответствующих соматических типов. Максимальные показатели объема щитовидной железы также выше у мужчин, чем у женщин соответствующего соматического типа.

Полученные данные о наличии достоверных (p<0,05) различий общего объема щитовидной железы и ее долей у представителей различных соматических типов, как у

обследованных женщин, так и у обследованных мужчин, сопоставимы с результатами исследования С.А. Змева, проведенного на территории г. Волгограда [1].

Изучены корреляционные связи между данными ультразвукового исследования щитовидной железы и антропометрическими показателями, характеризующими габаритный и компонентный уровни варьирования признаков.

У мужчин установлена значительная (r=0,59; p<0,05) корреляционная связь между общим объемом щитовидной железы и массой тела и умеренные корреляционные связи между общим объемом щитовидной железы и жировым (r=0,45; p<0,05), мышечным (r=0,44; p<0,05), костным (r=0,34; p<0,05) компонентами массы тела.

У обследованных женщин умеренные корреляционные связи установлены между общим объемом щи-



товидной железы и массой тела ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ), а также жировым ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), мышечным ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$ ) и костным ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ) компонентами массы тела.

Установлена значительная ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ) корреляционная связь между общим объемом щитовидной железы и обхватом шеи у мужчин и умеренная ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ) корреляционная связь между этими параметрами у женщин.

Результаты корреляционного анализа связей между показателями ультразвукового исследования щитовидной железы (объем правой доли, объем левой доли, общий объем щитовидной железы) и площадью поверхности тела, индексом массы тела, соматическим типом представлены в табл. 3.

Таблица 3.

**Корреляционная связь между показателями УЗИ щитовидной железы и индивидуально-типологическими характеристиками у здоровых мужчин и женщин 17-30 лет**

| Показатель                                 | Объем правой доли | Объем левой доли | Общий объем железы |
|--|-------------------|------------------|--------------------|
| УЗИ ИТХ                                    |                   |                  |                    |
| Мужчины                                    |                   |                  |                    |
| Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> ) | 0,51              | 0,49             | 0,57               |
| Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )     | 0,41              | 0,39             | 0,46               |
| Соматотип (усл. ед.)                       | 0,48              | 0,44             | 0,52               |
| Женщины                                    |                   |                  |                    |
| Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> ) | 0,52              | *                | 0,44               |
| Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )     | 0,43              | *                | 0,38               |
| Соматотип (усл. ед.)                       | 0,49              | 0,31             | 0,46               |

Примечание \* - корреляционная связь отсутствует, либо является слабой.

У мужчин установлена значительная ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ) корреляционная связь между объемом правой доли щитовидной железы и площадью поверхности тела, умеренные (от  $r=0,41$  и  $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ) связи с индексом массы тела (ИМТ) и соматотипом. Умеренные (от  $r=0,39$  до  $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ) корреляционные связи получены между объемом левой доли щитовидной железы, площадью поверхности тела, ИМТ и соматотипом мужчин.

У обследованных женщин установлена значительная ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ) корреляционная связь между объемом правой доли щитовидной железы и площадью поверхности тела, умеренные (от  $r=0,43$  и  $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ) корреляционные связи между ИМТ и соматотипом.

Объем левой доли щитовидной железы у женщин менее тесно связан с изучаемыми индивидуально-типологическими характеристиками: умеренная ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ) корреляционная связь выявлена с соматотипом.

Для женщин характерны умеренные корреляционные связи между общим объемом щитовидной железы и площадью поверхности тела ( $r=0,44$ ;  $p<0,05$ ), ИМТ ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ) и соматотипом ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ).

Установлено, что у мужчин общий объем щитовидной железы значительно коррелирует с массой тела и обхватом шеи ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ), а также с обхватом шеи и площадью поверхности тела ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ). У женщин общий объем щитовидной железы значительно коррелирует с обхватом шеи и площадью поверхности тела ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, в результате проведенного комплексного исследования с использованием методики соматотипирования Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989)

установлена конституциональная обусловленность морфометрических параметров щитовидной железы у здоровых людей обоего пола 17-30 лет.

Использование разработанных таблиц, отражающих диапазон анатомической изменчивости показателей ультразвукового исследования щитовидной железы с учетом конституциональных особенностей обследуемых, позволит врачам общей практики, врачам ультразвуковой диагностики и эндокринологам объективно и с высокой точностью дифференцировать конституциональную норму и ранние патологические изменения органа.

### Заключение

Разработка нормативных показателей ультразвуковых параметров щитовидной железы является актуальной проблемой современной медицинской науки и нуждается в дальнейшем детальном описании конституциональных особенностей данного органа.

В результате проведенного исследования установлено, что индивидуально-типологические особенности объема щитовидной железы по данным ультразвукового исследования у здоровых мужчин и женщин 17-30 лет, характеризуются увеличением его размеров в ряду соматических типов (от микросомного к макросомному типам). Объем щитовидной железы у лиц МиС, МеС и МаС типов имеет достоверные отличия ( $p<0,05$ ), что необходимо учитывать при интерпретации результатов ультразвукового исследования. Оценка размеров щитовидной железы с



учетом соматотипологических особенностей обследуемого не требует прохождения специальной подготовки и может проводиться врачом без использования дополнительного дорогостоящего оборудования, что повысит доступность и качество диагностики на раннем этапе развития болезни.

Корреляционные связи ( $r = 0,31-0,61$ ) между ультразвуковыми показателями щитовидной железы и индивидуально-типологическими характеристиками (площадь поверхности тела, индекс массы тела и соматический тип)

обследованных обоего пола отражают анатомическую изменчивость органа.

Использование разработанных таблиц, отражающих диапазон варибельности показателей ультразвукового исследования щитовидной железы с учетом конституциональных особенностей обследуемых, позволит врачам общей практики, врачам ультразвуковой диагностики и эндокринологам объективно и с высокой точностью дифференцировать конституциональную норму и ранние патологические изменения органа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Змеев С.А. Оценка взаимосвязи размеров и формы щитовидной железы и соматотипа: сб. труд. научно-практич. конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии». - Волгоград, 2010. - С.249-252.
2. Коноплева Е.С. Особенности щитовидной железы жителей Смоленской области // Морфология. - 2012, № 2. - С.82-84.
3. Харченко В.П., Котляров П.М., Могутов М.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы - М.: Видар, 2007. - 232 с.
4. Митьков В.В. Общая ультразвуковая диагностика - М.: Видар-М, 2006. - 720 с.
5. Мухина Т.С., Харченко В.В., Должиков А.А. Органометрическое исследование щитовидной железы в связи с полом, возрастом и соматической патологией // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2007. - №4. - С.62-67.
6. Чаплыгина Е.В., Кучиева М.Б. Конституциональные особенности объема щитовидной железы у представителей различных соматических типов // Валеология.- 2011, №1.- С.21-24.
7. Лютая Е.Д., Алашников Е.В., Змеев С.А. Определение региональных нормативов объема щитовидной железы у детей, проживающих в г. Волгограде // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области: научно-практич. журнал. - Волгоград, 2007. - №2. - С.44-46.
8. Одинцов В.А., Калинин А.Г., Мартынова Н.А. Применение информационных технологий в повышении качества диагностики пациентов с заболеваниями щитовидной железы // Вестн. новых мед. технологий. - 2009.- Т.16, № 4. - С.137-138.
9. Омельченко В.П., Курбатова Э.В. Практические занятия по высшей математике: учебное пособие. Ростов н/Д: «Феникс», 2006. 350 с.
10. Зорич Д.Б. Корреляции между морфометрическими сонографическими параметрами щитовидной железы и конституциональными показателями у практически здоровых девушек Подолья // Вестник Морфологии. - Винница, 2010.- Т. 16, № 4.- С. 955-961.

ПОСТУПИЛА: 17.01.2013



УДК: 617.51-097

Е.А. Лебедева, А.А. Куртасов, З.А. Немкова

## КОМПЛЕКСНОЕ ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭПОЭТИНА АЛЬФА, ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: okulus@yandex.ru*

Цель: выявление клинических эффектов эпоэтина альфа в остром периоде тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы: Проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование 77 пациентов в возрасте  $38,6 \pm 15,2$  лет. Эпоэтин альфа вводился внутривенно струйно с первых суток посттравматического периода, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ (по 10000 МЕ в течение 5 суток).

Результаты: Использование данного препарата в комплексе интенсивной терапии уменьшило в 1,7 раза число пациентов с регистрируемым синдромом полиорганной недостаточности, захватывающим нарушения функций трех и более органов. В группе пациентов с применением эпоэтина альфа снизилось число осложнений со стороны бронхо-легочной системы, в частности острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (в 1,6 раза) и бронхопневмоний (в 2,1 раза), а также трофических нарушений (в 3,9 раз).

Выводы: Включение в интенсивную терапию тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы эпоэтина альфа приводит к более благоприятному течению травматической болезни.

*Ключевые слова:* сочетанная черепно-мозговая травма, эритропоэтин, эпоэтин альфа.

E.A. Lebedeva, A.A. Kurtasov, Z.A. Nemkova

## THE COMPLEX INTENSIVE THERAPY INCLUDING APPLICATION EPOETIN ALFA AT THE SERIOUS CONCOMITANT BRAIN INJURY

*Rostov State Medical University,  
Anesthesiology and Intensive Care Department with a Course of Toxicology  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: okulus@yandex.ru*

Purpose: To reveal clinical effects of epoetin alfa in the sharp period the serious concomitant brain injury.

Materials and Methods: Controllable blind randomized research at 77 patients at the age of  $38,6 \pm 15,2$  years old was held. Epoetin alfa was entered intravenously. The given preparation was applied from first days of the posttraumatic period, in a course dose not less than 50000 ME (on 10000 ME within 5 days).

Results: The given preparation has reduced number of patients with a Multiple organ dysfunction syndrome, grasping infringements of functions of three and more bodies (in 1,7 times). In group of patients by which it was applied epoetin alfa, the number of complications has decreased from bronho-pulmonary system. The number of cases respiratory distress has decreased in 2,1 times, pneumonia - in 3 times, trophic infringements - in 5,5 times.

Summary: Inclusion in intensive therapy the serious concomitant brain injury epoetin alfa leads to more favorable current of traumatic illness.

*Keywords:* the serious concomitant brain injury, erythropoetin, epoetin alfa..



## Введение

Согласно последним данным, эритропоэтин (ЭПО) определен как мультифункциональный трофический фактор, имеющий различные точки экспрессии, специфическую тканевую регуляцию и ряд иных механизмов воздействия [1].

В экспериментальных исследованиях было показано протективное действие ЭПО на ишемию - реперфузию в различных органах и тканях, включая сердце [2], почки [3], печень [4].

Терапевтическое действие ЭПО, по мнению Z.Z. Chong, F. Li и K. Maiese [5], связано с воздействием на окислительный стресс, апоптоз и продукцию провоспалительных цитокинов.

Несколько клинических исследований, посвященных применению ЭПО у травматологических пациентов, находятся в стадии разработки и характеризуются незавершенностью [6, 7].

В доступной литературе нами не обнаружено данных по применению ЭПО у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Плеотропные же эффекты ЭПО (протективный, противовоспалительный, ангиогенез, антиапоптоз и др.) обосновывают перспективность клинического применения ЭПО и ЭПО-аналогов при тяжелых сочетанных повреждениях.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность интенсивного лечения тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы при включении в ее комплекс эпоэтина альфа.

## Материалы и методы

Исследование представлено результатами проспективного контролируемого слепого рандомизированного исследования 77 пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ. Возраст пациентов составлял  $38,6 \pm 15,2$  лет. Доля мужчин составляла 75,32% (58 человек), доля женщин - 24,67% (19 человек).

Критериями включения в исследование являлись:

- сочетанный характер травмы;
  - возраст - от 18 до 70 лет;
  - время поступления в стационар - первые 8 часов с момента получения травмы;
  - наличие тяжелого повреждения головного мозга с уровнем утраты сознания по Шкале комы Глазго (ШКГ) [8] не менее 12 баллов;
  - тяжесть полученных повреждений, оцениваемая по шкале Polytraumaschlüssel (PTS) [9] не менее 10 баллов;
- Критерии исключения из исследования:
- степень угнетения сознания в виде атонической комы (3 балла согласно ШКГ);
  - общая тяжесть состояния при поступлении, оцениваемая по шкале SAPS II - не более 90 баллов (терминальное состояние);
  - беременность;
  - наличие тяжелого сопутствующего заболевания в стадии суб- и декомпенсации, выявленного в период обследования и сбора анамнеза;
  - наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен и тромбоемболий.

Исходя из цели исследования, в зависимости от вида проводимой интенсивной терапии (ИТ) все пострадав-

шие были разделены на две группы с помощью рандомизации методом конвертов. В I группу (41 человек) вошли пациенты, получавшие стандартную ИТ. Во II группе (36 человек) в комплекс ИТ был включен препарат эпоэтин альфа - международное непатентованное название (ЭПО- $\alpha$ ). Лечение этим препаратом осуществлялось начиная с первых суток посттравматического периода, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ (по 10000 МЕ в течение 5 суток). Препарат вводился внутривенно струйно. Начиная с шестых суток продолжали выполнять общепринятую терапию, корректируя схему лечения в зависимости от состояния больного. На проведение исследования было получено разрешение независимого локального этического комитета.

Группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. В контрольной I группе возраст составлял  $38,0 \pm 14,5$  лет, в исследуемой -  $39,3 \pm 16,1$  лет,  $p=0,73$ . Количество женщин в контрольной группе было 10 (24,4%) человек, в исследуемой - 9 (25,0%),  $p=0,95$ .

Все пациенты получали сопоставимый по объему курс интенсивного лечения согласно отечественным рекомендациям по лечению сочетанной травмы. Интенсивное лечение включало в себя коррекцию центральной гемодинамики, обеспечение функции внешнего дыхания, коррекцию внутричерепной гипертензии, мероприятия по купированию судорог, коррекцию нарушений кислотно-щелочного состояния, защиту головного мозга от гипоксии и улучшение его метаболизма, профилактику гнойно-септических осложнений, нутритивную поддержку, мероприятия по уходу за больными.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 6 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с применением критерия Шапиро-Уилка. Качественные данные представлены как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции - медианы (Me) и дисперсии - интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля). В тексте представлено как Me (LQ;UQ). Выпадающие значения («выбросы») не исключались из анализа.

Для исследования связей качественных признаков использовался метод построения таблиц сопряженности, знаков и заголовков с применением критерия  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Сравнение независимых переменных в двух группах осуществлялось непараметрическим методом с применением критерием Манна-Уитни.

По общепринятым в медико-биологических исследованиях правилам критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки, или вероятности принятия ошибочной гипотезы ( $p$ ), не более 5%, то есть  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ данных показал однородность групп исследования по уровню угнетения сознания, определяемому по ШКГ ( $p=0,74$ ), по тяжести повреждения - шкала PST ( $p=0,27$ ) и по тяжести состояния - SAPS II на момент поступления в стационар (табл. 1).



Исходная тяжесть состояния и повреждения в группах наблюдения

| Показатели   | I группа (n=41)   | II группа (n=36)  | Значимость различий (p) |
|--|-------------------|-------------------|-------------------------|
| ШКГ при поступлении (количество баллов)                | 8,0 (6,0; 10,0)   | 8,5 (6,0; 10,0)   | 0,74                    |
| Тяжесть повреждения по шкале PST (количество баллов)   | 20,0 (17,0; 28,0) | 25,5 (6,5; 31,0)  | 0,27                    |
| Тяжесть состояния по шкале SAPS II (количество баллов) | 34,0 (31,0; 44,0) | 35,5 (27,0; 49,0) | 0,97                    |

Обследование головного мозга методом компьютерной томографии не выявило разницы между группами сравнения по тяжести ЧМТ ( $p=0,13$ ). Так, субарахноидальное кровоизлияние в I группе регистрировали в 51,22% случаев, во II – в 66,67% ( $p=0,16$ ). Перелом костей черепа был выявлен в I группе в 53,1% случаев, во II-ой –

в 72,22% ( $p=0,14$ ). Сдавление мозга гематомой в I группе фиксировались в 31,46%, во II – в 27,78% ( $p=0,2$ ).

По локализации внечерепных повреждений статистически значимой разницы между группами наблюдения не зафиксировано (табл. 2).

Таблица 2

Распределение внечерепных повреждений в зависимости от локализации по группам наблюдения

| Локализация повреждений                     | Группы наблюдений |        | Значимость различий (p) |
|---|-------------------|--------|-------------------------|
|   | I                 | II     |                         |
| Травма груди                                | 43,9%             | 33,33% | 0,34                    |
| Травма живота                               | 39,02%            | 41,67% | 0,81                    |
| Перелом костей таза                         | 12,2%             | 16,67% | 0,57                    |
| Травма органов мочеполовой системы          | 34,15%            | 30,56% | 0,73                    |
| Травма позвоночника                         | 4,88%             | 13,89% | 0,16                    |
| Перелом костей верхних и нижних конечностей | 67,54%            | 75,0%  | 0,44                    |

Экстренные оперативные вмешательства проводили более чем в 80% случаев в обеих группах наблюдения ( $p=0,22$ ).

Течение травматической болезни в группе с применением ЭПО-а было более благоприятным по сравнению с I-ой группой сравнения.

Во II группе синдром полиорганной недостаточности, захватывающий нарушение функций трех и более органов, наблюдали в 36,1% случаев (13 человек из 36). В I группе функциональная недостаточность трех и более органов регистрировали в 63,4% (26 человек из 41). Статистическая разница между группами по данному показателю была значима и составляла 0,017.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов I группы возникали в 1,8 раза чаще, нежели в группе с применением ЭПО-а ( $p=0,024$ ). В I группе острая сердечно-сосудистая недостаточность регистрировалась у 23 больных из 41 (в 56,1%), во II – у 11 из 36 (в 30,6%). Дыхательная недостаточность в I группе регистрировалась в 68,3% случаев (28 из 41), во II – в 44,4% (16 из 36) при  $p=0,034$ . Статистически значимая разница ( $p=0,04$ ) получена при сравнении процента возникновения острой печеночной недостаточности (в I группе данный процент составлял 21,95% (9 из 41), во II – 5,56% (2 из 36). Частота

возникновения острой почечной недостаточности и нарушений со стороны гемостаза в обеих группах не имела разницы.

На 7-е сутки посттравматического периода степень угнетения сознания, определяемая по ШКГ, в группе с применением ЭПО-а была меньшей по сравнению с группой без применения данного препарата. Так, в контрольной группе число баллов по ШКГ было 10,0 (6,0; 11,0), в исследуемой – 12,0 (9,0; 14,0),  $p=0,018$ . К 10-м суткам данная закономерность сохранялась. Так, в контрольной группе число баллов по ШКГ было 12,0 (7,0; 15,0), в исследуемой – 15,0 (10,0; 15,0),  $p=0,039$ .

Число случаев осложнений травматической болезни в группе с применением ЭПО-а на 48% ниже по сравнению со II группой ( $p=0,001$ ). Статистически значимо снижалось число осложнений со стороны бронхо-легочной системы, в частности респираторного дистресс-синдрома ( $p=0,031$ ) и бронхопневмоний ( $p=0,037$ ) (табл. 3). Только в I группе был зарегистрирован случай развития эмпиемы плевры. Число случаев развития трофических нарушений в группе с применением ЭПО-а было в 3,9 раза ниже, по сравнению с группой сравнения ( $p=0,04$ ). Во II группе не зарегистрировано ни одного случая развития тромбоэмболий.



**Характер осложнений и частота их развития у пациентов исследуемых групп**

| Вид осложнения                 | Группы наблюдений* |             | Значимость различий (p) |
|--------------------------------|--------------------|-------------|-------------------------|
|                                | I (n=41)           | II (n=36)   |                         |
| Сепсис                         | 11 (26,83%)        | 5 (13,89%)  | 0,16                    |
| Респираторный дистресс-синдром | 26 (63,41%)        | 14 (38,89%) | 0,031                   |
| Трахеобронхит                  | 20 (48,78%)        | 13 (36,11%) | 0,26                    |
| Бронхоневмония                 | 17 (41,46%)        | 7 (19,44%)  | 0,037                   |
| Плеврит                        | 1 (2,44%)          | 2 (5,56%)   | 0,48                    |
| Эмпиема плевры                 | 1 (2,44%)          | -           | 0,34                    |
| Уроинфекция                    | 9 (21,95%)         | 3 (8,33%)   | 0,1                     |
| Тромбоэмболия                  | 1 (2,44%)          | -           | 0,34                    |
| Трофические нарушения          | 9 (21,95%)         | 2 (5,56%)   | 0,04                    |
| Жировая эмболия                | 3 (7,32%)          | 1 (2,78%)   | 0,37                    |
| Гастрит или стресс-язва        | 2 (4,88%)          | 1 (2,78%)   | 0,63                    |

\* данные приведены в виде количества пациентов и их доли от числа пострадавших в данной группе

Включение ЭПО-α в интенсивное лечение тяжелой сочетанной ЧМТ приводило к статистически значимому (в 2,8 раза;  $p=0,003$ ) повышению доли пациентов с хорошим восстановлением социального статуса, позволяющим им возвратиться к прежнему стереотипу жизни (в контрольной группе у 20,8% из 24 выживших человек, в исследуемой – у 60,0% из 25 выживших человек).

В группе без применения ЭПО-α доля пациентов с разной степенью инвалидизации, требующих по состоянию здоровья после выписки наличия специализированного ухода, в том числе и в условиях стационара, в 2,5 раза больше ( $p=0,039$ ) по сравнению с группой пациентов, которым в ИТ включали препарат, содержащий вещество ЭПО-α.

Ранее нами были опубликованы данные о влиянии ЭПО-α на факторы неспецифической защитно-приспособительной реакции организма [10], что, несомненно, повлияло на улучшение состояния пациентов в остром периоде травматической болезни, получавших данный препарат.

**Выводы**

1. Применение эпоэтина альфа позволило уменьшить в 1,7 раза число пациентов с регистрируемым синдромом полиорганной недостаточности, захватывающим нарушения функций трех и более органов;
2. Включение в комплекс интенсивного лечения эпоэтина альфа позволило снизить число осложнений со стороны бронхо-легочной системы, в частности острого респираторного дистресс-синдрома (в 1,6 раза) и бронхоневмоний (в 2,1 раза), а также трофических нарушений (в 3,9 раз).
3. Использование эпоэтина альфа в интенсивном лечении тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы приводило к повышению в 2,8 раза ( $p=0,003$ ) доли пациентов с хорошим восстановлением социального статуса, позволяющим им возвратиться к прежнему стереотипу жизни.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бакшеев, В.И. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы) / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 30-37.
2. Xu, B. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor-kappaB / B. Xu, G.H. Dong, H. Liu et al. // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2005. – Vol. 35(2). – P. 161-168.
3. Fliser, D. Mechanisms of disease: erythropoietin-an old hormone with a new mission? / D. Fliser, F.H. Bahlmann, K. de Groot, H. Haller // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. - 2006. - Vol. 3(10). - P. 563-572.
4. Sepodes, B. Recombinant human erythropoietin protects the liver from hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat / B. Sepodes, R. Maio, R. Pinto et al. // Transpl. Int. – 2006. – Vol. 19(11). – P. 919-926.
5. Chong, Z.Z. Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease / Z.Z. Chong, F. Li, K. Maiese // Prog. Neurobiol. – 2005. – Vol. 75(3). – P. 207-246.
6. Corwin, H.L. Critical Care Trials Group. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients / H.L. Corwin, A. Gettinger, T.C. Fabian et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357(10). – P. 1037-1039.
7. Moore, E.M. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent / E.M. Moore, R. Bellomo, A.D. Nichol // Anaesth. Intensive Care. – 2011. – Vol. 39(3). – P. 356-372.
8. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 81-84.
9. Цыбуляк, Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений / Г.Н. Цыбуляк. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 432 с.
10. Лебедева, Е.А. Пролонгированные эффекты эритропоэтина при использовании его в процессе интенсивной терапии сочетанной черепно-мозговой травмы / Е.А. Лебедева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2012. – № 2. – С. 43-47.

ПОСТУПИЛА: 23.01.2013



**А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, Т.Б. Козырева, М.С. Касьян, Е.В. Носова,  
С.В. Мальцев, Е.Б. Тюрина, О.Е. Семерник**

## **СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней № 2  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: semernick@mail.ru*

Цель: исследовать состояние вегетативной нервной системы у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения и ремиссии заболевания.

Материалы и методы: в рамках исследования обследован 121 пациент (81 в периоде обострения заболевания и 40 в периоде ремиссии). Изучение особенностей вегетативного гомеостаза осуществляли методом спектрального анализа кардиоинтервалограммы с использованием кардиоанализатора «АНКАР-131».

Результаты: по данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у детей обеих групп отмечалось преобладание в спектрограмме медленных волн II порядка, свидетельствующих о повышении гуморально-метаболических влияний. Причем у пациентов в периоде ремиссии заболевания средние значения спектральной мощности VLF-волн составили  $2700,275 \pm 248,35 \text{ мс}^2$ . Коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF) у 33,3% обследованных, испытывающих приступ удушья, и у 42,5% пациентов в периоде ремиссии заболевания превышал 2,0, что свидетельствует об активации симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Выводы: показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой являются ранними маркерами вегетативной дисфункции.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, спектральный анализ кардиоинтервалограммы.

**A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova, T.B. Kozyreva, M.S. Kasian, E.V. Nosova,  
S.V. Maltsev, E.B. Turina, O.E. Semernik**

## **THE SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY - A NEW VIEW ON THE PROBLEM OF AUTONOMIC DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH ASTHMA**

*Rostov State Medical University,  
Department of Childhood Illness № 2  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: semernick@mail.ru*

Purpose: To investigate the state of autonomic nervous system in patients with asthma during the period of both aggravation and remission of the disease.

Materials and Methods: 121 patients are examined in the study (81 during the period of an exacerbation of a disease and 40 during the remission). The study of autonomic nervous system state was performed by using cardioanalizer «ANKAR-131».

Results: According to the spectral analysis of heart rate variability in children of both groups the predominance of slow waves II order were noted in spectrogram, it testifying to increase of humoral-metabolic effects. The VLF waves made  $2700,275 \pm 248,35 \text{ мс}^2$  values spectral power averaged in children during the period of remission of the disease. The vagosympathetic balance factor (LF/HF) in 33,3% of patients experiencing an attack of asthma and in 42,5% of patients during the remission of the disease is greater than 2,0, it indicating activation of sympathetic nervous system.

Summary: Analyzing the data one can say that the findings of the spectral analysis of heart rate variability in children with asthma are early markers of abnormal autonomic regulation.

*Key words:* asthma, spectral analysis cardiointervalograms.



## Введение

**Б**ронхиальная астма (БА) относится к наиболее частым хроническим заболеваниям у детей, оказывающим значительное влияние как на самого ребенка, так и на членов его семьи. Достижения современной медицины позволяют эффективно контролировать это заболевание у большинства пациентов. Однако БА имеет волнообразное течение с периодами обострения и ремиссии [1]. Анализ литературных данных свидетельствует о несомненной роли центрального и периферического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) не только в патогенезе развития бронхиальной обструкции, но и в обеспечении процессов адаптации дыхательной и сердечно-сосудистой систем при БА [2]. Нарушения вегетативной регуляции при этом касаются как адренергического, так и холинергического звеньев, а поддержание вегетативного равновесия в ходе развития патологического процесса позволяет сохранить достигнутый уровень компенсации, обеспечить адекватный периферический кровоток и нормальный бронхиальный тонус [3].

В настоящее время разработан ряд методов исследования состояния ВНС у детей (определение исходного вегетативного тонуса с помощью опросников Вейна, расчет индекса Кердо, метод вариационной пульсометрии Р.М. Баевского, временной и статистический анализы кардиоинтервалограммы), однако наиболее объективным и информативным является спектральный анализ variability сердечного ритма (ВСР). Ритм сердечных сокращений является доступным для регистрации физиологическим параметром, отражающим процессы вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и организма в целом. Спектральные характеристики сердечного ритма позволяют выявить предпосылки возникновения и эволюции болезней, которые как в норме, так и при развитии патологического процесса обеспечиваются морфофункциональной иерархией центральных и периферических структурных компонентов нервной системы.

Для изучения патогенетических механизмов развития и прогноза течения болезни несомненно важна оценка вегетативных взаимодействий у больных БА.

Цель исследования - изучение особенностей вегетативного статуса у детей, страдающих БА, в периоде обострения и ремиссии заболевания.

## Материалы и методы

В рамках настоящего исследования был обследован 121 ребенок с установленным диагнозом БА. Средний возраст больных составил  $12,2 \pm 3,5$  лет. Среди пациентов преобладали мальчики - 94 (77,7%), девочек было

27 (22,3%). Обследование детей проводили в периоде обострения ( $n=81$ ) и ремиссии ( $n=40$ ) заболевания.

Изучение особенностей вегетативного гомеостаза осуществляли методом спектрального анализа кардиоинтервалограммы с использованием кардиоанализатора «АНКАР-131» (Медиком МТД, г.Таганрог).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью набора прикладных программ «Microsoft Office 2000 Pro» for Windows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (Microsoft Office 97 Professional, 1997), для статистического анализа применялась компьютерная программа «STATISTICA 6.0». Анализ включал в себя определение средних арифметических величин, коэффициентов корреляции. Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции определялась по критерию Стьюдента -  $t$ . Достоверным считался результат при  $t > 2$ , при котором  $p < 0,05$  [4].

## Результаты и обсуждение

Методом спектрального анализа кардиоинтервалограмм исследовано состояние вегетативного гомеостаза у детей, страдающих БА, в периоде обострения и ремиссии заболевания. Кардиоинтервалография (КИГ) является неинвазивным методом оценки ВСР, позволяющим в течение пяти минут определить уровень функционирования синусового узла и систем регуляции организма в целом.

По данным проведенного нами обследования у 71 ребенка (87,65%) с обострением БА в спектрограмме преобладают недыхательные (медленные) волны, отражающие активность гуморального и нервного каналов центральной регуляции сердечного ритма. Причем более чем у половины пациентов (58,02%) отмечаются преимущественные колебания ВСР в диапазоне очень низкочастотного компонента (VLF%), что характеризует гипердаптивную реакцию детского организма, развивающуюся в ответ на бронхиальную обструкцию.

Индивидуальный анализ спектральной мощности дыхательных волн (HF) выявил преобладающее влияние у 40 обследованных (49,38%) парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга. Причем значения мощности волн высокой частоты более  $4500 \text{ мс}^2$  отмечены у трети обследованных, что отличается от средних значений у здоровых детей. Мощность волн низкой частоты, определяющих активность вазомоторного центра, у 35 (43,21%) пациентов была менее  $754 \text{ мс}^2$ , что свидетельствует о развитии стрессорной реакции у ребенка, формирующейся в ходе патологического процесса.

Необходимо отметить, что у 36 пациентов (44,44%) спектральная мощность медленных волн II порядка превышала  $1200 \text{ мс}^2$  (рис. 1).

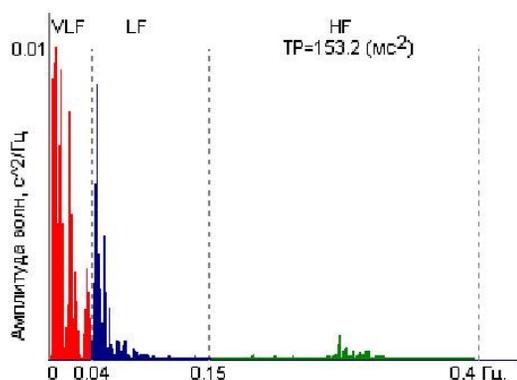


Рис. 1 Спектрограмма пациента Л., 12 лет, страдающего БА, с преобладанием в КИГ гуморально-метаболических влияний.



Увеличение амплитуды VLF-волн в структуре сердечного ритма свидетельствует о повышении активности гуморального звена и напряженности регуляторных механизмов при обеспечении функционирования организма. Также отмечена тенденция к возрастанию процентного содержания медленных волн II порядка при увеличении степени тяжести приступа БА. Это подтверждает данные о том, что процесс регуляции витальных функций при повышении нагрузки на организм ребенка осуществляется при участии неспецифических механизмов путем активации симпатического отдела ВНС и нейрогуморального звена регуляции. Несмотря на то, что средние показатели процентного содержания высокочастотных волн, свидетельствующие о влиянии парасимпатического отдела ВНС, при различной степени тяжести приступа превышали нормальные значения (легкий приступ –  $28,67 \pm 14,92\%$ , среднетяжелый –  $33,10 \pm 20,28\%$  и тяжелый –  $25,49 \pm 18,46\%$ ), у более 40% обследованных в спектрограмме преобладали и медленные волны II порядка, характеризующие активацию неадреналин-нехолинэргической системы. Этим подтверждается сопряженность реагирования различных звеньев адаптации организма ребенка к стрессорным воздействиям.

Выявлена достоверная корреляционная зависимость между степенью тяжести приступа БА и коэффициентом вагосимпатического баланса ( $r=0,48$ ). Следовательно, чем тяжелее состояние больного, тем менее выражено влияние парасимпатического отдела ВНС, о чем свидетельствуют значения отношения мощности волн низкой частоты к мощности волн высокой частоты. Это объяснимо с точки зрения патофизиологии бронхообструктивного синдрома при БА: бронхоспазм, развивающийся в процессе заболевания, приводит к увеличению остаточного объема легких и, следовательно, к их растяжению, что рефлекторно ослабляет тоническое возбуждение преганглионарных вагусных нейронов. Одновременно такое же действие на эти нейроны оказывает дыхательный центр, приводя к усилению влияния симпатического и нейрогуморального звеньев регуляции. В результате этих воздействий активность парасимпатического отдела ВНС снижается, что наглядно демонстрирует уменьшение спектральной мощности дыхательных волн. Подтверждением данному факту является обратная корреляционная зависимость между показателями пиковой скорости выдоха (ПСВ) ребенка и значениями коэффициента вагосимпатического баланса ( $r=-0,22$ ) (Рис. 2).

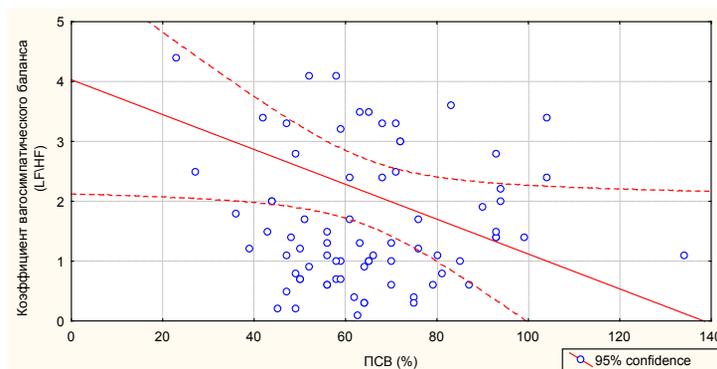


Рис. 2. Корреляционная зависимость между показателями ПСВ и значениями коэффициента вагосимпатического баланса.

Об увеличении активности симпатического звена регуляции свидетельствует возрастание количества пациентов, имевших превышение относительных значений мощности волн высокой частоты более 58,8 нормализованных единиц (36 человек, 44,44%), тогда как HFnorm менее 40 норм. ед. имели лишь 17 пациентов (20,99%). Это

подтверждает факт активации у конкретного ребенка защитных механизмов при развитии бронхообструктивного синдрома.

В таблице 1 представлены показатели спектрального анализа ВСП у детей с БА в периоде обострения и ремиссии заболевания.

Таблица 1

Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у детей с БА в периоде обострения и ремиссии заболевания, ( $M \pm m$ )

| Показатели                       | Период обострения БА (n=81) | Период ремиссии БА (n=40) | P      |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------|
| HF, мс2                          | 3517,63±982,45              | 2088,60±190,30            | p>0,05 |
| LF, мс2                          | 2232,03±327,13              | 2972,87±225,66            | p>0,05 |
| VLF, мс2                         | 1766,65±221,70              | 2700,27±248,35            | p<0,05 |
| Общая спектральная мощность, мс2 | 9453,64±235,29              | 7586,92±587,42            | p>0,05 |
| %HF, %                           | 28,97±18,46                 | 26,01±12,40               | p>0,05 |
| %LF, %                           | 35,18±11,25                 | 40,72±11,28               | p<0,05 |
| %VLF, %                          | 35,84±16,91                 | 33,26±10,95               | p>0,05 |
| LF/HF                            | 2,16±2,54                   | 2,10±1,46                 | p>0,05 |
| Hfnorm, %                        | 42,22±18,82                 | 38,61±15,43               | p>0,05 |
| Lfnorm, %                        | 57,77±18,82                 | 61,58±15,34               | p>0,05 |



Количественное значение спектральной мощности медленных волн II порядка у пациентов вне обострения заболевания имеет достоверные отличия от показателей детей, испытывающих приступ удушья, и значительно превышает норму более чем у половины обследованных (среднее значение  $VLF=2700,27\pm 248,35\text{ мс}^2$ ), что свидетельствует о повышенной активности центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. Также необходимо отметить, что у 23 (57,5%) пациентов в спектрограмме выявлено высокое процентное содержание медленных волн II порядка, обусловленное влиянием надсегментарного уровня регуляции. Показано, что VLF-волны отражают центральное влияние на нижележащие уровни и позволяют судить о функциональном состоянии организма человека. Целенаправленные исследования А.Н. Флейшмана [5] продемонстрировали важное значение анализа ВСР в VLF-диапазоне. В его исследованиях показано, что мощность VLF-колебаний ВСР является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами и хорошо отражает энергодефицитное состояние организма. Мобилизация энергетических и метаболических резервов при функциональных воздействиях может отражаться изменениями мощности спектра в VLF-диапазоне. Высокий уровень VLF-волн у обследованных нами больных можно трактовать как гипердаптивное состояние, формирующееся на фоне хронической патологии.

Установлено, что показатели мощности вазомоторных волн (низкочастотной составляющей спектра) не соответствуют нормативным показателям лишь у 5 пациентов (12,50%) в периоде ремиссии заболевания, тогда как в периоде обострения БА более 35 детей (43,28%) имели значения LF менее  $754\text{ мс}^2$ . Полученные данные подтверждают наличие нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, возникающие при развитии бронхоспазма, и могут являться ранним маркером срыва адаптационных резервов организма ребенка, формирующихся в периоде обострения БА.

Изучение показателей высокочастотной составляющей спектра выявило значительное преобладание HF-волн (показатели мощности волн высокой частоты более  $1178\text{ мс}^2$ ) у 25 (62,51%) больных. Причем анализ процентного распределения значений дыхательных волн указывает на усиление автономного контура регуляции у половины обследованных, тогда как снижение HF менее 10% выявлено лишь у двух пациентов (5,0%), а нормальные показатели - у 45,0% обследованных детей в периоде ремиссии заболевания. Необходимо отметить, что высокие значения HF-волн (более  $2000\text{ мс}^2$ ) были отмечены у 40,0% пациентов с продолжительностью заболевания более 7 лет, что свидетельствует о повышенной их тренированности, формирующейся на фоне рецидивирующих приступов бронхообструкции.

Значения коэффициента вагосимпатического баланса у детей в периоде ремиссии заболевания не имели статистически значимых отличий от пациентов в приступном периоде. В то же время следует отметить, что у 17 (42,5%) обследованных, не испытывающих приступ удушья, значения LF/HF были более 2,0, что свидетельствует об активации у них симпатического отдела ВНС. Эти показатели коррелируют с величиной индекса дыхательных волн ( $r=-0,90$ ) (рис. 3). Более половины детей в периоде ремиссии заболевания имеют значения относительной мощности волн высокой частоты менее 40%. Полученные результаты показали, что у больных БА отмечается снижение вегетативной модуляции сердечного ритма на фоне симпатикотонии. Примечательно, что у детей с нормальной бронхиальной проходимость обнаруживается и достоверное снижение показателей ВСР, характеризующих дизрегуляцию пейсмейкерной активности синоатриального узла, которая может развиваться у ребенка с БА, указывая на раннее вовлечение сердца в патологический процесс. Выявленные изменения, даже при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции, говорят о сохраняющейся напряженности регуляторных систем в организме ребенка, находящегося в состоянии хронического стресса, вызванного заболеванием.

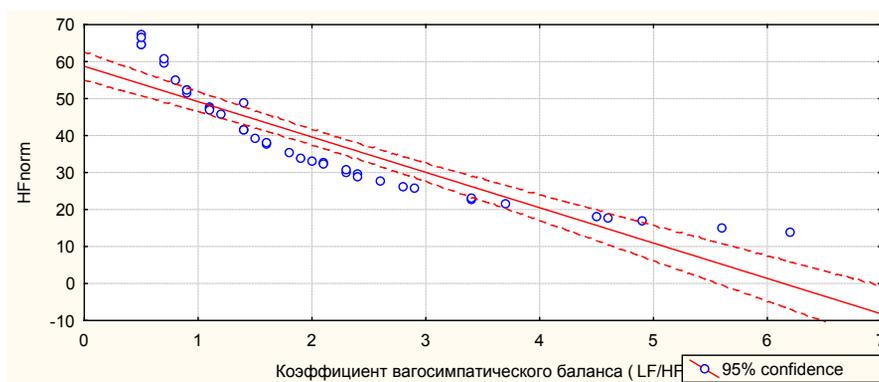


Рис. 3. Корреляционная зависимость между индексом дыхательных волн ( $HF_{norm}$ ) и коэффициентом вагосимпатического баланса ( $LF/HF$ ).

### Заключение

Анализ показателей ВСР у детей с БА в периоде обострения заболевания выявил выраженный дисбаланс ВНС в виде активации нейрогуморального и симпатическо-

го отделов регуляции и подавления парасимпатических влияний. В периоде ремиссии БА отмечается снижение общей вариабельности сердечного ритма, а также преобладание в спектрограмме медленных волн II порядка, обусловленных угнетением быстрого симпто-парасим-



патического и повышением гуморально-метаболического влияний. Это подтверждает важное значение нарушений вегетативной регуляции в патогенезе БА и формировании нарушений функционирования сердечно-сосудистой

системы. Выявляемые с помощью спектральной КИГ регуляторные взаимодействия при БА позволяют индивидуализировать тактику лечения пациентов и профилактировать у них кардиогемодинамические нарушения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Куликов, А.Г. Роль физических факторов в терапии Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Ингаляционная терапия обострений бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2011. - № 5. – С. 34-37.
2. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхиальной астмой // Фундаментальные исследования. – 2011. - № 11. - С. 57 - 59.
3. Сависько А.А., Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д. Функциональное состояние миокарда и характер изменений вегетативной регуляции у подростков с бронхиальной астмой // Валеология. – 2011. - № 1. - С.54- 58.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. – 2003. – 312 с.
5. Флейшман А.Н. Медленные колебания кардиоритма и феномены нелинейной динамики: классификация фазовых портретов, показателей энергетики, спектрального и детрентного анализов // Материалы 3-го Всероссийского симпозиума 2001г. – Новокузнецк, 2001. – с.49-61.

ПОСТУПИЛА: 21.01.2013



**З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова, Э.Г. Телесманич**

## **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕПАТОЦИТАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЁМА СИМВАСТАТИНА**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра общей и клинической биохимии №1,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 E-mail: belousovalena@mail.ru*

Цель: анализ состояния метаболических процессов в клетках печени экспериментальных животных после длительного приёма симвастатина.

Материалы и методы: исследование проводилось на 40 беспородных крысах-самцах, которые были разделены на две группы: 1-я группа (контрольная) – 20 интактных животных; 2-я группа (экспериментальная) – 20 животных, получавших в течение 3-х месяцев симвастатин (Zocor, 20 мг) по 1,5 мг один раз в сутки.

Результаты и выводы: на основании определения уровня метаболитов гликолиза, активности ферментов углеводно-энергетического обмена и антиоксидантной защиты установлено, что в основе изменения функционального состояния печени при длительном приёме статинов лежит развитие гипоксии, характеризующейся снижением скорости ключевых путей энергетического обмена и снижением мощности ферментативной антиоксидантной защиты.

*Ключевые слова:* статины, гепатоциты, гепатотоксичность.

**Z.I. Mikashinovich, E.S. Belousova, E.G. Telesmanich**

## **METABOLIC CHANGES IN HEPATOCYTES OF EXPERIMENTAL ANIMALS AFTER PROLONGED TREATMENT WITH SIMVASTATIN**

*Rostov State Medical University,  
Department of Common and Clinical Biochemistry №1  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: belousovalena@mail.ru*

Purpose: To analyse the metabolic changes in the liver cells of experimental animals after prolonged treatment with simvastatin.

Materials and Methods: Our experiment was taken on 40 rates (males) which were divided on two groups: 1-st (control) – 20 intact animals; 2-nd (experimental) – 20 animals who took simvastatin during 3 months (Zocor, 20 mg) on 1,5 mg once per day.

Results and Summary: Estimation the level of glycolysis metabolites, activity of enzymes of carbohydrates and energetic metabolism and antioxidant protection gave us possibility to established that one of the pathophysiological damage of liver functions after the prolonged treatment with statins was hypoxia which characterized by decreasing velocity of key pathways of energetic metabolism and decreasing of power of enzymatic antioxidant defense.

*Key words:* statins, hepatocytes, hepatotoxicity.



## Введение

Исследования последних лет убедительно доказывают высокую эффективность статинов в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся развитием атеросклероза [1]. В то же время существует ряд нерешённых вопросов, связанных с наличием побочных эффектов при длительном приёме статинов. Так, в медицинской литературе описаны случаи повышения активности трансаминаз и уровня общего билирубина в сыворотке крови пациентов на фоне терапии статинами. Согласно данным литературы после отмены препарата показатели, как правило, возвращаются к исходным значениям [2].

Учитывая тот факт, что печень является основным органом-мишенью действия статинов и осуществляет метаболизм этих препаратов, представляется целесообразным определить характер изменения обменных процессов в гепатоцитах после длительного приёма статинов, что позволит существенно углубить представления о молекулярных механизмах изменения функционального состояния печени при длительной терапии статинами и послужит теоретической основой для разработки патогенетически обоснованных способов преодоления побочных эффектов.

В связи с этим, цель работы - анализ метаболических изменений в клетках печени экспериментальных животных после длительного приёма симвастатина.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на 40 беспородных крысах-самцах в возрасте 12-14 месяцев (300-350 г). Животные содержались в стандартных клетках в условиях 12-часового режима освещения и свободного доступа к воде. Содержание животных соответствовало санитарным правилам, утверждённым МЗ СССР от 06.07.73 по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Животных кормили натуральными и брикетированными кормами в соответствии с нормами, утверждёнными приказом №755 от 12.08.77 (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»). В процессе эксперимента животные были разделены на две группы: 1-я группа (контрольная) – 20 интактных животных; 2-я группа (экспериментальная) – 20 животных, получавших в течение 3-х месяцев симвастатин (Zocor, 20 мг) по 1,5 мг один раз в сутки. По истечении срока эксперимента животных забивали декапитацией.

Гомогенат печени готовили в соотношении 1г ткани:9мл охлаждённого физиологического раствора, центрифугировали при 6000 об/мин.

Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-фДГ) определяли путём регистрации повышения уровня НАДФН+Н<sup>+</sup>, образующегося при окислении глюкозо-6-фосфата [3]. Способ определения активности супероксиддисмутазы (СОД) основан на способности фермента тормозить автоокисление адреналина

в щелочной среде при рН=10,2 [4]. Активность каталазы определяли по методу Корольюк М.А. и соавт. [5]. Активность глутаонредуктазы (ГР) определяли по скорости окисления НАДФН+Н [3]. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) определяли по изменению содержания восстановленного глутатиона в пробах до и после инкубации с модельным субстратом [3]. Концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) определяли методом EllmanG.L. [5].

Концентрацию пировиноградной (ПВК) кислоты определяли по реакции с 2,4-динитрофенилгидрозином [6]. Концентрацию лактата определяли методом, описанным Даниловой Л.А. [3].

Для определения активности ферментов дыхательной цепи митохондрии клеток выделяли дифференциальным центрифугированием после гомогенизации на холоду в солевом растворе (0,15 М КСl и 10 мМтрис-НСl). Для удаления ядерной фракции гомогенаты центрифугировали 15 мин при 640 g. Фракцию митохондрий выделяли в течение 25 мин при 20 000 g с двукратным промыванием средой выделения. Суспензию митохондрий (400-500 мг белка в 0,2 мл суспензии) использовали для определения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [7] и цитохромоксидазы (ЦХО) [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы STATISTICA версия 6.0. О достоверности отличий учитываемых показателей сравниваемых групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Установлено, что в гепатоцитах животных экспериментальной группы достоверно повышено содержание ПВК на 227,77% ( $p < 0,001$ ) и лактата на 238% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о формировании тканевой гипоксии (таб. 1). Накопление недоокисленных продуктов гликолиза способствует формированию ацидоза, что приводит к снижению активности ферментов и нарушению биоэнергетических процессов.

В пользу данного предположения свидетельствует снижение активности ферментов дыхательной цепи СДГ на 25,89% ( $p < 0,05$ ) и ЦХО на 64,82% ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы.

В гепатоцитах животных экспериментальной группы выявлено статистически значимое снижение активности гл-6-фДГ на 35,71% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группы. В клетках печени активность этого фермента имеет ключевое значение, так как обеспечивает восстановление кофермента НАДФН+Н<sup>+</sup>, необходимого для детоксикации ксенобиотиков, биосинтеза жирных кислот и холестерина и регенерации окисленного глутатиона.



Таблица 1.

**Содержание метаболитов гликолиза и активность ферментов углеводно-энергетического обмена в гепатоцитах животных экспериментальной группы**

| Показатели                     | Группа 1<br>(контрольная), n=20 | Группа 2<br>(экспериментальная), n=20 |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| ПВК, [мкмоль/мг белка]         | 0,36 ± 0,035                    | 1,18 ± 0,065<br>p<0,001               |
| Лактат, [мкмоль/мг белка]      | 1,06 ± 0,051                    | 3,58 ± 0,258<br>p<0,001               |
| Гл-6ф-ДГ,<br>[мкмоль/мг белка] | 0,028 ± 0,0011                  | 0,018 ± 0,0003<br>p<0,001             |
| СДГ<br>[нмоль/мг белка]        | 3,816 ± 0,158                   | 2,828 ± 0,246<br>p<0,05               |
| ЦХО<br>[нмоль/мг белка]        | 1,211 ± 0,059                   | 0,426 ± 0,030<br>p<0,001              |

Примечание: p – достоверность относительно показателей контрольной группы.

При определении активности ферментов АОЗ выявлено синхронное снижение активности СОД на 58,18% (p<0,001) и каталазы на 68,89% (p<0,001) по сравнению с контрольной группой (таб. 2).

Таблица 2.

**Активность ферментов антиоксидантной защиты в гепатоцитах животных экспериментальной группы**

| Показатели                   | Группа 1<br>(контрольная), n=20 | Группа 2<br>(экспериментальная), n=20 |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| СОД, [усл. ед./мг белка]     | 0,330 ± 0,032                   | 0,138 ± 0,006<br>p<0,001              |
| Каталаза,<br>[мКат/мг белка] | 3,568 ± 0,525                   | 1,110 ± 0,119<br>p<0,001              |
| GSH, [мкмоль/г Hb]           | 100,66 ± 14,293                 | 57,40 ± 7,954<br>p<0,01               |
| ГПО, [мкмоль/мг белка]       | 11,86 ± 0,392                   | 7,05 ± 0,456<br>p<0,001               |
| ГР, [мкмоль/мг белка]        | 0,158 ± 0,0045                  | 0,014 ± 0,0003<br>p<0,001             |

Примечание: p – достоверность относительно показателей контрольной группы.

Снижение активности ферментов первой линии АОЗ способствует накоплению потенциально опасных активных форм кислорода – супероксидного анион-радикала и пероксида водорода и может привести к неконтролируемой активации перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Параллельно в гепатоцитах животных экспериментальной группы выявлено снижение активности ГПО на 40,56% (p<0,001), ГР на 91,14% (p<0,001) и концентрации GSH на 57,02% (p<0,001) относительно животных контрольной группы. Одной из причин снижения активности ГПО может быть ацидоз. С другой стороны, для обеспечения ферментативной активности ГПО необходим GSH, регенерацию которого обеспечивает ГР. Снижение активности ГР может быть обусловлено дефицитом НАДФН+Н<sup>+</sup>, возникающем на фоне сниженной активности гл-6-фДГ.

**Обсуждение**

В основе молекулярных перестроек в ответ на любое патологическое или экстремальное воздействие, как правило, лежит включение типовых механизмов нарушения клеточного гомеостаза [9]. Выявленное нами накопление недоокисленных продуктов гликолиза в гепатоцитах свидетельствует о наличии тканевой гипоксии. Гипоксический стимул оказывает сильнейшее воздействие на системы энергообеспечения клетки, приводящее к изменению соотношения узловых метаболитов, нарушению процессов тканевого дыхания и, как следствие, снижению скорости синтеза АТФ [10]. В условиях гипоксии необходимо повышение функциональной активности печени для утилизации продуктов анаэробного гликолиза, избыточ-



ное накопление которых приводит к нарушению кислотно-основного равновесия. Однако в нашем эксперименте выявлено уменьшение активности ключевых ферментов дыхательной цепи, что может указывать на снижение мощности дыхательной цепи. При несоответствии скорости синтеза АТФ потребностям клетки изменяется активность мембранных АТФ-аз, что приводит к нарушению ионного равновесия и развитию синдрома цитолиза.

Кроме того, нами выявлено снижение активности гл-6-ф-ДГ, что для клеток печени имеет принципиальное значение, так как коферменты НАДФН+Н<sup>+</sup> широко используются в процессах детоксикации и восстановительных биосинтезах.

Развитие гипоксии сопровождается резким усилением свободно-радикального окисления, что требует повышения мощности систем антиоксидантной защиты. В нашем эксперименте выявлено снижение активности ключевых

ферментов антиоксидантной защиты, что может послужить причиной свободно-радикального поражения гепатоцитов. Согласно данным литературы снижение активности антиоксидантных ферментов может быть связано с их протеолизом, обусловленным накоплением лактата и пирувата [10].

### Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод, что в основе изменения функционального состояния гепатоцитов при длительном приёме статинов лежит развитие гипоксии, характеризующееся накоплением узловых метаболитов гликолиза, снижением активности ферментов углеводно-энергетического обмена и антиоксидантной защиты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кабалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. // *Терапевтический архив*. – 2011. – Т. 83, №9. – С. 70-75.
2. Ito M.K. Dyslipidemia: management using optimal lipid-lowering therapy. // *Annales Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 46, 10. – P. 1368-1381.
3. Справочник по лабораторным методам исследований. / Под ред. Даниловой. Л.А. - СПб.: Питер, 2003. - 736 с.
4. Гуревич В.С., Конторщикова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы. // *Лабораторное дело*. - 1990. - № 4. - С. 44-47.
5. Биохимические исследования слюны в клинической практике. / Под ред. проф. Микашинович З.И. – Ростов н/Д, 2004. – 80 с.
6. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. / Под ред. Камышникова В.С. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. – 920 с.
7. Nordmann I.N. Determination the activitidehydrogenasiqne des mitochondries a 1-acid-dichloride-2,3,5-triphenyl-tetrazolium. // *Bull. Sos. Chim. Biol.* – 1957. – Vol. 33. - P. 189-197.
8. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий. // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
9. Дизрегуляционная патология системы крови. / Под ред. Гольдберга Е.Д., Крыжановского Г.Н. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. - 432 с.
10. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника. / Под ред. Шевченко Ю.Л. – СПб., 2000. – 350 с.

ПОСТУПИЛА: 15.02.2013



Н.Ю. Пшеничная, Г.В. Кузнецова

## НЕКОТОРЫЕ ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

*Ростовский государственный медицинский университет,  
Кафедра инфекционных болезней с курсами детских инфекционных болезней  
и эпидемиологии ФПК ППС*

*Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер Нахичеванский, д. 29. E-mail: galentinabk@mail.ru.*

Цель: изучить частоту мутаций W 515K и W 515L в гене Mpl, кодирующем рецепторы тромбоцитов к тромбопоэтину, определить степень активности ферментов тромбоцитов: гликогена, α-нафтилацетатэстеразы (α-НАЭ) и аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы: Мутации в гене Mpl (W 515K и W 515L) определяли с помощью РТ-ПЦР, степень активности ферментов тромбоцитов оценивали по цитохимическому коэффициенту в мазках периферической крови.

Результаты: у больных ХГС как с тромбоцитопенией, так и без таковой, сильная мутация W 515L регистрировалась значительно чаще, чем у здоровых лиц. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении мутации W 515K. В группе больных ХГС с тромбоцитопенией уровень гликогена был существенно ниже, а активность α-НАЭ выше, чем в группе больных без таковой. Активность АТФ-аза в исследуемых группах существенных различий не имела.

Заключение: Выявленные сильные точковые мутации в рецепторах, а также нарушения ферментативной активности тромбоцитов, могут являться факторами прогностически неблагоприятного течения заболевания.

*Ключевые слова:* тромбоцитопения, хронический гепатит С, рецепторы к тромбопоэтину, ферментативная активность тромбоцитов.

N.Y. Pshenichnaya, G.V. Kuznetsova

## SOME THROMBOCYTE FACTORS DEVELOPMENT OF THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

*Rostov State Medical University,  
Department of Infectious Diseases with Pediatric Infectious Diseases and Epidemiology Courses  
in the Postgraduate Faculty*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: galentinabk@mail.ru.*

Purpose: to examine the frequency of mutations W 515K and W 515L in the Mpl, the encoder receptors platelets to thrombopoietin and determine the degree of activity of enzymes of blood platelets - glycogen, alpha-naphthylthesterase(αANAE) and adenosine triphosphatase (ATPase). at patients with chronic active liver disease.

Materials and methods. The RT PCR was used for research mutations in Mpl (W 515K and Mpl W 515L),to determine the degree of activity of enzymes studied the strokes of the peripheral blood.

Results: HCV-infected patients of both groups have demonstrated more high frequency of strong mutation in W515L than in healthy people. The same trend had been observed in regards to mutation in W515K. In the group of CHC patients with thrombocytopenia level of glycogen was lower and activity of αANAE was higher than in the group of patients without thrombocytopenia. Essential difference of ATPase activity in both groups was not established.

Summary. Expressed point mutations in platelet thrombopoietin receptors and the identified violations of the enzymatic activity of platelets, may serve as prognostic aggravate factors of the course of CHC.

*Keywords:* thrombocytopenia, chronic hepatitis C, platelet thrombopoietin receptors, platelets enzyme activity.



## Введение

**В** настоящее время многие аспекты развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С (ХГС) остаются неизученными.

Основным регулятором процесса образования тромбоцитов является тромбопоэтин, в основном вырабатываемый клетками печени. В плазме крови он частично связывается с рецепторами с-Mpl, расположенными на тромбоцитах, а оставшаяся его часть оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию мегакариоцитов в костном мозге. Синтез данных рецепторов кодируется геном Mpl [1]. У больных ХГС вследствие снижения функциональной активности гепатоцитов имеет место уменьшение выработки тромбопоэтина и снижение его активности [2]. С другой стороны, в гене Mpl описаны частые соматические мутации W515L и W515K, которые в гетерозиготном состоянии приводят к возникновению эссенциальной тромбоцитемии. Точковая мутация тромбопоэтинового рецептора встречается у 5-10% больных с эссенциальной тромбоцитопенией [3, 4]. Поэтому механизм развития тромбоцитопении у больных ХГС возможно связан не только со снижением синтеза тромбопоэтина в печени, но и с дефектом экспрессии рецептора с-Mpl на тромбоцитах. Роль рецепторов к тромбопоэтину в патогенезе развития тромбоцитопении при ХГС до настоящего времени еще не изучалась.

Работами многих авторов показано, что активация и изменение формы тромбоцитов являются энергозависимым процессом [5]. Значительную роль в функционировании сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а именно в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки, играют ферменты тромбоцитов. При анализе ряда литературных данных нами было установлено, что наличие тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С может быть связано с функциональной несостоятельностью тромбоцитов, обусловленной их ферментопатией. К настоящему времени изучено более 30 различных ферментов тромбоцитов, среди которых выделяют ферменты, непосредственно участвующие в тромбообразовании, протеолизе, гидролизе, гликолизе, пентозофосфатном цикле, цикле лимонной кислоты и дыхательной цепи, а также АТФ-аза [6, 7, 8, 9]. В литературных источниках не удалось найти каких-либо сведений об изменении активности ферментов тромбоцитов при хронических гепатитах и, в частности, при ХГС. Оценка функциональной активности тромбоцитов, а именно состояния их рецепторов к тромбопоэтину, ферментативной активности позволила бы более углубленно оценить механизмы формирования тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С и расширить современные представления о патогенетических аспектах этого заболевания.

Цель исследования - определение выраженности мутаций в рецепторах тромбоцитов к тромбопоэтину, степени активности ферментов тромбоцитов, а также установление взаимосвязи исследуемых показателей с развитием тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С.

## Материалы и методы

Объект настоящего исследования - больные ХГС, находившиеся на обследовании и лечении в условиях инфекционного боксированного отделения для взрослых №4 МБУЗ ГБ№1 им. Н.А.Семашко г.Ростова-на-Дону.

В исследование на выраженность мутаций вошли 58 больных с ХГС (РНК HCV+), которые ранее не проходили лечение с использованием комбинированной противовирусной терапии, со степенью фиброза по данным непря-

мой эластометрии печени не выше F2 и отсутствием явных клинико-лабораторных признаков аутоиммунных заболеваний. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ( $n_1=29$ ) или отсутствия у них тромбоцитопении ( $n_2=28$ ). По основным клинико-лабораторным параметрам (возраст, пол, активность АлАт и АсАт, генотип вируса, уровень виремии, степень выраженности фиброза) группы оказались практически идентичными, что позволило провести их дальнейший статистический анализ. В группу сравнения вошли практически здоровые лица в возрасте от 22 до 55 лет ( $n_3=32$ ).

Во всех группах проводилось количественное определение частоты мутаций в гене Mpl (W 515L и 515K), кодирующего с-Mpl рецептор тромбоцитов к тромбопоэтину, с предварительным выделением ДНК тромбоцитов, осуществлялось с помощью количественной ПЦР в реальном времени (RQ-PCR) по технологии TagMAN с использованием MplW 515L и 515K-тестов, производства «ГеноТехнология». Определялось исходное число копий нормального гена и число копий гена с мутацией W 515L и 515K. Данные исследования выполнялись в лаборатории на базе ФБУН «Ростов-НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора.

В исследование на ферментативную активность тромбоцитов вошли 20 больных с ХГС (РНК HCV+), которые ранее не проходили лечение с использованием комбинированной противовирусной терапии, со степенью фиброза по данным непрямой эластометрии печени не выше F2 и отсутствием явных клинико-лабораторных признаков аутоиммунных заболеваний. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ( $n_1=10$ ) или отсутствия у них тромбоцитопении ( $n_2=10$ ).

Во всех группах проводили исследование мазков периферической крови, в которых определяли:

1. уровень гликогена по методу McManus, активность альфа-нафтилацетатэстеразы ( $\alpha$ -НАЭ) по методу Пирса
2. активность аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) по методу Вахштейна-Мейзеля.

Для анализа полученных результатов исследования использовали количественный метод оценки цитохимической реакции, по принципу L.S. Kaplow в модификации G.Astaldi и L.Verga [10]. Данный метод включал в себя подсчет в специально окрашенном мазке тромбоцитов и распределение их по степени окраски. Количественно интенсивность окраски клеток оценивалась на основании подсчета цитохимического коэффициента, рассчитываемого по формуле:  $K = 0a + 1b + 2v + 3g / 100$ , где цифры числителя - это степень интенсивности окраски, а буквы - число клеток определенной интенсивности окраски.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, данные представлены в виде Me (LQL- UQL).

Данное исследование проводилось на базе Центра клинической морфологии и генетики РостГМУ.

## Результаты и обсуждение

### Состояние с-Mpl рецепторов тромбоцитов к тромбопоэтину при ХГС

Функциональное состояние с-Mpl рецепторов тромбоцитов к тромбопоэтину оценивали по частоте и экспрессии соматических мутаций W515L и W515K в гене Mpl. В группе здоровых лиц так же, как и у больных ХГС обеих групп, точковые мутации W515L и W515K встречались практически с одинаковой частотой (Рис.1). Их выявление свидетельствовало о возможной предрасположенно-



сти к развитию тромбоцитопении. Доминировала во всех группах мутация W515L, составляя соответственно 69,2% от суммарной частоты встречаемости обеих мутаций у больных ХГС с тромбоцитопенией, 71,4% у больных ХГС

без тромбоцитопении и 76,9% у здоровых лиц.

Таким образом, различий в частоте встречаемости и типе соматической мутации гена Mpl во всех исследуемых группах не обнаружено.

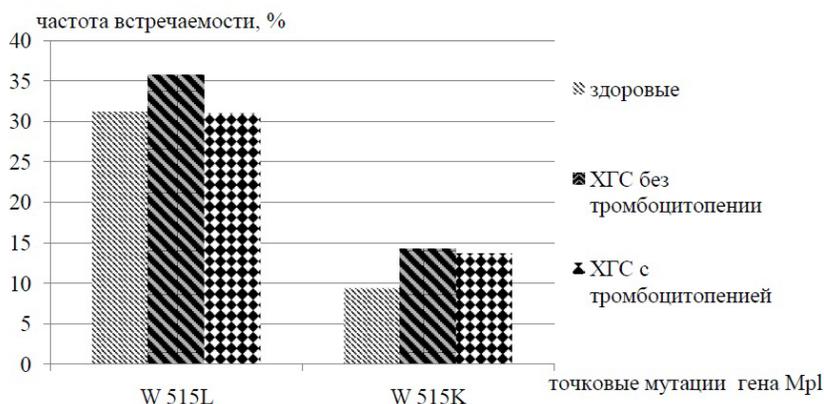


Рис.1. Частота выявления соматических точковых мутаций W 515L и W 515K гена Mpl в исследуемых группах.

Вместе с тем совершенно иные данные были получены при изучении степени экспрессии точковых мутации у здоровых лиц и больных ХГС. Интенсивность мутации оценивалась по частоте замены аминокислоты триптофан в положении W515 на лейцин (W515 L) или лизин (W515 K) и выражалась в процентах. Мутация в пределах 0,0001% - 1,0% считалась слабой, от 1,0-50% - средней и свыше 50% - сильной мутацией (Табл. 1).

Оказалось, что в обеих группах больных ХГС (как с тромбоцитопенией, так и без таковой), значительно чаще, чем у здоровых лиц, встречалась сильная мутация

W515L (46,1±14,3% и 42,8±13,7% против 7,7±7,7% соответственно, p<0,05). В отношении мутации W515K прослеживалась та же тенденция, но, в связи с тем, что она встречалась значительно реже, достоверных отличий в исследуемых группах установить не удалось.

Полученные данные дают основание предполагать, что вирус гепатита С, попадая в организм человека, может усиливать мутацию гена Mpl, кодирующего рецепторы тромбопоэтина у лиц, уже имевших ранее точковые мутации W515L или W515K.

Таблица 1

Выраженность соматических мутаций гена Mpl у больных в исследуемых группах (абс./ X±S , %)

| Больные исследуемых групп с мутациями гена Mpl | Выраженность мутации | W515L       | W515K        |
|--|----------------------|-------------|--------------|
| Здоровые лица, n=13                            | 0,0001% - 1,0% (1)   | 8/61,5±14,0 | 3/23,07±12,1 |
|  | <1,0-50% (2)         | 1/7,7±7,7   | 0/0+7,7      |
|  | >50% (3)             | 1/7,7±7,7   | 0/+7,7       |
| Б-е ХГС без тромбоцитопении, n=14              | 0,0001% - 1,0% (4)   | 1/7,14±7,14 | 0/0+7,14     |
|  | <1,0-50% (5)         | 3/21,4±11,3 | 1/7,14±7,14  |
|  | >50% (6)             | 6/42,8±13,7 | 3/21,4±11,3  |
| Б-е ХГС с тромбоцитопенией n=13                | 0,0001% - 1,0% (7)   | 1/7,6±7,6   | 1/7,6±7,6    |
|  | <1,0-50% (8)         | 2/15,3±10,3 | 1/7,6±7,6    |
|  | >50% (9)             | 6/46,1±14,3 | 2/15,3±10,3  |
| p 1-4  |                      | <0,05       | >0,05        |
| p 1-7  |                      | <0,05       | >0,05        |
| p 2-5  |                      | >0,05       | >0,05        |
| p 2-8  |                      | >0,05       | >0,05        |
| p 5-8  |                      | >0,05       | >0,05        |
| p 3-6  |                      | <0,05       | >0,05        |
| p 3-9  |                      | <0,05       | >0,05        |



Под воздействием вируса слабая мутация может трансформироваться в выраженную и снижать опосредованное через с-Mpl рецептор связывание тромбоцитов с тромбопоэтином. В этом случае теоретически более значительное количество тромбопоэтина должно идти на стимуляцию пролиферации мегакариоцитов в костном мозге, но в связи с тем, что синтез тромбопоэтина в печени при ХГС снижен [7], стимулирующий эффект по принципу «обратной связи» практически оказывается нивелированным. Объяснимо и отсутствие разницы в частоте выявления выраженных мутаций в группе больных с тромбоцитопенией и без таковой. В данном случае вирус способствует увеличению количества клеток, несущих данные мутации, усиливая выраженность дефектов в рецепторном аппарате тромбоцитов к тромбопоэтину. Проявятся ли эти нарушения клинически, иными словами, разовьется ли у данного конкретного пациента с ХГС тромбоцитопения, зависит не только от выраженности

экспрессии данных точковых мутаций гена Mpl, но и от множества других эндогенных факторов, вносящих вклад в развитие тромбоцитопении.

Ферментативная активность тромбоцитов при наличии хронической HCV-инфекции.

В обеих группах больных ХГС выявлено достоверное снижение уровня гликогена по сравнению с нормой. У пациентов без тромбоцитопении его уровень составил 1,48 (1,45-1,50), с тромбоцитопенией - 1,43 (1,41-1,44), тогда как у здоровых лиц - 2,1 (2,01-2,14). Активность гликогена у пациентов с тромбоцитопенией была значительно ниже и по сравнению с пациентами без таковой. Активность АТФ-азы в обеих группах больных ХГС находилась в пределах 1,31(1,30-1,32), что также было существенно ниже нормы, составившей 1,60(1,45-1,60). Понижение уровня АТФ-азы в обеих группах больных ХГС было сопоставимо (рис. 2).

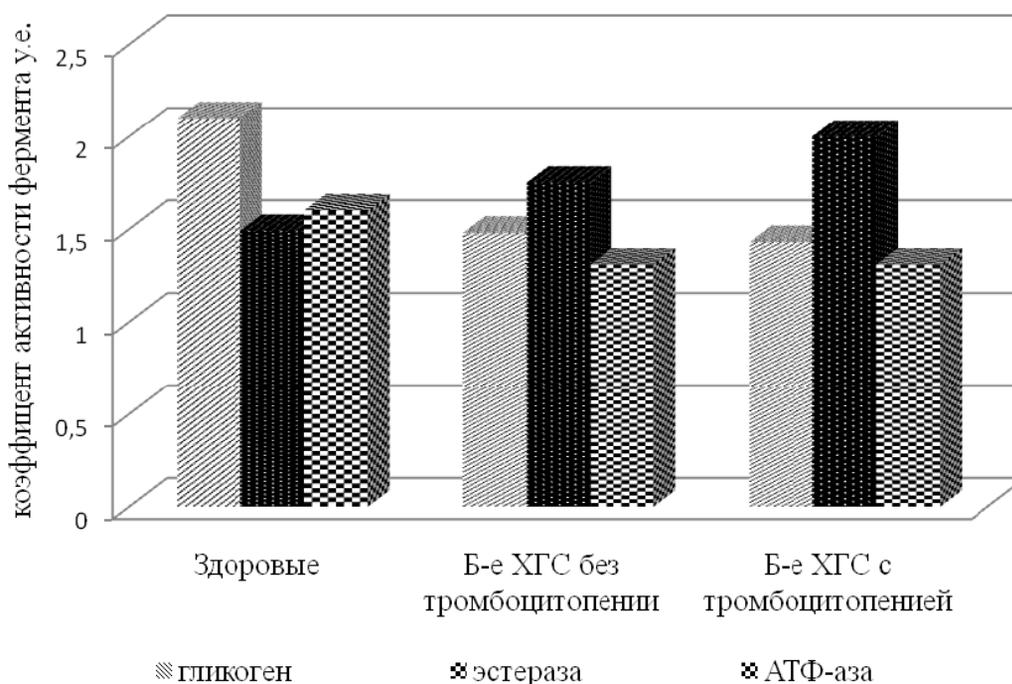


Рис. 2. Степень активности различных ферментов у здоровых людей, больных ХГС с наличием тромбоцитопении и у больных ХГС без таковой

Активность  $\alpha$ -НАЭ оказалась повышенной у пациентов обеих групп, составив 1,75(1,73-1,80) - в 1-й, 2,0(1,99-2,03) - во 2-й и 1,49 (1,44-1,51) в группе здоровых лиц. Уровень  $\alpha$ -НАЭ у пациентов с тромбоцитопенией достоверно превышал не только нормальные значения, но и показатели в группе больных без тромбоцитопении(рис. 2).

#### Заключение:

Под влиянием вируса гепатита С экспрессия точковых мутаций W515L и W515K гена Mpl может усиливаться, тем самым снижая тромбопоэтин-связывающую способность тромбоцитов посредством с-Mpl рецептора. Нали-

чие точковых мутаций в данном гене у больных ХГС является одним из прогностических факторов по развитию тромбоцитопении.

Выявленные дефекты ферментативной активности тромбоцитов при ХГС свидетельствуют о развитии тромбопатии при этой патологии. Более выраженные изменения показателей гликогена и  $\alpha$ -НАЭ у больных с тромбоцитопенией свидетельствуют об усугублении функциональной несостоятельности тромбоцитов и могут служить в качестве прогностических критериев развития тромбоцитопении и прогрессирования нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных ХГС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Andrew I. Schafer Thrombocytosis/I.Andrew Schafer // N Engl J Med.- 2004.-№3.-P.1211.
2. Fujii H.Life-threatening severe immune thrombocytopenia during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C/H.Fujii ,T.Kitada, T.Yamada , et al// Hepatogastroenterology.- 2002.-№ 50.-P. 841-842.
3. Passamonti F. Clinical relevance of JAK2 (V617F) mutant allele burden./F. Passamonti, E.Rumi // Haematologica. -2009.- Vol.9, №1.-P. 7-10.
4. Соколова Н. А. Изменения в представлении о патогенезе Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний / Н. А. Соколова, М. И. Савина // Молодой ученый. - 2011. - №5.- Т.2. - С. 216-219.
5. Волков М.А. Клиническая онкогематология./ М.А. Волков // 2001 г.- С.234-243
6. Marjorie B. Zucker, Jennie Borrelli A survey of some platelet enzymes and functions: the plateleta as the source of normal serum acid glycerophosphatase / В.Marjorie ,Zucker, Jennie Borrelli// Annals of the New York Academy of Sciences. Enzymes in Blood – 1958. –P. 203–213.
7. Шитикова А.С.Тромбоцитарный гемостаз./А.С.Шитикова//— 2000г.С. 101-135.
8. Бурычкова Л. И. Гетерогенность тромбоцитов человека и животных. Связь морфологических особенностей с функциональным состоянием: Автореф. дис. д-ра биол. наук. — М., 2007г.-С.116-156.
9. Anttinen H., Tuderman L., Oikarinen A. Kivirikko K.I. Intracellular enzymes of collagen biosynthesis in human platelets/H.Anttinen, L. Tuderman ,A. Oikarinen ,K.I. Kivirikko// Blood. – 1977.- Vol. 50, № 1.- P. 29-37.
10. Лойда З., Госспай Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов./ Москва, Мир, 1982.-С.106-107.

ПОСТУПИЛА: 10.02.2013



И.А. Сафонова<sup>1</sup>, И.Н. Хмарук<sup>2</sup>

## ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ КАК ФАКТОР УСПЕШНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*<sup>1</sup>кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС,*

*<sup>2</sup>кафедра медицинской психологии и психотерапии ФПК и ППС*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: safonovairinaalex@yandex.ru*

Цель: изучить восприятия больными, прооперированными по поводу аденомы гипофиза, своего заболевания и типов реагирования на болезнь, а также влияния типа внутренней картины болезни (ВКБ) на успешность лечебно-реабилитационного процесса.

Материалы и методы: обследовано 52 пациента (24 мужчины, 28 женщин) в возрасте от 32 до 46 лет (средний возраст –  $37,7 \pm 1,2$ ), прооперированных по поводу аденомы гипофиза. Использовались: анализ медицинской документации, интервьюирование, оценка состояния пациента с применением ряда оценочных шкал, психодиагностическая методика для определения типа отношения к болезни «ТОБОЛ».

Результаты. У больных выявлен высокий уровень нозогенных стрессовых реакций и значительное преобладание дезадаптивного отношения к болезни интрапсихической направленности (92,3%).

Вывод. Наличие у больных доминантного дезадаптивного типа ВКБ существенно снижает социально-психологическую адаптацию в послеоперационном периоде. В процессе формирования стратегии послеоперационной нейрореабилитации и в целях успешного восстановления психосоциального статуса больных с аденомами гипофиза необходимо учитывать характер дезадаптивных личностных реакций.

*Ключевые слова:* аденома гипофиза, нейрореабилитация, внутренняя картина болезни..

I.A. Safonova<sup>1</sup>, I.N. Khmaruk<sup>2</sup>

## INNER PICTURE OF THE DISEASE AS A FACTOR OF SUCCESSFUL POSTOPERATIVE NEUROREHABILITATION OF PATIENTS WITH PITUITARY ADENOMAS

*Rostov State Medical University,*

*<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurosurgery The Faculty of Qualification Increase  
and Professional Retraining of Specialists,*

*<sup>2</sup>Department of Medical Psychology and Psychotherapy The Faculty of Qualification Increase & Professional  
Retraining of Specialists*

*29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: safonovairinaalex@yandex.ru*

Purpose: To study inner disease image (IDI) and type of disease perception of the operated patients with pituitary adenomas, the impact on the success of the IDI on neurorehabilitation process.

Materials and methods. The study sample consisted of 52 patients (28 females, 24 males) aged 32 to 46 years ( $37,7 \pm 1,2$  years old), operated on pituitary adenoma. The following methods were used: medical records analysis, clinical interview, «Method for psychological diagnostics of attitude towards disease».

Results. Most patients have high level of post-traumatic stress reactions caused by pituitary adenoma.

Summary. Patients have a dominant type of maladaptive IDI which significantly reduces the social and psychological adaptation in the postoperative period. In the formation of post-operative neurorehabilitation strategies for the successful recovery of psychosocial status in patients with pituitary adenomas is necessary to consider the nature of maladaptive personality reactions.

*Keywords:* pituitary adenomas, neurorehabilitation, inner picture of the disease.



## Введение

Разработка и совершенствование системы комплексных нейрореабилитационных мероприятий, учитывающих индивидуально-личностные особенности нейроонкологических больных, является одной из актуальных задач современной неврологии и клинической психологии.

В настоящее время основными критериями эффективности лечения и реабилитации выступают традиционные медико-биологические параметры, однако они не отражают характера самочувствия пациента, успешности его функционирования в повседневной жизни и качества жизни в целом. В соответствии с одним из важнейших принципов реабилитации – личностным подходом – именно психическая адаптация является процессом, позволяющим поддерживать динамическое равновесие (гомеостаз) организма с внешней средой и устанавливать эффективные отношения с социальным окружением. С позиций современного комплексного нейрореабилитационного подхода больной уже не является пассивным объектом воздействия, а совместно с врачом участвует в лечебно-реабилитационном процессе как его активный субъект. Особенности личности больного и его позиция по отношению к своему заболеванию становятся важными факторами успешности его социально-психологической адаптации и реабилитации.

Субъективная оценка больным своего состояния лежит в основе внутренней картины болезни (ВКБ) – клинико-психологического феномена, представляющего собой особую форму психологической адаптации и ведущую подсистему регуляции поведения человека. Понятие внутренней картины болезни включает в себя «все то, что испытывает и переживает больной, всю массу его ощущений, не только местных болезненных, но и его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, о ее причинах, – все то, что связано для больного с приходом его к врачу, весь тот огромный внутренний мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущений, эмоций, аффектов, конфликтов, психологических переживаний и травм» (цит. по Р.А. Лурия, 1977) [1].

Субъективное переживание самого факта выявления нейроонкологического заболевания и последующее оперативное вмешательство относятся к числу чрезвычайных психотравмирующих стрессоров, в результате воздействия которых у большинства больных развивается посттравматический стресс различной степени выраженности [2]. Выявление формирующегося под его воздействием типа внутренней картины болезни позволяет оптимизировать стратегию нейрореабилитационных мероприятий за счет психотерапевтической коррекции дезадаптивных личностных реакций.

При описании клинической картины онкологических больных принято выделять два основных психологических варианта, отражающих полярные типы внутренней картины болезни, – гипернозогностический и гипонозогностический [3].

Первый вариант характеризуется высокой значимостью переживания телесного неблагополучия и убежденностью в невозможности самостоятельно справиться с болезнью. В клинической картине на первый план вы-

ходят тревожно-депрессивные и ипохондрические переживания, резко возрастает частота обращений за медицинской помощью, появляется стремление к активному использованию средств нетрадиционной медицины и неоправданному комбинированию препаратов. Второй тип – гипонозогностический – связан с обесцениванием и игнорированием симптомов соматического заболевания и наивной убежденностью в самопроизвольном «естественном» выздоровлении («и так все само пройдет»). Для таких больных характерна несвоевременность обращения за медицинской помощью, невыполнение врачебных рекомендаций и предписаний, отказ от курсовой терапии, грубое нарушение лечебного режима. Выраженные проявления как гипернозогностии, так и гипонозогностии, оказывают серьезное негативное влияние на эффективность всех этапов лечебно-диагностического процесса [3].

Цель исследования – изучение восприятия больными, прооперированными по поводу аденомы гипофиза, своего заболевания и типов реагирования на болезнь, а также влияния типа ВКБ на успешность лечебно-реабилитационного процесса.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 52 пациента (24 мужчины и 28 женщин) в возрасте 32-46 лет (средний возраст  $37,7 \pm 1,2$ ), прооперированных по поводу аденомы гипофиза в нейрохирургических отделениях стационаров г. Ростова-на-Дону за период с 1 января 1988 по 31 декабря 2007 гг.

Критериями включения в исследование являлись: верифицированный диагноз, срок – не менее 36 месяцев после оперативного вмешательства, заверченный этап физиологически резервного функционального восстановления, отсутствие интенсивных нейрореабилитационных мероприятий в специализированных российских и зарубежных клиниках, отсутствие неврологической симптоматики, обусловленной другим актуальным заболеванием нервной системы, отсутствие тяжелой соматической патологии.

В рамках медико-психологического исследования использовали следующие методы и методики:

- неврологический осмотр пациента;
- анализ медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта);
- полуструктурированное интервью, направленное на уточнение сведений о социально-психологической и трудовой адаптации, обстоятельствах жизни и болезни пациента;
- оценка состояния пациента с применением оценочных шкал (Нейроповеденческая Оценочная Шкала, Шкала Нарушений Жизнедеятельности Раппопорт, Индекс Бартела, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии, Тест на Ориентацию и Амнезию Галвестон, Шкала исходов Глазго);
- анализ результатов дополнительных методов исследования, проводимых на момент осмотра (МРТ, СКТ, ЭЭГ, УЗИ экстракраниальных сосудов, гормональных спектр, биохимические показатели крови, консультации смежных специалистов).

Для субъективной оценки успешности/неуспешности адаптации пациентов в послеоперационном периоде



нами были использованы: методика диагностики социально-психологической адаптации К. Роджерса и Р. Даймонда (СПА), методика для психологической диагностики типов отношения к болезни «ТОБОЛ» [4], Гиссенский опросник соматических жалоб [5]. Уровень когнитивно-мнестических функций у всех больных не выявил достоверных различий ( $p > 0,05$ ), что позволило включить группу указанной численности ( $n=52$ ) в данное исследование.

### Результаты исследования

При неврологическом обследовании был диагностирован определенный неврологический дефицит (Табл.1). При сравнении неврологического статуса пациентов в раннем послеоперационном периоде и на момент текущего осмотра был выявлен значительный регресс неврологической симптоматики за исследуемый период ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

#### Объективная неврологическая симптоматика, наблюдающаяся у прооперированных больных по поводу аденомы гипофиза, на момент первичного осмотра

| Симптомы                                       | Мужчины |       | Женщины |       | Всего  |       |
|--|---------|-------|---------|-------|--------|-------|
|  | Абс.ч.  | %     | Абс.ч.  | %     | Абс.ч. | %     |
| Односторонний амавроз                          | 0       | 0,0   | 2       | 7,1   | 2      | 3,9   |
| Амблиопия                                      | 6       | 25,0  | 3       | 10,7  | 9      | 17,3  |
| Сочетание амавроза и амблиопии                 | 2       | 8,3   | 6       | 21,4  | 8      | 15,4  |
| Битемпоральная гемианопсия                     | 0       | 0,0   | 1       | 3,6   | 1      | 1,9   |
| Эндокринные нарушения                          | 6       | 25,0  | 2       | 7,1   | 8      | 15,4  |
| Поражение III п, ликворрея                     | 1       | 4,2   | 0       | 0,0   | 1      | 1,9   |
| Атрофия ЗН, трофические нарушения              | 1       | 4,2   | 4       | 14,3  | 5      | 9,6   |
| Сочетание зрительных и эндокринных расстройств | 8       | 33,3  | 10      | 35,7  | 18     | 34,6  |
| Итого  | 24      | 100,0 | 28      | 100,0 | 52     | 100,0 |

Как видно из таблицы, у подавляющей части больных после оперативного вмешательства сохранились зрительные и эндокринные расстройства, у части больных они появлялись непосредственно после оперативного вмешательства и лучевой терапии [6]. Однако, несмотря на то, что большинство выявленных расстройств не имели значительной выраженности и не препятствовали их социально-бытовой и социально-трудовой (профессиональной) адаптации, все пациенты имели II (38 чел./73,1%) и III (14 чел./26,9%) группы инвалидности. Преобладающая часть больных (41 чел./78,8%) относилась к группе «нетрудоспособных» и «нуждающихся в посторонней помощи».

Обращал на себя внимание тот факт, что у исследуемой группы больных на момент осмотра объективные клинические проявления сопровождалось наличием значительно выраженной субъективной симптоматики (Табл.2). Практически все больные, как правило, жаловались на головные боли, головокружение, шум в голове и ушах, боли и неприятные ощущения в области сердца, нарушения сна, общую слабость, реже на двоение предметов, боли в конечностях, мышцах, суставах, у значительного количества больных наблюдались частые психо-вегетативные пароксизмы. В связи с чем в подавляющем большинстве случаев больные (50 чел./96,2%), выписанные после хирургического лечения, были вынуждены от-

казываться от активной трудовой деятельности или же изменять свою профессиональную принадлежность в соответствии с имеющимися возможностями, не являясь при этом глубоко инвалидизированными пациентами.

По нашим наблюдениям, существенное влияние на успешность послеоперационной адаптации и реабилитации пациентов оказывают их индивидуальные особенности отношения к болезни и переживаний, связанных с перенесенным серьезным оперативным вмешательством.

Для верификации системы отношений личности, связанных с заболеванием, в данном исследовании была использована методика «ТОБОЛ» [4], базирующаяся на классификации отношения к болезни А.Е. Личко и Н.Я. Иванова. Указанная тестовая процедура позволяет диагностировать ведущий тип реагирования пациента на болезнь и лечение: сенситивный, тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, эгоцентрический, паранойяльный, анозогнозический, дисфорический, эргопатический и гармоничный. Перечисленные 12 типов отношения объединены в 3 блока по двум критериям: первый – «адаптивность-дезадаптивность», который отражает влияние отношения к болезни на адаптацию личности больного, второй – «интерпсихическая-интрапсихическая направленность» дезадаптации.



Таблица 2

**Жалобы, предъявляемые больными, прооперированными по поводу аденомы гипофиза, на момент первичного осмотра**

| Симптомы/жалобы  | Кол-во жалоб (мужчины) | Кол-во жалоб (женщины) | Всего жалоб, предъявляемых больными | % жалоб от кол-ва обследуемых больных |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Головная боль  | 18                     | 22                     | 40                                  | 76,9                                  |
| Головокружение   | 2                      | 16                     | 18                                  | 34,6                                  |
| Боли в области сердца  | 8                      | 20                     | 28                                  | 53,8                                  |
| Шум в голове/ушах  | 6                      | 1                      | 7                                   | 13,5                                  |
| Боли в конечностях   | 4                      | 18                     | 22                                  | 42,3                                  |
| Нарушение сна  | 16                     | 20                     | 36                                  | 69,2                                  |
| Приступы удушья (изолированные)  | 4                      | 6                      | 10                                  | 19,2                                  |
| Приступы сердцебиения (изолированные)  | 6                      | 4                      | 10                                  | 19,2                                  |
| Развернутые психовегетативные припадки (типичные и атипичные панические атаки) | 6                      | 18                     | 24                                  | 46,2                                  |
| Всего обследуемых  | 24                     | 28                     | 52                                  |                                       |

Первый блок включает гармоничный, эргопатический и анозогнозический типы отношения к болезни, при которых психическая и социальная адаптация существенно не нарушается. Во второй блок входят типы отношения к болезни, вызывающие психическую дезадаптацию, и, имеющие в основном интрапсихическую направленность реакций на болезнь (тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический и апатический). В третьем блоке объединены типы отношения к болезни, которые также ведут к дезадаптации, но характеризуются

интерпсихической направленностью реагирования, то есть проявляются, прежде всего, в межличностном взаимодействии (сенситивный, эгоцентрический, дисфорический и паранойяльный типы отношения).

Применение методики «ТОБОЛ» позволило получить развернутую характеристику системы отношений личности пациентов, прооперированных по поводу аденомы гипофиза, и определить целостный тип реагирования на болезнь. Сводные результаты обследованных больных представлены в Таблице 3.

Таблица 3

**Особенности внутренней картины болезни пациентов, прооперированных по поводу аденомы гипофиза**

| Тип отношения к болезни | Мужчины |       | Женщины |       | Всего  |       |
|-------------------------|---------|-------|---------|-------|--------|-------|
|                         | Абс.ч.  | %     | Абс.ч.  | %     | Абс.ч. | %     |
| Гармоничный             | 0       | 0,0   | 0       | 0,0   | 0      | 0,0   |
| Эргопатический          | 3       | 12,5  | 1       | 3,6   | 4      | 7,7   |
| Анозогнозический        | 0       | 0,0   | 0       | 0,0   | 0      | 0,0   |
| Тревожный               | 2       | 8,3   | 5       | 17,9  | 7      | 13,5  |
| Ипохондрический         | 5       | 20,8  | 4       | 14,3  | 9      | 17,3  |
| Неврастенический        | 3       | 12,5  | 3       | 10,7  | 6      | 11,5  |
| Меланхолический         | 1       | 4,2   | 1       | 3,6   | 2      | 3,9   |
| Апатический             | 1       | 4,2   | 4       | 14,3  | 5      | 9,6   |
| Сенситивный             | 3       | 12,5  | 2       | 7,1   | 5      | 9,6   |
| Эгоцентрический         | 1       | 4,2   | 3       | 10,7  | 4      | 7,7   |
| Паранойяльный           | 1       | 4,2   | 3       | 10,7  | 4      | 7,7   |
| Дисфорический           | 4       | 16,6  | 2       | 7,1   | 6      | 11,5  |
| Итого                   | 24      | 100,0 | 28      | 100,0 | 52     | 100,0 |

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что для «типичного» больного, прооперированного по поводу аденомы гипофиза, характерно полное отсутствие гармонического (адекватного) и анозогнозического типов ВКБ. Обращает на себя внимание минимальная выраженность (4 чел./7,7%) эргопатического варианта отношения

к болезни, ориентированного на преодоление болезни и выраженное стремление сохранить прежний уровень социальной активности.

Отчетливое доминирование эмоционально-насыщенных гипернозогнозических вариантов реагирования на болезнь с преобладанием навязчивых опасений, раздражи-



тельной слабости, с пессимистической оценкой перспективы, имеющих в основном интрапсихическую направленность (т.е. причиняющих страдания самому больному) реакций на болезнь, выявлено у 29 человек (55,8% случаев). Среди указанных вариантов реагирования наибольший удельный вес принадлежит ипохондрическому типу ВКБ (9 чел./17,3%), что находит отражение в результатах Таблицы 2. В частности, именно для данного варианта реагирования характерна чрезмерная сосредоточенность пациентов на своих субъективных болезненных ощущениях. Такие больные жалуются окружающим на состояние своего здоровья, часто аггравирова собственные страдания в поисках внимательного и участливого к ним отношения. В связи с испытываемым страхом «упустить что-то очень важное» и значимое для правильного понимания их состояния такие пациенты описывают свое самочувствие с излишней детализацией. Замечания ближайшего окружения относительно преувеличения больным тяжести имеющегося заболевания, наличия рентных установок (цель которых – извлечение вторичной выгоды от болезни) и недоверия к жалобам, как правило, вызывают у них крайне негативную, агрессивно-протестную реакцию. Отличительной особенностью данного типа ВКБ является исключительно амбивалентное сочетание желания лечиться и неверие в успех лечения, требований скрупулезного обследования и одномоментной боязни вреда и болезненности процедур.

Непрерывное беспокойство и мнительность пациентов, уверенность в неблагоприятном течении болезни, возможных осложнениях характерно для диагностированного тревожного типа отношения к заболеванию. Указанный тип реагирования на болезнь и лечение был выявлен у 7 человек (13,5% случаев общей выборки). Типичными проявлениями тревоги данного типа пациентов был повышенный интерес к медицинской литературе в связи с поиском дополнительной информации, объективных данных о болезни, о новых способах лечения. Вместе с тем такие больные часто резко критически высказываются в адрес медицинского персонала, стремятся к перепроверке получаемых от врачей сведений о болезни, так как крайне беспокоятся, что в связи с болезнью изменится их привычный образ жизни и деятельности.

Более того, в обследованной группе больных выявлено преобладание неврастенического типа реагирования. Такие больные численностью 6 человек (11,5% случаев) в своих высказываниях отмечали субъективную непереносимость болевых ощущений, нетерпеливость и несдержанность в отношении своего состояния. Поведение представителей такого типа ВКБ реализуется по типу «раздражительной слабости» со вспышками вербальной агрессии, гнева в ответ на неприятные ощущения и/или боль, на необходи-

мость обследования и рекомендованных процедур. Часто такие реакции по типу смещенной агрессии «изливаются» на ближайшее окружение. В последующем из-за чувства вины и наступающего раскаяния больные часто начинают реализовывать стратегии извинительного поведения.

Последним наиболее выраженным типом ВКБ для обследованной нами группы больных, прооперированных по поводу аденомы гипофиза, оказался дисфорический тип (6 чел./11,5%). Данный вариант личностного реагирования, как и предыдущий тревожный тип, ведет к дезадаптации, но характеризуется, прежде всего, интерпсихической направленностью. Это пациенты с тяжелым угрюмым внешним видом, с постоянным мрачно-озлобленным настроением, с завистью и неприязненным отношением к здоровым людям. Качественными характеристиками представителя данного типа являются: вспышки озлобленности по отношению к окружающим, склонность обвинять других (особенно близких) в своей болезни и ее последствиях. Такие пациенты болезненно требовательны, с подозрением и недоверием относятся и к процедурам, и к лечению, ожидая от медперсонала и от жизни очередного подвоха. Очень часто такие больные в семейном окружении превращаются в домашних деспотов.

### Заключение

Проведенное исследование больных, прооперированных по поводу аденомы гипофиза, позволяет констатировать высокий уровень нозогенных стрессовых реакций, во многом объясняемой длящейся психотравмирующей ситуацией нейроонкологического заболевания. Выявленные варианты внутренней картины болезни «типичного» представителя данной когорты больных свидетельствуют о значительном преобладании дезадаптивного отношения к болезни и лечению (48 чел./92,3% в противоположность адаптивному, а именно эргопатическому – 4 чел./7,7%) преимущественно интрапсихической направленности ( $p < 0,05$ ). Диагностированное доминирование дезадаптивных типов ВКБ существенно снижает эффективность и препятствует успешности послеоперационной нейрореабилитации больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости обязательного включения комплекса психолого-психотерапевтических мероприятий для коррекции дезадаптивных личностных реакций и качественной перестройки системы личностных отношений в целях максимально полного восстановления физического, психологического и социального статуса больных с аденомой гипофиза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лурия, Р.А. Внутренняя картина болезни и иатрогенные заболевания [Текст] / Р.А. Лурия. – 4-е изд. – М.: Медицина, 1977. – 112 с.
2. Курчакова, М.С. Психологическая защита и онкология – психофизиологический подход [Текст] / М.С. Курчакова, Н.В. Тарабрина // Сб. тезисов I Международного конгресса «Психосоматическая медицина 2006». – СПб., 2006. – С.121.
3. Андрющенко, А.В. Основные принципы реабилитации онкологических больных [Текст] / А.В. Андрющенко // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов (11-13 октября) – М., 2005. – С. 39–40.
4. Вассерман, Л.И. Психологическая диагностика отношения к болезни [Текст]: Пособие для врачей / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова. – СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. – 32 с.
5. Абабков В.А., Бабин С.М., Исурина Г.Л. и соавт. Применение Гиссенского опросника соматических жалоб в клинике пограничных нервно-психических и психосоматических расстройств: Методическое пособие. СПб.: Психоневрол. ин-т, 1993. – 24 с.
6. Jane, J.A. Surgical Management of Pituitary Adenomas [Text] / J.A. Jane, E.R. Laws // Singapore Med J. – Vol 43(6). – 2002. – P. 318-323.



**А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, Н.В. Сухорукова, А.В. Криштопа**

## **РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

*Ростовский государственный медицинский университет  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: andrejsaf@mail.ru*

Цель: выявление особенностей нарушения вегетативной регуляции ритма сердечной деятельности у больных рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа.

Материалы и методы: обследовано 30 больных с АГ (1 группа) и 16 больных с рефрактерной АГ (2 группа). Больные двух групп имели СД 2 типа. Контрольная группа - 30 практически здоровых людей без АГ. Всем больным проведено холтеровское ЭКГ мониторингирование, вегетативные тесты Шелонга, Вальсальвы, пробу с глубоким дыханием, а также оценивали окислительную модификацию белков и антиоксидантную защиту.

Результаты: в 1-й и 2-й группах выявлено уменьшение показателей рNN50 до  $20,2 \pm 2,9$  мс и  $10,4 \pm 4,1$  мс и rMSSD до  $31,2 \pm 5,3\%$  и  $23,9 \pm 6,1\%$  соответственно. Электрическая нестабильность миокарда выявлена у 60% больных 1-й группы и у 81,2% пациентов 2-й группы в виде альтернации зубца Т.

Выводы: нарушения variability сердечного ритма - ранее проявление поражения миокарда у больных АГ и СД 2 типа, а прогрессирующее снижение активности парасимпатического и/или повышение симпатического отдела вегетативной нервной системы ассоциировано с повышением интенсивности окислительной модификации белков.

*Ключевые слова:* рефрактерная артериальная гипертензия, сердечный ритм..

**A.V. Safronenko, Y.S. Maklyakov, N.V. Sukhorukova, A.V. Krishtopa**

## **EARLY DIAGNOSIS AND PATHOGENESIS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH REFRACTORY HYPERTENSION AND DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM**

*Rostov State Medical University,*

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: andrejsaf@mail.ru*

Purpose: To reveal the peculiarities of violations of the vegetative regulation of a rhythm of cardiac activity in patients with refractory hypertension on the background of type 2 diabetes.

Materials and methods: we examined 30 patients with hypertension (group 1) and 16 patients with refractory hypertension (group 2). Patients of the two groups were of type 2 diabetes. Control group - 30 practically healthy people. All patients were Holter ECG monitoring, autonomic tests Шелонга, Вальсальвы, the sample with a deep breath, and also evaluated the oxidative modification of proteins and antioxidant protection.

Results: in 1-st and 2-nd groups identified the reduction of pNN50 to  $20.2 \pm 2.9$  ms and  $10.4 \pm 4.1$  ms and rMSSD to  $31.2 \pm 5.3\%$  and  $23.9 \pm 6.1\%$ , respectively. Electrical instability infarction is detected in 60% of patients of the 1st group and in 81.2% of patients of the 2nd group in the form of альтернации detection.

Summary: the violation of the variability of cardiac rhythm - earlier manifestation of defeat infarction in patients with hypertension and diabetes 2 типа, and a progressive decline in the activity of the parasympathetic nerve and/or the increase of the sympathetic Department of the vegetative nervous system is associated with increased intensity of oxidative modification of proteins.

*Key words:* refractory hypertension, heart rhythm.



## Введение

Отклонения, возникающие в регулирующих системах сердца, как правило, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними прогностическими признаками поражения органов-мишеней при рефрактерной артериальной гипертензии. Сердечный ритм служит индикатором этих отклонений, а потому исследование variability сердечного ритма (ВСР) у больных с такой сложной патологией как рефрактерная артериальная гипертензия (АГ) на фоне нарушений углеводного обмена имеет важное прогностическое и диагностическое значение [1]. Рефрактерная АГ диагностируется, если при приеме трех антигипертензивных препаратов разных классов, включая диуретик, в оптимальных дозах не удается достичь целевого артериального давления (АД) [2]. При этом пациенты, у которых АД контролируется приемом 4-х и более препаратов, также должны расцениваться как резистентные к лечению [3]. В условиях длительно повышенного АД при неконтролируемом течении заболевания развиваются патологические процессы в органах-мишенях, прежде всего, в сердце [3]. Кроме того, при коморбидно протекающем сахарном диабете (СД) 2 типа с АГ значительно повышается риск развития коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда и внезапной смерти больных [4]. Развитие диабетической кардиомиопатии и нейропатии опосредовано прямым воздействием метаболических нарушений на нервную ткань, усилением неферментного гликозилирования белков клеток проводящей системы сердца [4]. Это объясняет несомненную актуальность поиска новых методов ранней диагностики нарушений ритмогенеза в сердце у больных рефрактерной АГ и СД, среди которых ведущее место занимает исследование ВСР.

Цель работы - выявление особенностей нарушения вегетативной регуляции ритма сердечной деятельности у больных рефрактерной АГ на фоне СД.

## Материалы и методы

Обследовано 30 больных с АГ (1 группа) и 16 больных с рефрактерной АГ (2 группа). Все больные АГ двух групп имели СД 2 типа. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей без АГ. Всем больным проведено холтеровское мониторирование ЭКГ на аппаратно-компьютерном комплексе Кармин (г. Таганрог). Путем статистической обработки рассчитывали показатели временного и спектрального анализа ВСР. Среди показателей ВСР во временной области анализировали среднее квадратическое отклонение (СКО) RR-интервалов; рNN50 (%) – процент от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученных за весь период записи; гMSSD - квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами, отражающий быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР. Кроме того, определяли вариабельность и дисперсию интервала QT по результатам суточного мониторирования ЭКГ. Для изучения нелинейных характеристик ВСР использовали показатель фрактальной размерности временного ряда (FrD) в динамике его изменения при проведении вегетативных проб - окклюзионной и с изометрической на-

грузкой (максимальный жим недоминантной рукой в течение 1 мин). Для определения фрактальной размерности временного ряда интервалов кардиоинтервалограммы использовался дисперсионный метод, предложенный в работе Bassingthwaighte P. et al. [5].

Вегетативные тесты Шелонга (клино-ортостатическую пробу), Вальсальвы, пробу с глубоким дыханием проводили по общепринятым методикам.

С целью оценки окислительной модификации белков и антиоксидантной защиты в плазме крови больных был проведен анализ спонтанного и металл-катализируемого окисления белков по уровню карбонильных производных, образованию битиризиновых сшивок, степени фрагментации [6].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 6.0.

## Результаты и обсуждение

По результатам временного анализа ВСР у больных двух групп выявлено снижение функции разброса (на основании данных о среднеквадратическом отклонении) и усиление функции концентрации ритма, очевидно, вследствие ослабления тонических влияний парасимпатической нервной системы. На это указывало уменьшение показателей рNN50 до  $20,2 \pm 2,9$  мс и  $10,4 \pm 4,1$  мс и гMSSD до  $31,2 \pm 5,3\%$  и  $23,9 \pm 6,1\%$  в 1-й и 2-й группах соответственно, против  $38,2 \pm 2,3\%$  и  $72,3 \pm 5,2\%$  в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). У больных 2-й группы данные изменения были более выражены.

Спектральный анализ ВСР свидетельствовал о статистически достоверном ( $p < 0,05$ ) уменьшении мощности всех компонентов спектра у больных АГ и нарушениями углеводного обмена: как медленных (LF) и очень медленных волн (VLF), отражающих степень активации симпатических сегментарных и церебральных центров регуляции, так и быстрых волн (HF), обусловленных парасимпатическими влияниями. Наряду с этим, у больных исследуемых групп отмечалось относительное преобладание волн большого периода, свидетельствующих о доминировании симпатических влияний, тогда как у здоровых людей отношение LF/HF приближалось к 1.

Учитывая отсутствие четкой зависимости между показателями частотного и спектрального анализа ВСР, были сопоставлены полученные данные с результатами оценки вегетативных проб. У больных двух групп, в отличие от здоровых людей, происходило статистически достоверное изменение тестов, характеризующих поражение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Патологические значения прироста АД при клино-ортостатической пробе и незначительное увеличение ЧСС при вставании и физической нагрузке, свидетельствовали о вовлечении в патологический процесс симпатической нервной системы.

Электрическая нестабильность миокарда выявлена при проведении суточного мониторирования ЭКГ у 18 больных (60%) 1-й группы и у 13 пациентов (81,2%) 2-й группы в виде альтернации зубца Т. Среди пациентов контрольной группы данный феномен не зарегистрирован. Особый интерес, на наш взгляд, представляют данные об увеличении дисперсии (по данным стандартной ЭКГ) и вариабельности (по результатам холтеровского мониторирования) интервала QT у больных АГ и нарушениями углеводного обмена относительно пациентов



контрольной группы. У больных с рефрактерной АГ признаки электрофизиологической неоднородности миокарда были более выражены.

В результате применения методов нелинейной динамики было установлено, что в спектре мощности кардиоинтервалограммы у больных 1 и 2 групп доля непериодических хаотических компонентов, имеющих фрактальную природу, составляла, соответственно, 64% и 89%. У больных 1-й группы показатель FrD сердечного ритма находился в интервале 1,0-1,24, в среднем составив  $1,11 \pm 0,004$ . У пациентов 2-й группы происходило снижение фрактальной размерности, что свидетельствовало об усилении непериодичности хаотической компоненты кардиоинтервалограммы. Так, показатель FrD сердечного ритма колебался в диапазоне 0,80-1,0, в среднем составив  $0,94 \pm 0,001$ . Снижение FrD у больных 2-й группы обратно коррелировало с усилением влияния симпатических нервов на сердце. Кроме того, усиление «хаоса» в структуре ритма сердца находилось в тесной прямой взаимосвязи с количеством экстрасистол и вентрикулярных экстрасистол, появление которых связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти. При проведении вегетативных проб показатель фрактальной мощности снижался. Процент снижения FrD у больных 2-й группы был выше, чем у пациентов 1-й группы. Таким образом, проведение вегетативных проб сопровождалось увеличением хаотических свойств сердечного ритма, более выраженным при усилении патологии углеводного обмена. Чем выраженнее было ослабление парасимпатических модуляций сердечного ритма и повышение симпатического тонуса в условиях проведения проб, тем выше был удельный вес хаотической перестройки сердечного ритма.

Итак, результаты исследования свидетельствовали об уменьшении ВСР у пациентов с АГ и нарушениями углеводного обмена и однозначно указывали на наличие у них признаков вегетативного дисбаланса. Известно, что наиболее чувствительным показателем ВСР, имеющим прогностическое значение, является СКО, которое характеризует вегетативную регуляцию сердечной деятельности в целом и зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы [7]. Другие показатели частотного анализа также свидетельствовали об уменьшении ВСР у больных двух групп вследствие ослабления тонуса блуждающего нерва и/или повышения активности центров, отражающих уровень симпато-адреналовой или эрготропной активации.

По мнению И.И. Дедова с соавт. [4] эти процессы взаимосвязаны, поскольку активация высших вегетативных центров, отвечающих за метаболизм и энергетический обмен, сопровождается подавлением активности ниже-

лежащих уровней регуляции, снижением ВСР и уменьшением суммарной мощности спектра в диапазоне дыхательных волн и медленных волн 1 и 2 порядка. По нашему мнению, логичным было бы обнаружение повышения мощности медленных волн за счет симпатикотонии.

Однако нам не удалось выявить подобной закономерности, что еще раз подтверждает широко распространенное мнение о трудности однозначной интерпретации данных анализа ВСР и отсутствие корреляции между показателями частотного и спектрального анализа. Сопоставление полученных данных с результатами оценки вегетативных проб указывало, что в формировании изменений ВСР у больных АГ и нарушениями углеводного обмена заинтересованы оба отдела вегетативной нервной системы.

Развитие диабетической кардиомиопатии и нейропатии опосредовано прямым воздействием метаболических нарушений на нервную ткань, усилением неферментного гликозилирования белков клеток проводящей системы сердца [8]. Хроническая гипергликемия увеличивает количество гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования белков [8] и, как известно, является одним самых важных факторов в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений диабета. Содержание гликированного гемоглобина у больных 2-й группы -  $8,30 \pm 0,19\%$  было выше аналогичного показателя у пациентов 1 группы ( $7,56 \pm 0,15\%$ ) на 9,8% ( $p < 0,05$ ). Встречаемость высокого уровня гликированного гемоглобина более 7,5% у больных 1 группы составляла 37,3%, а у пациентов 2 группы - почти в 2 раза выше (69,6%). Таким образом, у обследуемых больных рефрактерность АГ была связана с высоким уровнем гликированного гемоглобина.

В результате хронической гипергликемии происходит интенсивное образование свободных радикалов. Определенное количество свободных радикалов в физиологических условиях образуется в организме постоянно, при этом имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты. Однако при определенных условиях образование реактивных, радикальных соединений увеличивается, что приводит к оксидативному стрессу, который сопровождается нарушением равновесия между указанными системами с увеличением количества оксидантов, которые ведут к повреждению биологических молекул в клетках. Такие поврежденные биологические молекулы, представленные соединениями или веществами (белки, липиды и др.), являются маркерами оксидативного стресса [9].

В табл. 1 отражена спонтанная окислительная модификация белков плазмы крови у больных двух групп.

Таблица 1

**Спонтанная окислительная модификация белков плазмы крови у больных клинических групп с различной метаболической устойчивостью эндотелиоцитов**

| Группы больных | Спонтанная окислительная модификация белков |                    |                   |                     |
|----------------|---|--------------------|-------------------|---------------------|
|                | 270 нм                                      |                    | 363 нм            |                     |
|                | на 1 мл плазмы                              | на 1 мг белка      | на 1 мл плазмы    | на 1 мг белка       |
| 1 группа       | $6,15 \pm 0,42$                             | $79,17 \pm 2,51$   | $7,35 \pm 0,33$   | $89,79 \pm 5,43$    |
| 2 группа       | $7,46 \pm 0,17^*$                           | $94,51 \pm 3,22^*$ | $9,73 \pm 0,41^*$ | $117,95 \pm 5,38^*$ |

Примечание: \* - достоверные различия между показателями сравниваемых групп при  $p < 0,05$



Известно, что в результате окислительной модификации белков наблюдается образование карбонильных производных, которые в присутствии 2,4-ДНФ образуют 2,4-ДНФ гидразоны, регистрируемые при длине волны 363-370 нм [9]. Однако, при записи дифференциальных спектров поглощения 2,4-ДНФ гидразонов бычьего сывороточного альбумина после его инкубации в среде Фентона был обнаружен дополнительный пик при длине волны 270-274 нм. Возможно, второй пик был обусловлен алифатическими альдегидами основных аминокислотных остатков [10]. При анализе спонтанной окислитель-

ной деструкции белков плазмы крови больных двух групп было обнаружено статистически достоверное повышение уровня 2,4-ДНФ гидразонов в расчете на 1 мл плазмы и на 1 мг белка при двух длинах волн. Однако, при общепринятой длине волны - 363 нм - окислительная модификация белков у больных 2 группы была выше.

Окислительная модификация белков связана с изменением их структурной организации, сопровождающейся фрагментацией с образованием низкомолекулярных компонентов, либо агрегацией белковых молекул (табл. 2) [10].

Таблица 2

**Степень фрагментации окисленных белков плазмы крови при спонтанном окислении у больных клинических групп с различной метаболической устойчивостью эндотелиоцитов**

| Группа больных | Спонтанное окисление |              |              |
|----------------|----------------------|--------------|--------------|
|                | 254 нм               | 270 нм       | 280 нм       |
| 1 группа       | 1,656±0,023          | 0,207±0,002  | 0,096±0,001  |
| 2 группа       | 1,682±0,008          | 0,226±0,005* | 0,128±0,003* |

Примечание: \* - достоверные различия между показателями сравниваемых групп при  $p < 0,05$

Проведенный анализ надосадочной жидкости позволил выявить повышение уровня продуктов фрагментации белков за счет спонтанного окисления при длинах волн 270, 280 нм и металл-катализируемого окисления при всех длинах волн у больных 2-й группы. Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ спонтанного и металл-катализируемого окисления по уровню карбонильных производных, образованию битиризиновых сшивок, степени выраженности фрагментации показал четкие различия между больными в зависимости от течения АГ. Так, реакция окислительного стресса была более выражена у больных рефрактерной АГ, что проявлялось в более глубоких нарушениях окислительной деструкции белков.

Вышеизложенное позволяет констатировать изменение вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ и нарушениями углеводного обмена, заключающееся в снижении активности парасимпатического и/или повышении симпатического отдела ВНС, которое можно рассматривать как дебют органного поражения.

### Выводы

1. Ранняя диагностика поражения сердца у больных рефрактерной АГ и СД 2 типа связана с проведением кардиоинтервалографии и оценкой выраженности электрической нестабильности миокарда.
2. Нарушения ВСП в сочетании с признаками электрической нестабильности миокарда, снижением фрактальной размерности временного ряда RR-интервалов можно рассматривать как ранее проявление поражения миокарда у больных АГ и нарушением углеводного обмена.
3. У больных рефрактерной АГ и СД 2 типа происходит прогрессирующее снижение активности парасимпатического и/или повышение симпатического отдела ВНС, что ассоциировано с повышением интенсивности окислительной модификации белков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бахшалиев А.Б., Кахраманова С.М., Насруллаев Н.С. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - №8. - С.96-101.
2. Безродная Л.В. Резистентная (рефрактерная) артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. - 2011. - Т.19.№5. - С.5-9.
3. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Резистентная артериальная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - №2. - С.38-42.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет - глобальная медико-социальная проблема современности // Consilium medicum. - 2009. - N 12. - P.5-8.
5. Bassingthwaite J.B., Raymond G.M. Evaluation of the dispersal analysis method for fractal time series // Ann-Biomed-Eng. - 1995. - Vol.23. - N4. - P. 491-505.
6. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. хим. - 1995. - №1. - С.24-26.
7. Тёплый Д.Л., Курьянова Е.В. Влияние центральных нейромедиаторных процессов на вариабельность сердечного ритма нелинейных крыс в покое и в условиях острого стресса: к вопросу о природе очень медленноволновой компоненты спектра // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2010. - N 1. - С.14-17.
8. Погорелый В.Е., Макарова Л.М., Гузенко В.Е. Окислительный стресс при сахарном диабете и его фармакологическая коррекция // Российский педиатрический журнал. - 2010. - N 5. - С.42-50.
9. Занозина О.В. Окислительный стресс: особенности при сахарном диабете-источники образования, характеристика составляющих, патогенетические механизмы токсичности (обзор) // Уральский медицинский журнал. - 2010. - N 1. - С.79-87.
10. Долгих В.В., Ильин В.П., Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Долгих М.И., Погодина А.В., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В. Окислительный стресс у подростков с лабильной артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - N 3. - С.25-27.



**В.А. Сафроненко, А.И. Чесникова, А.В. Хрипун**

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С 5-ЛЕТНИМ АНАМНЕЗОМ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии №1  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: v.chugunova@mail.ru*

Цель: изучить особенности течения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с 5-летним анамнезом инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от приверженности к терапии.

Материалы и методы: в исследовании участвовало 168 больных с 5-летним анамнезом ИМ. К 2010-2011 годам из исследования выбыло 4 (2,4%) пациента. В зависимости от приверженности к терапии все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=76; 46,3%) – пациенты, регулярно принимавшие антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РААС), в течение 5 лет, 2 группа (n=88; 53,7%) – пациенты, не принимавшие регулярно терапию. Провели анализ течения ИБС после перенесенного ИМ.

Результаты: среди пациентов, не приверженных к терапии, было на 15% больше смертельных исходов, в 32% случаев наблюдалось увеличение частоты выявления стабильной стенокардии и в 20% - артериальной гипертензии (АГ), более выраженное прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Выводы: выявлена низкая приверженность пациентов к терапии (46,3%). В группе пациентов, не приверженных к терапии, отмечался достоверно более высокий процент летальности, в том числе в связи с повторным ИМ, а также увеличение количества пациентов с АГ, стабильной стенокардией и прогрессированием ХСН.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, приверженность к терапии.

**V.A. Safronenko, A.I. Chesnikova, A.V. Khripun**

## **FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH 5-YEAR HISTORY OF MYOCARDIAL INFARCTION DEPENDING OF ADHERENCE**

*Rostov State Medical University  
Department of Internal Medicine with the Fundamentals of Physical Therapy № 1  
29, Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: v.chugunova@mail.ru*

Purpose: To study the peculiarities of the course of coronary heart disease (CHD) patients with a 5-year history of myocardial infarction (AMI) depending on the adherence to therapy.

Materials and methods: the study involved 168 patients with 5-year history of AMI. 4 (2.4%) patients dropped out of the study by 2010-2011. Depending on adherence to therapy all the patients were divided into 2 groups: group 1 - patients regularly take antiaggregants, beta-blockers, statins and blockers RAAS, within 5 years, group 2 - patients, who have not taken regularly therapy. Conducted analysis of the course of ischemic heart disease after suffering AMI.

Results: it was noted that among the patients not devoted to therapy were 15% more deaths, on a 32% increase in the frequency of detection of stable angina, and 20% - AG, the more pronounced the progression of heart failure (CHF).

Findings: identified low adherence of patients to treatment (46,3%). In the group of patients, not devoted to therapy, there was a significantly more high percentage of mortality, including in connection with the repeated AMI as well as the increase in the number of patients with hypertension, stable angina pectoris and progression of CHF.

*Keywords:* coronary heart disease, myocardial infarction, adherence to therapy.



## Введение

Патология системы кровообращения многие годы возглавляет статистику смертности населения как в России, так и во всем мире [1]. Следует отметить, что наибольший вклад как в структуру болезней системы кровообращения, так и в структуру смертности населения вносит, безусловно, ишемическая болезнь сердца (ИБС). Продолжает расти и заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ), при этом пациенты с ИМ в анамнезе остаются одними из наиболее проблемных среди всех больных ИБС. У выживших сохраняется высокий риск повторной сосудистой катастрофы: 18% мужчин и 35% женщин в течение последующих 6 лет переносят второй ИМ [2]. В России ежегодно регистрируется около 860 смертей от ИБС на 10 тысяч населения, и самая распространенная причина – острый инфаркт миокарда (ОИМ) [3].

Именно поэтому одной из важнейших задач на сегодняшний день является разработка эффективных методов вторичной профилактики ИБС и повышения приверженности пациентов к терапии [4].

Цель: изучить особенности течения ИБС у пациентов с 5-летним анамнезом ИМ в зависимости от приверженности к терапии.

## Материалы и методы

В исследование вошло 168 больных с 5-летним анамнезом перенесенного ИМ. Средний возраст пациентов  $55,23 \pm 1,65$  лет, 77,9% составляли мужчины. Все пациенты, включенные в исследование, в 2005–2006 годах по поводу ИМ находились на лечении в Областном сосудистом центре ГБУ РО «РОКБ». Анализ историй болезней архива показал, что в 69,6% случаев выявляли первичный ИМ, в 24,4% – повторный ИМ, у 6% пациентов во время стационарного лечения развивался рецидивирующий ИМ. В 36,3% случаев регистрировали ИМ без Q, в 63,7% – крупноочаговый ИМ.

Коронароангиографию выполнили 71,4% пациентов. Реперфузионная терапия проводилась в 72,3% случаев. При этом 67,5% больным было выполнено чрескожное коронарное вмешательство, в 4,8% случаев – системная тромболитическая терапия. Всем пациентам при выписке из стационара была назначена оптимальная медикаментозная терапия, включавшая антиагрегантную терапию, бета-адреноблокаторы, статины и блокаторы РААС (схема «ABCD»). Согласно современным рекомендациям препараты этих групп способствуют снижению риска развития повторного ИМ и улучшению прогноза у больных, перенесших ИМ [5].

Для анализа течения ИБС и оценки приверженности к терапии была разработана анкета, отвечая на вопросы которой пациенты сообщали о факторах риска, сопутствующей патологии, произошедших сердечно-сосудистых событиях с 2005–2006 по 2010–2011 годы, а также указывали регулярность приема лекарственных препаратов после перенесенного ИМ и их дозы. К 2010–2011 годам из исследования выбыло 4 (2,4%) пациента (смена места жительства). В зависимости от приверженности к терапии все пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты, приверженные в течение 5 лет к терапии, включавшей антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины и блокаторы РААС, составили 1-ю группу ( $n=76$ ; 46,3%). Пациенты, не

приверженные к данной терапии, составили 2-ю группу ( $n=88$ ; 53,7%).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программы «Statistica 8.0». Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения  $M \pm SD$ . При сравнении долей (%) применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что 5-летняя летальность составила 22,1%, из них в течение первых двух лет после перенесенного ИМ умерли 37,8% пациентов, а наибольшая смертность (62,2%) приходилась на период от 3-х до 5 лет после ИМ ( $p=0,036$ ). Следует отметить, что достоверно больший процент смертельных исходов выявлен в группе пациентов, не приверженных к терапии: в 1-й группе – 14,5%, во 2-й группе – 29,5% ( $p=0,007$ ). Фатальный ИМ явился ведущей причиной смерти (30,8%) в группе пациентов, не приверженных к терапии «ABCD», что на 12,6% больше по сравнению с группой пациентов, регулярно принимавших данную терапию. У 23,1% пациентов, не получавших адекватной медикаментозной терапии, причиной смерти являлся инсульт, в 15,4% случаев – внезапная смерть. Необходимо отметить, что в группе пациентов, приверженных к терапии «ABCD», фатальный инсульт и внезапная сердечная смерть регистрировались в одинаковом проценте случаев – 18,2%, что достоверно не отличалось от частоты встречаемости у пациентов, не приверженных к терапии.

Особый интерес вызвал анализ частоты развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение 5-летнего наблюдения. Так, было отмечено, что в группе пациентов, не приверженных к терапии, на 3,1% чаще развивался повторный ИМ по сравнению с группой пациентов, приверженных к терапии «ABCD». Следует отметить, что у пациентов, нерегулярно принимавших комбинированную терапию, в 2/3 случаев развитие повторного ИМ и инсульта заканчивалось летальным исходом, в то время как в группе пациентов, регулярно принимавших данную терапию, лишь в 1/3 случаев развивался фатальный инсульт и в 1/4 – фатальный ИМ.

Кроме того анализ течения ИБС показал, что в группе пациентов, не приверженных к терапии, к концу исследования достоверно увеличился процент встречаемости пациентов со стабильной стенокардией (на 31,8%,  $p=0,000$ ), чего не было отмечено в группе пациентов, регулярно принимавших рекомендованные препараты. Данный факт, безусловно, объясняется прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных, не принимавших регулярно четырехкомпонентную терапию.

Частота развития гемодинамически значимых нарушений ритма за 5 лет наблюдения в обеих группах была сопоставима.

Важно отметить, что в течение 5 лет после перенесенного ИМ 12,1% пациентов была проведена коронароангиография и 14,5% пациентов в отдаленном периоде выполнены чрескожные коронарные вмешательства. Следует подчеркнуть, что достоверной разницы между группами



по количеству проведенной коронароангиографии и последующей реваскуляризации выявлено не было.

Большое внимание было уделено динамике встречаемости факторов риска за 5-летний период наблюдения (таблица 1). Так, отмечено достоверное увеличение (на 19,3%;  $p=0,003$ ) случаев выявления артериальной гипертензии у пациентов, не приверженных терапии в течение 5 лет. Согласно патогенетическим механизмам развития АГ, данная ситуация может быть объяснима отсутствием должного медикаментозного влияния на симпатoadренальную систему и РААС, повышенная активность которых,

безусловно, приводит к развитию и прогрессированию АГ.

Заслуживает внимания тот факт, что независимо от приверженности к терапии в обеих группах пациентов к 2010-2011 годам наблюдения гиперхолестеринемия встречалась в 100% случаев ( $p=0,042$ ,  $p=0,012$ ), что, по-видимому, может быть обусловлено, с одной стороны, нерегулярным приемом статинов (или полным его отсутствием), а, с другой стороны, приемом препаратов в недостаточной терапевтической дозе.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика пациентов с 5-летним анамнезом перенесенного ИМ в зависимости от приверженности к терапии**

| Показатели                                  | Приверженные к терапии «ABCD»<br>(n=76) |               |                | Не приверженные к терапии «ABCD»<br>(n=88) |               |                | p <sup>3</sup> |
|---|---|---------------|----------------|--|---------------|----------------|----------------|
|   | 2005-2006 гг.                           | 2010-2011 гг. | p <sup>1</sup> | 2005-2006 гг.                              | 2010-2011 гг. | p <sup>2</sup> |                |
| Наследственность, %                         | 60,8%                                   |               |                | 39,2%                                      |               |                | 0,295          |
| СД, %                                       | 17,1%                                   | 23,7%         | 0,461          | 12,5%                                      | 20,46%        | 0,263          | 0,854          |
| АГ, %                                       | 80,3%                                   | 90,8%         | 0,065          | 63,6%                                      | 82,9%*        | 0,003          | 0,118          |
| Гиперхолестеринемия, %                      | 94,7%                                   | 100%*         | 0,042          | 93,2%                                      | 100%*         | 0,012          | 1,0            |
| Стабильная стенокардия, %                   | 38,15%                                  | 50%           | 0,141          | 40,9%                                      | 72,7%*•       | 0,000          | 0,002          |
| ХСН I стадии, %                             | 23,7%                                   | 9,2%*         | 0,016          | 28,4%                                      | 2,3%*         | 0,000          | 0,066          |
| ХСН IIa стадии, %                           | 53,9%                                   | 67,1%         | 0,097          | 48,9%                                      | 69%*•         | 0,041          | 0,037          |
| ХСН IIb стадии, %                           | 13,15%                                  | 15,8%         | 0,644          | 13,6%                                      | 23%           | 0,092          | 0,129          |
| ХСН III стадии, %                           | 5,3%                                    | 7,9%          | 0,512          | 3,4%                                       | 7%            | 0,749          | 0,503          |
| ХСН I ФК, %                                 | 10,5%                                   | 2,6%*         | 0,049          | 11,4%                                      | 0             | -              | 0,455          |
| ХСН II ФК, %                                | 50%                                     | 64,5%         | 0,071          | 30,6%                                      | 13,6%*•       | 0,006          | 0,042          |
| ХСН III ФК, %                               | 43,4%                                   | 50%           | 0,329          | 38,6%                                      | 57,9%*•       | 0,010          | 0,035          |
| ХСН IV ФК, %                                | 5,3%                                    | 7,9%          | 0,731          | 2,3%                                       | 7%            | 0,147          | 0,230          |
| Нет ХСН, %                                  | 6,6%                                    | -             | -              | 7,95%                                      | -             | -              | 1,0            |
| Нестабильная стенокардия, %                 | 6,6%                                    |               |                | 12,5%                                      |               |                | 0,202          |
| Повторный ИМ, %                             | 10,5%                                   |               |                | 13,64%                                     |               |                | 0,543          |
| Инсульт, %                                  | 7,9%                                    |               |                | 9,09%                                      |               |                | 0,784          |
| Гемодинамически значимые нарушения ритма, % | 18,4%                                   |               |                | 18,2%                                      |               |                | 0,968          |
| КАГ, %                                      | 1,3%                                    |               |                | 2,3%                                       |               |                | 0,627          |
| ЧКВ, %                                      | 2,6%                                    |               |                | 4,6%                                       |               |                | 0,515          |
| АКШ, %                                      | 2,6%                                    |               |                | 1,14%                                      |               |                | 0,476          |

Примечание: p<sup>1</sup>, p<sup>2</sup> - достоверность различий внутри группы; \* - p<sup>1</sup>, p<sup>2</sup> <0,05; p<sup>3</sup> - достоверность различий между группами, • - p<sup>3</sup> <0,05.

Следует отметить, что к 5 году наблюдения выявлено достоверное прогрессирование ХСН в группе пациентов, не приверженных к четырехкомпонентной терапии. Так, увеличилась частота встречаемости ХСН IIa стадии на 21% ( $p=0,041$ ) и уменьшилась частота выявления ХСН I стадии на 26,1% ( $p=0,000$ ). Кроме того в данной группе достоверно реже встречались пациенты с ХСН I ФК и II ФК на 11,4% и 17% соответственно и чаще больные с ХСН III ФК на 19,3% ( $p=0,010$ ). При анализе течения ХСН в группе пациентов, приверженных терапии «ABCD», к концу периода наблюдения отмечено лишь достовер-

ное уменьшение количества пациентов с ХСН I стадии в 2,5 раза ( $p=0,016$ ) и тенденция к увеличению числа пациентов с ХСН IIa стадии на 13,2% ( $p=0,097$ ), а также достоверное уменьшение частоты встречаемости ХСН I ФК в 4 раза ( $p=0,049$ ) и тенденция к увеличению числа больных с II ФК на 14,5% ( $p=0,071$ ). По всей вероятности, более выраженное прогрессирование ХСН у больных, не приверженных к терапии, обусловлено прогрессированием ишемии миокарда, артериальной гипертензии, и, как следствие, более выраженными структурно-функциональными изменениями сердца в условиях повышенной



активности ренинагиотензиальдостероновой и симпатoadренальной систем.

### Выводы

По результатам проведенного исследования выявлена низкая приверженность пациентов с 5-летним анамнезом ИМ к терапии, включавшей антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины и блокаторы РААС, которая ре-

комендована для улучшения прогноза (46,3%). В группе пациентов, не приверженных к данной комбинированной терапии, отмечался достоверно более высокий процент летальности, в том числе в связи с повторным ИМ, а также наблюдалось увеличение количества пациентов с АГ, стабильной стенокардией и прогрессированием ХСН по сравнению с соответствующими показателями у пациентов, приверженных к терапии в течение 5-летнего периода наблюдения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко А.П. Клиническая эффективность эндоваскулярных технологий при лечении ишемической болезни сердца / Савченко А.П., Руденко Б.А.// Кардиологический вестник. – 2008. – Т.3 (XV). - №1. – С.5-11
2. Бубнова М.Г. Предупреждение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с факторами риска с позиции доказательной медицины / Бубнова М.Г.// Кардиосоматика. – 2011. - №1. – С. 44-51
3. Воробьева И.И. Оптимальная тактика амбулаторного ведения больных после перенесенного инфаркта миокарда / Воробьева И.И., Васильева Е.Ю., Шпектр А.В.// Креативная кардиология. – 2010. - №2. – С. 40-51
4. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А.Д.Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серриуса; пер. с англ. Под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. – 1480 с.
5. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике» (пересмотр 2012г.). – 84с.

ПОСТУПИЛА: 18.02.2013



Т.В. Таютина, Е.А. Недоруба, А.Д. Багмет

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ ПРИ РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра поликлинической терапии,*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: tarus76@mail.ru*

Цель: оценка качества жизни у больных с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца (ХЛС).

Материалы и методы: обследовано 140 человек с ХОБ в возрасте от 37 до 69 лет, из них 96 - мужчины (68,5%) и 44 - женщины (31,4%). Средний возраст больных составил  $55,2 \pm 1,2$  лет. Для изучения качества жизни у больных с ХОБ при развитии ХЛС и на разных этапах его прогрессирования применяли русскую версию общего опросника MOS – SF – 36. Обследуемых граждан выбирали так, чтобы были представлены все социальные группы, лица с различным материальным уровнем, разного возраста.

Результаты: средние показатели физического и психического здоровья больных с ХОБ снижаются по мере прогрессирования основного заболевания и развития ХЛС.

Выводы: каждая стадия прогрессирования ХЛС характеризуется не только отчетливыми клинико-функциональными параметрами, но и четко очерченными количественными показателями качества жизни в значительной степени детерминированными выраженностью симптомов заболевания, функциональными параметрами и тяжестью течения заболевания.

*Ключевые слова:* хронический обструктивный бронхит, хроническое легочное сердце, респираторная система, качество жизни, психоэмоциональный статус, физическое функционирование.

T.V. Tautina, E.A. Nedoruba, A.D. Bagmet

## ASSESSMENT OF THE STATUS OF PHYSICAL AND MENTAL HEALTH OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC PULMONARY HEART

*Rostov State Medical University,  
Department of Polyclinic Pediatrics,*

*29, Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: tarus76@mail.ru*

Purpose: to assess the quality of life in patients with chronic obstructive bronchitis in the development and progression of chronic pulmonary heart.

Materials and methods: we examined 140 persons with chronic obstructive bronchitis at the age from 37 till 69 years of age, of which 96 - men (68,5%) and 44 women (31,4%). The average age of the examined patients made  $55,2 \pm 1.2$  years. To study the quality of life in patients with cob in the development of chronic pulmonary heart and at different stages of its progression used the Russian version of the common questionnaire MOS SF-36. In the surveyed citizens chosen so as to represent all social groups, people with different material level, of different age.

Results: the average indicators of physical and mental health of patients with chronic obstructive bronchitis down the progression of the underlying disease and the development of chronic pulmonary heart.

Summary: each stage of progression of chronic pulmonary heart is not only characterized by distinct clinical and functional parameters, but also clearly defined the quantitative indicators of the quality of life to a large extent determined the severity of symptoms of the disease, functional parameters and the gravity of the course of the disease.

*Key words:* chronic obstructive bronchitis, chronic pulmonary heart, respiratory system, life quality, psychoemotional status, physical functioning.



### Введение

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, свидетельствуют о высокой распространенности хронического обструктивного бронхита (ХОБ). В России в структуре распространенности болезней органов дыхания ХОБ занимает лидирующее положение, составляя свыше 55% патологии респираторной системы [1]. Продолжительность жизни больных в России ниже на 10-15 лет по сравнению с жителями Западной Европы [2,4]. Важно отметить, что при развитии хронического легочного сердца (ХЛС) у больных с ХОБ продолжительность жизни снижается на 5 лет с момента начала декомпенсации [3].

Особенностью ХЛС у больных с ХОБ является сочетание выраженных гемодинамических изменений с неуклонно прогрессирующей обструкцией дыхательных путей. Кроме того, в настоящее время в большинстве случаев данная патология диагностируется на стадиях инвалидизирующих осложнений. Снижение толерантности к физическим нагрузкам, ограничения повседневной деятельности, дыхательный дискомфорт, привязанность к определенным лекарственным препаратам, - все это делает жизнь больного в значительной степени отличающейся от жизни окружающих.

Цель исследования: оценка показателей физического и психического здоровья при исследовании качества жизни у больных с ХОБ при развитии и прогрессировании ХЛС.

### Материалы и методы

Обследовано 140 человек с ХОБ в возрасте от 37 до 69 лет, из них 96 - мужчины (68,5%) и 44 - женщины (31,4%). Средний возраст обследованных больных составил  $55,2 \pm 1,2$  лет.

Выявление ХЛС у больных с ХОБ основывалось на тщательном клинико-инструментальном обследовании, включающем анализ клинической симптоматики, ЭКГ, эхокардиографическое исследование сердца с определением параметров правого желудочка и давления в легочной артерии.

В соответствии с наличием или отсутствием ХЛС и степенью выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН) больные с ХОБ были разделены на следующие группы: 1 группа - больные с ХОБ без ХЛС; 2 группа - больные с ХОБ и ХЛС без ХСН; 3 группа - больные с ХОБ, ХЛС и ХСН. С целью детализации выявленных изменений группа больных с ХСН была разделена на подгруппы: 3-а подгруппа - больные с ХОБ, ХЛС и ХСН I стадии, 3-б подгруппа - больные с ХОБ, ХЛС и ХСН IIa стадии, 3-в подгруппа - больные с ХОБ, ХЛС и ХСН IIb стадии. Стадия ХСН оценена по классификации Стражеско-Василенко.

Как видно, в число обследованных не вошли пациенты с ХСН III стадии, так как больные с ХЛС редко доживают до такой степени поражения сердца в связи с одновременным прогрессированием дыхательной и сердечной недостаточности. Для изучения качества жизни у больных с ХОБ при развитии ХЛС и на разных этапах его прогрессирования применяли русскую версию общего опросника MOS - SF -36 (MOS - SF - Item Short Form Health Survey) с оценкой показателей физического и психического здоровья. Контрольными являлись показатели качества жизни 15 практически здоровых людей. Обследуемых граждан выбирали так, чтобы были представлены все социальные группы, лица с различным материальным уровнем, разного возраста.

### Результаты

Анализ представленного фактического материала выявил отсутствие существенных отличий всех показателей качества жизни у больных с ХОБ без ХЛС в сравнении с группой контроля (табл.1).

При развитии компенсированного ХЛС наблюдали тенденцию снижения показателей качества жизни, характеризующих физическое здоровье: физического функционирования ( $p=0,079$ ) и общего здоровья ( $p=0,088$ ).

В группе больных с ХЛС и ХСН I стадии отмечали снижение, прежде всего показателей шкал, характеризующих физическое здоровье: физического функционирование достоверно уменьшилось на 54,2 % ( $p=0,000$ ), роль физических проблем - на 16,4 % ( $p=0,000$ ), общее здоровье - на

Таблица 1

**Показатели качества жизни (Физическое здоровье) больных при развитии и прогрессировании ХЛС**

| Группы          | Шкалы опросника SF-36            |                                  |                                  |                                  |  |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|
|                 | Физическое здоровье              |                                  |                                  |                                  | Суммарные измерения<br>Физическое здоровье (PCS) |
|                 | Физическое функц. (PF)           | Роловое физическое функц. (RF)   | Боль (BP)                        | Общее здоровье (GH)              |  |
| Группа контроля | 70,90±0,87                       | 50,70±0,86                       | 60,9±0,95                        | 55,40±0,96                       | 55,60±0,79                                       |
| 1-я группа      | 69,85±0,99<br>$p=0,296$          | 50,23±0,89<br>$p=0,356$          | 59,98±1,01<br>$p=0,334$          | 54,90±0,95<br>$p=0,421$          | 55,01±0,82<br>$p=0,321$                          |
| 2-я группа      | 67,87±1,00<br>$p_{2-1}=0,079$    | 51,01±0,95<br>$p_{2-1}=0,165$    | 59,30±1,11<br>$p_{2-1}=0,368$    | 53,50±0,95<br>$p_{2-1}=0,088$    | 54,99±0,90<br>$p_{2-1}=0,563$                    |
| 3-а группа      | 31,05±0,96*<br>$p_{3a-2}=0,000$  | 42,63±0,44*<br>$p_{3a-2}=0,000$  | 58,95±0,99<br>$p_{3a-2}=0,123$   | 34,53±1,20*<br>$p_{3a-2}=0,000$  | 38,55±0,84*<br>$p_{3a-2}=0,000$                  |
| 3-б группа      | 28,54±0,92*<br>$p_{3b-3a}=0,000$ | 37,81±0,95*<br>$p_{3b-3a}=0,000$ | 36,16±1,29*<br>$p_{3b-3a}=0,000$ | 31,12±0,76*<br>$p_{3b-3a}=0,000$ | 36,19±0,67*<br>$p_{3b-3a}=0,028$                 |
| 3-в группа      | 25,35±0,90*<br>$p_{3v-36}=0,000$ | 30,50±1,12*<br>$p_{3v-36}=0,000$ | 33,50±1,20*<br>$p_{3v-36}=0,000$ | 28,56±0,81*<br>$p_{3v-36}=0,000$ | 33,10±0,60*<br>$p_{3v-36}=0,000$                 |

\* - достоверность различий при  $p < 0,05$



35,5 % ( $p=0,000$ ) в сравнении с соответствующими показателями в группе больных с компенсированным ХЛС, что указывает на снижение физической активности, ограниченной по мнению респондентов состоянием здоровья.

Психосоциальный статус у больных с начальными проявлениями ХЛС достоверно не отличался от аналогичных значений у больных с компенсированным ХЛС

(табл.2). Однако была выявлена тенденция к снижению социальной активности ( $p=0,098$ ) в сравнении с соответствующим показателем у больных с компенсированным ХЛС. Интересен тот факт, что по шкале «психическое здоровье» у больных с начальными проявлениями ХЛС в сравнении со значениями шкалы у больных с компенсированным ХЛС, достоверных отличий не выявлено.

Таблица 2

**Показатели качества жизни (Психологическое здоровье) больных при развитии и прогрессировании ХЛС**

| Группы          | Шкалы опросника SF-36         |                                  |                               |                               |                               |
|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                 | Психологическое здоровье      |                                  |                               |                               | Суммарные измерения           |
|                 | Жизнеспособность (VT)         | Социальное функционирование (SF) | Роль эмоциональное функц.(RE) | Психическое здоровье (MH)     | Психическое здоровье (MCS)    |
| Группа контроля | 52,50±1,25                    | 63,85±1,21                       | 51,52±1,69                    | 50,55±2,01                    | 52,56±1,52                    |
| 1-я группа      | 51,56±1,23<br>$p=0,289$       | 62,56±1,25<br>$p=0,196$          | 50,56±1,52<br>$p=0,245$       | 50,23±1,96<br>$p=0,306$       | 51,65±1,65<br>$p=0,298$       |
| 2-я группа      | 50,98±1,65<br>$p2-1=0,279$    | 62,40±1,06<br>$p2-1=0,452$       | 50,01±1,46<br>$p2-1=0,381$    | 50,11±1,85<br>$p2-1=0,359$    | 50,98±1,78<br>$p2-1=0,335$    |
| 3-а группа      | 49,56±1,76<br>$p3a-2=0,225$   | 61,35±1,26<br>$p3a-2=0,098$      | 49,85±1,53<br>$p3a-2=0,156$   | 49,65±1,79<br>$p3a-2=0,201$   | 49,78±1,81<br>$p3a-2=0,198$   |
| 3-б группа      | 45,59±1,65*<br>$p3б-3a=0,000$ | 57,70±1,18*<br>$p3б-3a=0,000$    | 45,52±1,63*<br>$p3б-3a=0,000$ | 45,45±1,65*<br>$p3б-3a=0,000$ | 45,91±1,65*<br>$p3б-3a=0,000$ |
| 3-в группа      | 42,12±1,37*<br>$p3в-3б=0,000$ | 55,10±0,21*<br>$p3в-3б=0,000$    | 42,15±1,58*<br>$p3в-3б=0,000$ | 41,80±1,54*<br>$p3в-3б=0,000$ | 41,95±1,24*<br>$p3в-3б=0,000$ |

\* - достоверность различий при  $p < 0,05$

В группе больных с ХЛС и ХСН ПА стадии по всем шкалам отмечали достоверное снижение показателей: физического функционирования на 8,1 % ( $p=0,000$ ), общего здоровья – на 54,9 % ( $p=0,000$ ), жизнеспособности – на 8,7 % ( $p=0,000$ ) в сравнении с соответствующими показателями у больных с начальными проявлениями ХЛС. Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что у больных с ХЛС и ХСН ПА стадии достоверно возростала роль эмоционального функционирования на 9,5 % ( $p=0,000$ ) и болевых ощущений на 63 % ( $p=0,000$ ) в ограничении повседневной деятельности, уровень социальной активности также был снижен на 6,3 % ( $p=0,000$ ).

Максимальные изменения качества жизни были выявлены в группе больных с ХЛС и ХСН ПБ стадии. У пациентов данной категории отмечали снижение по всем шкалам, характеризующим как физический, так и психосоциальный статус, включая и мало меняющийся на предыдущих стадиях болезни показатель «боль». Следует обратить внимание на то, что показатели физического здоровья были максимально изменены по сравнению с соответствующими показателями у больных с ХЛС и ХСН ПА стадии: физическое

функционирование снижено на 11,2 % ( $p=0,000$ ), ролевое физическое функционирование – на 19,3 % ( $p=0,000$ ), общее здоровье – на 7,4 % ( $p=0,000$ ), боль – на 8,2% ( $p=0,000$ ). Необходимо отметить, что физические страдания данной категории больных повлекли за собой видимые нарушения психоэмоционального статуса: достоверно снизились уровень жизнеспособности на 7,6 % ( $p=0,000$ ), социальное функционирование на 4,5 % ( $p=0,000$ ), ролевое эмоциональное функционирование – на 7,4 % ( $p=0,000$ ), показатель психического здоровья – на 8,1 % ( $p=0,000$ ).

**Заключение**

Приведенные исследования свидетельствуют о том, что каждая стадия прогрессирования ХЛС характеризуется не только отчетливыми клинико-функциональными параметрами, но и четко очерченными количественными показателями качества жизни в значительной степени детерминированными выраженностью симптомов заболевания, функциональными параметрами и тяжестью течения заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Чучалин А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой обструктивной болезнью легких. - М.: изд.«Атмосфера», 2004. - 256 с.
2. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. - М., 2002. - С.1-4.
3. Казанбиев Н.К. Диагностические критерии легочно-сердечной недостаточности и ее обратимость при лечении // Пульмонология. - 2004. - № 4. - С. 63-68.
4. Krowka M.J. Pulmonary hypertension diagnostics and therapeutics // Mayo Clin. Proc. - 2010. - №75. - P.625-630.

ПОСТУПИЛА: 13.02.2013



УДК 616.155.392-053.2

Е.Д. Теплякова, А.А. Сависько

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра поликлинической педиатрии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: elenatepl@rambler.ru*

Цель: выявление особенностей формирования центральной гемодинамики у детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

Материалы и методы: группу наблюдения составили 22 ребенка, находящиеся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза более 5 лет, ранее всем детям было проведено лечение по стандартной и промежуточной группам риска протокола ALL-MB-2002. В контрольную группу вошел 81 ребенок, относящийся к первой и второй группам здоровья. Всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее электрокардиографию, кардиоинтервалографию, доплер-эхокардиографию.

Результаты: у детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза, достоверно чаще регистрируется кардиальный синдром. При этом получены достоверные отличия в частоте встречаемости нарушения процессов реполяризации у пациентов, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Также у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, несмотря на отсутствие измененной систолической функции, были выявлены начальные признаки диастолической дисфункции миокарда и достоверно чаще формировался гиперкинетический тип кровообращения. При оценке вегетативной функции установлено преобладание исходной симпатикотонии и асимпатикотонической вегетативной реактивности.

*Ключевые слова:* дети, острый лимфобластный лейкоз, длительная ремиссия, типы кровообращения.

E.D. Teplyakova, A.A. Savisko

## THE PECULIARITIES OF THE CENTRAL HEMODYNAMICSFORMATION AMONG THE CHILDREN IN LONG-TERM REMISSION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

*Rostov State Medical University,  
Department of Polyclinic Pediatrics,*

*29, Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: elenatepl@rambler.ru*

Purpose: To identify the peculiarities of the central hemodynamics formation among the children in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia.

Materials and Methods: The monitored group consisted of 22 children having been in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia for more than 5 years. All the children had previously been treated according to the standard and intermediate risk groups of the ALL-MB-2002 protocol. The control group included 81 children belonging to the first and second health groups. All the children had gone through a complex medical examination including electrocardiography, cardiointervalography, Doppler echocardiography.

Results: Cardiac syndrome is significantly more frequently registered among the children in long-term remission of acutelymphoblastic leukemia. At the same time authentic differences in the incidence of repolarization violations were detected among the patients in long-term remission of acute lymphoblastic leukemia. Early signs of diastolic myocardial dysfunction were also revealed among the patients with acute lymphoblastic leukemia despite the absence of systolic function changes and hyperkinetic type of blood circulation was significantly more often formed. In assessing the vegetative function the prevalence of the original sympathicotony and asympathicotonic vegetative reactivity was established.

*Keywords:* children, acute lymphoblastic leukemia, a long-term remission, the types of blood circulation.



Введение

Высокая выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) диктует необходимость дальнейшего наблюдения за данными пациентами после окончания проведенных курсов полихимиотерапии (ПХТ). По результатам, представленным Желудковой О.Г., в течение ближайших лет более 1% взрослого работоспособного населения во всем мире будут составлять люди, излеченные в детстве от различных злокачественных заболеваний [1]. По данным Цейтлин Г.Я. ПХТ может приводить к инвалидизации детей и подростков, и лишь 10% из выживших пациентов, получивших специализированное лечение, признаются практически здоровыми [2]. У остальных выявляются различные по тяжести и выраженности заболевания. Длительное наблюдение за пациентом, который перенес онкологическое заболевание в детском возрасте, может позволить выявить поздние нежелательные явления, обусловленные химиотерапией. В исследовании, проведенном Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), представлены результаты, свидетельствующие о том, что у пациентов, получивших терапию по поводу лейкоза с применением лучевой терапии в детском возрасте, по прошествии нескольких лет после лечения сохраняется высокий риск развития инсульта [3]. При этом в сообщении CCSS говорится о том, что большинство пациентов, перенесших в детском возрасте онкологическое заболевание, длительное время не получают специализированную медицинскую помощь, хотя известно, что все они входят в группу риска развития отсроченных нежелательных явлений. При этом одними из наиболее часто встречаемых осложнений у пациентов, получивших лечение по поводу злокачественных новообразований в детском возрасте, являются сердечно-сосудистые заболевания. Однако только 28% пациентам была выполнена эхокардиография [3,4]. Следовательно, необходимо включать врачей первичного звена в систему оказания специализированной помощи детям, в том числе в период длительной ремиссии по окончании противоопухолевой терапии [5]. Педиатры и специалисты первичного звена должны знать о возможности развития у детей и подростков тех или иных осложнений, в том числе и возможное развитие органной токсичности. Так по данным Сабировой А.В. [6], заболевания системы кровообращения регистрируются у 35,2% детей и подростков, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ. Среди них наиболее часто встречаются признаки ЭКГ-изменений, являющиеся проявлениями миокардиодистрофии различной степени [7]. В исследованиях, проведенных Сабировой А.В. [6], было установлено, что вариабельность сердечного ритма, регистрируемая у детей с ОЛЛ, находящихся в длительной ремиссии, свидетельствует о низких резервных и адаптационных возможностях организма. Другими проявлениями нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей в длительной ремиссии ОЛЛ являются астено-вегетативные проявления [2,6].

Следовательно, в связи с вышеизложенным, а также отсутствием в настоящее время единого мнения о частоте и характере повреждений сердца во время постцитостатического периода у детей с ОЛЛ, весьма актуальным является поиск новых ранних диагностических критериев изменения миокарда у данной когорты пациентов. Индивидуальная стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний подразумевает выявление и лечение

лиц с повышенным риском их развития. Таким образом, целью настоящего исследования явилось выявление особенностей формирования центральной гемодинамики у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 22 ребенка, находящиеся в длительной ремиссии ОЛЛ более 5 лет, из них 10 мальчиков и 12 девочек. Средний возраст пациентов составил 12,45±0,67 лет, медиана возраста – 12,0. Всем детям с ОЛЛ было проведено лечение по стандартной (SRG) и промежуточной (MRG) группам риска протокола ALL-MB-2002.

В контрольную группу вошел 81 ребенок, относящийся к первой и второй группам здоровья, из них 44 мальчика (54,32%) и 37 девочек (45,68%). Средний возраст – 7,31±0,42 лет, медиана возраста – 6,0 лет.

Всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее электрокардиографию (ЭКГ), кардиоинтервалографию (КИГ), доплер-эхокардиографию (Дэ-хоКГ).

Результаты и обсуждение

При анализе анамнеза, жалоб, объективного осмотра детей, находившихся в длительной ремиссии ОЛЛ, были выявлены отдельные клинические синдромы, такие как астеновегетативный, кардиальный, а также их сочетания. Причем данные клинические проявления регистрировались одинаково часто как у детей и подростков из группы контроля, так и у пациентов, перенесших ОЛЛ: у 61 (75,3%) и 18 человек (93,8%) соответственно. Частота встречаемости выявленных клинических синдромов у обследованных детей и подростков представлена в табл.1 и рис.1. При анализе полученных данных было выявлено, что кардиальный синдром, характеризующийся периодически возникающими кардиалгиями, ощущением перебоев в деятельности сердца регистрировался у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ достоверно чаще (p<0,05).

Таблица 1

Частота встречаемости клинических синдромов у детей контрольной группы и пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ

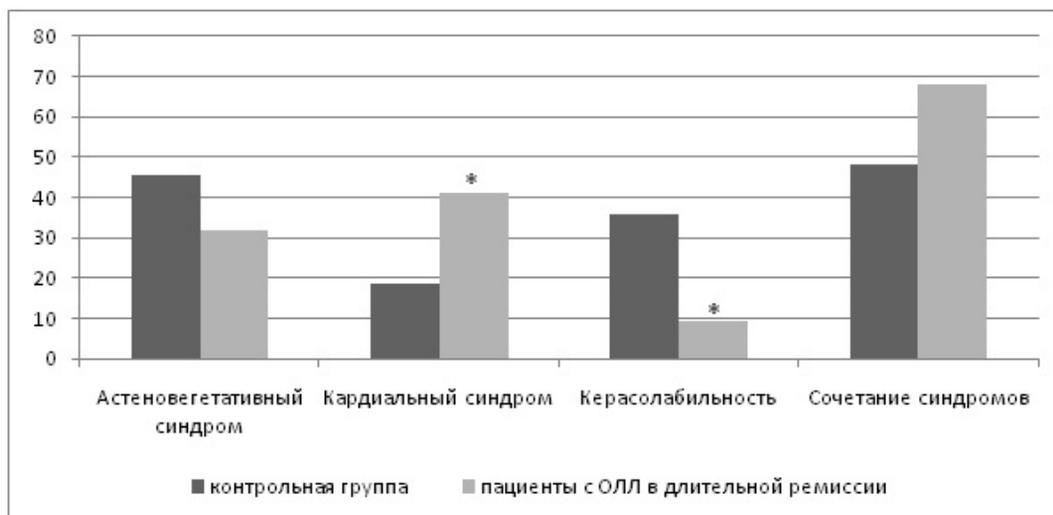
| Клинические синдромы       | Контрольная группа (n=81) |      | Группа наблюдения (n=22) |      |
|----------------------------|---------------------------|------|--------------------------|------|
|                            | Абс.                      | %    | Абс.                     | %    |
| Астеновегетативный синдром | 37                        | 45,6 | 7                        | 31,8 |
| Кардиальный синдром        | 15                        | 18,5 | 9*                       | 40,9 |
| Сочетание синдромов        | 39                        | 48,1 | 15                       | 68,2 |

\* - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

В то же время частота встречаемости астеновегетативного синдрома была одинакова у пациентов обеих групп.



В то же время частота встречаемости астеновегетативного синдрома была одинакова у пациентов обеих групп.



\*- данные являются достоверными ( $p < 0,05$ )

**Рисунок 1. Частота встречаемости клинических синдромов у детей контрольной группы и пациентов, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза.**

Таким образом, у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, имела место повышенная частота встречаемости кардиального синдрома.

При проведении ЭКГ у пациентов с ОЛЛ, находившихся в длительной ремиссии, были выявлены неспецифические изменения, характерные в том числе и для

миокардиодистрофии. При анализе изменений на ЭКГ установлено, что у 8 человек группы наблюдения (68,2%) и у 23 (28,3%) обследуемых контрольной группы соответственно регистрировались неспецифические изменения на ЭКГ в виде синусовой аритмии, синусовой тахикардии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

Таблица 2.

**Частота ЭКГ изменений у детей контрольной группы и пациентов с ОЛЛ, находящихся в длительной ремиссии, на этапах ПХТ**

| ЭКГ-изменения  | Контрольная группа (n=81) |       | Группа наблюдения (n=22) |       |
|--|---------------------------|-------|--------------------------|-------|
|  | Абс.                      | %     | Абс.                     | %     |
| Изменение вольтажа QRS   | -                         |       | -                        |       |
| Удлинение QT   | -                         |       | -                        |       |
| Нарушение процессов реполяризации                              | 14                        | 17,28 | 12*                      | 54,54 |
| Экстрасистолия   | 1                         |       | -                        |       |
| Синдром удлинения интервала PQ                                 | 2                         | 2,46  | -                        |       |
| Номотопные нарушения автоматизма (синдром тахи-, брадиаритмии) | -                         |       | 2                        | 9,09  |
| Блокады ножек пучка Гиса                                       | 12                        | 14,81 | 2                        | 9,09  |
| AV блокады   | -                         |       | -                        |       |

\* - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

При этом получены достоверные отличия в частоте встречаемости нарушения процессов реполяризации у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, которые характеризовались снижением уровня сегмента ST и изменением амплитуды зубца T. При этом регистрация данных изменений в трех и более отведениях расценивалась как проявления миокардиодистрофии.

Анализ глобальной систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) проводился по общепринятым показателям: конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ, ударный объем, минутный объем кровообращения, сердечный индекс, фракции выброса и укорочения ЛЖ. Учитывая, что показатели ДФ – IVRT и Dt зависят от возраста, для оценки достоверности их отличий



в группу контроля были включены пациенты в возрасте от 8 до 15 лет, сопоставимые по возрасту и полу с детьми, находящимися в длительной ремиссии ОЛЛ. Из них 18 мальчиков и 15 девочек. Средний возраст пациентов составил  $11,27 \pm 0,4$ . Абсолютные значения изученных показателей не выходили за пределы 5 и 95 центилей региональных стандартов ДэхоКГ систолических показателей и достоверно не отличались у детей обеих групп ( $p > 0,05$ ). Данные анализа систолической функции миокарда ЛЖ представлены в табл.3. При исследовании диастолической функции миокарда ЛЖ было установлено, что показатель трансмитрального кровотока (Е/А) у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, был достоверно ниже, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Однако у всех детей и подростков обеих групп данный параметр регистрировался в значениях  $>1$ , то есть оставался нормальным. В дальнейшем, при проведении ДэхоКГ, нами были использованы дополнительные эхопараметры, ха-

рактеризующие диастолическую функцию (ДФ) миокарда ЛЖ. При этом показатель времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения (Dt) у пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, был достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Снижение показателя Е/А и удлинение Dt могут свидетельствовать о начальных проявлениях диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ. В то же время у всех детей контрольной группы индекс жесткости и показатель V(E-Ea) регистрировались в пределах нормальных значений, а у детей группы наблюдения индекс жесткости и показатель V(E-Ea) были выше нормы у 17 человек (77,2%) и 16 человек (72,7%) соответственно.

Таким образом, у подавляющего большинства детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, в отличие от группы сравнения, несмотря на отсутствие измененной систолической функции, были выявлены начальные признаки ДД миокарда.

Таблица 3.

**Показатели гемодинамики у детей контрольной группы и пациентов, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ (M±m)**

| Показатели            | Группа наблюдения (n=22) | Контрольная группа (n=33) |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| Фракция выброса, %    | $65,86 \pm 2,27$         | $64,93 \pm 1,32$          |
| Фракция укорочения, % | $36,57 \pm 1,67$         | $37,45 \pm 0,87$          |
| Ударный объем, мл     | $56,54 \pm 3,59$         | $55,42 \pm 3,57$          |
| Минутный объем, л/мин | $4,6 \pm 0,34$           | $3,42 \pm 0,9$            |
| Е/А                   | $1,23 \pm 0,03^*$        | $1,74 \pm 0,08$           |
| Dt, мс                | $126,67 \pm 4,99^*$      | $107,88 \pm 1,83$         |
| IVRT, мс              | $77,62 \pm 3,15$         | $72,42 \pm 2,26$          |
| Индекс жесткости      | $0,64 \pm 0,02^*$        | $0,5 \pm 0,01$            |
| Показатель V (E-Ea)   | $43,0 \pm 2,7^*$         | $15,91 \pm 1,47$          |

\* - данные являются достоверными по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Данные о сформировавшихся типах кровообращения у пациентов с ОЛЛ, находившихся в длительной ремиссии, и детей контрольной группы представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Частота встречаемости разных вариантов кровообращений у детей контрольной группы и детей, находящихся в длительной ремиссии с ОЛЛ**

| Тип гемодинамики  | Дети с ОЛЛ, находившиеся в длительной ремиссии (n = 22) |      | Контрольная группа (n = 81) |      |
|-------------------|---|------|-----------------------------|------|
|                   | Абс.  | %    | Абс.                        | %    |
| Гиперкинетический | 15**  | 68,2 | 20                          | 24,7 |
| Эукинетический    | 4*  | 18,2 | 34                          | 42,0 |
| Гипокинетический  | 3   | 13,6 | 27                          | 33,3 |

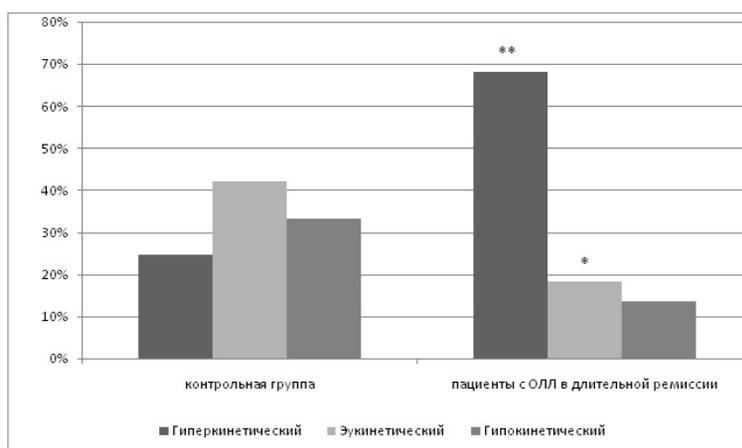
\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

\*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой



В отличие от детей контрольной группы, у которых все типы гемодинамики регистрировались практически с одинаковой частотой с незначительным преобладанием эукинетического варианта кровообращения, у 15 детей с ОЛЛ (68,2%), находившихся в длительной ремиссии, определялся гиперкинетический тип гемодинамики ( $p < 0,001$ ), а эукинетический и гипокинетический типы регистрировались значительно реже – у 4 (18,2%) и 3 (13,6%) детей соответственно. По мнению ряда исследователей [8,9],

изучавших типы кровообращения у практически здоровых людей, при гиперкинетическом типе гемодинамики сердце работает в самом не экономичном режиме, диапазон компенсаторных возможностей ограничен, у данной категории лиц также выявляется высокая активность симпатико-адреналовой системы. С другой стороны лица с гиперкинетическим типом кровообращения обладают наименьшей устойчивостью к воздействию комплекса неблагоприятных факторов окружающей среды [8].



**Рисунок 2. Частота встречаемости различных типов гемодинамики у пациентов в длительной ремиссии ОЛЛ и детей контрольной группы.** (\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой)

Результаты анализа вегетативного статуса детей, находившихся в длительной ремиссии ОЛЛ, представлены в табл. 5. В проведенном исследовании нами было установлено, что исходная симпатикотония регистрировалась у 14 детей с ОЛЛ, находившихся в длительной ремиссии (63,7%), в то время как у детей контрольной группы чаще отмечались исходные ваготония и эйтония – у 34 (42,0%) и 32 (39,5%) детей соответственно ( $p < 0,001$ ). Следовательно, у детей и подростков, прошедших курс ПХТ по поводу ОЛЛ, и находившихся в длительной ремиссии преобладал повышенный уровень функционирования вегетативной нервной системы. Исследование вегетативной реактивно-

сти (ВР) позволило установить, что у детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ, преобладала асимпатикотоническая вегетативная активность, которая регистрировалась у 15 пациентов (68,2%), в то время как у детей контрольной группы одинаково часто регистрировались как асимпатикотоническая, так и нормальная ВР – у 39 (48,1%) и 31 (38,3%) человек соответственно. При этом у 100% детей из группы наблюдения исходная симпатикотония регистрировалась на фоне асимпатикотонической ВР, что свидетельствовало о разнонаправленности вегетативного обеспечения у этих пациентов.

Таблица 5.

**Показатели ИВТ и ВР у детей контрольной группы и детей, находящихся в длительной ремиссии ОЛЛ**

| Показатель                         | Контрольная группа (n=81) |      | Дети, выздоровевшие от ОЛЛ (n = 22) |      |
|------------------------------------|---------------------------|------|-------------------------------------|------|
|                                    | абс.                      | %    | абс.                                | %    |
| <b>Исходный вегетативный тонус</b> |                           |      |                                     |      |
| Симпатикотония                     | 15                        | 18,5 | 14**                                | 63,7 |
| Эйтония                            | 32                        | 39,5 | 5                                   | 22,7 |
| Ваготония                          | 34                        | 42,0 | 3*                                  | 13,6 |
| <b>Вегетативная реактивность</b>   |                           |      |                                     |      |
| Гиперсимпатикотония                | 11                        | 13,6 | 5                                   | 22,7 |
| Нормальная                         | 31                        | 38,3 | 2*                                  | 9,1  |
| Асимпатикотония                    | 39                        | 48,1 | 15                                  | 68,2 |

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

\*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой



Следовательно, у детей, находившихся в длительной ремиссии ОЛЛ, преобладало формирование исходной симпатикотонии и асимпатикотонической ВР, что свидетельствовало об активном влиянии симпатического отдела вегетативной нервной системы и преобладающем действии катехоламинов на регуляцию сосудистого тонуса. При этом разнонаправленность вегетативного гомеостаза очевидно является одним из проявлений адаптации и может рассматриваться как признак проявляющейся активности парасимпатической нервной системы с целью поддержания оптимального артериального давления, которое у всех обследуемых регистрировалось в нормальном диапазоне.

### Заключение

Таким образом, у пациентов с ОЛЛ, находившихся в длительной клинико-гематологической ремиссии, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов контрольной группы, регистрировался кардиальный синдром, а также выявлялись неспецифические изменения на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации миокарда. При этом на фоне преобладания исходной симпатикотонии и асимпатикотонической ВР формировался гиперкинетический тип кровообращения и развивались начальные признаки диастолической дисфункции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Желудкова О.Г. Лечебное и диагностическое обеспечение детей с острым лимфобластным лейкозом в дневном стационаре : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Г. Желудкова. - Москва. - 1992. - 21 с.
2. Цейтлин Г.Я. Проблемы реабилитации в онкопедиатрии / Г.Я. Цейтлин, Г.В. Кожарская, Ж.В. Смирнова // Consilium Medicum. - 2001. - Т.3.-№1. - С.16-19.
3. Oeffinger K. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancers / K. Oeffinger, A.C. Mertens, C.A. Sklar // The New England Journal of Medicine. - 2006. - V.355, №15. - P.1572-1582.
4. Румянцев А.Г. Основные достижения клинической онкологии в 2007 году // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2008. - Т.7, №4. - С.7-10.
5. Варфаламеева С.Р. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности в детской онкологии / С.Р. Варфаламеева, К.В. Добрянков // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2004. - Т.3, №2. - С.81-85.
6. Сабирова А.В. Оценка качества жизни детей с острым лимфобластным лейкозом в стадии длительной клинико-гематологической ремиссии: автореф. дис. ... канд.мед.наук / А.В. Сабирова. - Челябинск. - 2004. - 22с.
7. Аникин В.В. Вегетативный статус и особенности диастолической функции левого желудочка сердца у детей и подростков с нейроциркуляторной дистонией / В.В. Аникин, А.А. Курочкин // Российский кардиологический журнал. - 2000. - №4. - С.24.-27.
8. Апанасенко Г.Л. Медицинская валеология / Г.Л.Апанасенко, Л.А. Попова // Серия «Гиппократ». - Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. - 248 с.
9. Шхвацабая И.К. Новые подходы к пониманию гемодинамической нормы / И.К.Шхвацабая, Е.Н. Константинов, И.А. Гундарев // Кардиология. - 1981. - №3. - С. 10-14.

ПОСТУПИЛА: 17.01.2013



УДК 616.858-008.6-079.4

**Е.А. Труфанов**

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА**

*Луганский государственный медицинский университет,  
кафедра нервных болезней и нейрохирургии*

*Украина, 91045, г. Луганск, кв. 50-лет Оборона Луганска, 1г. E-mail: evgeniy.calgary@yandex.ru*

Цель: описание дифференциальных признаков эссенциального тремора и болезни Паркинсона.

Материалы и методы: Обследовано 205 больных с идиопатической болезнью Паркинсона и 29 больных эссенциальным тремором.

Результаты и выводы: В группе больных эссенциальным тремором отмечалось более доброкачественное прогрессирование болезни по сравнению с группой больных болезнью Паркинсона ( $p < 0,001$ ). Частота и выраженность нарушений по подшкалам приема пищи, одевания, гигиены, интеллектуальных нарушений, расстройств мотивации и нарушений мышления была достоверно выше в группе больных болезнью Паркинсона по сравнению с группой больных эссенциальным тремором. Нарушение обоняния, яркие и живые сновидения, ортостатическая гипотензия и запоры значительно чаще встречались у больных болезнью Паркинсона по сравнению с больными эссенциальным тремором. Вероятно, все эти симптомы и расстройства в комплексе с другими диагностическими признаками (характеристика тремора, наличие или отсутствие брадикинезии и т.д.) могут служить для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона.

*Ключевые слова:* Болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, дифференциальный диагноз, прогрессирование.

**Y.O. Trufanov**

## **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PARKINSON DISEASE AND ESSENTIAL TREMOR**

*Lugansk State Medical University,  
Neuroscience Department*

*1g, kvartal 50-let Oboroni Luganska, Lugansk, 91045, Ukraine. E-mail: evgeniy.calgary@yandex.ru*

Purpose: To describe the differential features of Essential Tremor and Parkinson Disease.

Materials and Methods: 205 consecutive patients with idiopathic Parkinson Disease (PD) and 29 patients with Essential Tremor (ET) were questioned at time of routine clinic visits.

Results and Summary: There was a more rapid disease progression in patient with PD and a more benign disease progression in patients with ET. The incidence and severity of pathology according to the cutting food and handling utensils, dressing, hygiene, intellectual impairment, thought disorder, and motivation/initiative subscales were significantly higher in PD patients than in ET patients. Symptomatic orthostatic hypotension, constipation, olfactory dysfunction, and vivid dreaming were significantly more common in PD patients than in ET patients. In all probability, all of these symptoms in combination with other diagnostic features (characteristics of tremor, the presence or absence of bradykinesia, etc.) can be used for the differential diagnosis of Parkinson Disease.

*Keywords:* Parkinson Disease, Essential tremor, differential diagnosis, progression.



## Введение

**Б**лезнь Паркинсона – прогрессирующее неврологическое заболевание, возникающее в результате дегенеративных изменений в допаминергических нейронах [1].

Диагноз болезни Паркинсона устанавливается на основании клинических диагностических критериев банка мозга общества болезни Паркинсона Соединенного Королевства. Эти критерии состоят из 3-х этапов (шагов). На первом этапе устанавливается диагноз паркинсонизма, при котором обязательно должна присутствовать брадикардия плюс, по крайней мере, один из ниже перечисленных синдромов: мышечная ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость не связанная с первичной зрительной, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией. После того как диагноз паркинсонизма установлен и необходимо провести дифференциальную диагностику между болезнью Паркинсона и паркинсоническими синдромами, переходят ко второму и третьему этапам диагностических критериев, которые состоят из списков критериев исключения для болезни Паркинсона (шаг 2) и позитивных проспективных критериев для болезни Паркинсона (шаг 3).

Эссенциальный тремор большинство авторов традиционно рассматривают как моносимптомное заболевание, единственным клиническим проявлением которого является тремор рук, он охватывает лучезапястные и пястно-фаланговые суставы, представляя собой ритмично чередующиеся сокращения сгибателей-разгибателей кисти и пальцев частотой 8-10 Гц [2].

Обычно больные эссенциальным тремором не имеют никаких нарушений, кроме кинетического тремора. Но ряд ученых указывают, что эссенциальный тремор в настоящее время не может рассматриваться как моносимптомное заболевание, проявляющееся только кинетическим тремором. Морфологические изменения при эссенциальном треморе носят нейродегенеративный характер и при отдельных фенотипах эссенциального тремора, кроме тремора могут наблюдаться и другие клинические проявления, такие как атаксия, постуральная неустойчивость, нарушения обоняния и слуха, когнитивные нарушения, депрессия, тревога, фобии и изменения личности [3-6]. Позднее начало эссенциального тремора может ассоциироваться с когнитивными нарушениями и деменцией [7].

Диагноз эссенциального тремора основывается на клинических критериях, так как не существует достоверных серологических, радиологических и патоморфологических маркеров этого заболевания [8].

Несмотря на то, что эссенциальный тремор является одним из самых распространенных заболеваний экстрапирамидной системы, ошибки в диагностике этого заболевания могут случаться достаточно часто. Диагностические ошибки, в свою очередь, приводят к терапевтическим [9]. Дифференциация эссенциального тремора от других заболеваний важна с прогностической, терапевтической и исследовательской точек зрения [10].

Проведенные исследования показывают, что от 75% до 99% случаев эссенциального тремора не диагностированы, и это не смотря на то, что большинство больных имеют ту или иную степень инвалидизации, связанную с тремором [4].

Учитывая широкую распространенность как болезни Паркинсона, так и эссенциального тремора, не исключе-

ны варианты, когда у длительно болеющего человека с эссенциальным тремором (имеющего достоверный диагноз этого заболевания) позже развивается второе экстрапирамидное заболевание – болезнь Паркинсона. Или, наоборот, у человека с болезнью Паркинсона развивается эссенциальный тремор [11].

В одном из исследований [10], проведенных на базе института неврологии Нью-Йорка, показано, что у 37% больных с диагнозом эссенциальный тремор оказалось совсем другое заболевание. Из всех больных, у кого оказался неправильный диагноз, у 42,31% была болезнь Паркинсона, 19,23% – болезнь Паркинсона вместе с эссенциальным тремором, 23,08% – дистония и 15,38% – другие заболевания. Факторами, которые ассоциировались с неправильным диагнозом эссенциального тремора, являлись: односторонний тремор руки, дистоническое положение руки, изолированный тремор большого пальца, изолированный тремор ноги и неритмичный тремор.

Известны случаи, когда больные ошибочно на протяжении нескольких лет лечились от болезни Паркинсона и получали препараты леводопы, а потом выяснилось, что они болеют эссенциальным тремором [12].

Приведенные выше данные указывают на то, что эссенциальный тремор является одним из основных заболеваний, которые необходимо учитывать в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона на ранних стадиях заболевания и ошибки в дифференциальной диагностике этих заболеваний случаются нередко.

DAT-SCAN позволяет с высокой точностью дифференцировать болезнь Паркинсона от эссенциального тремора и психогенного паркинсонизма. В то же время этот метод обследования неинформативен при проведении дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и других форм паркинсонизма (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич и др.) [13, 14]. Казалось бы, с появлением этого метода обследования проблема дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора решена, но, к сожалению, этот метод диагностики чрезвычайно дорогостоящий и не нашел широкого применения. В то же время, один или несколько DAT-SCAN томографов не могут справиться с задачей дифференциальной диагностики из-за большого количества больных, нуждающихся в этом методе обследования. Можно с уверенностью утверждать, что основным методом диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора в ближайшие годы по-прежнему останется клинический метод.

*Цель:* описание дифференциальных признаков эссенциального тремора и болезни Паркинсона.

В работе приводится описание различных характеристик и симптомов болезни Паркинсона и эссенциального тремора с оценкой их диагностической ценности при проведении дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

Статья является фрагментом НИР “Дифференциальный диагноз и прогноз болезни Паркинсона, паркинсонических синдромов и эссенциального тремора”. Государственный регистрационный номер 0112 U 001892.

## Материалы и методы

Обследовано 205 больных с идиопатической болезнью Паркинсона и 29 больных эссенциальным тремором.

Шкала повседневной жизненной активности Schwab и England применяется для оценки тяжести болезни



Паркинсона. Учитывая то, что эта шкала не оценивает отдельные клинические синдромы болезни Паркинсона (например, брадикинезию, тремор и т.д.), а оценивает функциональное состояние больного в целом, и в особенности степень его зависимости от окружающих, условно эту шкалу можно применить и к больным эссенциальным тремором; особенно в контексте сравнения больных болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором.

Для статистической обработки полученных результатов мы использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок и угловой критерий Фишера.

### Результаты

Ниже приведена клиническая характеристика больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона.

Средний возраст начала эссенциального тремора составлял 46,31 лет (Me = 50,0 / LQ = 18,0 / UQ = 68,0), болезни Паркинсона – 60,2 года (Me = 61,0 / LQ = 53,0 / UQ = 68,0).

Как видно из рисунка 1, эссенциальный тремор чаще всего начинался в возрастной группе до 30 лет (27,59%) и в возрастной группе 50-79 лет (58,62%). Наиболее типичный возраст начала болезни Паркинсона составлял 60-69 лет (34,63%). При этом 92,2% случаев начала болезни Паркинсона приходилось на возрастной период 40-79 лет; очевидно, этот возрастной период можно считать типичным возрастом начала болезни Паркинсона. Дебют болезни Паркинсона в возрастной группе до 30 лет возможен, но встречается достаточно редко (0,49%). Самый ранний возраст начала болезни Паркинсона среди обследованных нами больных составлял 26 лет.

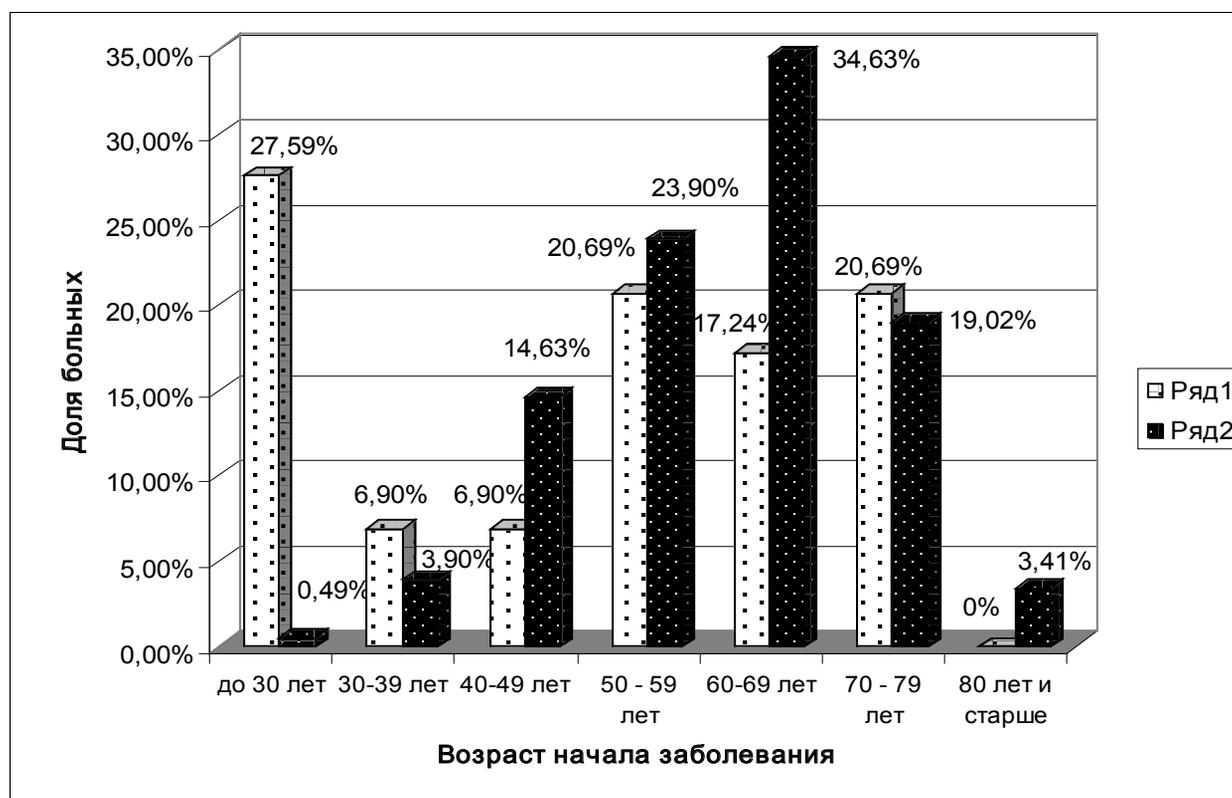


Рисунок 1. Возраст начала эссенциального тремора (ряд 1) и болезни Паркинсона (ряд 2).

Несмотря на то, что средняя продолжительность эссенциального тремора у наших пациентов составляла 17,14 лет, а болезни Паркинсона в два раза меньше (8,23 года), средняя степень тяжести эссенциального тремора по шкале повседневной жизненной активности Schwab и England составляла 82% (Me = 90% / LQ = 80% / UQ = 90%), а болезни Паркинсона - 68% (Me = 80% / LQ = 50% / UQ = 80%), что указывает на значительно более доброкачественное течение эссенциального тремора ( $p < 0,001$ ).

В первые 3 года болезни все больные эссенциальным тремором имели тяжесть заболевания по шкале повсед-

невной жизненной активности Schwab и England 100-80% (рис. 2). Легкие степени тяжести (100-80%) в первые 3 года болезни наблюдались и у большинства больных болезнью Паркинсона (78,54%). В то же время крайне неблагоприятное течение заболевания и быстрая инвалидизация (до стадий 50-40% в первые 3 года болезни) наблюдались у 2,93% больных болезнью Паркинсона. Таким образом, в первые 3 года болезни в группе больных эссенциальным тремором отмечалось более доброкачественное прогрессирование заболевания по сравнению с группой больных болезнью Паркинсона ( $p < 0,001$ ).

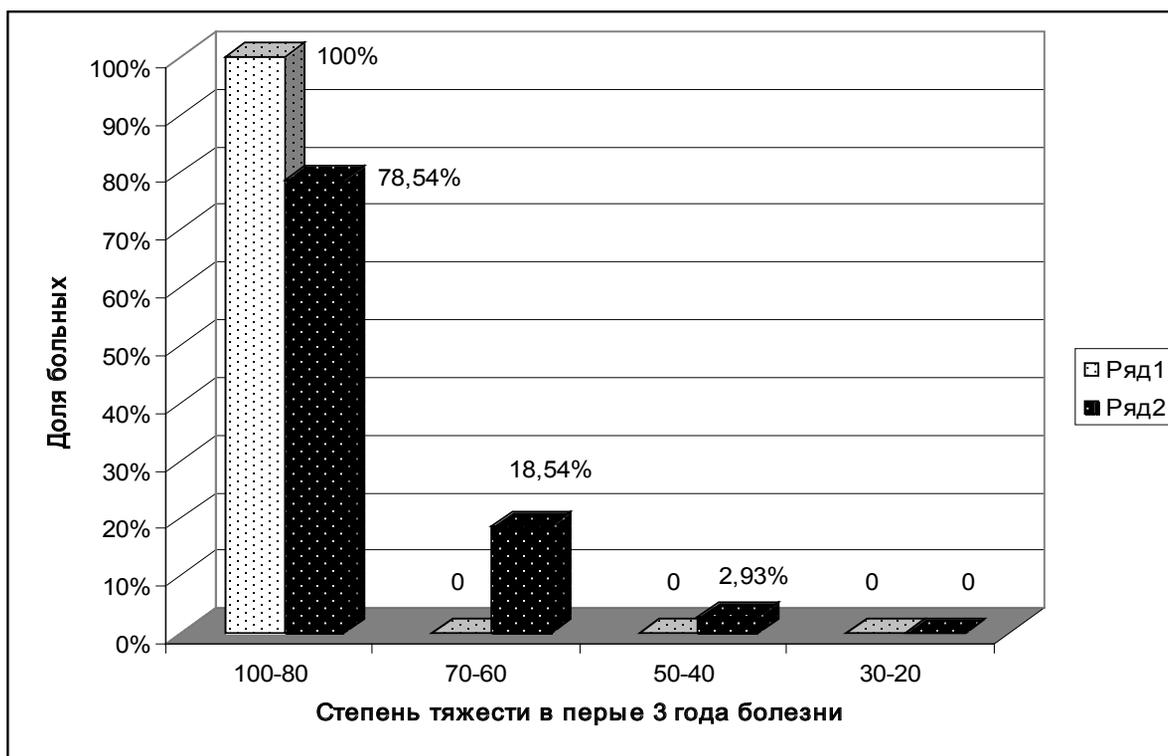


Рисунок 2. Степень тяжести эссенциального тремора (ряд 1) и болезни Паркинсона (ряд 2) по шкале повседневной жизненной активности Schwab и England в первые 3 года болезни.

Далее мы поставили задачу изучить частоту и выраженность нарушений по 8-11 подшкалам UPDRS у больных болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. Подшкала 8 оценивает почерк, 9 – разрезание пищи и удерживание столовых принадлежностей, 10 – одевание, 11 – гигиену. Все эти подшкалы оцениваются от нуля до четырех баллов, где ноль означает норму, а 4 балла – наиболее выраженные нарушения письма, полную беспомощность при еде, одевании и выполнении гигиенических процедур.

Как видно из таблицы 1, изменения почерка имеют 55,17% больных эссенциальным тремором. Проблемы (затруднения) при принятии пищи, одевании и выполнении гигиенических процедур наблюдались у 37,93-48,28%

больных эссенциальным тремором. Как правило, эти проблемы, связанные с тремором были минимальные, у 13,79% регистрировались умеренные нарушения и только у 3,45% больных - выраженные нарушения (3 балла по подшкале 9).

У больных болезнью Паркинсона почерк менялся в 72,2% случаев. Проблемы при принятии пищи, одевании и выполнении гигиенических процедур наблюдались у 71,71-85,85% больных болезнью Паркинсона, что было достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при эссенциальном треморе. В отличие от больных эссенциальным тремором, эти проблемы часто были умеренной (29,27%) или выраженной степени (16,59%).

Таблица 1.

Частота нарушений по 8-11 подшкалам UPDRS у больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона

| Подшкалы  | Эссенциальный тремор<br>n = 29 |       | Болезнь Паркинсона<br>n = 205 |       | Статистические различия между группами |
|---|--------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--|
|   | n                              | %     | n                             | %     |  |
| 8. Почерк   | 16                             | 55,17 | 148                           | 72,2  | $p > 0,05$                             |
| 9. Разрезание пищи и удерживание столовых принадлежностей | 13                             | 44,83 | 153                           | 74,63 | $p < 0,002$                            |
| 10. Одевание  | 14                             | 48,28 | 176                           | 85,85 | $p < 0,001$                            |
| 11. Гигиена   | 11                             | 37,93 | 147                           | 71,71 | $p < 0,001$                            |



Выраженность нарушений по подшкалам приема пищи, одевания и гигиены была также достоверно выше в группе больных болезнью Паркинсона по сравнению с группой больных эссенциальным тремором (табл. 2).

Таблица 2.

**Выраженность нарушений по 8-11 подшкалам UPDRS у больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона**

| Подшкалы  | Эссенциальный тремор<br>n = 23 | Болезнь Паркинсона<br>n = 183 | Статистические различия между группами |
|---|--------------------------------|-------------------------------|--|
|   | Mean / Median<br>(LQ; UQ)      | Mean / Median<br>(LQ; UQ)     |  |
| 8. Почерк   | 1,09 / 0<br>(0; 2)             | 1,41 / 1<br>(1; 2)            | p > 0,05                               |
| 9. Разрезание пищи и удерживание столовых принадлежностей | 0,52 / 0<br>(0; 1)             | 1,37 / 1<br>(1; 2)            | p < 0,001                              |
| 10. Одевание  | 0,35 / 0<br>(0; 1)             | 1,45 / 1<br>(1; 2)            | p < 0,001                              |
| 11. Гигиена   | 0,3 / 0<br>(0; 1)              | 1,14 / 1<br>(1; 2)            | p < 0,001                              |

Далее мы изучали частоту и выраженность нарушений по 1-4 подшкалам UPDRS у больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона. Подшкала 1 оценивает интеллектуальные нарушения, 2 – нарушения мышления (вызванные деменцией или лекарственной интоксикацией), 3 – депрессию, 4 – мотивацию (инициативу). Подшкалы 1-4 оцениваются по пятибалльной системе, где ноль означает норму, а 4 балла – наиболее выраженные нарушения.

Как известно, эссенциальный тремор не вызывает интеллектуальные нарушения, депрессию, нарушение мышления и расстройства мотивации, однако эти синдромы могут встречаться у больных эссенциальным тремором как результат какого-либо сопутствующего заболевания, например атеросклероза сосудов головного мозга, болезни Альцгеймера и множества других заболеваний.

Характерно то, что у обследованных нами больных эссенциальным тремором встречались только легкие интеллектуальные нарушения (27,59%) и легкие нарушения мышления (24,14%), в то же время тяжесть депрессии варьировала от легкой в 20,69% случаев до умеренной и тяжелой степени в 17,24% случаев (табл. 3).

При болезни Паркинсона интеллектуальные нарушения, расстройства мотивации и нарушения мышления встречались достоверно чаще, чем при эссенциальном треморе и часто они достигали умеренной (2 балла) или выраженной степени (3-4 балла). Умеренные или выраженные интеллектуальные нарушения наблюдались у 18,05% больных болезнью Паркинсона, умеренные или выраженные нарушения мышления – у 14,15% больных и расстройства мотивации – у 17,07% больных болезнью Паркинсона (табл. 3).

Таблица 3.

**Частота нарушений по 1-4 подшкалам UPDRS у больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона**

| Подшкалы  | Эссенциальный тремор<br>n = 29 |       | Болезнь Паркинсона<br>n = 205 |       | Статистические различия между группами |
|---|--------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--|
|   | N                              | %     | n                             | %     |  |
| 1. Интеллектуальные нарушения   | 8                              | 27,59 | 105                           | 51,22 | p < 0,02                               |
| 2. Нарушения мышления (вызванные деменцией или лекарственной интоксикацией) | 7                              | 24,14 | 114                           | 55,61 | p < 0,002                              |
| 3. Депрессия  | 11                             | 37,93 | 67                            | 32,68 | p > 0,05                               |
| 4. Мотивация (инициатива)   | 5                              | 17,24 | 73                            | 35,61 | p < 0,05                               |



Доля больных с депрессией и выраженность депрессии были примерно одинаковы в группах больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона (табл. 3-4).

Выраженность интеллектуальных нарушений, расстройств мотивации и нарушений мышления были достоверно выше у больных болезнью Паркинсона по сравнению с больными эссенциальным тремором (табл. 4).

Таблица 4

**Выраженность нарушений по 1-4 подшкалам UPDRS у больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона**

| Подшкалы  | Эссенциальный тремор<br>n = 23 | Болезнь Паркинсона<br>n = 183 | Статистические различия между группами |
|---|--------------------------------|-------------------------------|--|
|   | Mean / Median<br>(LQ; UQ)      | Mean / Median<br>(LQ; UQ)     |  |
| 1. Интеллектуальные нарушения   | 0,26 / 0<br>(0; 1)             | 0,79 / 1<br>(0; 1)            | p < 0,004                              |
| 2. Нарушения мышления (вызванные деменцией или лекарственной интоксикацией) | 0,26 / 0<br>(0; 1)             | 0,79 / 1<br>(0; 1)            | p < 0,003                              |
| 3. Депрессия  | 0,52 / 0<br>(0; 1)             | 0,48 / 0<br>(0; 1)            | p > 0,05                               |
| 4. Мотивация (инициатива)   | 0,17 / 0<br>(0; 0)             | 0,56 / 0<br>(0; 1)            | p < 0,05                               |

Вероятно, интеллектуальные нарушения, расстройства мотивации и нарушения мышления могут использоваться в комплексе с другими диагностическими признаками для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Депрессия не может служить в качестве признака дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора.

Отдельные клинические проявления болезни Паркинсона (нарушения обоняния, диссомния, ортостатическая гипотензия, запоры и т.д.) часто встречаются не только при болезни Паркинсона, но и могут быть проявлением других, самых разнообразных заболеваний. Эти симптомы не являются проявлениями эссенциального тремора, однако могут встречаться у больных эссенциальным тремором как результат какого-либо сопутствующего заболевания.

Нашей задачей было выяснить различия в частоте отдельных клинических симптомов (нарушения обоняния,

диссомния, ортостатическая гипотензия, запоры) в группах больных болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором.

Как видно из таблицы 5, нарушение обоняния, яркие и живые сновидения, ортостатическая гипотензия и запоры значительно чаще встречались у больных болезнью Паркинсона по сравнению с больными эссенциальным тремором. Причем, нарушение обоняния, яркие и живые сновидения, запоры встречались более чем у половины больных болезнью Паркинсона. Вероятно, все эти симптомы в комплексе с другими диагностическими признаками могут служить для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона.

Расстройства сна встречались достаточно часто при обоих заболеваниях. Для больных болезнью Паркинсона были более характерны частые просыпания в течение ночи и менее характерны трудности связанные с засыпанием.

Таблица 5

**Частота отдельных клинических симптомов у больных эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона**

| Симптомы   | Эссенциальный тремор<br>n = 29 |       | Болезнь Паркинсона<br>n = 205 |       | Статистические различия между группами |
|--|--------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--|
|  | n                              | %     | n                             | %     |  |
| Нарушение обоняния                                 | 2                              | 6,9   | 116                           | 56,59 | p < 0,001                              |
| Нарушения сна (инсомния или чрезмерная сонливость) | 12                             | 41,38 | 115                           | 56,1  | p > 0,05                               |
| Яркие и живые сновидения                           | 7                              | 24,14 | 106                           | 51,71 | p < 0,006                              |
| Симптоматическая ортостатическая гипотензия        | 2                              | 6,9   | 78                            | 38,05 | p < 0,002                              |
| Запоры   | 3                              | 10,34 | 104                           | 50,73 | p < 0,001                              |



### Выводы

1. Эссенциальный тремор чаще начинался в возрастной группе до 30 лет (27,59%) и в возрастной группе 50-79 лет (58,62%). Наиболее типичный возраст начала болезни Паркинсона составлял 60-69 лет (34,63%). При этом 92,2% случаев начала болезни Паркинсона приходилось на возрастной период 40-79 лет; очевидно, этот возрастной период можно считать типичным возрастом начала болезни Паркинсона. Дебют болезни Паркинсона в возрастной группе до 30 лет возможен, но встречается достаточно редко (0,49%).
2. В группе больных эссенциальным тремором отмечалось более доброкачественное прогрессирование заболевания по сравнению с больными болезнью Паркинсона ( $p < 0,001$ ).
3. Частота и выраженность интеллектуальных нарушений, расстройств мотивации, нарушений мышления, а также нарушений по 9-11 подшкалам UPDRS (прием пищи, одевание и гигиена) была достоверно выше в группе больных болезнью Паркинсона по сравнению с больными эссенциальным тремором.
4. Достоверных различий в частоте и выраженности депрессии между группами больных болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором не выявлено.
5. Нарушение обоняния, яркие и живые сновидения, ортостатическая гипотензия и запоры значительно чаще встречались у больных болезнью Паркинсона по сравнению с больными эссенциальным тремором. Вероятно, все эти симптомы в комплексе с другими диагностическими признаками могут служить для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Parkinson Disease / W. Martin, O. Suchowersky, K.K. Burns, E. Jonsson. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. – 336 p.
2. Григорова И.А. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и лечение эссенциального тремора / И.А. Григорова, К.А. Лещенко, А.А. Гелетка // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 115-118.
3. LaRoia H. Association between Essential Tremor and Other Neurodegenerative Diseases: What Is the Epidemiological Evidence? / H. LaRoia, E.D. Louis // Neuroepidemiology. – 2011. – Vol. 37, No. 1. – P. 1-10.
4. Benito-Leon J. Essential tremor: emerging views of a common disorder / J. Benito-Leon, E.D. Louis // Nature Clinical Practice Neurology. – 2006. – Vol. 2, No. 12. – P. 666-678.
5. Jankovic J. Essential Tremor: A Heterogenous Disorder / J. Jankovic // Movement Disorders. – 2002. – Vol. 17, No. 4. – P. 638-644.
6. Teive H.A. Essential tremor: phenotypes / H.A. Teive // Parkinsonism & Related Disorders. – 2012. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. 140-142.
7. Benito-Leon J. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia / J. Benito-Leon, E.D. Louis, F. Bermejo-Pareja // Neurology. – 2006. – Vol. 66, No. 10. – P. 1500-1505.
8. Elble R.J. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis / R.J. Elble // Neurology. – 2000. – Vol. 54, Suppl. 4. – P. S2-S6.
9. Louis E.D. How Common is the Most Common Adult Movement Disorder? Estimates of the Prevalence of Essential Tremor Throughout the World / E.D. Louis, R. Ottman, W.A. Hauser // Movement Disorders. – 1998. – Vol. 13, No. 1. – P. 5-10.
10. Jain S. Common Misdiagnosis of a Common Neurological Disorder. How Are We Misdiagnosing Essential Tremor? / S. Jain, S.E. Lo, E.D. Louis // Archives of Neurology. – 2006. – Vol. 63. – P. 1100-1104.
11. Geraghty J.J. Association between essential tremor and Parkinson's Disease / J.J. Geraghty, J. Jankovic, W.J. Zetuskay // Annals of Neurology. – 1985. – Vol. 17, No. 4. – P. 329-333.
12. Rajput A.H. Levodopa Prolongs Life Expectancy and is Non-Toxic to Substantia Nigra / A.H. Rajput // Parkinsonism & Related Disorders. – 2001. – Vol. 8, No. 2. – P. 95-100.
13. Accurate Differentiation of Parkinsonism and Essential Tremor Using Visual Assessment of [123I]-FP-CIT SPECT Imaging: The [123I]-FP-CIT Study Group / H.T.S. Benamer, J. Patterson, D.G. Grosset et al. // Movement Disorders. – 2000. – Vol. 15, No. 3. – P. 503-510.
14. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's Disease / S. Asenbaum, W. Pirker, P. Angelberger et al. // Journal of Neural Transmission. – 1998. – Vol. 105. – P. 1213-1228.

ПОСТУПИЛА: 23.12.2012



**А.А. Ходаковский**

## **ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА 1-АДАМАНТИЛЭТИЛОКСИ-3-МОРФОЛИНО- 2-ПРОПАНОЛА ГИДРОХЛОРИДА (АДЕМОЛА) В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
кафедра фармакологии,  
Украина, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru*

**Цель.** Охарактеризовать эффективность адемола в восстановительном периоде ишемического инсульта за нейроморфологическими изменениями в коре головного мозга крыс.

**Материалы и методы.** Экспериментальная терапия крыс с инфарктом головного мозга (билатеральная каротидная окклюзия) производным адамантана 1-адамантилэтилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлоридом (условное название адемола) проводилась в дозе 2 мг/кг внутривентриально в лечебном режиме (через 1 час после моделирования инсульта и далее через каждые 24 ч в течение 21 суток).

**Результаты.** В ходе проведенных исследований было установлено, что восстановительный период модельного острого нарушения мозгового кровообращения (билатеральная каротидная окклюзия) параллельно с уменьшением площади и плотности морфологически неповрежденных нейроцитов, а также содержания в них нуклеиновых кислот сопровождается увеличением количества и плотности деструктивно-измененных нейронов. Терапевтическое курсовое введение адемола по вышеуказанной схеме способствует нормализации микроморфометрических характеристик соматосенсорной коры головного мозга, что проявляется сохранением плотности и площади структурно неповрежденных нейронов на фоне уменьшения плотности нейроглии и деструктивно-измененных нервных клеток.

**Выводы.** Способность адемола сохранять citoархитектонику коры головного мозга свидетельствует о наличии у него церебропротекторных свойств и обосновывает перспективу создания на его основе нового церебропротектора.

*Ключевые слова:* адемола, ишемический инсульт, цитиколин.

**A.A. Khodakovskiy**

## **NEUROPROTECTOR CHARACTERISTICS OF ADEMOL IN THE REGENERATIVE PERIOD OF EXPERIMENTAL ISCHEMIC INSULT**

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya,  
Pharmacology Department  
56 Pirogova Street, Vinnitsya, 21018, Ukraine. E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru*

**Purpose:** To describe the differential features of Essential Tremor and Parkinson Disease.

**Purpose.** Characterized efficiency of ademol in the regenerative period of ischemic insult according neuromorphological changes in the cortex of the brain of the rats.

**Materials and methods.** Experimental therapy of the rats with cerebral infarction (bilateral carotid occlusion) by derivate of adamantan 1-adamantilethyloxy-3-morpholino-2 propanol hydrochloride (under conventional name ademol) was conducted in dose 2 mg/kg intraabdominal in the treatment mode (in an hour after modeling of insult and further after every 24 hours during 21 days).

**Results.** In the course of conducted investigations were established that in the regenerative period of the modeling acute disorder of cerebral circulation (bilateral carotid occlusion) takes place increasing of quantity and density of destructively changed neurons parallel with decreasing of area and density of morphologically undamaged neurons and also contents of nucleic acids in them. Therapeutic course injection of ademol by the scheme as outlined above contributes to the normalization of micromorphometric characteristics of somatosensory cortex of the brain, that is manifested by conservation of density and area



of structurally undamaged neurons on the background of decreasing of density of neuroglia and destructively changed nervous cells.

Summary. Ability of ademol to maintain cytoarchitectonics of the brains' cortex indicates the presence of cerebroprotective characteristics of it and justifies the perspective of development of new cerebroprotector on its base.

*Key words:* ademol, ischemic insult, citikoline.

## Введение

Создание концепции потенциальной обратимости последствий острой церебральной ишемии позволило выделить ключевые направления в лечении инсульта, которые базируются на улучшении перфузии головного мозга, профилактике повторного тромбоза и проведении нейропротекторной терапии. На сегодняшний день патогенетически обосновано целесообразность назначения нейропротекторов в составе интенсивной терапии острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2].

Задачи первичной нейропротекции направлены, главным образом, на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада. Есть основания полагать, что будущее в этом направлении принадлежит высокоселективным блокаторам NMDA-рецепторов [3, 4]. В дальнейшем, согласно основным этапам развития острой церебральной ишемии необходимо внедрять принципы вторичной нейропротекции, прежде всего, за счет препаратов, которые влияют на отстроченные механизмы нейрональной смерти (блокада провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, восстановление нейротрофики, прерывание нейроаптоза и т.д.). При этом следует отметить, что эффективность вторичной нейропротекции во многом зависит от своевременного подавления глутаматной эксайтотоксичности [5].

Одним из перспективных соединений, которое обладает такими свойствами может стать синтезированное под руководством акад. М. О. Лозинского в Институте органической химии НАН Украины производное адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорид (лабораторный шифр ЮК-1, условное название адемола). Ранее нами был проведен фармакологический скрининг 70 соединений данного химического ряда и обнаружено, что именно адемола является лидером по антигипоксическому, противоишемическому и церебропротекторному действию [6]. Стимулом для углубленного исследования церебропротекторного действия адемола стали данные о том, что он является низкоафинным неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов ионофорного комплекса пирамидных нейронов гиппокампа с очень быстрой блокадой/деблокадой NMDA-рецепторов [7]. Это может указывать на способность адемола обеспечивать нормальное функционирование нейронов зоны пенумбры за счет селективного снижения избыточной активации NMDA-рецепторов в условиях церебральной ишемии, что делает перспективным его использование для профилактики и лечения ишемических поражений головного мозга. Экспериментальная проверка этих предположений доказала эффективность адемола в условиях острой церебральной ишемии. В частности, лечебное введение адемола крысам с ОНМК уменьшало деструктивные изменения в нейронах головного мозга и способствовало восстановлению нарушенных показателей кислотно-щелочного равновесия [8, 9]. Поскольку при инсульте именно глутаматная эксайтотоксичность является одним из триггерных фак-

торов, влияющих на реализацию различных механизмов нейрональной смерти (некроз, апоптоз), и с учетом положительного модулирующего влияния адемола на NMDA-рецепторы было целесообразным оценить наличие и выраженность его нейропротекторных свойств в более поздний период ОНМК.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Охарактеризовать эффективность адемола в восстановительном периоде ишемического инсульта за нейроморфологическими изменениями в коре головного мозга крыс.

## Материалы и методы

Влияние адемола на морфологические изменения в сомато-сенсорной коре головного мозга в условиях экспериментальной церебральной ишемии изучали на модели необратимой билатеральной каротидной окклюзии (БКО) у крыс, которую выполняли под пропофоловым наркозом (60 мг/кг внутривенно (в/в), «Fresenius Kabi», Австрия). Выбранная модель позволяет воспроизвести клиническую картину ишемического инсульта [10]. Гистологическая оценка микроморфометрической картины исследуемой области головного мозга была проведена у 40 нелинейных крыс-самцов, которые были разделены на 4 группы по 10 животных в каждой, в соответствии с проводимой терапией ОНМК. Первая группа животных - ложно-оперированные крысы, которым для нивелирования влияния пропофола и хирургического вмешательства выполняли все процедуры, кроме перевязки сонных артерий. Вторая (контрольная) – крысы с ОНМК, которым вводили только 0,9 % NaCl (0,5 мл/кг в/в). Третья и четвертая – животные с церебральной ишемией, которым проводили лечение соответственно адемолом (в условно эффективной дозе 2 мг/кг в/в) и цитиколином в дозе 250 мг/кг в/в («Ferrer Snternational, S. A.», Испания). Экспериментальную терапию модельного инсульта начинали через 1 ч после БКО, а далее один раз в день в течение 21 суток.

После завершения опыта (21 сутки после моделирования ОНМК) животных выводили из эксперимента путем передозировки тиопентала натрия. Для гистологических исследований мозг помещали на 24 ч в фиксатор Карнуа и после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. На ротационной микротоме изготавливали 5-микронные срезы соматосенсорной коры (слой IV-V), которые окрашивали галоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону для специфического выявления нуклеиновых кислот (НК). Изображение коры мозга получали на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия) и с помощью 8-битной CCD-камеры COHU-4922 (COHU Inc., США) вводили в компьютерную систему анализа изображений VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия). Морфометрический анализ клеток мозга проводили в автоматическом режиме с помощью макро-программы, разработанной в специализированной среде программирования VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия).

Определяли следующие показатели: площадь нейронов ( $\text{мкм}^2$ ) их плотность (количество клеток на  $1 \text{ мм}^2$  площади



среза коры мозга) содержание в них НК, которое измеряли в единицах оптической плотности (ЕОП) и рассчитывали как логарифм соотношения оптической плотности тела клетки к оптической плотности межклеточного вещества. Также высчитывали плотность деструктивно-измененных нейронов (количество клеток на 1 мм<sup>2</sup> площади среза коры мозга). Деструктивно-измененными считались те нейроны, которые имели признаки кариопикноза, кариорексиса или цитолиза. Выжившими - только те нейроны, которые в плоскости среза содержали ядрышко. Отдельно проводилась оценка индекса относительной активности микроглии и индекса улучшения выживаемости нейронов. Первый равнялся модулю частного от деления разности в плотности выживших нейронов на разность в плотности деструктивно-измененных нейроцитов (разность между показателями группы соответствующего исследуемого вещества и контроля). Второй определялся отношением плотности выживших нейронов на фоне терапии адемолом или цитиколином к плотности нейроцитов в контрольной группе [10].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistika 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

Все эксперименты проводили с разрешения этического комитета Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, который на основании решения Ученого совета ВУЗа относительно гуманности и этичности проведения запланированных исследований на данную тематику (протокол № 1 от 29.09.2011) постановил (протокол № 2 от 31.01.2013), что материалы представленной научной работы не противоречат приказу Министерства Здравоохранения Украины № 281 от 01.11.2000 «О гуманном обращении с животными».

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований было установлено, что модельное ОНМК приводило к достоверному снижению плотности нейронов в коре головного мозга крыс на 21 сутки эксперимента в среднем соответственно на 32,41% (табл. 1; рис. 1 и 2).

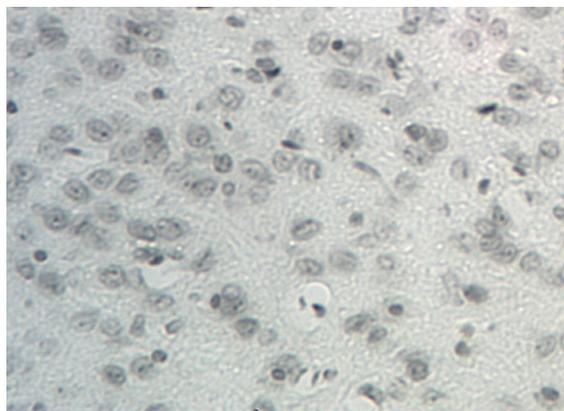
Таблица 1

**Изменения микроморфометрических показателей соматосенсорной коры головного мозга крыс на 21сутки острой церебральной ишемии (слой IV-V) при лечебном внутрибрюшинном введении адемола (2 мг/кг) и цитиколина (250 мг/кг) (M ± m, n = 10)**

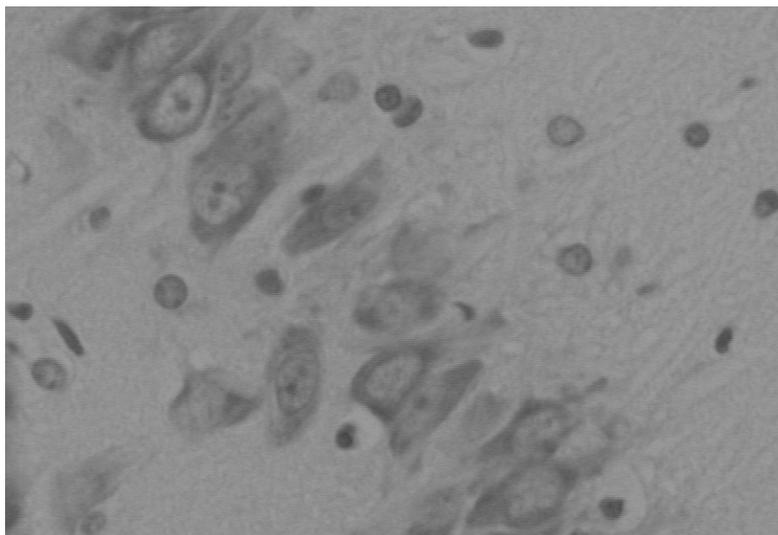
| Показатели                   | Плотность нейронов (на 1 мм <sup>2</sup> )  | Площадь нейронов (мкм <sup>2</sup> )   | Содержание нуклеиновых кислот (ЕОП)    | Плотность деструктивно-измененных нейронов (на 1 мм <sup>2</sup> ) |
|------------------------------|---|--|--|--|
| Ложно-оперированные животные | 1482,20±12,30                               | 75,13±0,45                             | 9,80±0,15                              | 84,40± 1,86  |
| ОНМК+ 0,9 % NaCl (контроль)  | 1001,90±13,83*<br>(-32,41 %)                | 67,44±0,57*<br>(-10,24 %)              | 5,85±0,11*<br>(-40,31 %)               | 389,50±4,38*<br>(+361,49 %)  |
| ОНМК + адемола               | 1284,90±5,47*#<br>(-13,32 %)<br>[+28,25 %]  | 70,56±0,38*#<br>(-6,09 %)<br>[+4,62 %] | 7,30±0,08*<br>(-25,52 %)<br>[+24,79 %] | 293,60±6,14*<br>(+247,87 %)<br>[-24,62 %]                          |
| ОНМК + цитиколин             | 1273,00±10,44*#<br>(-14,12 %)<br>[+27,05 %] | 70,94±0,33*#<br>(-5,58 %)<br>[+5,19 %] | 7,58±0,11*<br>(-22,66 %)<br>[+29,57 %] | 284,60±4,13*<br>(+237,20 %)<br>[-26,93 %]                          |

Примечания:

1. НК - нуклеиновые кислоты. 2. Статистически значимые различия (p < 0,05):\* - с показателем ложно-оперированных животных, # - с контрольной патологией, ^ - с эффектом цитиколина. 3. В скобках - изменение (%) относительно показателя ложно-оперированных животных, в квадратных скобках - относительно показателя контрольной группы.



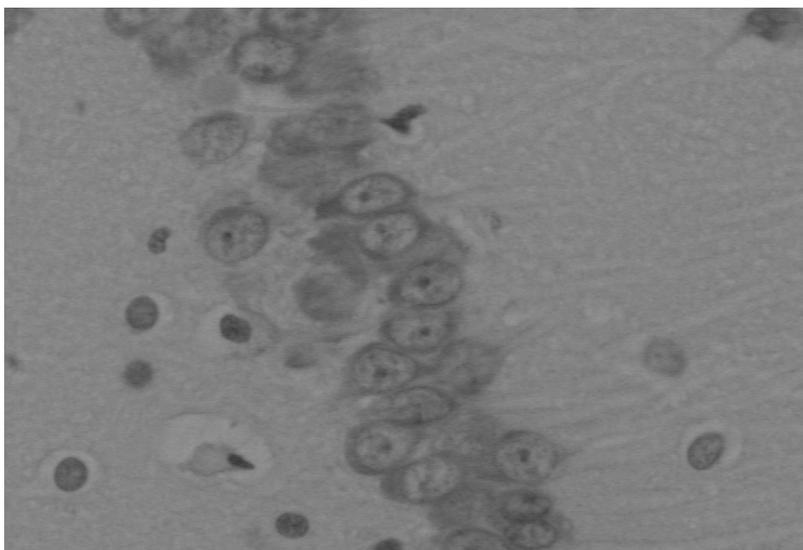
**Рис. 1. Соматосенсорная кора ложно-оперированной крысы. Отсутствие признаков нейрональной деструкции (нейронов с явлениями кариопикноза, кариорексиса и цитолиза). Все нейроциты в плоскости среза содержат ядрышко. × 400 окраска по Ейнарсону.**



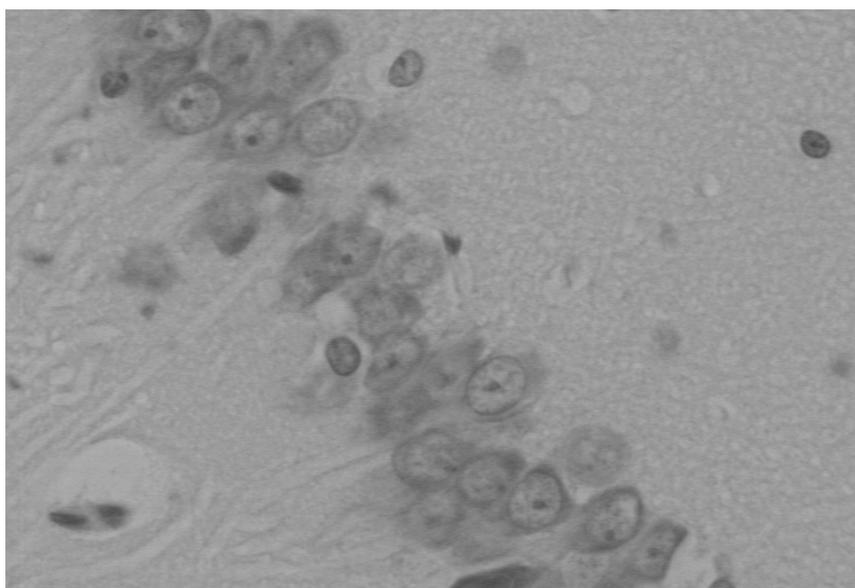
**Рис. 2.** Соматосенсорная кора крысы на 21 сутки после необратимой билатеральной каротидной окклюзии (контрольная патология). Уменьшение плотности сохранившихся и увеличение деструктивно-измененных нейронов (появление нейронов с явлениями карипикноза, кариорексиса и цитолиза)  $\times 600$ , окраска по Ейнарсону.

Введение крысам с ОНМК адемола, так же как и цитиколина, на 21 сутки после моделирования церебральной ишемии препятствовало снижению исследуемого показателя. Причем по своей эффективности адемола не уступал референс-препарату - плотность нейронов соматосенсорной области коры ишемизированного головного мозга была достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем в контроле в среднем соответственно на 28,25% и 27,05% (табл. 1; рис. 3 и 4). Вместе с тем, церебральная ишемия в восстановительный период сопровождалась достоверным уменьшением относительно ложно-оперированных животных площади тел нейронов в среднем на

10,24%, а также содержанием в них НК на 40,31% (табл. 1; рис. 1 и 2). Подобные изменения отражали характер ишемического повреждения нейронов, что выражалось в истощении структурных и пластических компонентов нейронов. В восстановительный период ОНМК у животных на фоне курсовой терапии адемолом и цитиколином удалось достичь достоверного относительно контроля увеличения площади тел нейронов, что сопровождалось увеличением содержания в них НК в среднем на 24,79 и 29,57% ( $p < 0,05$ ). При этом, оба вещества по своей эффективности сопоставлялись (табл. 1; рис. 3 и 4).



**Рис. 3.** Соматосенсорная кора крысы на 21 сутки после необратимой билатеральной каротидной окклюзии на фоне курсовой терапии адемолом (2 мг/кг в/б). Сохранение площади и плотности нейронов, угнетение процессов нейрональной деструкции. Уменьшение количества нейронов с явлениями карипикноза, кариорексиса и цитолиза. Увеличение количества нейронов, содержащих в плоскости среза ядрышко.  $\times 600$ , окраска по Ейнарсону.



**Рис. 4.** Соматосенсорная кора крысы на 21 сутки после необратимой билатеральной каротидной окклюзии на фоне курсовой терапии цитиколином (250 мг/кг в/б). Сохранение плотности нейронов, угнетение процессов нейрональной деструкции. Уменьшение количества нейронов с явлениями кариопикноза, кариорексиса и цитолиза. Увеличение количества нейронов, содержащих в плоскости среза ядрышко.  $\times 600$ , окраска по Ейнарсону.

Анализ плотности деструктивно-измененных нейронов в коре ишемизированного головного мозга у животных с ОНМК, которым проводилась только терапия физиологическим раствором NaCl показал, что количество поврежденных нейронов на 21 сутки после моделирования патологии по сравнению с ложно-оперированными животными достоверно увеличилась в 4,6 раза (табл. 1; рис. 1 и 2). В противовес этому, введение крысам с ОНМК производного адамантана подобно цитиколину тормозило увеличение этого показателя. К окончанию эксперимента количество деструктивно-измененных нейронов на фоне адемола и референс-препарата было соответственно на 24,62% и 26,93% меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группе контрольных животных (табл. 1; рис. 3 и 4).

Интегральным показателем эффективности исследуемых веществ в условиях острой церебральной ишемии может служить индекс улучшения выживаемости нейронов и индекс относительной активности микроглии. Как видно из данных, приведенных в табл.2, лечебное курсовое введение крысам с ОНМК адемола (как и цитиколина) приводило к уменьшению процессов нейрональной гибели (в обоих случаях индекс улучшения выживаемости нейронов был больше 1).

Таблица 2.

Показатели нейропротективного действия адемола (2 мг/кг) и цитиколина (250 мг/кг) на 21 сутки модельной церебральной ишемии

| Показатели       | Индекс улучшения выживания нейронов | Индекс относительной активности микроглии |
|------------------|-------------------------------------|---|
| Условия опыта    |                                     |   |
| ОНМК + адемола   | 1,28                                | 2,95                                      |
| ОНМК + цитиколин | 1,27                                | 2,58                                      |

При этом, по величине защитного влияния на нейроны соматосенсорной коры в восстановительном периоде адемола не уступал референс-препарату. Индекс улучшения выживаемости нейронов на фоне исследуемого адамантана и цитиколина составил соответственно 1,28 и 1,27.

Терапия крыс с острой церебральной ишемией адемолом и в меньшей степени цитиколином стимулировала активность микроглиальных клеток, что существенно повышало скорость элиминации отмерших нейронов. В пользу такого утверждения свидетельствовало повышение индекса относительной активности микроглии больше 1. Так, на 21 сутки он составил соответственно 2,95 и 2,58 (табл. 2).

### Заключение

Таким образом, БКО сопровождается активацией деструктивно-дегенеративных процессов в соматосенсорной коре головного мозга крыс. Оригинальное производное адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанол гидрохлорид (адемола) способствует сохранению плотности и площади нейронов на фоне уменьшения аналогичных показателей деструктивно-измененных нервных клеток. Полученные данные о состоянии исследуемых микроморфометрических показателей при лечебном введении исследуемого производного адамантана позволяют отнести его как к первичным, так и к вторичным нейропротекторам. При этом следует отметить, что его эффективность в восстановительном периоде во многом обусловлено его способностью перерывать быстрые реакций глутамат-кальциевого каскада за счет высокоселективной блокады NMDA-рецепторов.

Поскольку размер очага инфаркта и возможность дальнейшего восстановления утраченных функций прямо



## БЛАГОДАРНОСТЬ

зависит от количества нейронов, погибших в результате ишемии, способность адемола способствовать сохранению структурной и функциональной целостности клеток головного мозга лежит в основе механизма его мембрано-протекторного эффекта. Результаты настоящего исследования указывают на перспективность создания на основе 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида нового церебропротектора.

Автор выражает глубокую благодарность за помощь в проведении исследований к. биол.н., старшему преподавателю кафедры фармакологии Запорожского государственного медицинского университета **Павлову С.В.** и к. мед. н., доценту кафедры фармакологии Запорожского государственного медицинского университета **Бухтияровой Н.В.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев [др.] — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., — 2009. - 262 с.
2. Яворская В. А. Цитиколин при остром инсульте: механизм действия, безопасность и эффективность (научный обзор) / В. А. Яворская, Ю. В. Фломин, А. В. Гребенюк // Международный неврологический журнал. – 2011. - № 2 (40). – С. 74-80.
3. Grabb M. C. Ischemic tolerance in murine cortical cell culture: critical role for NMDA receptors / M. C. Grabb, D. W. Choi // J. Neurosci. -2009. - Vol. 19. –Н.1657–1662.
4. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia / A. Sabine Fuchs [et al.] // Amino Acids. – 2012. - Vol. 43. - P. 355–363.
5. Addition of NMDA-receptor antagonist MK801 during oxygen/glucose deprivation moderately attenuates the up-regulation of glucose uptake after subsequent reoxygenation in brain endothelial cells / W. Neuhaus [et al.] // Neuroscience Letters. – 2012. - Vol. 506. – P. 44– 49.
6. Ходаковский А. А. Скрининг церебропротекторного эффекта среди новых производных адамантана в условиях экспериментальной ишемии головного мозга / А. А. Ходаковский, Г. И. Степанюк, Ю. В. Короткий // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2010. - № 3 (16). - С. 8-11.
7. Ходаковский А. А. Сравнительная оценка влияния производных адамантана соединений ЮК-1 и ЮК-4 на активность NMDA-рецепторов // Клиническая фармация. – 2011. –Т. 15, № 4. – С. 60-63.
8. Ходаковский А. А. Влияние курсовой экспериментальной терапии адемолом (соединение ЮК-1) на динамику показателей кислотно-щелочного равновесия в ишемизированном головном мозге / А. А. Ходаковский // Вестник морфологии. – 2010. –Т. 16, № 4. – С. 787-790.
9. Ходаковский А. А. Оценка влияния экспериментальной терапии адемолом на интенсивность деструктивных изменений в мембранах нейронов у монгольских песчанок при острой церебральной ишемии / А. А. Ходаковский // Вестник морфологии. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 62-65.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ.ред. Р. У. Хабриева. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
11. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод. Рекомендации / И. С. Чекман [и др.]. – Киев, 2010. – 81 с.

ПОСТУПИЛА: 13.02.2013



**И.И. Ловская, М.Г. Чепурной, Г.И. Чепурной, В.Б. Кацупеев, Б.Г. Розин**

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕВОСТОРОННИХ ВРОЖДЕННЫХ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детской хирургии и ортопедии.*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: chepur@rambler.ru*

Цель: улучшить результаты хирургического лечения детей с левосторонними врожденными диафрагмальными грыжами.

Материалы и методы: проанализировано 54 клинических наблюдения. Проведен анатомический эксперимент на 2 трупах детей с грыжами и на 3 трупах детей без них с наливками свинцовым суриком брыжеечных артерий. Выполнены рентгеновасограммы.

Результаты: врожденные диафрагмальные грыжи следует рассматривать как эктопированные в плевральную полость брюшные органы со смещенными кверху источниками кровоснабжения, возникшими в результате пороков эмбрионального развития плода. Это определяет особенности хирургической коррекции порока, связанные с подшиванием переднего края диафрагмы в области дефекта к X или IX ребрам, а также с висцеро-абдоминальной диспропорцией. В предоперационной подготовке целесообразно использовать высокочастотную осцилляционную вентиляцию легких (ВЧОВЛ), позволяющую оперировать детей на 4-5-е сутки после рождения со стабильными цифрами жизненно важных систем организма. Из 54 детей умерло в ближайшие сроки после операции 4 ребенка, что составило 7,4%.

Выводы: разработанные хирургические приемы, а также применение перед операцией ВЧОВЛ позволили снизить летальность практически до 0.

*Ключевые слова:* врожденные диафрагмальные грыжи, лечение.

**I.I. Lovskaya, M.G. Chepurnoy, G.I. Chepurnoy, V.B. Katsupееv, B.G. Rozin**

## **SURGICAL TREATMENT OF LEFT-SIDED CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA**

*Rostov State Medical University,  
Pediatric Surgery and Orthopedics Department*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: chepur@rambler.ru*

Purpose: To improve results of surgical treatment of children with left-sided congenital diaphragmatic hernia.

Materials and methods: 54 clinical observations were analyzed. Anatomical experiment performed on two corpses of children with hernia and 3 corpses of children without them with infusion red lead in mesenteric arteries. Radiovasograms were made.

Results: The authors think that congenital diaphragmatic hernia should be considered as ectopic into the pleural cavity abdominal organs displaced sources of blood supply, arising as a result of fetal malformations. It determines the characteristics of surgical correction of the congenital abnormality, associated with fixing the front edge of the diaphragm in the defect area with X or XI rib, consciously reducing the volume of the pleural cavity, as well as the viscerо-abdominal disproportion. In the preoperative preparation of appropriate use of high-frequency oscillatory ventilation of lungs (HFOVL), allows to operation children 4-5 days of age with stable main vital systems of the body. Of the 54 children in the near term after surgery, 4 children died, accounting for 7.4%.

Summary: Developed surgical techniques and the use of preoperative HFOVL have reduced the mortality rate to near 0.

*Keywords:* congenital diaphragmatic hernia, treatment.



## Введение

**П**роблема лечения врожденных диафрагмальных грыж по-прежнему имеет как хирургическую, так и анестезиолого-реанимационную актуальность [1, 2]. Разработка новых, более совершенных, аппаратов вентиляции легких, предназначенных для борьбы с гипоксиями, развивающимися при этой патологии, заставляет по-новому обосновать систему оказания помощи больным с врожденными диафрагмальными грыжами.

Цель работы: улучшить результаты хирургического лечения детей с врожденными диафрагмальными грыжами.

## Материалы и методы

В клинике за период 2002 – 2012 гг. прооперировано 54 ребенка с врожденной левосторонней диафрагмальной грыжей, из них 33 мальчика и 21 девочка. В 2010 г. в детское реанимационное отделение поступил аппарат высокочастотной осциляторной вентиляции легких (ВЧОВЛ), который был применен для проведения предоперационной подготовки больных с врожденными диафрагмальными грыжами. В связи с этим все больные были разделены на 2 группы: первая группа больных (38 человек), которым не применялась ВЧОВЛ, и вторая группа (16 детей), которым этот тип вентиляции был использован в проведении предоперационной подготовки. Из 54 пациентов грыжа Бохдалека имела место у 47 новорожденных, грыжа Морганьи – у 4, аплазия купола диафрагмы – у 3 больных. Содержимым плевральной полости в большинстве случаев были: желудок, петли тонкой и толстой кишок, селезенка. Ушивание грыжевого дефекта с использованием местных тканей было произведено у 51 ребенка, пластика аплазированного купола диафрагмы с помощью капроновой сетки выполнена у 3 больных. Первая группа детей, без ВЧОВЛ, была оперирована в первые 36 часов после рождения; вторая группа – через 3-4 суток после рождения.

Проводили анатомический эксперимент на 5 трупах детей: с диафрагмальной грыжей (2) и без нее (3, контроль). Производили наливку свинцовым суриком по Привесу брюшной аорты от диафрагмы до общих подвздошных артерий, которые лигировали. Контраст вводили с помощью катюлирования просвета наддиафрагмального отдела аорты. При этом заполнялись контрастной взвесью бассейны чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий. Вслед за этим производили рентгеновасограммы.

## Результаты и обсуждение

Врожденную диафрагмальную грыжу следует рассматривать как дефект эмбрионального развития плода, когда первично оказавшиеся в плевральной полости органы брюшной полости (желудок, петли тонкой и толстой кишок, селезенка), развиваясь, заполняют всю плевральную полость и не дают возможности развиваться левому легкому, которое остается в гипоплазированном состоянии в виде комочка легочной ткани. В этой связи мы рассматриваем эти органы как эктопирован-

ные. Эту точку зрения подтверждают результаты проведенного анатомического эксперимента: сравнительный анализ двух видов рентгеновасограмм выявил смещение кверху *a. mesenterica sup. et inf.*, *a. gastrica sin.* Обычно они располагаются кверху от обычного своего места отхождения от аорты на одно тело позвонка (по данным наливки артериальных стволов брюшной аорты, выполненных на трупном материале).

Все хирурги, оперирующие таких больных, знают, как непросто сместить книзу из плевральной полости брюшные органы, чтобы ушить дефект в диафрагме. Требуется применить значительные усилия, чтобы сместить книзу брыжейку тонкой и толстой кишок, селезенку, поджелудочную железу. Приходится в большинстве случаев, удерживая эти образования, сшивать передний край диафрагмы в области дефекта с X или IX ребрами задней поверхности грудной клетки (рис. 1), сознательно уменьшая объем левой плевральной полости. Задний край диафрагмы, как правило, визуально не определяется, поэтому подшивание переднего диафрагмального края осуществляем к ребрам. В этот ответственный этап хирургического вмешательства видно, как синюшная окраска низведенных кишечных петель после завершения диафрагмопластики сразу же изменятся на розовую, а гиперперистальтика сменяется спокойным состоянием кишечных петель.

Ещё одна проблема, с которой сталкиваются хирурги при операциях по поводу врожденных диафрагмальных грыж, связана с висцеро-абдоминальной диспропорцией. Последняя возникает всегда у больных с врожденными диафрагмальными грыжами и обусловлена тем, что для размещения меньшего количества органов в антенатальном периоде требуется и меньшая по объему брюшная полость. Извлеченные из плевральной полости органы просто не находят для себя места. В тех случаях, когда погружение низведенных внутренностей в брюшную полость происходит с усилием, и анестезиологи отмечают резкое снижение цифр сатурации крови кислородом, следует отказаться от послойного ушивания передней брюшной стенки и прикрыть органы брюшной полости лишь отсепарованной кожей передней брюшной стенки, сформировав вентральную грыжу. В большинстве случаев приходится осуществлять дополнительно насечки кожи в шахматном порядке для увеличения площади кожи, что было выполнено 4 больным. Погружение низведенных органов в брюшную полость существенно не отражается на показателях сатурации крови кислородом, затем производили послойное ушивание передней брюшной стенки с предварительным вводом назогастрального зонда и трубки в прямую кишку ребенка с целью послеоперационной декомпрессии желудочно-кишечного тракта.

В период с 2002 по 2009 гг. новорожденные оперировались практически в первые сутки после рождения в результате прогрессирующего развития гипоксии. Из 38 хирургических вмешательств было 4 летальных исхода: все 3 случая с аплазией купола диафрагмы и 1 - после диафрагмопластики грыжи Бохдалека. У одного больного возникло прорезывание швов диафрагмы, которые были наложены повторно; ребенок поправился.

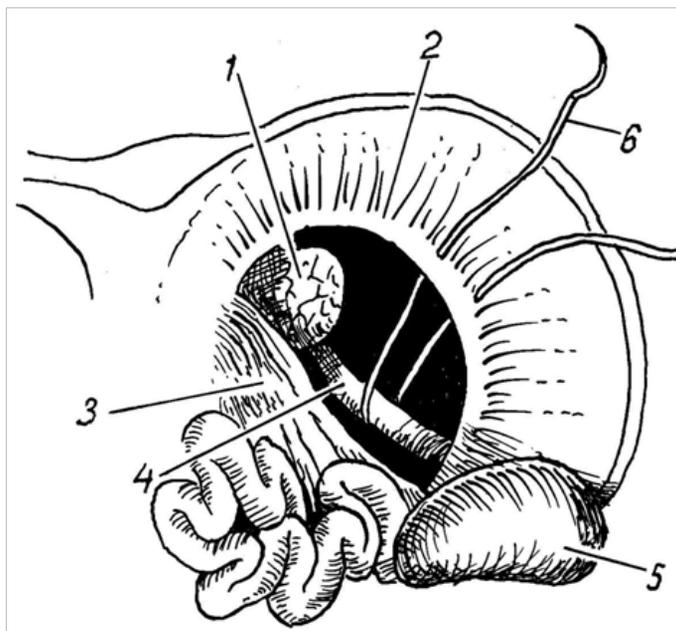


Рис. 1. Схема ушивания дефекта диафрагмы после низведения брюшных органов из левой плевральной полости: 1 – гипоплазированное легкое; 2 – передний край диафрагмы в области дефекта; 3 – брыжейка кишок; 4 – X ребро; 5 – селезенка; 6 – шовная нить.

Как отмечалось ранее, в предоперационной подготовке второй группы детей (16 больных) была использована высокочастотная осцилляторная вентиляция легких в режиме 9-10 Hz, т. е. 540-600 дыхательных движений в минуту, позволившая значительно улучшить показатели всех жизненно важных систем организма до операции. Дети при таком режиме легочной вентиляции проходили адаптационный период на протяжении 4-5 суток. После этого осуществлялось хирургическое вмешательство.

Поперечным разрезом в левой эпигастральной области выполняли лапаротомию, обнаруживали дефект в диафрагме и осторожными тракциями извлекали из плевральной полости брюшные органы. После этого ушивали диафрагмальный дефект и решали вопрос о висцеро-абдоминальной диспропорции. Плевральную полость не дренировали трубкой, предпочитая самостоятельное постепенное расправление гипоплазированной легочной ткани. Детям после операции вновь осуществляли высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких в течение суток, после чего они переводились на обычный вентиляционный режим. Выписывались из клиники дети обычно на 15-17-е сутки после операции.

Дети с вентральной грыжей носят брюшной бандаж в течение 1-2 лет, после чего их оперируют: выполняется пластика передней брюшной стенки, используя местные

ткани или сетку. Летальных исходов в этой группе детей не было.

#### Выводы

1. У детей с левосторонней врожденной диафрагмальной грыжей предоперационная подготовка должна проводиться в условиях высокочастотной осцилляторной вентиляции легких, позволяющей стабилизировать показатели основных жизненно важных систем организма.
2. Новорожденные должны быть оперированы на 4-5-е сутки после рождения.
3. Врожденную диафрагмальную грыжу следует рассматривать как развитие эктопированных органов брюшной полости в замкнутом пространстве грудной клетки.
4. В наиболее часто встречающейся грыже Бохдалека передний край диафрагмального дефекта следует сшивать с X или IX ребрами грудной клетки, сознательно уменьшая объем левой плевральной полости.
5. Критерием правильного решения вопроса о висцеро-абдоминальной диспропорции могут быть показатели сатурации крови кислородом.
6. Пластика купола диафрагмы при его аплазии является предметом дальнейших научных и практических разработок.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Ю.Ф. (ред.) Хирургические болезни детского возраста. М. ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – Т. 1. – С. 253-258.
2. Colby Ch.E., Lally K.P., Hintz S.R. et al. Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia //J. Ped. Surg. - 2004. – Vol. 39 (11). – P. 1632-1637.

ПОСТУПИЛА: 16.02.2013



УДК: 616.453.72-008.61

Н.И. Волкова<sup>1,2</sup>, М.И. Антоненко<sup>1</sup>, Л.А. Ганенко<sup>2</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: НЕОЧЕВИДНОЕ, НО ВЕРОЯТНОЕ, ИЛИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская больница № 4»,  
Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Богатяновский спуск 27. E-mail: maria.i.antonenko@gmail.com

В контексте клинического случая освещены особенности клиники и диагностики синдрома гиперкортицизма без специфических клинических признаков.

*Ключевые слова:* синдром гиперкортицизма, скрининг, ожирение.

N.I. Volkova<sup>1,2</sup>, M.I. Antonenko<sup>1</sup>, L.A. Ganenko<sup>2</sup>

## A CLINICAL CASE: UNOBVIOUS, BUT PROBABLE, OR HYPERCORTISOLISM DEVOID OF SPECIFIC CLINICAL SIGNS

<sup>1</sup>Rostov State Medical University,  
Department of Internal Medicine № 3,  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

<sup>2</sup>Municipal Hospital # 4  
27, Bogatyanovsky str., Rostov-on-Don, 344006, Russia. E-mail: maria.i.antonenko@gmail.com

Within the bound of clinical case there are discussed typical clinical and laboratory features of hypercortisolism devoid of specific clinical signs.

*Key words:* syndrome of hypercortisolism, screening, obesity.

Большинство эндокринных заболеваний были описаны еще до широкого внедрения лабораторных и инструментальных методов, и поэтому основой диагностики служили клинические проявления. Стоило увидеть специфический habitus, столь характерный для эндокринной патологии, и диагноз был установлен. На основе именно таких клинически ярких форм были сформулированы центральные представления о заболеваниях и разработаны диагностические критерии.

Следует отметить, что в последние десятилетия стали преобладать эндокринопатии, имеющие слабо выраженные клинические формы [1]. Одной из причин этого, вероятнее всего, является внедрение высокоточных лабора-

торных методов диагностики в рутинную клиническую практику, что позволяет выявлять заболевания на так называемых преклинических стадиях. При этом на сегодняшний день распространенность клинически стертых форм эндокринных заболеваний значительно превышает распространенность их клинически выраженных форм [1]. Таким образом, многие сформулированные ранее представления о заболевании не согласуются с современными.

На примере одного из самых клинически ярких эндокринологических заболеваний, которым, безусловно, является эндогенный синдром Кушинга (СК), нам хотелось бы проиллюстрировать сказанное выше.

### Представление пациентки

Пациентка, 53 года, поступила с жалобами на избыточный вес, выраженное отложение жира в области шеи и спины (рис.1), неэффективность диет и физических нагрузок, повышение давления. Данные анамнеза заболевания: стремительное увеличение веса стала отмечать с 50 лет, когда наступила менопауза. Так, за 2 года поправилась на 25 кг, несмотря на строгое соблюдение диеты и регулярный режим физических нагрузок. По поводу основной жалобы (выраженное отложение жира в области

шеи и спины, что с ее слов напоминало «горб») многократно была консультирована разными специалистами. В итоге был выставлен диагноз «гигантская липома спины» и выполнено оперативное вмешательство по ее удалению, которое лишь усугубило имеющийся косметический дефект. Данные объективного осмотра: индекс массы тела  $48 \text{ кг/м}^2$ , окружность талии 136 см, значительное отложение жира шейно-грудном отделе позвоночника. Стоит отметить, что какие-либо симптомы, патогномоничные для гиперкортицизма, отсутствовали.



Рисунок 1. Выраженное отложение жира в области шеи и спины

Несмотря на отсутствие специфических признаков гиперкортицизма, был ли повод заподозрить СК у пациентки?

Синдром Кушинга — это комплекс симптомов и признаков, возникающих в результате длительного воздействия неадекватно высоких концентраций свободных глюкокортикоидов [1]. Чаще всего причиной СК является экзогенный прием препаратов глюкокортикоидов. В свою очередь эндогенный СК является менее распространенной нозологией, в основе которой лежит гиперпродукция кортикостероидов надпочечниками.

Клинический синдром гиперкортицизма включает в себя многочисленные симптомы и признаки, что обусловлено наличием рецепторов к глюкокортикоидам в различных органах-мишенях [2]. Симптомы можно разделить на неспецифические и специфические. В основе последних лежит именно длительный гиперкортицизм. К ним относят характерные фиолетовые стрии более 1 см в ширину, слабость проксимальных мышц конечностей, плетору лица и нетравматичное образование кровоподтеков. Данные симптомы являются хорошими отличительными признаками, и наличие их у пациента является главным показанием к проведению скрининга на гиперкортицизм в настоящее время [3].

Однако на сегодняшний день накопилось достаточное количество исследований, изучавших гиперкортицизм в различных популяциях пациентов, результаты которых подвергли этот тезис сомнению.

Во-первых, было показано, что у большинства пациентов с гиперкортицизмом специфические симптомы могут быть либо слабо выражены, либо вообще отсутствовать [4, 5, 6]. Имеется ряд опубликованных данных о случаях СК, которые были клинически представлены только гипертензией или сахарным диабетом. В связи со все большей встречаемостью таких случаев, был введен термин «клинически скрытый гиперкортицизм», подчеркивающий отсутствие специфических признаков последнего в клинической картине.

Во-вторых, было неоднократно продемонстрировано, что распространенность такого клинически скрытого гиперкортицизма значительно выше среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением по сравнению с общей популяцией [4].

Таким образом, на сегодняшний день точно известно по крайней мере два факта: во-первых - в клинической картине гиперкортицизма преобладают неспецифические симптомы, широко распространенные в общей популя-



ции; во-вторых - отсутствие специфических клинических признаков СК не исключает наличие гиперкортицизма.

У нашей пациентки отсутствовали специфические признаки гиперкортицизма. Однако, учитывая жалобы и анамнез заболевания, в частности значительную прибавку массы тела, несмотря на соблюдение диеты и режима физических нагрузок, что говорило в пользу симптоматического характера ожирения; объективного осмотра, выявившего выраженное отложение жира в области шеи и спины, что также не характерно для алиментарно-конституционального ожирения, было принято решение исключить синдром гиперкортицизма.

### Диагностика синдрома гиперкортицизма

В качестве скринингового теста был выполнен супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. Получены следующие результаты: кортизол плазмы на следующее утро после приема 1 мг дексаметазона составил 425,04 нмоль/л (норма менее 50), что потребовало проведения подтверждающих тестов. Был определен свободный кортизол в суточной моче, составивший 165 мкг/сут (норма менее 180), и определен кортизол плазмы в 24-00, составивший 419,5 нмоль/л (норма менее 207 нмоль/л) с расчетом циркадного ритма секреции кортизола 96% (норма менее 50) [3].

### Как интерпретировать полученные дискордантные результаты исследований нашей пациентки?

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике синдрома гиперкортицизма, в качестве скринингового теста могут использоваться 3 высокочувствительных исследования: супрессивный тест с 1 мг дексаметазона, определение ночного кортизола в слюне дважды, определение свободного кортизола в суточной моче дважды. Физиологическое обоснование использования этих тестов состоит в том, что при гиперкортицизме имеет место автономная, с нарушением ритма гиперсекреция кортизола соответственно [3]. В случае, если тест дает положительный результат, для подтверждения гиперкортицизма необходимо провести любой другой из оставшихся двух.

В целом проблема диагностики гиперкортицизма состоит в том, что, во-первых, отсутствует высокоспецифичный тест, позволяющий подтвердить заболевание, во-вторых, отсутствует «золотой стандарт» лабораторной диагностики. Именно поэтому, не имея других альтернатив для подтверждения синдрома гиперкортицизма, предлагается использовать комбинацию из высокочувствительных тестов [3].

В частности, что касается диагностики клинически скрытого гиперкортицизма, то в ряде исследований было показано, что не все три перечисленных теста могут быть использованы. Теоретически предполагается (и практически подтверждается), что при клинически скрытом гиперкортицизме имеет место автономная гиперсекреция кортизола, достаточная для подавления гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси, но не достаточная для появления специфических клинических признаков [7, 8]. Иными словами, ритм секреции кортизола нарушен всегда, но не обязательно, что повышенная секреция кортизола в ночное время приведет к увеличению общего ко-

личества кортизола за сутки. Исходя из этого считается, что определение свободного кортизола в суточной моче не является высокочувствительным тестом для диагностики клинически скрытого гиперкортицизма, а наиболее чувствительными являются супрессивный тест с 1 мг дексаметазона и уровень ночного кортизола в слюне [7]. Однако, учитывая ограниченную доступность последнего теста, его эквивалентом может служить определение кортизола плазмы в 24-00 с возможным расчетом циркадного ритма секреции кортизола.

У нашей пациентки на основании результатов супрессивного теста с 1 мг дексаметазона, уровня кортизола плазмы в 24-00 и коэффициента циркадного ритма секреции кортизола был подтвержден диагноз синдром гиперкортицизма.

### Дальнейшая тактика ведения пациентки

После того, как был подтвержден диагноз гиперкортицизма, необходимо было определить его форму (АКТГ-зависимый или АКТГ-независимый) с проведением топической диагностики, а также выявить осложнения гиперкортицизма.

Согласно результатам проведенных лабораторных исследований, а именно: уровень АКТГ 7,36 пг/мл (норма 5-46); результаты супрессивного теста с 8 мг дексаметазона - кортизол плазмы до пробы - 509 нмоль/л, после пробы - 461 нмоль/л, процент подавления кортизола 9%, было установлено, что имеет место АКТГ-независимый синдром гиперкортицизма. Выполнено СКТ надпочечников и обнаружено образование левого надпочечника 3,2x2,8x4,5 с нативной плотностью «-7НУ».

Следующим этапом обследования было выявление осложнений гиперкортицизма. Нами было установлено, что имеет место синдром инсулинорезистентности, дислипидемия, симптоматическая артериальная гипертензия, диспластическое ожирение.

Таким образом, пациентке был выставлен окончательный клинический диагноз: синдром Иценко-Кушинга

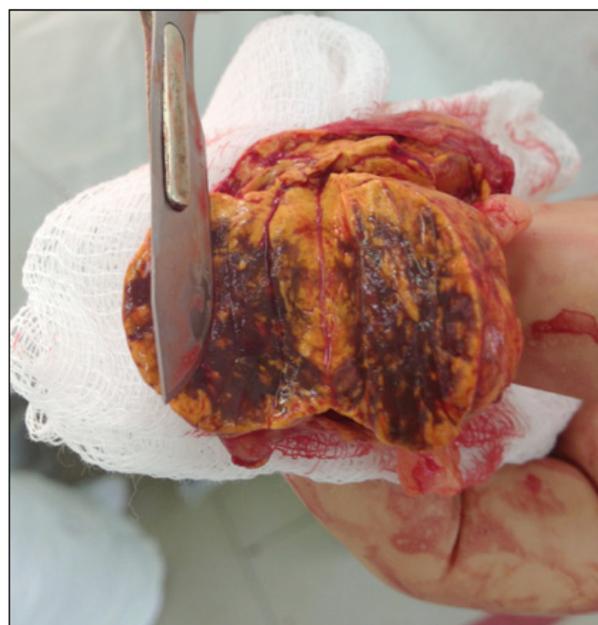


Рисунок 2. Кортикальная аденома.



(кортикостерома левого надпочечника) II степени тяжести; осложнения: синдром инсулинорезистентности, дислипидемия, симптоматическая артериальная гипертензия II ст, риск 3, диспластическое ожирение III степени (ИМТ 48 кг/м<sup>2</sup>). Далее пациентка была направлена к хирургу-эндокринологу, где ей была выполнена левосторонняя адреналэктомия (рис. 2).

В ранний послеоперационный период развилась надпочечниковая недостаточность, что является «золотым» стандартом диагностики синдрома гиперкортицизма, в связи с чем была назначена заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами.

Спустя 6 месяцев после операции функция гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси была восстановлена полностью и необходимость в заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами отпала.

На настоящий момент, спустя год после оперативного вмешательства, пациентка похудела на 12 кг, уровни липидов и артериального давления в пределах нормы без какой-либо лекарственной терапии. Таким образом, у пациентки не осталось ни одного резидуального осложнения гиперкортицизма.

### Информация к размышлению

Несмотря на то, за последние сто лет с момента первого описания синдрома гиперкортицизма произошел колоссальный прорыв в изучении и понимании данного состояния, у многих врачей остается представление, что пациенты с гиперкортицизмом должны иметь такой же клинический вид, как та молодая женщина лет Minnie G., которую впервые описал Harvey Cushing в 1912 г. (рис. 3).

На настоящий момент стоит помнить, что у многих пациентов отсутствуют специфические клинические признаки гиперкортицизма, наличие которых долгое время служило показанием к проведению скрининга СК. В связи с этим пациенты с гиперкортицизмом, но без специфических его признаков, могли оставаться долгое время вне поля зрения врачей, как было с нашей пациент-



Рисунок 3. Первая описанная H. Cushing пациентка Minnie G. с гиперкортицизмом, 1912 г.

кой, у которой с момента начала предъявления активных жалоб до установления диагноза прошло 3 года. Более того, из-за неверного первоначального диагноза ей было проведено необоснованное оперативное вмешательство.

Как известно, синдром гиперкортицизма является заболеванием с тяжелыми инвалидизирующими осложнениями, смертность от которого в 5 раз выше, чем в общей популяции [9]. Поэтому постановка диагноза на ранних этапах развития заболевания, до развития выраженной клинической картины, имеет крайне актуальное значение, поскольку позволит не только улучшить качество жизни, но и продлить ее.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Shlomo Melmed et al. Williams textbook of endocrinology.— 12th ed. Philadelphia, PA, USA, 2012.
2. Newell-Price J., Bertagna X., Nieman L.K. Cushing's syndrome // Lancet. - 2006. - № 367. - P. 1605—1617.
3. Nieman L.K. The Diagnosis of Cushing's Syndrome // An Endocrine Society Clin. Pract. Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - № 93. - P. 1526—1540.
4. Tabarin A., Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome // Nat. Rev. Endocrinol. - 2011. - № 7 (8). - P. 445—55.
5. Volkova N., Antonenko M., Ganenko L. Screening for Cushing's Syndrome in overweight, type-2 diabetic hospitalized patients in the absence of specific signs or symptoms of hypercortisolism // Endocrine Reviews. - 2012. - № 33. - Issue 03.
6. Volkova N., Antonenko M., Ganenko L. Prevalence of Occult Cushing's Syndrome in overweight patients devoid of specific clinical signs and symptoms of hypercortisolism // Endocrine Reviews. - 2012. - № 33. - Issue 03.
7. Friedman T.C., Ghods D.E. et al. High prevalence of normal tests assessing hypercortisolism in subjects with mild and episodic Cushing's syndrome suggests that the paradigm for diagnosis and exclusion of Cushing's syndrome requires multiple testing // Horm. Metab. Res. - 2010. - № 42 (12). - P. 874—81.
8. Colao A., Pivonello R., De Leo M. Subclinical Cushing's syndrome // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2012. - № 26. - P. 497—505.
9. Clayton R.N. Mortality in Cushing's disease // Neuroendocrinology. - 2010. - № 92. - P. 71—76.

ПОСТУПИЛА: 23.01.2013



УДК: 616.728.3-089

В.Д. Сикилинда, А.В. Алабут, А.В. Бондаренко

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО С ТЯЖЕЛЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра травматологии и ортопедии,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, E-mail: alabut@mail.ru*

Представлен случай успешного лечения пациента с тяжелым посттравматическим гонартрозом, сочетающимся с повреждением разгибательного аппарата коленного сустава (РАКС). Пациенту выполнено двухэтапное хирургическое вмешательство. Первый этап - комбинированная аллопластика и аутопластика дефекта четырехглавой мышцы бедра, восстановление РАКС. Второй этап - тотальное эндопротезирование левого коленного сустава онкологическим эндопротезом. При оценке отдаленных результатов по Оксфордской шкале для коленного сустава результат артропластики оценен как отличный через 12 месяцев в 23 балла, через 24 и 36 месяцев в 12 баллов.

*Ключевые слова:* тотальное эндопротезирование коленного сустава, повреждение разгибательного аппарата коленного сустава.

V.D. Sikilinda, A.V. Alabut, A.V. Bondarenko

## SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH SEVERE DEFEAT OF THE KNEE

*Rostov State Medical University,  
Department of traumatology and orthopedics,  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: alabut@mail.ru*

The case of successful treatment of the patient with heavy post-traumatic osteoarthritis of the knee joint, being combined with damage of the muscles extensori of the knee joint (EMKJ) is presented. Two-stage surgical intervention is executed. The first stage - combined alloplastic and autoplasic a defect of a muscle quadriceps of the hip, EMKJ restoration. The second stage - a total arthroplasty of the left knee joint an oncological prothesis. At an assessment of the remote results of the Oxford scale for a knee joint the results of the knee joint arthroplasty is estimated as excellent in 12 months at 23 points, in 24 and 36 months in 12 points.

*Key words:* replacement of the knee joint, damage of the muscles extensori of the knee joint.

Эндопротезирование как метод лечения тяжелых повреждений коленного сустава показано при стойком, выраженном болевом синдроме, а также в тех случаях, когда утраченная функция пораженного сустава не компенсируется и не может быть восстановлена другим методом в достаточной мере для данного больного. В структуре показаний к эндопротезированию коленного сустава у молодых пациентов ведущее место занимает посттравматический гонартроз [1]. Тяжелые травмы в области коленного сустава нередко сопровождаются повреждением четырехглавой мышцы бедра (ЧМБ) и связки надколенника, которые по частоте возникновения занимают третье место (6,7%) после разрывов ахиллова сухожилия и длинной головки двуглавой мышцы плеча [2]. Операция эндопротезирования при посттравматическом гонартрозе достоверно уменьшает боль и улучшает функцию сустава. Однако, относитель-

ным противопоказанием к артропластике являются грубые рубцы и отсутствие активного разгибания в суставе. Кроме этого, сама операция эндопротезирования весьма травматична как для самого коленного сустава, так и для его разгибательного аппарата. Восстановление прочности четырехглавой мышцы до нормального уровня является редкостью [3]. В связи с этим лечение тяжелого посттравматического гонартроза в сочетании с повреждением разгибательного аппарата коленного сустава (РАКС), функция которого после эндопротезирования коленного сустава ухудшается в 0,17-2,5% случаев [4], представляет нерешенную проблему.

### Клинический случай

Больной К., 39 лет 01.02.10. поступил в отделение ортопедии и реконструктивно-пластической хирургии с ди-



агнозом: Посттравматический левосторонний гонартроз 3 клинко-рентгенологической стадии по Косинской Н.С. Переднезадняя и боковая нестабильность левого коленного сустава. Несросшийся перелом внутреннего мыщелка в условиях кортикального остеосинтеза, асептический некроз наружного мыщелка левой бедренной кости. Отсутствие надколенника, капсулы коленного сустава, собственной связки надколенника и дистальной части четырехглавой мышцы бедра. Выраженный болевой синдром, резкое нарушение функции левой нижней конечности. Вторичный постиммобилизационный остеопороз.

История заболевания: В результате ДТП 09.2008 года больной получил перелом внутреннего мыщелка левой бедренной кости. По месту жительства больному была

выполнена открытая репозиция, кортикальный металлоостеосинтез (МОС) 3 винтами. В послеоперационном периоде развилось смещение отломков, миграция металлоконструкции, асептический некроз наружного мыщелка левой бедренной кости, посттравматический левосторонний гонартроз (рис.1). В течение года больной отмечал значительное увеличение болевого синдрома, ограничение объема движений в левом коленном суставе, усиление варусной деформации левой голени. В результате нарушения функции левой нижней конечности пациент не мог самостоятельно передвигаться без дополнительных средств опоры. Лечился амбулаторно и стационарно по месту жительства без значительного клинического эффекта.

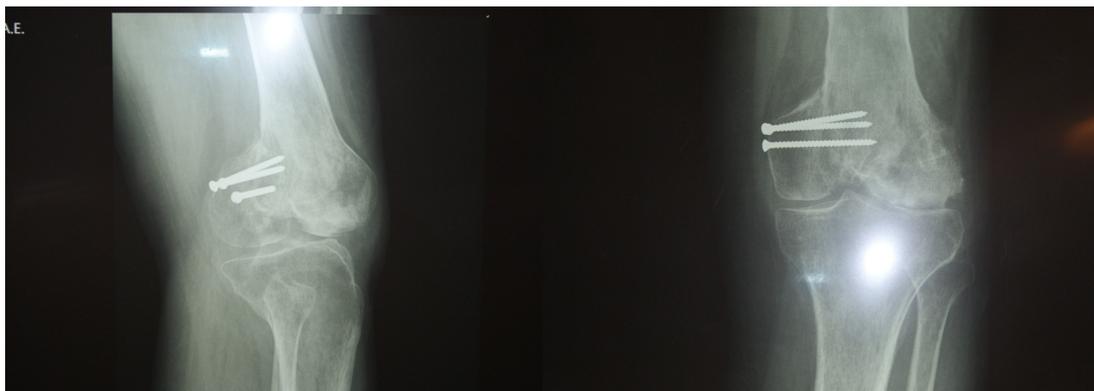


Рис. 1. Рентгенограммы больного при госпитализации

В соответствии с клинко-рентгенологическим статусом пациент нуждался в выполнении тотального эндопротезирования левого коленного сустава. Однако отсутствие разгибательного аппарата коленного сустава и надколенника являлось противопоказанием к артропластике. В связи с этим первым этапом больному была выполнена операция: комбинированная аллопластика и аутопластика дефекта четырехглавой мышцы бедра.

Техника операции. Под внутривенной анестезией в положении больного на спине продольным разрезом до 12,0 в проекции левого коленного сустава вскрыты кожа, подлежащие ткани. Визуализировано полное отсутствие собственной связки надколенника и надколенника, атрофия четырехглавой мышцы бедра. Из передней порции прямой мышцы бедра выделен с фасцией участок мышцы до 2,0x15,0 см, отсечен проксимально. Выделенная порция мышц переброшена дистально и фиксирована к бугристости большеберцовой кости с целью замещения дефекта собственной связки надколенника. От бугристости проксимально мышечная порция прошита по Кюнео аллопластическим материалом для армирования комплекса. Медиальные края проксимального отдела прямой мышцы бедра в зоне забранного аутотрансплантата сближены и прошиты. Гемостаз по ходу операции. Рана санирована, ушита послойно, наглухо. Операционная кровопотеря до 200,0 мл. На левую нижнюю конечность наложен жесткий тугор.

Вторым этапом через полтора месяца больному выполнена операция: тотальное эндопротезирование левого коленного сустава. В связи с развитием асептического некроза мыщелков бедренной кости установка эндопротеза для первичного эндопротезирования была невозможна.

Пациенту был заказан и изготовлен онкологический эндопротез коленного сустава.

Техника операции. Под спинномозговой анестезией в положении больного на спине продольным разрезом до 14,0 в проекции левого коленного сустава вскрыты кожа, подлежащие ткани. Из рубцов выделена сформированная на 1 этапе оперативного лечения связка надколенника. Вскрыта капсула левого коленного сустава. Полость левого коленного сустава облитерирована, движения в коленном суставе пассивные и активные отсутствуют. Рубцы из полости сустава иссечены, из рубцов частично выделен дистальный отдел бедренной кости. Удален медиальный мыщелок бедренной кости и выполнена резекция латерального мыщелка бедренной кости на расстоянии 8 см от суставной поверхности. Мыщелки бедренной кости были представлены некротической массой, определялся выраженный остеопороз и кистовидная перестройка. Выполнена проксимальная резекция большеберцовой кости. Определялся также выраженный остеопороз, кистозная перестройка мыщелков большеберцовой кости. Фрагментами резецированной бедренной кости выполнена укрепляющая костная пластика плато большеберцовой кости. После предварительной примерки с помощью костного цемента в собранном состоянии онкологический эндопротез интрамедулярно фиксирован в бедренной и большеберцовой костях. Из сформированной четырехглавой мышцы бедра и собственной связки надколенника выкроены лоскуты для формирования капсулы коленного сустава. Путем перемещения лоскутов сформирована капсула сустава. Эндопротез укрыт капсулой. Сверху уложена собственная связка надколенника. Гемостаз по ходу операции. Установлена система активного дренирования.



Рана ушита послойно, наглухо. Операционная кровопотеря до 500,0 мл. На левую нижнюю конечность наложена

лонгетная гипсовая повязка в положении разгибания в коленном суставе.



Рис. 2. Второй этап оперативного вмешательства: имплантация эндопротеза

Достигнутые результаты: Через 5 месяцев у пациента была восстановлена функция коленного сустава с объемом движения от 180 до 80 градусов в коленном суставе. Больной ходит без костылей, внешне не заметно никаких различий. Лишь при быстрой ходьбе отмечается небольшая хромота за счет меньшего шага и ослабления толчковой функции конечности. Через 4 месяца после операции пациент вернулся к привычному труду. Работает инжене-

ром энергетиком. Больному была предложена пластика надколенника из аллопластического материала. В виду полной функции сустава, отсутствии болевого синдрома и признаков нестабильности больной от оперативного вмешательства отказался. При оценке отдаленных результатов по Оксфордской шкале для коленного сустава результат артропластики оценен как отличный через 12 месяцев в 23 балла, через 24 и 36 месяцев в 12 баллов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белецкий А. В., Герасименко М. А., Скакун П. Г., Третьяк С. И. Тотальное эндопротезирование коленного сустава у молодых пациентов// Здоровоохранение. – 2010 - №2.- С.54-56
2. Гиршин С.Г., Лазишвили Г.Д. Коленный сустав (повреждения и болевые синдромы). - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007.-352 с.
3. Stevens J. E., Dayton M, Kohrt W./ Effectiveness of Minimally Invasive Total Knee Replacement in Improving Rehabilitation and Function. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00710840> (дата обращения: 12.02.2013\_)
4. Chun K. A., Ohashi K., Bennett D. L., Georges Y. E. Patellar Fractures After Total Knee Replacement// AJR 2005; 185:655-660.

ПОСТУПИЛА: 22.03.2013

# Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.

УДК: 612.23:616.12

Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.

НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ростовский государственный медицинский университет,

кафедра общей и клинической биохимии № 1,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: [olempieva@yandex.ru](mailto:olempieva@yandex.ru)

3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: [rostgmu-journal@rambler.ru](mailto:rostgmu-journal@rambler.ru)