

ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ  
ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

№ 3 (19)

2011

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ  
МЕДИЦИНА

- Генинг Т. П., Абакумова Т. В., Арсланова Д. Р., Воронова О. С., Генинг С. О., Костишко Б. Б.* Морфофункциональное состояние нейтрофилов человека при воздействии фемтосекундного лазерного излучения в условиях *in vitro* ..... 3
- Кузнецова Т. И., Хайруллин Р. М.* Морфометрическая оценка онтогенеза функциональных особенностей гепатоцитов в условиях длительного кормления гомогенизированной пищей ..... 16
- Порсева В. В., Шилкин В. В., Корзина М. Б., Маслюков П. М.* Нейронный состав чувствительного узла спинномозгового нерва при моделировании деафферентации и десимпатизации ..... 24
- Саенко Ю. В., Шутков А. М.* Исследование динамики радиационно-индуцированного оксидативного стресса в культуре клеток лейкемии ..... 30
- Фомкина О. А.* Морфобиомеханические параметры внутричерепной части позвоночной артерии в возрастном аспекте ..... 42

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Баулин В. А.* Пути улучшения результатов лечения паховых грыж у мужчин ..... 49
- Баулина Н. В., Баулин А. А., Смолькина А. В., Баулина Е. А., Баулин А. В.* Вынужденные релапаротомии в ургентной гинекологии ..... 57
- Гажва С. И., Шкаредная О. В., Меньшикова Ю. В.* Сравнительная оценка эффективности лекарственных средств, используемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта ..... 65
- Зимин Ю. И., Чичеватов Д. А.* Влияние граноцита на динамику лейкоцитов крови после герниопластики у больных со злокачественными новообразованиями ..... 72
- Климашевич А. В.* Возможность лечения непрерывно рецидивирующих стриктур пищевода методом стентирования ..... 81

<i>Мидленко В. И., Мидленко О. В., Смолькина А. В., Кожевников В. В.</i> Изменение характера кровотока по верхней брыжеечной артерии у пациентов с острой кишечной непроходимостью .....	89
<i>Рогожина И. Е., Хворостухина Н. Ф.</i> Влияние эмболизации маточных артерий на систему гемостаза у больных миомой матки.....	96
<i>Тепикина Е. Н.</i> Иммунологический статус детей и подростков, больных ювенильным идиопатическим артритом на фоне проводимой терапии.....	106
<i>Ульянов В. Ю., Норкин И. А., Шуковский В. В., Пучиньян Д. М., Конюченко Е. А.</i> Характеристика цитокинового профиля в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга.....	114
<i>Юдаева Ю. А., Иванов К. М., Корнякова А. Р.</i> Вариабельность сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких .....	123

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

---

<i>Карасева Т. А.</i> Экспертная оценка частоты клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста.....	132
--	-----

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

---

УДК 61:577.3+535.3:612.128

*Т. П. Генинг, Т. В. Абакумова, Д. Р. Арсланова,  
О. С. Воронова, С. О. Генинг, Б. Б. Костишко*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ IN VITRO<sup>1</sup>

*Аннотация.* Изучалось влияние фемтосекундного лазерного излучения на нейтрофилы человека in vitro. Для этого цитохимически определяли параметры функционирования аэробной бактерицидной системы и фагоцитарную активность, а также исследовали топологию и ригидность мембраны нейтрофилов донорской крови при действии на них различных доз фемтосекундного лазерного излучения. Под действием фемтосекундного лазера изменяется ригидность мембраны нейтрофилов, увеличивается число клеток, продуцирующих активные формы кислорода (спонтанный НСТ-тест).

*Ключевые слова:* нейтрофилы, фемтосекундное лазерное излучение, сканирующая зондовая микроскопия.

*Abstract.* The authors have studied the effect of femtosecond laser radiation on human neutrophils in vitro. For this purpose the researchers have cytochemically determined the operating parameters of an aerobic bactericidal system and phagocytic activity. Besides that the topology and rigidity of a blood neutrophils membrane under the action of different doses of femtosecond laser radiation was also investigated. Rigidity of the neutrophils membrane changes and the number of cells producing reactive oxygen species increases under the influence of the femtosecond laser (spontaneous nitroblue tetrazolium test).

*Key words:* neutrophils, femtosecond laser irradiation, atomic force microscopy.

### Введение

Выбор нейтрофилов в качестве клеток-мишеней лазерного облучения обусловлен их полифункциональной ролью в поддержании защитной реакции организма, а также потенциальной возможностью их активации при действии экзогенных физико-химических факторов [1, 2]. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на функциональную активность нейтрофилов (Нф) оценивалось в эксперименте и клинике как in vivo, так и in vitro [3–6]. При этом обнаружены разнонаправленные эффекты. При облучении суспензии Нф in vitro красным лазерным светом (плотность мощности 110 Вт/м<sup>2</sup>, доза до 200 кДж/м<sup>2</sup>) не выявлено изменений в фагоцитарной ак-

---

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».

тивности, способности генерировать супероксидный радикал при активации Нф дигитонином [7]. В работах Гизингера О. А. [8–10] выявлено, что при хламидийном цервиците на фоне депрессии фагоцитарной активности Нф, коррелирующей с низким кислородзависимым микробоцидным потенциалом, наблюдается реорганизация экспрессии рецепторов цитоплазматической мембраны нейтрофильного гранулоцита (НГ). НИЛИ в условиях *in vitro* при этом проявляет выраженную иммуномодулирующую активность в отношении нейтрофилов пациентов с хламидийным цервицитом. При облучении нейтрофилов доноров выявлена активация ферментов кислородзависимой системы, снижение энергетических резервов, свидетельствующее об усилении катаболизма [11]. Установлено, что НИЛИ запускает  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые реакции, приводящие к предстимуляции (праймингу) полиморфноядерных лейкоцитов [12].

В настоящее время фемтосекундная лазерная физика – одно из приоритетных направлений науки, которое может найти применение и в биомедицинских исследованиях. Основными преимуществами данного типа лазеров является малая длительность импульса, высокая пиковая и малая средняя мощности, вследствие чего возможно отсутствие выраженных термических эффектов. Фемтосекундные лазеры – идеальный инструмент для управления процессами в физических, химических и биологических системах, так как с помощью коротких ( $10^{-15}$  с) оптических импульсов можно контролируемо возбуждать молекулы и атомы и наблюдать происходящие процессы.

Однако в доступной отечественной и зарубежной литературе нами не обнаружено исследований по оценке влияния фемтосекундного лазерного излучения (ФСЛИ) на нейтрофилы человека.

**Цель исследования:** изучить морфофункциональное состояние нейтрофилов человека в условиях облучения фемтосекундным лазером *in vitro*.

## 1. Материалы и методы исследования

В исследовании использованы нейтрофилы доноров, выделенные из венозной крови на растворе фиколла/урографина разной плотности (1,117 и 1,077 г/см<sup>3</sup>). Кольцо Нф собирали и отмывали трижды от фиколл/урографина холодным раствором Хенкса при 1500 об/мин в течение 10 мин. Нейтрофилы облучали в пластиковых кюветах высотой 1 см на расстоянии 3 и 5 см от световода фемтосекундного лазера.

Был использован фемтосекундный волоконный эрбиевый лазер, который является совместной уникальной разработкой Научного центра волоконной оптики РАН и Ульяновского государственного университета с характеристиками: длительность импульса –  $10^{-13}$  с; средняя мощность – 1,25 мВт; пиковая мощность – 6 кВт; длина волны – 1,55 мкм.

*Расчеты по плотности облучения фемтосекундным лазерным излучением.*

Для расстояния 3 см (при диаметре пучка 0,6 см) и 5 см (при диаметре пучка 1 см) и исходных энергетических характеристик лазера плотность энергии на биоткань ( $\Theta$ ) рассчитывали следующей по формуле [13]:

$$\Theta = W/S,$$

где  $W$  – выходная энергия излучения, Дж;  $S$  – площадь лазерного пятна на биоткани, см<sup>2</sup>.

Выходную энергию для импульсно-периодического режима определяли из соотношения

$$W = P \cdot \left( \frac{t_{\text{и}}}{t_{\text{и}} + t_{\text{п}}} \right) \cdot t,$$

где  $P$  – выходная мощность излучения, Вт;  $t$  – время воздействия, с;  $t_{\text{и}}$  – длительность импульса, с;  $t_{\text{п}}$  – длительность паузы, с.

Из приведенных зависимостей следует, что плотность потока энергии на биоткани можно менять как за счет изменения мощности излучения, так и за счет изменения размера лазерного пятна (расфокусировки) (табл. 1).

Таблица 1

Расчет плотности потока облучения в зависимости от длительности облучения, средней и пиковой мощности фемтосекундного лазера

Плотность энергии	Параметры облучения							
	1 мин, 3 см	1 мин, 5 см	3 мин, 3 см	5 мин, 3 см	3 мин, 5 см	10 мин, 3 см	5 мин, 5 см	10 мин, 5 см
Э (средняя), мДж/см <sup>2</sup>	8,5	23,7	25,4	42,3	71,1	84,5	118,5	237,0
Э (пиковая), кДж/см <sup>2</sup>	40,3	113,0	121,0	202,0	339,0	403,0	443,7	887,4

**Цитохимические методы исследования.** Определение активности миелопероксидазы (МПО) проводили по методу Грэхема – Кнолля с бензидином [14]. Долю активных нейтрофилов, продуцирующих активные формы кислорода, определяли в спонтанном варианте НСТ-теста [15]. Для определения фагоцитарной активности применяли стандартную методику с использованием дрожжей. Вычисляли следующие показатели фагоцитоза: фагоцитарное число по Райту – среднее число захваченных одним фагоцитом частиц, и фагоцитарный индекс по Гамбургеру – процент фагоцитов, принимающих участие в фагоцитозе к общему числу фагоцитов [16].

В каждом мазке подсчитывали 100 Нф, среди которых определяли процент клеток, содержащих отложения соответствующего фермента и подсчитывали средний цитохимический коэффициент.

**Морфологические методы исследования.** Для оценки топологии и ригидности мембраны нейтрофилов использован метод сканирующей зондовой микроскопии (Smena A NT-MDT, г. Зеленоград, Россия). Использовались фирменные кремниевые зонды с жесткостью 0,2 N/m, радиус закругления кончика зонда составлял примерно 50 nm. Нейтрофилы, фиксированные метанолом, сканировались в полуконтактном режиме. Ригидность мембран оценивалась по модулю Юнга, который рассчитывали согласно теории Герца [17].

Для выявления различий между данными, полученными в эксперименте и контрольной группе, применялся непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни (Stata 6.0). Статистически достоверными считались данные при  $p \leq 0,05$ .

## 2. Полученные результаты и их обсуждение

С 1990-х гг. в биомедицинских исследованиях активно используется метод сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ), который предоставил

возможность изучать параметры клеток, не прибегая к длительной и сложной фиксации, тем самым минимально искажая получаемую информацию. Метод СЗМ позволяет измерять локальные упругие свойства поверхности клеток. Для нейтрофильных гранулоцитов исследование механических свойств мембраны имеет первостепенное значение, поскольку процессы диапедеза и миграции в тканях и процесс фагоцитоза сопровождаются комплексными упруго-механическими реакциями. Помимо рецепторных взаимодействий, которые к настоящему времени достаточно полноценно исследованы и охарактеризованы, в рекогносцировочных реакциях нейтрофилов большое значение имеют перестройки цитоскелета, активация хемо- и механорецепторов [18].

На рис. 1 представлены результаты сканирования препаратов интактных Нф доноров, фиксированных метанолом. Они отражают полиморфизм нейтрофилов. На рис. 1,а видны границы клетки, полиморфное сегментированное ядро и гранулы цитоплазмы, которые выявляются и по боковому сечению клетки (рис. 1,б). При этом Нф не имеют строгой округлой формы, а цитоплазматические гранулы распределены достаточно равномерно, и клетка распластана по поверхности подложки.

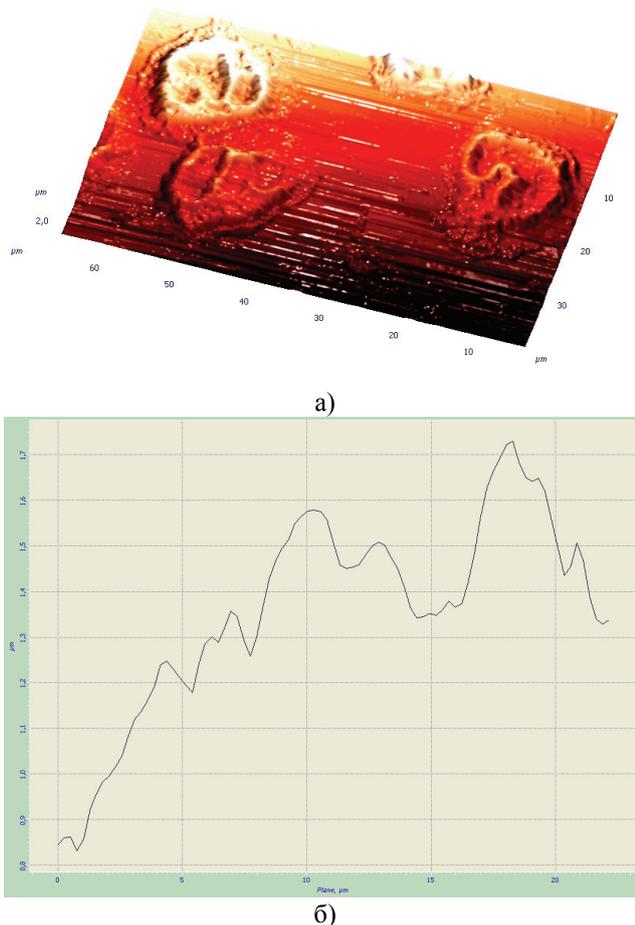


Рис. 1. Нейтрофильные гранулоциты контрольной группы, изображения которых получены после фиксации метанолом и сканирования в воздушной среде (а) и боковое сечение его профиля (б)

На последующих рисунках представлены Нф после ФСЛИ различной интенсивности. На рис. 2 представлены нейтрофилы после ФСЛИ средней  $8,5 \text{ мДж/см}^2$  и пиковой  $40,3 \text{ кДж/см}^2$  интенсивности. По сравнению с интактными, в облученных в данной дозе клетках отмечается более отчетливая граница клетки, цитоплазма концентрируется вокруг ядра.

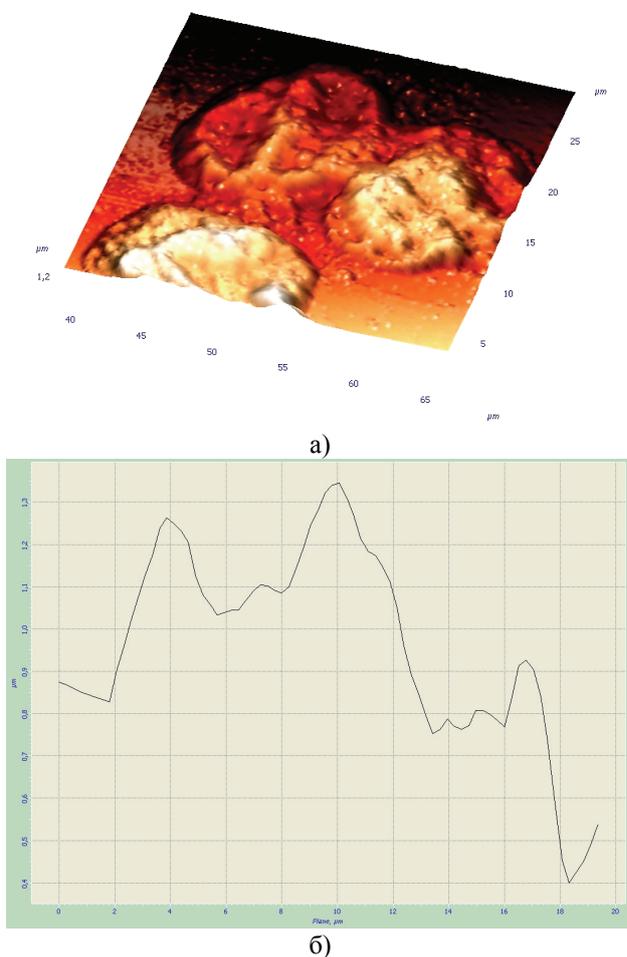
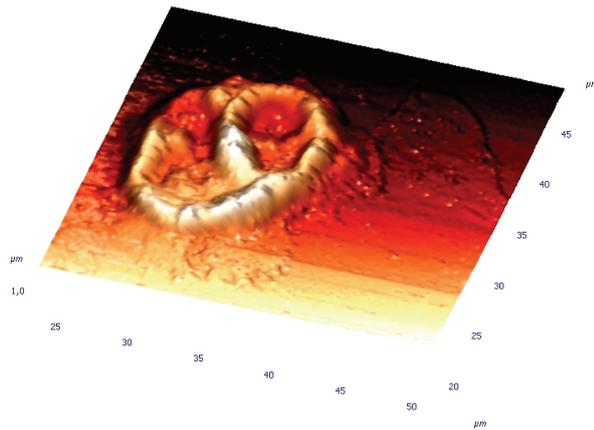


Рис. 2. Нейтрофильные гранулоциты после ФСЛИ средней  $8,5 \text{ мДж/см}^2$  и пиковой  $40,3 \text{ кДж/см}^2$  интенсивности после фиксации метанолом и сканирования в воздушной среде (а) и боковое сечение его профиля (б)

На рис. 3 представлены Нф после ФСЛИ в дозе  $42,3 \text{ мДж/см}^2$  средней и  $201,6 \text{ кДж/см}^2$  пиковой интенсивности. Границы клеток размыты. Сегментированное ядро и гранулы цитоплазмы отдифференцировать сложно при том, что последние опять переместились к периферии клетки. По боковому сечению клетки (рис. 3,б) определяется значительно суженое ядро.

На рис. 4 представлены Нф после ФСЛИ в дозе средней  $71,7 \text{ мДж/см}^2$  и пиковой  $339,1 \text{ кДж/см}^2$  интенсивности. Топография этих клеток и в  $3D$ , и по боковому сечению сходна с топографией клеток после ФСЛИ в дозе  $8,5 \text{ мДж/см}^2$  средней и  $40,3 \text{ кДж/см}^2$  пиковой интенсивности: однако границы клеток размыты, ядро и гранулы цитоплазмы определяются только по боковому сечению.



а)



б)

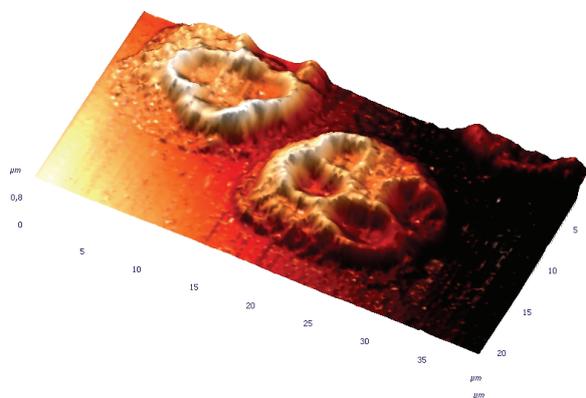
Рис. 3. Нейтрофильные гранулоциты после ФСЛИ средней  $42,3 \text{ мДж/см}^2$  и пиковой  $202 \text{ кДж/см}^2$  интенсивности (а) и боковое сечение его профиля (б)

При оценке топографии Нф, получивших среднюю дозу ФСЛИ  $84,5 \text{ мДж/см}^2$  и пиковую  $403,2 \text{ кДж/см}^2$  интенсивности, показано, что клетки имеют неправильную форму, вытянутую в одну сторону с размытой границей (рис. 5,а); ядро определяется плохо и только предположительно (по боковому сечению клетки (рис. 5,б), не отличаясь по высоте существенно от цитоплазмы.

При последующем увеличении интенсивности ФСЛИ топография Нф характеризовалась окончательной утратой овальной формы, появлением выростов, отсутствием четкой клеточной границы, набуханием, отсутствием четкого изображения ядра и невозможностью дифференцировать гранулы цитоплазмы.

Изучение топологии Нф доноров после воздействия фемтосекундного лазерного излучения показало, что после различных доз лазерного облучения происходит активное формирование псевдоподий у нейтрофилов, уменьшение шероховатости и высоты клеток. Установлено, что ригидность Нф после ФСЛИ повышается, мембрана становится более жесткой (рис. 6). Особенно значимо изменяются значения ригидности мембраны Нф при  $25,4$  и

237 мДж/см<sup>2</sup> – средних и 113 и 887,4 кДж/см<sup>2</sup> – пиковых плотностях потока энергии ФСЛИ. Возможно, это связано с активацией Нф и перестройкой цитоскелета в процессе облучения.



а)



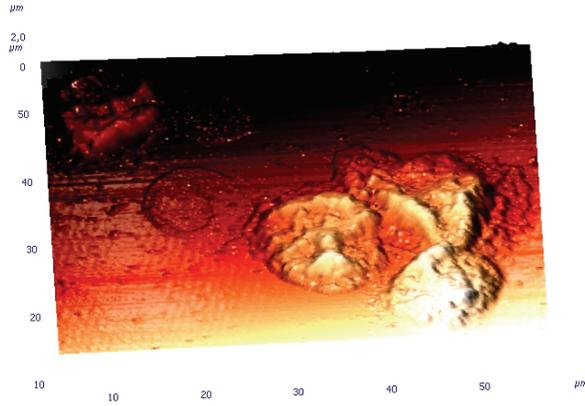
б)

Рис. 4. Нейтрофильные гранулоциты после ФСЛИ средней 71,1 мДж/см<sup>2</sup> и пиковой 339 кДж/см<sup>2</sup> интенсивности (а) и боковое сечение его профиля (б)

Таким образом, методом сканирующей зондовой микроскопии установлено, что ФСЛИ воздействует как на топологию нейтрофилов, так и на упругие свойства их мембран.

Способность нейтрофилов вызывать гибель различных микроорганизмов и опухолевых клеток связана с наличием в них двух микробицидных систем – кислородзависимой и кислороднезависимой [19]. Микробицидный кислородзависимый механизм связан с активацией НАДФН-оксидазного комплекса, выходом кислородных радикалов, супероксида аниона ( $O_2^-$ ) с последующим образованием перекиси водорода ( $H_2O_2$ ). В этом механизме также принимает участие миелопероксидаза, гипохлоридная кислота и хлорамины [20].

Нами изучена активность миелопероксидазы в Нф доноров после воздействия различных доз ФСЛИ (рис. 7).



а)



б)

Рис. 5. Нейтрофильные гранулоциты после ФСЛИ средней  $84,5 \text{ мДж/см}^2$  и пиковой  $403 \text{ кДж/см}^2$  интенсивности (а) и боковое сечение его профиля (б)

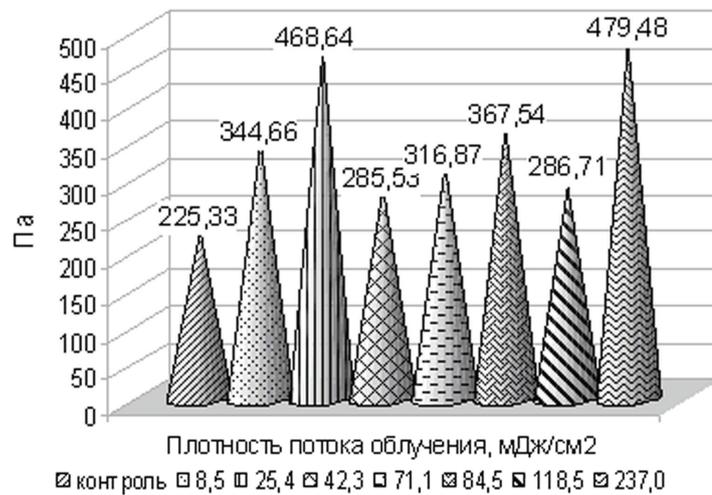


Рис. 6. Ригидность мембраны нейтрофилов в зависимости от плотности потока облучения фемтосекундным лазерным излучением

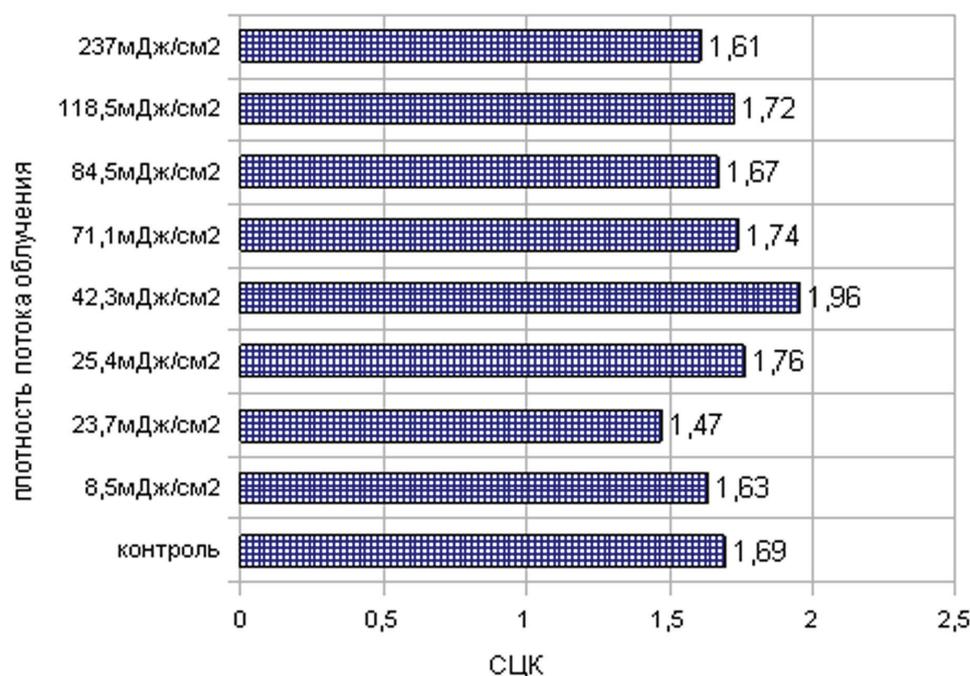


Рис. 7. Активность миелопероксидазы в нейтрофилах доноров в зависимости от плотности потока облучения ФСЛИ

На начальных дозах облучения ФСЛИ активность МПО в нейтрофилах доноров снижается. При дозах 25,4; 42,3; 71,1 мДж/см<sup>2</sup> наблюдается некоторое повышение активности МПО, а в дальнейшем значения не отличаются достоверно от контрольных. Наблюдается волнообразная динамика в пределах коридора значений интактных нейтрофилов.

Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) является одним из наиболее чувствительных методов, отражающих способность Нф генерировать активные формы кислорода (АФК). Данные, представленные в табл. 2, указывают на повышение числа НСТ-положительных Нф, продуцирующих АФК для реализации киллинга, после воздействия фемтосекундного лазера.

Таблица 2

Спонтанный НСТ-тест в нейтрофилах крови человека, облученных ФСЛИ в условиях *in vitro*

Средняя, пиковая плотность энергии	Контроль	8,5 мДж/см <sup>2</sup> 40,3 кДж/см <sup>2</sup>		23,7 мДж/см <sup>2</sup> 113 кДж/см <sup>2</sup>		25,4 мДж/см <sup>2</sup> 121 кДж/см <sup>2</sup>		42,3 мДж/см <sup>2</sup> 202 кДж/см <sup>2</sup>		71,7 мДж/см <sup>2</sup> 339 кДж/см <sup>2</sup>		84,5 мДж/см <sup>2</sup> 403 кДж/см <sup>2</sup>		118,5 мДж/см <sup>2</sup> 443,7 кДж/см <sup>2</sup>		237 мДж/см <sup>2</sup> 887,4 кДж/см <sup>2</sup>	
		НСТ-тест, СЦК	1,06 ± 0,177	1,39 ± 0,266	1,45 ± 0,216*	1,38 ± 0,178*	1,29 ± 0,232	1,38 ± 0,129*	1,42 ± 0,143*	1,02 ± 0,242	1,27 ± 0,218						

**Примечание.** \* – данные, статистически значимо отличающиеся от контрольных.

Мы также изучали фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов человека при различных дозах облучения ФСЛИ. Показано, что фагоцитарный индекс меняется волнообразно, при этом не изменяясь статистически значимо; фагоцитарное число имеет тенденцию к снижению. Таким образом, ФСЛИ при данных дозах *in vitro* не стимулирует фагоцитарную активность Нф (рис. 8).

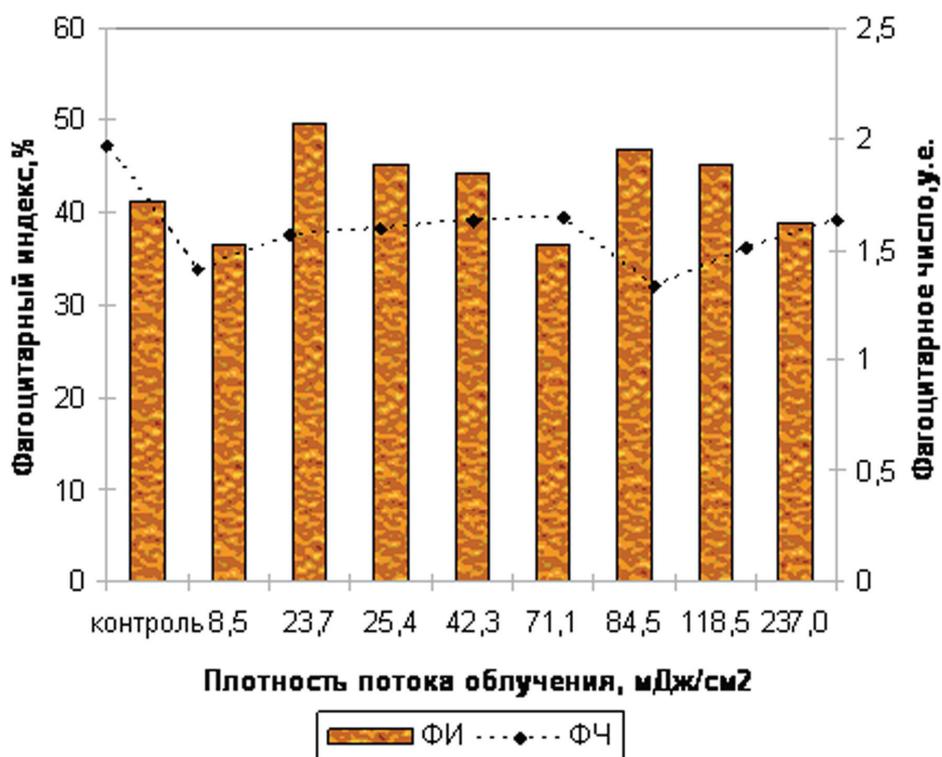


Рис. 8. Фагоцитарная активность Нф в зависимости от плотности потока облучения

Полученные данные позволяют предполагать дозозависимую активацию образования АФК в Нф человека при действии ФСЛИ, а также отсутствие влияния этого излучения на их бактерицидную и фагоцитарную активность.

### Заключение

1. ФСЛИ дозозависимо влияет на морфофункциональное состояние нейтрофилов человека.
2. Праймирование нейтрофилов под влиянием ФСЛИ сопровождается появлением на клетке выростов, набуханием, дегрануляцией и повышением ригидности клеточной мембраны.
3. ФСЛИ дозозависимо активирует образование АФК в нейтрофилах человека.

### Список литературы

1. Москвин, С. В. Возможные пути повышения эффективности лазерной терапии с позиций современных представлений о физиологических механизмах

- действия низкоинтенсивного лазерного излучения / С. В. Москвин // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения : материалы IV Междунар. конгресса (3–7 октября 2005 г.). – Хабаровск : Изд. центр ИПКСЗ, 2005. – С. 181–182.
2. **Чудновский, В. М.** Биологические модели и физические механизмы лазерной терапии / В. М. Чудновский, Г. М. Леонова, С. А. Скопинов. – Владивосток, 2002. – 115 с.
  3. **Siposan, D. G.** Relative variation to received dose of some erythrocytic and leukocytic indices of human blood as a result of low-level laser radiation : an in vitro study / D. G. Siposan, A. Lukacs // J. Clin. Laser Med. Surg. – 2001. – V. 19, № 2. – P. 89–103.
  4. **Артюхов, В. Г.** Влияние лазерного облучения на функциональную активность Нф человека: активация молекул миелопероксидазы в присутствии гематопорфирина / В. Г. Артюхов, О. В. Башарина, Л. Т. Рязанцева, Б. А. Зон // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 4. – С. 457–460.
  5. **Киселева, Р. Е.** Динамика активности мембраносвязанных ферментов в нейтрофилах под влиянием низкоэнергетического гелий-неонового лазера / Р. Е. Киселева, Л. В. Кузьмичева, Ю. А. Дарькина, Е. В. Романова // Успехи современного естествознания. – 2001. – № 10. – С. 55–59.
  6. **Буйлин, В. А.** Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний / В. А. Буйлин, С. В. Москвин. – М., 2001. – 176 с.
  7. **Болозон, В. И.** О роли фотосенсибилизируемых изменений НГ в терапевтическом действии красного лазерного света / В. И. Болозон, А. В. Воробей, Е. А. Черницкий // Лазерная и магнитолазерная терапия в медицине : материалы конф. – Тюмень, 1984. – С. 131–132.
  8. **Гизингер, О. А.** Низкоинтенсивный лазер в коррекции дисфункций нейтрофильных гранулоцитов пациентов с церцивитом хламидийной этиологии в эксперименте in vitro / О. А. Гизингер, И. И. Долгушин // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 6. – С. 346–349.
  9. **Гизингер, О. А.** Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы периферической крови доноров в условиях эксперимента / О. А. Гизингер, О. Л. Колесников, К. Г. Ишпахтина // Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 263–267.
  10. **Гизингер, О. А.** Исследование дегрануляционных возможностей нейтрофилов при их облучении лазером низкой интенсивности in vitro / О. А. Гизингер, И. И. Долгушин, О. И. Летяева / О. А. Гизингер // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – Т. 32, № 4. – С. 23–26.
  11. **Рудик, Д. В.** Оценка функционально-метаболического статуса фагоцитирующих клеток под действием низкоинтенсивного лазерного излучения ИК-диапазона / Д. В. Рудик, Е. С. Тучина, Е. И. Тихомирова, А. С. Сенотов // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 5. – С. 100–101.
  12. **Нечипуренко, Н. И.** Механизмы действия и биологические эффекты НИЛИ / Н. И. Нечипуренко, И. Д. Пашковская, Д. И. Степанова, Л. А. Василевская // Медицинские новости. – 2008. – № 2. – С. 123–130.
  13. **Ежов, В. В.** Некоторые биофизические аспекты контактной ИК-лазерной терапии шейки матки / В. В. Ежов, А. М. Торчинов, А. В. Гейниц, В. И. Фириченко // Лазерная медицина. – 2008. – Т. 12, Вып. 3. – С. 15–17.
  14. **Долгушин, И. И.** Нейтрофилы и гомеостаз / И. И. Долгушин, О. В. Бухарин. – Екатеринбург, 2001. – 278 с.
  15. **Карпищенко, А. И.** Медицинские лабораторные технологии : справочник / А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – 656 с.
  16. **Медведев, А. Н.** Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А. Н. Маянский, В. В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.

17. **Henderson, R. M.** Pushing, pulling, dragging, and vibrating renal epithelia by using atomic force microscopy / R. M. Henderson, H. Oberleithner // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2000. – May. – V. 278 (5). – P. 689–701.
18. **Плескова, С. Н.** Использование метода сканирующей зондовой микроскопии для исследования морфологических параметров нейтрофильных гранулоцитов / С. Н. Плескова, М. Б. Звонкова, Ю. Ю. Гущина // *Морфология.* – 2005. – Т. 127, № 1. – С. 60–62.
19. **Тотолян, А. А.** Клетки иммунной системы. Нейтрофилы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб. : Наука, 2000. – 231 с.
20. **Ройт, А.** Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.

---

***Генинг Татьяна Петровна***

доктор биологических наук, профессор,  
заведующая кафедрой физиологии  
и патофизиологии, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: Naum-53@yandex.ru

***Gening Tatyana Petrovna***

Doctor of biological sciences, professor,  
head of sub-department of physiology  
and pathophysiology,  
Ulyanovsk State University

***Абакумова Татьяна Владимировна***

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник, лаборато-  
рия молекулярной и клеточной  
биологии, Научно-исследовательский  
технологический институт, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: Naum-53@yandex.ru

***Abakumova Tatyana Vladimirovna***

Candidate of biological sciences, senior  
staff scientist, laboratory of molecular  
and cell biology, Research Technological  
Institute, Ulyanovsk State University

***Арсланова Динара Ришатовна***

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник,  
лаборатория молекулярной и клеточной  
биологии, Научно-исследовательский  
технологический институт, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: monika\_rainbow@mail.ru

***Arslanova Dinara Rishatovna***

Candidate of biological sciences, senior  
staff scientist, laboratory of molecular  
and cell biology, Research Technological  
Institute, Ulyanovsk State University

***Воронова Ольга Сергеевна***

аспирант, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: monika\_rainbow@mail.ru

***Voronova Olga Sergeevna***

Postgraduate student,  
Ulyanovsk State University

***Генинг Снежанна Олеговна***

студентка, стажер-исследователь  
лаборатории молекулярной и клеточной  
биологии, Научно-исследовательский  
технологический институт, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: Naum-53@yandex.ru

***Gening Snezhanna Olegovna***

Student, trainee-researcher, laboratory  
of molecular and cell biology, Research  
Technological Institute, Ulyanovsk  
State University

**Костишко Борис Борисович**

студент, лаборант-исследователь  
лаборатории сканирующей зондовой  
микроскопии, Научно-исследовательский  
технологический институт, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: Naum-53@yandex.ru

**Kostishko Boris Borisovich**

Student, laboratory assistant, laboratory  
of scanning probe microscopy, Research  
Technological Institute, Ulyanovsk  
State University

---

УДК 61:577.3+535.3:612.128

**Генинг, Т. П.**

**Морфофункциональное состояние нейтрофилов человека при воз-**  
**действии фемтосекундного лазерного излучения в условиях in vitro /**  
Т. П. Генинг, Т. В. Абакумова, Д. Р. Арсланова, О. С. Воронова, С. О. Генинг,  
Б. Б. Костишко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион.  
Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 3–15.

**МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОНТОГЕНЕЗА  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕПАТОЦИТОВ  
В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО КОРМЛЕНИЯ  
ГОМОГЕНИЗИРОВАННОЙ ПИЩЕЙ**

*Аннотация.* Исследовано влияние питания гомогенизированной пищей на онтогенез функциональных особенностей клеток паренхимы печени белых крыс в постнатальном периоде. Установлено, что длительное потребление гомогенизированной пищи обуславливает гипотрофические изменения гепатоцитов со 120-х по 240-е сутки постнатального развития и увеличение их числа на стандартную площадь среза в период с 60-х по 240-е сутки постнатального онтогенеза. На основании результатов двухфакторного анализа (MANOVA) авторами показано, что эти изменения взаимосвязаны как с возрастом, так и с фактором питания. Доказывается, что фактор физических свойств пищи модифицирует становление функций клеток печени в онтогенезе.

*Ключевые слова:* печень, гепатоцит, гомогенизированная пища.

*Abstract.* The article investigates the effect of homogenized food on the ontogeny of functional features of parenchymal liver cells of white rats in postnatal period. The authors have established that prolonged consumption of homogenized food causes oligotrophic changes of hepatocytes from 120th to 240th day of postnatal development and increase their quantity on a standard shear area from 60th to 240th day of postnatal ontogenesis. On the basis of bifactor analysis results (MANOVA), the researcher have proved that these changes are linked with both age and nutritional factors. It is proved that food physical properties factor modifies the formation of liver cell functions in ontogeny.

*Key words:* liver, hepatocytes, homogenized food.

**Введение**

Онтогенез и становление функций пищеварительной системы животных тесно связаны с образом их жизни, средой обитания и пищевой специализацией, тип потребляемой пищи может влиять на развитие всех органов пищеварительного тракта [1–3]. Показано, что потребление различного типа растительного корма грызунами и парнокопытными млекопитающими обуславливает ультраструктурные различия гепатоцитов этих животных [4, 5]. Изменение содержания белков, жиров в диете лабораторных крыс является причиной колебаний размеров клеток паренхимы печени [6–8]. В то же время характер воздействия физических свойств потребляемой пищи на морфофункциональные особенности клеток печени остается практически неизученным, несмотря на то, что доказано влияние питания механически измельченной пищей на морфогенез ряда органов пищеварительной системы [9–11]. Учитывая тесную интеграцию всех органов пищеварительного тракта, представляется, что свойства пищи могут также оказывать опосредованное воздействие на онтогенез и функции печеночных клеток, выяснение которого и явилось целью настоящего исследования.

## 1. Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 100 самцах белых беспородных крыс, на 21-е сутки постнатального онтогенеза случайным образом разделенных на контрольную и опытную группы. Животных контрольной группы содержали на стандартном рационе. Животные опытной группы получали пищу того же состава с аналогичной пищевой и энергетической ценностью, но после тщательного механического измельчения (гомогенизации). Средний размер частиц гомогената составлял 1–2 мм. Рацион разрабатывался с учетом пищевой ценности и сбалансированности всех его компонентов, в соответствии с нормами, утвержденными приказом МЗ РФ № 163 от 10 марта 1996 г. Животным обеспечивался свободный доступ к воде и пище в любое время суток. Другие условия содержания крыс были идентичными. Содержание животных проводилось в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» от 6 апреля 1973 г. и Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Объектом исследования послужила печень, участки ткани левой боковой доли которой у контрольных и опытных животных исследовали на 21-е (поздний молочный период), 60-е (ранний пубертатный период), 120-е (поздний пубертатный период), 180-е (репродуктивный период), 240-е сутки (период возмужания) [12]. Все манипуляции с животными проводились согласно приказу № 755 от 12 августа 1977 г. по МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными», а также положениями Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983, 1989 и 2000 гг.

Морфометрию структур печени проводили на стандартно окрашенных гистологических срезах толщиной 5 мкм [13]. С помощью компьютерной программы денситофотометрии «Mecos-C1» (РФ) измеряли площадь сечения (мкм<sup>2</sup>) гепатоцитов. Для подсчета количества одноядерных и двуядерных гепатоцитов на стандартной площади среза применялась квадратно-сетчатая окулярная вставка, подсчет производился при 280-кратном увеличении, на площади 10 000 мкм<sup>2</sup> [14]. Относительное количество двуядерных гепатоцитов вычисляли по формуле

$$N_{2г\%} = (N_{2г}/N_{г}) \cdot 100,$$

где  $N_{2г\%}$  – относительное количество двуядерных гепатоцитов (%);  $N_{2г}$  – количество двуядерных гепатоцитов на стандартную площадь среза (10 000 мкм<sup>2</sup>);  $N_{г}$  – суммарное количество одноядерных и двуядерных гепатоцитов на стандартную площадь среза (10 000 мкм<sup>2</sup>).

Полученные морфометрические данные подвергали статистическому анализу, применяя однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ с помощью лицензионных компьютерных программ обработки статистических данных Statistica 6 (USA, Statsoft.Inc.), SPSS 13.0 (USA) [15, 16]. Динамику возрастных изменений оценивали на основе post-hoc попарных сравнений двух соседних значений при помощи критерия наименьшей существенной разницы (LSD-test).

## 2. Результаты исследования и их обсуждение

На обзорных гистологических препаратах печень контрольных и опытных животных исследуемых нами групп имела четко различимое дольчатое

строение, балки органа не деформированы, синусоиды и центральные вены не расширены, портальные тракты с незначительным количеством соединительной ткани, триады типичного строения. Гепатоциты имели четкие границы, содержали одно-два ядра, цитоплазма гепатоцитов бледно-розовая, гомогенная.

В ранний период постнатального онтогенеза (21–60-е сутки) наблюдается уменьшение количества гепатоцитов на стандартную площадь среза ( $10\ 000\ \text{мкм}^2$ ) как в контрольной, так и в опытной группах (рис. 1).

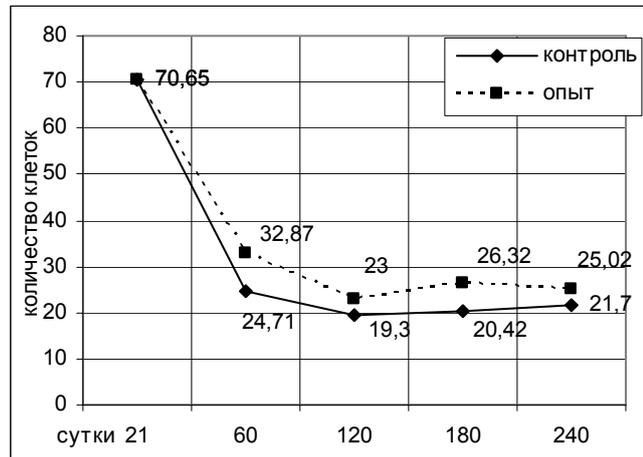


Рис. 1. Возрастная динамика суммарного количества гепатоцитов животных контрольной (контроль) и опытной (опыт) групп

Указанные изменения связаны с ростом гепатоцитов в этот период, что выражается в увеличении их площади сечения с  $129,11 \pm 0,51$  до  $209,07 \pm 1,55\ \text{мкм}^2$  у контрольных и  $214,28 \pm 1,37\ \text{мкм}^2$  у опытных животных соответственно. При этом размеры и количество клеток опытных животных были статистически значимо больше соответствующих значений контрольных животных. Эта «временная» гипертрофия и повышенное количество гепатоцитов опытных животных, вероятно, являются признаком первой фазы (становления) адаптационно-компенсаторного процесса в печени, ее начальной реакцией, направленной на усиление функциональной активности органа для преодоления воздействия фактора (измененные физические свойства пищи) [17]. Для анализа количества клеток на единицу площади нами были использованы такие показатели, как количество одноядерных и двуядерных клеток на стандартную площадь среза. В первом возрастном периоде онтогенеза (с 21-х по 60-е сутки) также уменьшается количество одноядерных и двуядерных гепатоцитов животных обеих экспериментальных групп, в частности, количество одноядерных гепатоцитов 21-суточных животных составляет  $64,08 \pm 1,30$  и уменьшается до  $22,08 \pm 0,37$  на единицу площади среза у контрольных и до  $29,41 \pm 0,60$  у опытных 60-суточных животных соответственно (рис. 2).

Абсолютное и относительное количество двуядерных гепатоцитов изменяется сходным образом. Различия в абсолютном количестве двуядерных гепатоцитов между контрольными и опытными 60-суточными животными

статистически значимы (рис. 3), однако различия между этими значениями (в процентном выражении) статистически недостоверны (рис. 4).

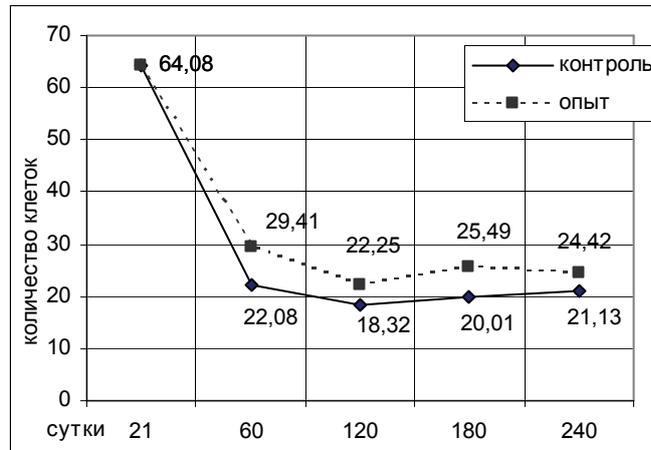


Рис. 2. Возрастная динамика количества одноядерных гепатоцитов в печени животных контрольной (контроль) и опытной (опыт) групп

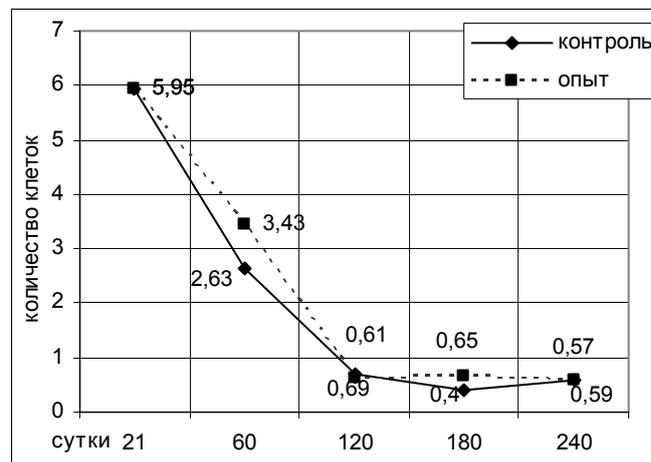


Рис. 3. Возрастная динамика количества двуядерных гепатоцитов в печени животных контрольной (контроль) и опытной (опыт) групп

Следовательно, большее количество двуядерных гепатоцитов у 60-суточных опытных животных, по сравнению с контрольными, связано не с их гиперплазией, а с их гипотрофией. Увеличение значения двуядерных паренхимных клеток печени у 60-суточных животных обеих экспериментальных групп ( $p < 0,05$ ), по сравнению с 21-суточными животными (рис. 4), свидетельствует об усилении регенераторных процессов, обусловленных, вероятно, переходом от молочного питания к питанию кормом взрослых животных.

В последующий возрастной период (60–120-е сутки) наблюдается уменьшение количества гепатоцитов на единицу площади в обеих экспериментальных группах. Поскольку с возрастом площадь сечения гепатоцитов также увеличивается, то у 120-суточных контрольных животных отмечается уменьшение количества гепатоцитов на стандартную площадь среза, из кото-

рых  $18,32 \pm 0,33$  приходится на одноядерные паренхимные клетки (рис. 1, 2). В отличие от контрольных, гепатоциты опытных животных того же возраста характеризуются менее интенсивным ростом площади сечения, что обуславливает их повышенное количество на стандартную площадь среза у 120-суточных опытных животных, из которых  $22,25 \pm 0,30$  – одноядерные, а  $0,61 \pm 0,05$  – двуядерные (рис. 3, 4). В период с 60-х по 120-е сутки, по сравнению показателями контрольных животных, количество двуядерных клеток опытных животных уменьшается более резко и значительно, и статистически значимо не изменяется в последующие возрастные этапы (120–180-е, 180–240-е сутки). Уменьшение количества двуядерных клеток в период с 60-х по 120-е сутки, вероятно, обусловлено цитотомией двуядерных клеток, что является признаком интенсивных регенераторных процессов [18, 19].

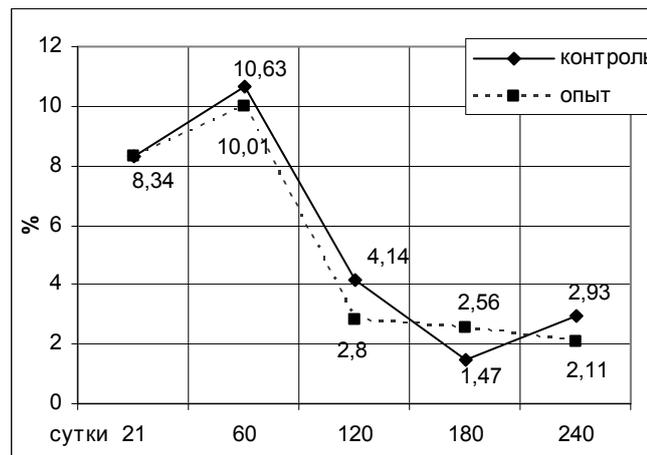


Рис. 4. Возрастная динамика относительного количества двуядерных гепатоцитов (%) в печени животных контрольной (контроль) и опытной (опыт) групп

В последующие периоды онтогенеза (120–180-е, 180–240-е сутки) количество гепатоцитов животных обеих экспериментальных групп на стандартную площадь среза возрастает. Количество паренхимных клеток печени на единицу площади у контрольных животных к 180-суточному возрасту увеличивается до  $20,42 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ) и статистически значимо не изменяется в последующий возрастной период (180–240-е сутки). Количество одноядерных гепатоцитов контрольных животных в репродуктивный период (180-е сутки) возрастает до  $20,01 \pm 0,37$  клетки, и в последующем возрастном периоде не изменяется, при этом площадь сечения гепатоцитов животных данной группы продолжает также увеличиваться ( $260,41 \pm 0,93$  мкм<sup>2</sup>). Необходимо отметить, что количество двуядерных клеток в печени контрольных животных к 180-суточному возрасту достигает минимальных значений ( $0,40 \pm 0,05$  клетки) и статистически значимо не изменяется в последующий период, что, вероятно, связано с окончанием роста органа, установлением структурной зрелости его ткани и достижением базового уровня функционирования [17].

В отличие от животных контрольной группы, у 180-суточных опытных животных количество одноядерных гепатоцитов увеличивается до  $25,49 \pm 0,37$  клетки на стандартную площадь среза (рис. 2), а двуядерных – до  $0,65 \pm 0,06$ , тогда как общее количество гепатоцитов составляет  $26,32 \pm 0,37$ ,

клеток, что превосходит аналогичные показатели контрольных животных того же возраста ( $p < 0,05$ ) и сопровождается медленным возрастанием площади сечения гепатоцитов ( $229,78 \pm 0,80$  мкм<sup>2</sup>). Со 180-х по 240-е сутки у опытных животных количество одноядерных и двуядерных гепатоцитов на стандартной площади среза печени статистически значимо не изменяется. Необходимо отметить, что количество двуядерных гепатоцитов опытных животных превышает аналогичный показатель контрольных животных того же возраста, что может свидетельствовать о повышенном уровне регенерационных процессов. В период со 120-х по 240-е сутки постнатального онтогенеза гепатоциты опытных животных, по сравнению с гепатоцитами животных контрольной группы, характеризуются меньшей площадью сечения, что обуславливает их повышенное количество на стандартную площадь среза. Данные изменения паренхимы печени опытных животных, вероятно, соответствуют заключительной стадии адаптивно-компенсаторного процесса – истощения, которое характеризуется гипотрофией клеток и субклеточных структур, снижением функциональной активности органа.

Результаты двухфакторного анализа (MANOVA) показали, что на изменение значений количества клеток на единицу площади большее по силе влияние оказывает фактор возраста ( $\eta^2 = 0,810$ ,  $p < 0,05$ ), чем фактор типа пищи ( $\eta^2 = 0,051$ ,  $p < 0,05$ ), и их совместное воздействие ( $\eta^2 = 0,022$ ,  $p < 0,05$ ). Изменения количества одноядерных и двуядерных гепатоцитов, обусловленные возрастом ( $\eta^2 = 0,806$ ,  $p < 0,0$  и  $\eta^2 = 0,638$ ,  $p < 0,05$  соответственно), также являются более существенными, тогда как фактор свойства пищи менее интенсивно влияет как на количество одноядерных ( $\eta^2 = 0,057$ ,  $p < 0,05$ ), так и на число двуядерных ( $\eta^2 = 0,003$ ,  $p < 0,05$ ) гепатоцитов.

Обобщая результаты настоящего исследования, можно заключить, что длительное потребление исключительно гомогенизированной пищи оказывает определенное влияние на становление функций гепатоцитов крыс в постнатальном онтогенезе. С 21-х по 240-е сутки постнатального развития количество одноядерных, двуядерных, а также суммарное количество гепатоцитов на стандартную площадь среза печени опытных животных превышает аналогичные показатели контрольных животных. Причиной тому, очевидно, являются адаптивно-компенсаторные процессы в паренхиме печени с 120-х по 240-е сутки постнатального онтогенеза, также проявляющиеся в гипотрофических изменениях гепатоцитов опытных животных.

#### Список литературы

1. **Рыбальченко, В. К.** Физиология и биохимия пищеварения животных и человека / В. К. Рыбальченко. – М., 2002. – 365 с.
2. **Уголев, А. М.** Теория адекватного питания и трофология / А. М. Уголев. – Л. : Наука, 1991. – 272 с.
3. **Уголев, А. М.** Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма / А. М. Уголев. – Л. : Наука, 1985. – 544 с.
4. **Калашникова, М. М.** Характеристика морфологической дифференцировки гепатоцитов животных разных классов в онтогенезе в зависимости от особенностей питания / М. М. Калашникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 1. – С. 4–10.
5. **Хацаева, М. М.** Морфофункциональные особенности печени сайгака в связи со спецификой питания : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Хацаева М. М. – М., 2005. – 22 с.

6. **Новгородцева, Т. П.** Состав липидов эритроцитов крови при развитии фиброза печени в условиях алиментарной дислипидемии / Т. П. Новгородцева, Ю. К. Караман, Н. В. Бивалькевич, Н. В. Жукова // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 1. – С. 53–58.
7. **Ely, J. O.** Desoxyribonucleic acid of rat liver nuclei influenced by diet / J. O. Ely, M. N. Ross // Science. – 1951. – № 11. – P. 70–73.
8. **Omaragi, K.** Effect of long-term high-fat diet and Switching from a high-fat to low-fat standart diet on hepatic accumulation in Sprague-Dawley rats / K. Omaragi, R. Tsuneyama, C. Inohara // Digestive Disease Science. – 2008. – № 2. – P. 46–44.
9. **Сыч, В. Ф.** Морфометрические показатели околоушной слюнной железы белых крыс в условиях длительного потребления диспергированной пищи / В. Ф. Сыч, М. А. Семенова, Т. И. Кузнецова // Морфологические ведомости. – 2006. – № 1, 2. – С. 62–65.
10. **Сыч, В. Ф.** Постнатальный морфогенез слизистой оболочки фундального отдела желудка белых крыс при длительном питании диспергированной пищей / В. Ф. Сыч, А. Ф. Санжапова, Е. В. Слесарева // Ученые записки УлГУ. – 2006. – Вып. 1 (10). – С. 80–86.
11. **Сыч, В. Ф.** Гистоморфология мышечной оболочки тощей кишки белых крыс после длительного потребления диспергированного корма / В. Ф. Сыч, Н. А. Цыганова, С. М. Слесарев, Н. А. Курносова // Ученые записки УлГУ. – 2006. – Вып. 1 (10). – С. 86–89.
12. **Махинько, В. И.** Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В. И. Махинько, В. Н. Никитин // Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. – Киев : Наукова думка, 1975. – С. 308–326.
13. **Коржевский, Д. Э.** Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 95 с.
14. **Автандилов, Г. Г.** Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
15. **Жижин, К. С.** Медицинская статистика / К. С. Жижин. – Ростов н/Д. : Феникс, 2007. – 160 с.
16. **Реброва, О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
17. **Ташке, К.** Введение в количественную цито-гистологическую морфологию / К. Ташке. – Будапешт : Изд-во Академии соц. респ. Румынии, 1980. – 191 с.
18. **Сакута, Г. А.** Клеточные механизмы регенерации цирротической печени крыс. II. Влияние частичной гепатозктомии на процессы пролиферации, полиплоидии и гипертрофии гепатоцитов / Г. А. Сакута, Б. Н. Кудрявцев // Цитология. – 2005. – Т. 47, № 2. – С. 379–387.
19. **Солтыс, Т. В.** Двухъядерные гепатоциты как форма внутриклеточной регенерации при экспериментальном описторхозе / Т. В. Солтыс, В. Г. Зуевский // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Сургут, 2000. – С. 204–205.

---

**Кузнецова Татьяна Ивановна**  
аспирант, Институт медицины, экологии  
и физической культуры, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: tattkuznetsova@rambler.ru

**Kuznetsova Tatyana Ivanovna**  
Postgraduate students, Institute  
of Medicine, Ecology and Physical  
Training, Ulyanovsk State University

**Хайруллин Радик Магзинурович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анатомии  
человека, Институт медицины, экологии  
и физической культуры, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: khayrullin@list.ru

**Khayrullin Radik Magzinurovich**

Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of human anatomy,  
Institute of Medicine, Ecology and Physical  
Training, Ulyanovsk State University

---

УДК 591.436.2:599.3234(021)

**Кузнецова, Т. И.**

**Морфометрическая оценка онтогенеза функциональных особенностей гепатоцитов в условиях длительного кормления гомогенизированной пищей / Т. И. Кузнецова, Р. М. Хайруллин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 16–23.**

## **НЕЙРОННЫЙ СОСТАВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО УЗЛА СПИНОМОЗГОВОГО НЕРВА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕАФФЕРЕНТАЦИИ И ДЕСИМПАТИЗАЦИИ<sup>1</sup>**

*Аннотация.* Морфологические особенности нейронов изучали в чувствительном узле грудного спинномозгового нерва у крыс 10-, 20-, 30-, 60- и 90-дневного возраста в условиях химической деафферентации десимпатизации. После введения капсаицина и гуанетидина выявлены характерные изменения нейронов, которые заключались в угнетении роста нейронов узла и проявлялись как уменьшением средней площади сечения нейронов, так и снижением выраженности дифференцировки нервных клеток на размерные классы. При этом у десимпатизированных крыс эффект действия гуанетидина на афферентные нейроны выражен в большей степени, чем у деафферентированных крыс при воздействии капсаицина.

*Ключевые слова:* чувствительный узел, нейроны, капсаицин, гуанетидин, онтогенез, крыса.

*Abstract.* The article considers a study of morphological features of neurons in thoracic spinal ganglion in 10-, 20-, 30-, 60- and 90-day-old rats under chemical deafferentation and desympathisation. In capsaicin-treated and guanethidin-treated animals, the growth and section area of neurons has been oppressed and decreased, as well as neurons differentiation intensity has been reduced for all animal classes. Thus in desympathised rats the effect of guanethidin on afferent neurons is expressed in the greater degree, than in deafferentated rats under capsaicin influence.

*Key words:* spinal ganglion, neurons, capsaicin, guanethidin, ontogenesis, rat.

### **Введение**

Нейроны чувствительных узлов спинномозговых нервов неоднородны по морфологическим, гистохимическим, рецепторным и иммуноцитохимическим характеристикам [1–5], а также по связям с органами-мишенями иннервации [6, 7]. В то же время в литературе недостаточно освещены процессы развития популяций нейронов чувствительного узла спинномозгового нерва и реакции различных групп нервных клеток на воздействие антропогенных факторов.

**Целью настоящей работы** явилось установление морфологических характеристик афферентных нейронов у крыс различного возраста в норме и после воздействия капсаицина и гуанетидина.

### **1. Материал и методы исследования**

Исследование проведено на 75 белых крысах-самках линии Вистар в возрасте 10, 20, 30, 60, 90 суток после рождения с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 775 от 12.08.1977 МЗ СССР). Животные были разделены на три группы: контрольная – нормальные животные ( $n = 25$ ), опытная группа 1 ( $n = 25$ ),

---

<sup>1</sup> Работа поддержана РФФИ, гранты 08-04-00470, 10-04-00509; ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

опытная группа 2 ( $n = 25$ ). В опытной группе 1 на вторые сутки жизни крыс моделировали деафферентацию путем однократного подкожного введения капсаицина (N-vanillylonanamide, Sigma) 100 мг/кг в растворе, состоящем из одной части 96 % этилового спирта, одной части Твин-80, восьми частей 0,9 % раствора NaCl. В опытной группе 2 создавали модель десимпатизации ежедневным подкожным введением гуанетидина (Guanethidine monosulfate, Sigma) 30 мг/кг с рождения до 21 дня жизни животного в растворе 0,9 % NaCl. Морфологические особенности нервных клеток при избирательной денервации изучали в чувствительных узлах вторых грудных спинномозговых нервов.

Из фиксированного в ацетат-формоле материала на криостате готовили срезы толщиной 20 мкм. Для исследования использовали метод окраски нервных клеток тионином по Нисслю. Анализ препаратов проводили на микроскопе МБИ-15У4.2 (ЛОМО, Россия) с установленной цифровой фотокамерой OLIMPUS CAMEDIA C4000 ZOOM с фотоадаптером OLIMPUS C3040-ADUS (Япония). На цифровых изображениях нейронов узлов при увеличении  $\times 400$  по программе Image J определяли площадь сечения нервных клеток.

По значениям площади нейронов клеточный состав узлов был разбит и сгруппирован в 5 размерных классов согласно формуле Стерджеса [8]: до 600 мкм<sup>2</sup> (очень малые), 601–900 мкм<sup>2</sup> (малые), 901–1200 мкм<sup>2</sup> (средние), 1201–1500 мкм<sup>2</sup> (крупные), более 1501 мкм<sup>2</sup> (очень крупные). Анализу подлежали нервные клетки, срез которых прошел через ядро. Статистический анализ включал определение средней арифметической и ее стандартной ошибки. О значимости различий судили по величине *t*-критерия Стьюдента и считали их значимыми при  $p < 0,05$ .

## 2. Результаты исследования

В контрольной группе животных средняя площадь нейронов чувствительного узла за весь период наблюдения увеличилась с  $250,1 \pm 13,01$  до  $1175,2 \pm 74,22$  мкм<sup>2</sup>, что составило 4,7 раза. При этом прогрессивное увеличение показателя отмечалось в первый месяц жизни крысы – в 5,6 раза по отношению к 10-дневному возрасту с последующим несущественным снижением в 90-дневном возрасте (рис. 1).

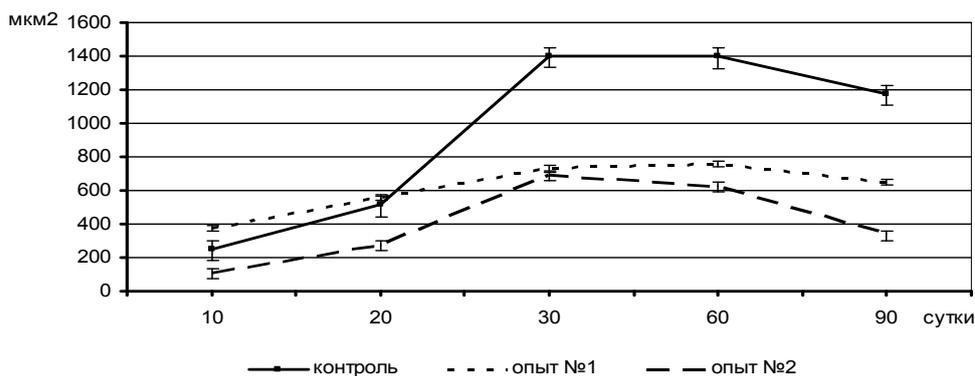


Рис. 1. Возрастные изменения средней площади сечения нейронов чувствительного узла в норме, после химической деафферентации и десимпатизации

При анализе размерных классов нейронов выявлена неоднородность клеточного состава узлов в различном возрасте крысы. Так, в 10-дневном возрасте в узле присутствовали нейроны только очень малых размеров. В 20-дневном возрасте клеточный состав был представлен нейронами пяти размерных классов: малые – 83 % (среди них 72,4 % нейронов очень малых размеров), средние – 7,8 %, крупные – 3,8 % и очень крупные – 5,4 %.

Уменьшение доли нейронов малых размеров продолжалось до 60-дневного возраста крысы (24 %), но в 90-дневном возрасте их содержание увеличилось до 43 % ( $p < 0,05$ ). При этом, если в 30-дневном возрасте размерная группа нервных клеток с очень малой площадью сечения составила 13,4 %, в 60-дневном возрасте – 2,4 %, то в 90-дневном возрасте содержание этих нейронов увеличилось до 23,2 %.

Как видно, для группы сравнения характерно наличие в 10-дневном возрасте в чувствительном узле только нейронов очень малого размера, увеличение средней площади сечения нейронов до 60-дневного возраста, следствием чего явился гетерогенный состав клеточной популяции узла и достоверное снижение к 90-дневному возрасту доли нейронов крупных и очень крупных размеров.

В опытной группе 1 (крысы после химической деафферентации) средняя площадь сечения нейронов за весь период наблюдения увеличилась с  $378,8 \pm 22,69$  до  $652,1 \pm 59,43$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), что составило 1,7 раза (рис. 1). При сравнении средней площади сечения нейронов узлов в опытной и контрольной группах наблюдения установлено, что в 10-дневном возрасте показатель превышает контрольный уровень в 1,5 раза, в 20-дневном возрасте значимо не отличается, а в 30-, 60- и 90-дневном возрасте средние значения площади сечения нервных клеток в опытной группе ниже контрольных показателей в 1,8–1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

После введения капсаицина выявлены также изменения распределения нервных клеток в пределах обозначенных размерных классов. Так, по сравнению с контролем, в 10-дневном возрасте появились нейроны средних (3,6 %) и малых (16 %) размеров.

В последующих возрастах в опытной группе, как и в контрольной, присутствовали нейроны пяти размерных классов. В 20-дневном возрасте распределение нейронов по классам незначительно отличалось от контроля и было представлено клетками малых – 78,4 % (среди них 70 % очень малых), средних – 6,8 %, крупных – 6 % и очень крупных размеров – 8,8 %. В 30-, 60- и 90-дневном возрасте количество нейронов очень малых размеров составило 49,4; 48 и 62 % соответственно и значимо превышало нормальные показатели. Параллельно с увеличением доли нервных клеток очень малых размеров отмечалось уменьшение количества средних, крупных и очень крупных нейронов узла.

Как видно, после введения капсаицина возрастная динамика средней площади сечения нервных клеток узла отличалась от группы сравнения отсутствием прогрессивного увеличения показателя в течение первого месяца жизни крысы. Это связано с увеличением доли нейронов очень малых размеров и снижением доли крупных и очень крупных нервных клеток к трехмесячному возрасту.

В опытной группе 2 (крысы после химической десимпатизации) средняя площадь сечения нейронов за весь период наблюдения увеличилась

с  $110,6 \pm 7,05$  до  $338,4 \pm 21,39$  мкм<sup>2</sup>, что составило 3,0 раза (рис. 1). При сравнении средней площади сечения нейронов узлов с таковой в контрольной группе установлено, что в 10-дневном возрасте показатель ниже контрольного уровня в 2,6 раза, в 20-, 30- и 60-дневном возрасте в 2–2,2 раза, в 90-дневном возрасте – в 3,5 раза.

После введения гуанетидина в 10-дневном возрасте крысы, как и в контроле, клеточный состав узла был представлен нейронами только очень малых размеров. В последующих возрастах распределение нервных клеток в пределах обозначенных размерных классов значительно отличалось от контроля. Так, по сравнению с контролем, в 20-дневном возрасте в узле присутствовали нейроны трех размерных классов, доля очень малых нейронов была больше, чем в контроле (90 %), а нейронов средних (2,8 %) и малых (7,2 %) размеров была меньше. Только в 30-дневном возрасте появились нейроны всех пяти размерных классов, при этом большая часть клеток узла (47,4) приходилась на нейроны очень малых размеров. В 60- и 90-дневном возрасте класс нейронов крупного и очень крупного размеров в узле отсутствовал, к 90-дневному возрасту увеличилась доля очень малых нейронов, которая составила 90,8 % от клеток всех размерных классов.

При сравнении средней площади сечения нейронов с опытной группой 1 отмечалось снижение показателя во всех возрастах наблюдения, т.е. средние размеры нейронов после десимпатизации не достигали средних показателей размеров нейронов, характерных для опытной группы 1 после проведенной деафферентации.

### Заключение

Как видно, химическая денервация приводит к неоднозначным изменениям нейронного состава в чувствительном узле спинномозгового нерва.

Сопоставление полученных данных у деафферентированных и десимпатизированных крыс позволяет выделить характерные изменения нейронов в той и другой группе наблюдений. Прежде всего это угнетение роста нейронов, что проявляется как уменьшением средней площади сечения нейронов, так и снижением выраженности дифференцировки нервных клеток на размерные классы. При этом эффект десимпатизации на афферентные нейроны выражен в большей степени, чем деафферентации. Не исключая прямого нейротоксического действия применяемых химических веществ, можно оценить более выраженное влияние десимпатизации на афферентные нейроны как следствие снятия трофического влияния на них симпатических ганглиев. Разнонаправленность морфологических изменений нейронов при деафферентации и десимпатизации в 10-дневном возрасте объясняется, очевидно, временным повышением гидрофобности клеток под влиянием капсаицина. Большое содержание очень малых нейронов в чувствительных узлах в контрольной и в опытных группах к 90-дневному возрасту крысы может свидетельствовать о наличии у крыс резерва нейробластов, принадлежности мелких клеток к интернейронам, проявляющих свою пролиферативную потенцию в большей степени после химической деафферентации, и особенно – десимпатизации.

### Список литературы

1. Порсева, В. В. NADPH-диафоразо-позитивные структуры спинного мозга и спинномозговых узлов / В. В. Порсева, В. В. Шилкин // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 2. – С. 13–17.

2. **Ahluwalia, J.** Cannabinoid 1 receptors are expressed in nociceptive primary sensory neurons / J. Ahluwalia, L. Urban, M. Capogna, S. Bevan, I. Nagy // *Neuroscience*. – 2000. – V. 100. – P. 685–688.
3. **Bridges, D.** Localisation of cannabinoid receptor 1 in rat dorsal root ganglion using in situ hybridization and immunohistochemistry / D. Bridges, A. S. C Rice, M. Eger-tova, M. R. Elphick, J. Winter, G. J. Michael // *Neuroscience*. – 2003. – V. 119. – P. 803–812.
4. **Fuchs, A.** Painful nerve injuri decreased resting cytosolic calcium concentrations in sensory neurons of rats / A. Fuchs, P. Lirk, C. Stucky, S. Abram, Q. Hogan // *Anesthe-siology*. – 2005. – V. 102, № 6. – P. 1217–1225.
5. **Piper, A. S.** One-way cross-desensitization between P2X purinoceptors and vanil-loid receptors in adult rat dorsal root ganglion neurons / A. S. Piper, R. J. Docherty // *J.Physiol.* – 2000. – V. 15, № 523. – P. 685–696.
6. **Берсенов, В. А.** Нейронный состав шейных спинномозговых узлов / В. А. Берсенов // Шейный спинномозговые узлы. – М. : Медицина, 1980. – С. 34–73.
7. **Emanuilov, A. I.** Afferent innervaion of the trachea during postnatal development / A. I. Emanuilov, V. V. Shilkin, A. D. Nozdrachev, P. M. Masliukov // *Autonomic neu-roscience: Basic and Clinical*. – 2005. – V. 120. – P. 68–72.
8. **Лакин, Г. Ф.** Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

---

**Порсева Валентина Вячеславовна**  
кандидат медицинских наук, ассистент,  
кафедра анатомии человека, Ярославская  
государственная медицинская академия  
E-mail: vvporseva@mail.ru

**Porseva Valentina Vyacheslavovna**  
Candidate of medical sciences, assistant,  
sub-department of human anatomy,  
Yaroslavl State Medical Academy

**Шилкин Валентин Викторович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анатомии  
человека, Ярославская государственная  
медицинская академия  
E-mail: vvporseva@mail.ru

**Shilkin Valentin Viktorovich**  
Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of human anatomy,  
Yaroslavl State Medical Academy

**Корзина Марина Борисовна**  
кандидат медицинских наук, ассистент,  
кафедра нормальной физиологии,  
Ярославская государственная  
медицинская академия  
E-mail: vvporseva@mail.ru

**Korzina Marina Borisovna**  
Candidate of medical sciences, assistant,  
sub-department of normal physiology,  
Yaroslavl State Medical Academy

**Маслюков Петр Михайлович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра нормальной физиологии,  
Ярославская государственная  
медицинская академия  
E-mail: mpm@yma.ac.ru

**Maslyukov Petr Mikhaylovich**  
Doctor of medical sciences, professor,  
sub-department of normal physiology,  
Yaroslavl State Medical Academy

УДК 611.89:599.323.4

**Порсева, В. В.**

**Нейронный состав чувствительного узла спинномозгового нерва при моделировании деафферентации и десимпатизации / В. В. Порсева, В. В. Шилкин, М. Б. Корзина, П. М. Маслюков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 24–29.**

## ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ЛЕЙКЕМИИ<sup>1</sup>

*Аннотация.* Изучена кинетика накопления активных форм кислорода и азота, внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона одновременно с исследованием кинетики повреждения ДНК в раковых клетках лейкемии K562 после радиационного облучения. Оценивалась внутриклеточная концентрация активных форм кислорода, оксида азота, восстановленного глутатиона и количество разрывов цепей ДНК. Радиационно-индуцированная генерация активных форм кислорода (ROS) в клетках K562 имеет два временных максимума – через 30 мин и 24 ч после облучения. Динамика повреждения ДНК также включает два максимума – первый через 5 мин и второй – через 12–48 ч после облучения. Концентрация оксида азота начинает возрастать через 8 ч и достигает максимальных значений через 48 ч. Концентрация глутатиона возросла к 12 ч, а затем снижалась.

*Ключевые слова:* оксидативный стресс, повреждение ДНК, рентгеновское излучение, глутатион, оксид азота, активные формы кислорода.

*Abstract.* The article considers kinetics of reactive oxygen and nitrogen species accumulation and intracellular concentration of reduced glutathione with simultaneous study of DNA damage kinetics in cancer leukemia K562 cells after exposure to radiation. The authors has estimated intracellular concentration of reactive oxygen species, nitric oxide, glutathione, and the number of DNA strand breaks. Radiation-induced ROS generation in K562 cells has two time peaks – in 30 minutes and 24 hours after exposure. DNA damage dynamics also has two peaks - the first in 5 minutes and the second – 12–48 hours after exposure. The concentration of nitrous oxide starts to increase after 8 hours and reaches its maximum at 48 hours. The concentration of glutathione increased to 12 h time point, and then decreased.

*Key words:* oxidative stress, DNA damage, x-rays, glutathione, nitric oxide, reactive oxygen species.

### Введение

Биологические эффекты, наблюдающиеся после воздействия ионизирующей радиации на живые клетки, включают в себя повреждения ДНК, перестройку хромосомного аппарата, злокачественную трансформацию, возникновение геномной нестабильности и клеточную смерть [1]. Возникновение этих эффектов может быть отсрочено во времени и проявляться даже через несколько поколений после момента облучения [2]. Одним из таких отсроченных эффектов является нестабильность генома, которая является причиной возникновения мутаций и злокачественного перерождения [3]. Аналогичная картина наблюдается и у раковых клеток. После радиационного облучения злокачественные клетки могут подвергаться дальнейшим мутациям в результате приобретенной генетической нестабильности и утрачивать ра-

---

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» контракт № 16.740.11.0434 и № 14.740.11.1037.

диочувствительность [4]. Считается, что причиной генетической нестабильности может являться оксидативный стресс, возникающий в результате радиационного воздействия [5]. Также продемонстрировано, что генетически нестабильные клетки демонстрируют повышенный уровень внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) [6]. АФК возникают в результате радиолиза воды и являются продуктом непосредственного взаимодействия фотонов высокой энергии с водой [7]. К ним относят короткоживущие радикалы – гидроксильный радикал и супероксид анион радикал, а также пероксид водорода. Из трех вышеперечисленных представителей АФК только гидроксильный радикал является непосредственным продуктом радиолиза воды [8]. Супероксид анион радикал и пероксиды называют вторичными АФК. Они генерируются в результате протекания цепных радикальных реакций, инициируемых гидроксильным радикалом. Важными участниками подобного рода реакций являются сульфгидрильные соединения – цистеин и глутатион, с участием которых могут образовываться в процессе воздействия ионизирующего облучения супероксиданионрадикал, пероксиды и активные тильные радикалы [9]. Одним из последствий радиационного воздействия является образование разрывов цепей ДНК, которые происходят в результате гидролитического разрыва фосфодиэфирной связи после переноса свободного радикала с основания на рибозный остаток [10]. Процессы свободнорадикального повреждения ДНК несомненно служат причиной мутаций и генетической нестабильности, но они хорошо описаны только для первых моментов времени после радиационного воздействия, охватывающих период от миллисекунд до минут [11]. Генетическая нестабильность и все связанные с ней неблагоприятные последствия проявляются во втором и последующих поколениях, когда кажется, что все последствия облучения должны быть исправлены [12]. Поэтому необходимо найти связь между первичным радиационным воздействием на клетку и последующими событиями, приводящими к возникновению генетической нестабильности. Теоретические расчеты продемонстрировали, что количество вторичных радикалов, возникающих после радиационного воздействия, соответствует количеству АФК, генерируемых в процессе нормального метаболизма клетки [13]. Вторичные АФК могут генерироваться в результате ряда внутриклеточных процессов, среди которых процессы дыхания, НАДФ (NADP) оксидаза, ксантиноксидаза и ряд других процессов [14]. Образовавшиеся вторичные радикалы способны также вызывать повреждение ДНК и инициировать процессы, приводящие к возникновению нестабильности генома.

В настоящей работе нами предпринята попытка изучить кинетику накопления активных форм кислорода и азота, внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона одновременно с исследованием кинетики повреждения ДНК в культуре клеток миелогенной лейкемии K562 после радиационного облучения.

### 1. Материалы и методы исследования

В экспериментах использовали клеточную линию миелогенной лейкемии человека K562. Клетки культивировали при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 % CO<sub>2</sub>. Для культивирования использовали среду RPMI-1649, содержащую L-глутамин, 15 % фетальной коровьей сыворотки и 0,04 % гентамицина. Клетки облучали рентгеновским излучением, генерируемым тера-

пептическим акселератором Clinac 600 при комнатной температуре в дозах 4 и 12 Гр однократно. Мощность дозы составляла 0,03 Гр/с при фокусном расстоянии 104 см. Высота водного столба над клетками составляла 1 см. Клетки облучались в 24-х луночных культуральных планшетах (объем лунки 2,5 мл). Параметры оксидативного стресса и повреждения ДНК анализировались через 15, 30 мин, 1, 4, 8, 12, 24, 48 ч.

Внутриклеточную концентрацию активных форм кислорода определяли с использованием 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата (DCFH-DA). Это вещество быстро проникает в цитоплазму и взаимодействуя с АФК, окисляется до флуоресцирующего дихлорфлуоресцеина [15]. DCFH-DA добавляли в среду с клетками в конечной концентрации 30 мкМ за 30 мин до анализа и держали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С. После инкубации среду удаляли, добавляли равный объем фосфатного буферного раствора pH 7,4 и оставляли на льду на 15 мин в темноте. Интенсивность флуоресценции дихлорфлуоресцеина измеряли с использованием проточного цитометра Becton Dickinson FACS Canto (лазер 488 нм, LP-зеркало – 503, ВР-фильтр – 530/30).

Концентрацию оксида азота внутри клеток определяли с использованием флуоресцентного красителя 4-амино-5-метиламино-2',7'-дифлуоресцеин диацетата (DAF-FM) [16]. DAF-FM добавляли в среду с клетками в конечной концентрации 5 мкМ за 30 мин до анализа и держали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С. После инкубации среду удаляли, добавляли равный объем фосфатного буферного раствора pH 7,4 и оставляли на льду на 15 мин в темноте. Интенсивность флуоресценции дифлуоресцеина измеряли с использованием проточного цитометра Becton Dickinson FACS Canto (лазер 488 нм, LP-зеркало – 503, ВР-фильтр – 530/30).

Внутриклеточную концентрацию восстановленного глутатиона изучали с использованием флуоресцентного красителя монохлоробимана [17]. В инкубационную среду с клетками добавляли монохлоробиман в конечной концентрации 5 мкМ и оставляли в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С в течение 10 мин. Затем 10 мкл клеточной суспензии переносили на предметное стекло и оценивали величину флуоресценции с использованием флуоресцентного микроскопа при  $\lambda_{ex} = 390$  нм и  $\lambda_{em} = 478$  нм.

Повреждение ДНК оценивали методом щелочного электрофореза клеток в агарозном геле [18]. В качестве характеристики повреждения ДНК использовали параметр – момент хвоста кометы (Тайл момент – ТМ), который рассчитывали как произведение процентного содержания ДНК вне клетки после проведения электрофореза на длину шлейфа ДНК и выражали в условных единицах.

Все эксперименты и определения параметров были выполнены как минимум с трехкратным повторением. Результаты выражались как средние значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Результаты обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента для парных переменных. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## 2. Результаты исследования

***Радиационно-индуцированная генерация АФК (ROS) в клетках K562 имеет два временных максимума.***

Для оценки внутриклеточной концентрации активных форм кислорода мы использовали DCFH-DA, который становится способным к флуоресцен-

ции при взаимодействии с АФК [15]. На рис. 1 представлены данные по внутриклеточной концентрации АФК в клетках K562 после облучения в дозах 4 и 12 Гр. Как видно, концентрация АФК имеет два максимума. Первый максимум наблюдается через 30 мин после облучения и превосходит концентрацию АФК контрольных клеток в 1,35 и 1,67 раза при облучении клеток дозами 4 и 12 Гр соответственно. При определении концентрации АФК через 4 ч после облучения оказалось, что она практически не отличается от таковой в контрольных клетках. Через 8 ч концентрация АФК в клетках, подвергшихся облучению, была в 1,1 и 1,21 раза больше, но статистически достоверно не отличалась от таковой в контрольных клетках. Далее мы наблюдали рост концентрации АФК. Через 24 ч после облучения мы наблюдали второй максимум внутриклеточной концентрации АФК, который превосходил по своим значениям первый максимум, наблюдавшийся через 30 мин после облучения. При облучении клеток дозой в 4 Гр концентрация АФК в 1,83 раза превосходила аналогичный параметр в культуре клеток, не подвергавшихся облучению, и в 2,16 раза, если клетки подвергались облучению в дозе 12 Гр. Через 48 ч после облучения происходило некоторое снижение внутриклеточной концентрации АФК. Дальнейший мониторинг концентрации АФК в культурах клеток, подвергшихся облучению, нами был признан нецелесообразным в связи со старением среды и накоплением большого количества погибших клеток, что препятствовало точному определению концентрации АФК в клеточных культурах старше 48 ч. Таким образом, нами было установлено, что после облучения в дозах 4 и 12 Гр в клетках K562 активной формы кислорода генерируются циклически с двумя максимумами через 30 мин и 24 ч после облучения.

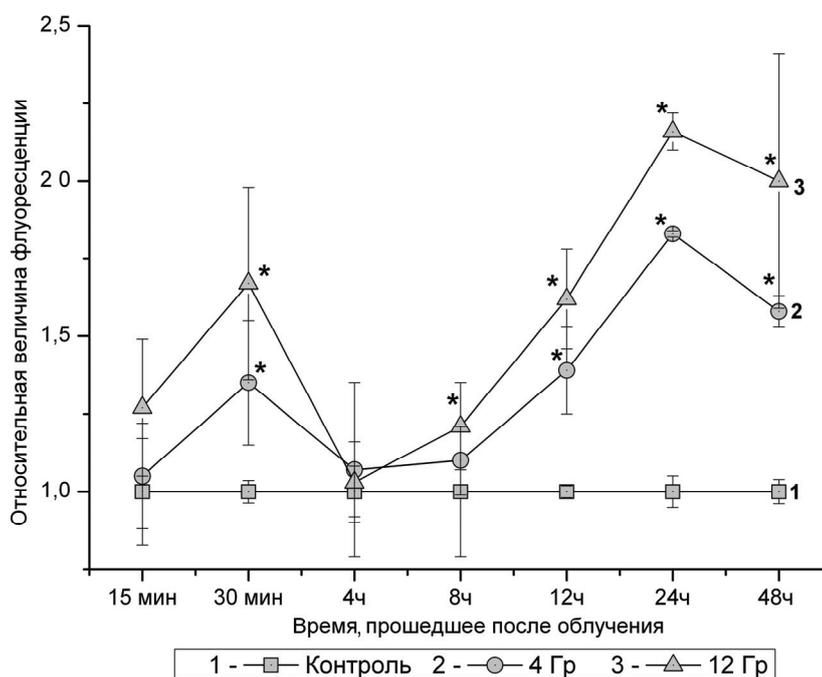


Рис. 1. Динамика изменения активных форм кислорода после облучения клеток линии K562 рентгеновским излучением в дозе 4 и 12 Гр (данные представлены как отношение величины внутриклеточной флуоресценции дихлорфлуоресцеина опытных групп к контрольной группе; \* —  $p < 0,05$ )

**Концентрация оксида азота в клетках K562 растет после облучения.**

Внутриклеточную концентрацию оксида азота мы определяли при помощи флуоресцентного красителя DAF-FM [16]. На рис. 2 представлена динамика изменения внутриклеточной концентрации оксида азота после облучения клеток K562 дозами 4 и 12 Гр. Как видно из рис. 2, спустя 8 ч после облучения нами не было выявлено отличий во внутриклеточной концентрации азота между контрольными и облученными клетками. Через 12 ч концентрация оксида азота в облученных клетках дозами 4 и 12 Гр была в 1,25 и 1,32 раза соответственно выше, чем в контроле. В дальнейшем мы наблюдали постоянный рост внутриклеточной концентрации оксида азота. Так, через 24 ч концентрация NO в случае облучения дозой 4 Гр была в 1,35 раза выше, а в случае 12 Гр – в 1,64 раза выше, чем в контроле. По прошествии 48 ч после облучения концентрация оксида азота в клеточной культуре K562, подвергшихся облучению 12 Гр, продолжала расти и была в 2,04 раза выше, чем в контрольной группе, тогда как в случае облучения дозой 4 Гр этот параметр стабилизировался на уровне, наблюдаемом в 24 ч. На основании этих данных мы сделали вывод, что радиационное излучение стимулирует отсроченную продукцию оксида азота культурой клеток K562.

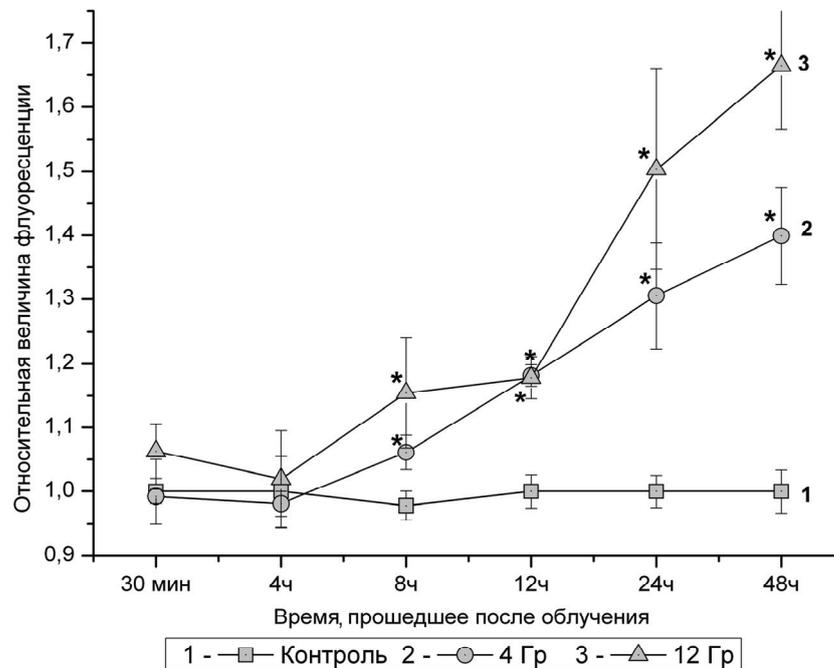


Рис. 2. Динамика изменения оксида азота после облучения клеток линии K562 рентгеновским излучением в дозе 4 и 12 Гр (данные представлены как отношение величины внутриклеточной флуоресценции флуоресцеина опытных групп к контрольной группе; \* –  $p < 0,05$ )

**Уровень восстановленного глутатиона после облучения возрастает, а затем снижается.**

Внутриклеточная концентрация восстановленного глутатиона (GSH) служит одной из характеристик тяжести внутриклеточного оксидативного стресса, считается, что при снижении концентрации GSH развивается оксида-

тивный стресс [19]. В наших экспериментах концентрация GSH в облученных клетках была выше практически на всем протяжении эксперимента. На рис. 3 видно, что при первом определении GSH через 1 ч после начала эксперимента его концентрация в облученных клетках в дозе 4 Гр на 50 % выше, чем в контрольной группе клеток. Максимальное различие в концентрации GSH между контрольными и облученными клетками мы наблюдали через 12 ч после начала эксперимента. В группе клеток, облученных в дозе 12 Гр, через 12 ч концентрация GSH была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе, а в группе 4 Гр – в 1,7 раза (рис. 3). В дальнейшем мы наблюдали снижение внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона. К 48 ч с момента начала эксперимента концентрация GSH в группе 12 Гр была всего в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе. В группе клеток, облученных в дозе 4 Гр, концентрация GSH была ниже, чем в контрольной группе. Исходя из вышеизложенных наблюдений, мы сделали заключение, что облучение клеточной линии K562 рентгеновским излучением в дозах 4 и 12 Гр вызывает увеличение концентрации восстановленного глутатиона с максимумом в районе 12 ч с дальнейшим снижением до уровней контрольных клеток и ниже.

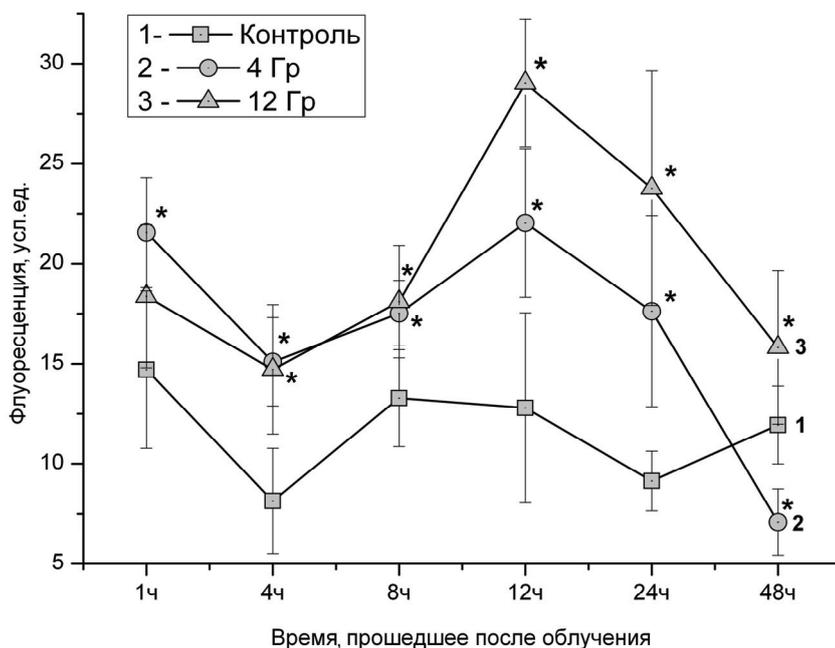


Рис. 3. Изменение внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона после облучения клеток линии K562 рентгеновским излучением в дозе 4 и 12 Гр (внутриклеточная флуоресценция монохлорбимана оценивалась через условные единицы. За одну условную единицу принималась флуоресценция окружающей среды культивирования; \* –  $p < 0,05$ )

### **Радиационно-индуцированное повреждение ДНК имеет волнообразную динамику.**

О степени повреждения ДНК мы судили по образованию одноцепочечных разрывов, определяемых методом электрофореза клеток в агарозном геле [18]. На рис. 4 представлен график, отражающий динамику образования одно- и двуцепочечных разрывов цепей ДНК через различные промежутки вре-

мени после облучения. В первые моменты времени (через 5–30 мин после облучения) нами отмечено зависимое от дозы увеличение количества разрывов ДНК. При облучении в дозе 4 Гр на 5 мин нами зафиксировано более чем 7-кратное увеличение ТМ, а при облучении в дозе 12 Гр ТМ увеличивался в сравнении с контрольной группой в 15,1 раза. В дальнейшем ТМ облученных клеток снижался и в группе клеток, подвергшихся облучению в дозе 4 Гр, уже к первому часу составлял 4,58 против 2,47 усл.ед. в контрольной группе. Аналогичная динамика наблюдалась и в группе клеток, облученных в дозе 12 Гр. Через 8 ч после облучения ТМ в контрольной группе был  $2,5 \pm 0,78$  усл.ед., в группах 4 и 12 Гр ТМ составлял  $4,42 \pm 0,1$  и  $5,28 \pm 0,01$  усл.ед. соответственно. По прошествии 12 ч с начала эксперимента и далее вплоть до окончания мониторинга изменений повреждения ДНК мы наблюдали второй этап роста значений ТМ в облученных клетках. Через 24 ч после начала эксперимента ТМ составлял  $4,17 \pm 1,89$ ;  $15,12 \pm 2,82$  и  $25,52 \pm 7,89$  усл.ед. в группах контроля, 4 и 12 Гр соответственно. Через 48 ч ТМ у облученных клеток незначительно снижался. Таким образом, из рис. 4 видна сложная динамика изменения количества разрывов ДНК, которую можно разделить на 3 этапа: I этап заключается в росте повреждения ДНК в первый час после облучения; II этап характеризуется снижением ТМ до значений, незначительно отличающихся от контрольной группы; III этап характеризуется опять повышением ТМ облученных клеток.

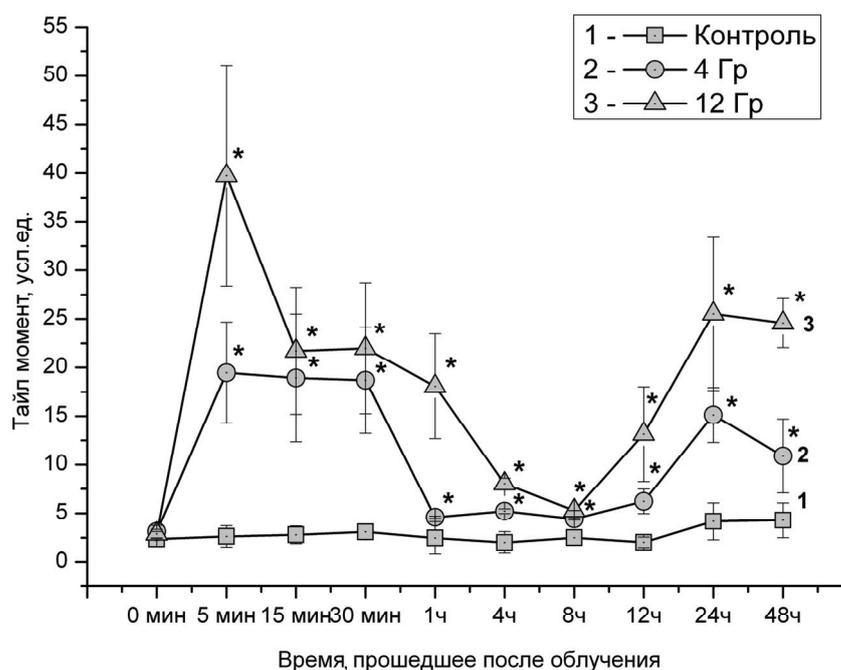


Рис. 4. Динамика изменения повреждения ДНК после облучения клеток линии K562 рентгеновским излучением в дозе 4 и 12 Гр, выраженная через Тайл момент; \* –  $p < 0,05$ )

### 3. Обсуждение результатов

Наиболее чувствительной биомолекулой к ионизирующему излучению является ДНК. Облучение клеток радиацией ведет к разнообразным повре-

ждениям ДНК, к которым относятся: повреждение азотистых оснований, одно- и двуцепочечные разрывы цепей ДНК, образование ковалентных сшивок между азотистыми основаниями ДНК и между ДНК и белками [20]. Наиболее мутагенными и неблагоприятными являются одно- и двуцепочечные разрывы ДНК [13], которые в данной работе оценивались по значениям Тайл момента. [18]. Возникновение разрывов цепей ДНК инициирует появление генетической нестабильности клеток [20]. Генетически нестабильные клоны раковых клеток характеризуются большей агрессивностью и проявляют большую устойчивость в отношении радио- и лекарственной терапии [3]. Образование радиационно-индуцированных разрывов цепей ДНК является многостадийным процессом. На первом этапе происходит взаимодействие гидроксильного радикала с азотистым основанием, далее через образование пероксильного радикала происходит перенос радикала с основания на рибозный остаток цепи ДНК, что и служит причиной разрыва цепи ДНК [10]. Нами в данной работе продемонстрировано, что радиационное облучение клеточной культуры линии K562 вызывает увеличение ТМ на двух временных участках. Первое увеличение ТМ нами, как и ожидалось, зафиксировано в первый момент времени после облучения. Начало второй фазы роста ТМ нами зафиксировано через 12 ч после начала эксперимента. Причиной появления второй фазы роста ТМ может быть увеличение некротических и апоптотических клеток [21].

Наиболее вероятным механизмом повреждения ДНК в нашем эксперименте является возникновение оксидативного стресса, характеризующегося увеличением внутриклеточной концентрации АФК. Из результатов нашей работы видно, что внутриклеточная концентрация АФК после однократного облучения дозами 4 и 12 Гр имеет в обоих случаях два максимума (рис. 1). Первый максимум зафиксирован нами через 30 мин после облучения. В следующей точке – 4 ч после облучения – концентрация АФК в облученных клетках статистически достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе. Аналогичная ситуация наблюдалась и через 8 ч. Через 12 ч после облучения в облученных клетках концентрация АФК начинала расти и достигала максимума в 24 ч, через 48 ч она несколько снижалась, но все-таки в 1,5–2 раза превосходила таковую в контроле (рис. 1.) Увеличение внутриклеточной концентрации АФК, оцениваемого по возрастанию флуоресценции дихлорофлуоресцеина в первый момент времени после облучения может быть связано с радиационно-индуцированными свободнорадикальными реакциями в воде и биомолекулах [7]. Во-первых, дигидрофлуоресцеин (ДФФ) может реагировать с пероксильными радикалами оснований, которые имеют относительно большую продолжительность жизни, или с пероксидами оснований, образующимися в результате восстановительных реакций [22]. Во-вторых, возможным механизмом является реакция ДГФ с супероксиданионрадикалом, который может высвобождаться из радикалов дезоксирибозного остова ДНК как процесс, конкурирующий с образованием разрывов цепи ДНК [22]. Еще одна возможность увеличения флуоресценции дегидрофлуоресцеина может быть связана с его реакцией с супероксиданионрадикалом, увеличение концентрации которого в первый момент времени связана с взаимодействием кислорода с дисульфидрадикал анионами (RSSR), последние образуются в результате ферментативной реакции глутатиона с пероксильными радикалами и далее тиольных радикалов с глутатионом [23]. Второй период роста концентрации АФК, начинающийся через 12 ч после облучения, нельзя

напрямую связывать с радиационно-индуцированным образованием свободных радикалов и АФК, но естественно, что причиной второго пика является повреждение клеточных систем радиацией. Источником АФК при нормальных условиях могут быть различные клеточные процессы, к которым можно отнести побочные продукты деятельности дыхательной цепи, НАДФН оксидазы, ксантин оксидазы и оксигеназы арахидоновой кислоты [14]. Однако, по мнению многих исследователей, более значительным источником АФК, чем радиационно-индуцированные цепные радикальные реакции, является митохондриальная дыхательная цепь. Количество АФК, генерируемые в процессе нормального клеточного метаболизма, сопоставимы или даже превосходят количество радиационно-генерируемых АФК [13, 24]. Из ранее проведенных исследований известно, что генерация АФК зависит от митохондриального мембранного потенциала и с его увеличением количество АФК генерируемых митохондрией также увеличивается [25].

Изменение концентрации оксида азота отличалось от динамики изменения АФК на первых этапах после облучения. Рост внутриклеточной концентрации NO приходился на 8–12 ч после облучения (рис. 2). NO, химически реагируя с АФК, генерирует пероксинитрит, который обладает большой способностью к модификации белков, липидов и ДНК. Наибольшее повреждение пероксинитрит наносит митохондриальной ДНК, поскольку основным местом формирования  $\text{NOOO}^-$  являются митохондрии [26].

Изменение внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона с течением времени имеет противоположную тенденцию динамики изменения концентрации АФК, митохондриального потенциала и ТМ (рис. 4). Отчасти это можно объяснить образованием тиольных радикалов и их взаимодействием с кислородом, но наиболее вероятным механизмом снижения концентрации восстановленного глутатиона является его использование в реакциях с перекисью водорода катализируемых глутатионпероксидазой [27]. Другая причина снижения концентрации GSH связана с его использованием в реакциях конъюгации с электрофильными группами биомолекул, катализируемых глутатион-S-трансферазой, которые возникают в результате взаимодействия с АФК и свободными радикалами [28]. Увеличение концентрации GSH в период до 12 часов после облучения, вероятно, связано с задержкой клеточного цикла в G<sub>2</sub>/M фазе, поскольку именно в этой фазе наблюдается наиболее высокий окислительно-восстановительный потенциал, рассчитанный по паре GSH/GSSG [19, 29].

Таким образом, можно сделать заключение, что радиационно-индуцированная генерация АФК (ROS) в клетках K562 имеет два временных максимума и походит на динамику повреждения ДНК, которая также имеет два максимума и состоит из трех фаз. Первая фаза характеризуется значительным увеличением количества разрывов ДНК и начинается сразу после облучения. Во время второй фазы происходит постепенное снижение ТМ. Во время третьей фазы ТМ опять увеличивается. Снижение концентрации GSH, увеличение внутриклеточной флуоресценции дихлорфлуоресцеина и ТМ в периоды времени 0–1 и 12–48 ч после облучения свидетельствуют о возникновении внутриклеточного оксидативного стресса, который может служить причиной повреждения ДНК в течение первой и третьей фаз. Повреждение ДНК в третьей фазе может также осуществляться оксидом азота, увеличение концентрации которого наблюдается в период 8–48 ч после облучения.

## Список литературы

1. **Little, J. B.** Radiation carcinogenesis / J. B. Little // *Carcinogenesis*. – 2000. – V. 21 (3). – P. 397–404.
2. **Morgan, W. F.** DNA double-strand breaks, chromosomal rearrangements, and genomic instability / W. F. Morgan, J. Corcoran, A. Hartmann et al. // *Mutat. Res.* – 1998. – V. 4 1–2. – P. 125–128.
3. **Coleman, W. B.** The role of genomic instability in human carcinogenesis / W. B. Coleman, G. J. Tsongalis // *Anticancer Res.* – 1999. – Nov. – V. 19 (6A). – P. 4645–1664.
4. **Huang, L.** Radiation-induced genomic instability and its implications for radiation carcinogenesis / L. Huang, A. R. Snyder et al. // *Oncogene*. – 2003. – V. 22 (37). – P. 5848–5854.
5. **Kim, J.** Mitochondrial dysfunction, persistently elevated levels of reactive oxygen species and radiation-induced genomic instability: a review / J. Kim, G. Chandrasekaran et al. // *Mutagenesis*. – 2006. – V. 21 (6). – P. 361–367.
6. **Limoli, C. L.** Persistent Oxidative Stress in Chromosomally Unstable Cells / C. L. Limoli, E. Giedzinski et al. // *Cancer Research*. – 2003. – V. 63 (12). – P. 3107–3111.
7. **Le Caër Sophie.** Water Radiolysis: Influence of Oxide Surfaces on H<sub>2</sub> Production under Ionizing Radiation / Le Caër Sophie // *Water*. – 2011. – V. 3 (1). – P. 235–253.
8. **Haliwell, B.** In *Free Radicals in Biology and Medicine* / B. Haliwell, J. M. C. Gutteridge. – 2 ed. – Oxford: Clarendon Press, 1989. – P. 1–81.
9. **Schoneich, C.** Mechanisms of protein damage induced by cysteine thiyl radical formation / C. Schoneich // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – V. 21. – P. 1175–1179.
10. **Regulus, P.** Oxidation of the sugar moiety of DNA by ionizing radiation or bleomycin could induce the formation of a cluster DNA lesion / P. Regulus, B. Duroux, P.-A. Bayle et al. // *Proceedings of the National Academy of Science USA*. – 2007. – V. 104. – P. 14032–14037.
11. **Wardman, P.** The importance of radiation chemistry to radiation and free radical biology (The 2008 Silvanus Thompson Memorial Lecture) / P. Wardman // *The British Journal of Radiology*. – 2009. – V. 82. – P. 89–104.
12. **Lorimore, S. A.** Radiation-induced genomic instability and bystander effects: inter-related nontargeted effects of exposure to ionizing radiation / S. A. Lorimore, P. J. Coates and E. G. Wright // *Oncogene*. – 2003. – V. 22. – P. 7058–7069.
13. **Ward, J. F.** The complexity of DNA damage: Relevance to biological consequences / J. F. Ward // *Int J Radiat Biol.* – 1994. – V. 66. – P. 427–432.
14. **Jones, D. P.** Radical-free biology of oxidative stress / D. P. Jones // *Am J. Physiol Cell Physiol*. – 2008. – V. 295. – P. 849–868.
15. **Oyama, Y.** Characterization of 2',7'-dichlorofluorescein fluorescence in dissociated mammalian brain neurons: estimation on intracellular content of hydrogen peroxide / Y. Oyama, A. Hayashi, T. Ueha, K. Maekawa // *Brain Res.* – 1994. – V. 635 (1–2). – P. 113–117.
16. **Sheng, J. Z.** DAF-FM (4-Amino-5-methylamino-2,7-difluorofluorescein) diacetate detects impairment of agonist-stimulated nitric oxide synthesis by elevated glucose in human vascular endothelial cells: reversal by vitamin C and L-sepiapterin / J. Z. Sheng et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – V. 315. – P. 931–940.
17. **Nair, S.** Flow cytometric monitoring of glutathione content and anthracycline retention in tumor cells / S. Nair, S. V. Singh, A. Krishan // *Cytometry*. – 1991. – V. 12 (4). – P. 336–42.
18. **Olive, P. L.** Heterogeneity in radiation-induced DNA damage and repair in tumor and normal cells measured using the «comet» assay / P. L. Olive, J. P. Banath, R. E. Durand // *Radiat. Res.* – 1990. – V. 122. – P. 86–94.

19. **Schafer, F. Q.** Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple / F. Q. Schafer and G. R. Buettner // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2001. – V. 30 (11). – P. 1191–1212.
20. **Morgan, W. F.** Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro / W. F. Morgan // *Radiat. Res.* – 2003. – V. 159. – P. 567–580.
21. **Godard, T.** Early detection of staurosporine-induced apoptosis by comet and annexin V assays / T. Godard, E. Deslandes, P. Lebailly et al. // *Histochem. Cell Biol.* – 1999. – V. 112. – P. 155–161.
22. **Schulte-Frohlinde, D.** Lifetime of peroxy radicals of poly(U), poly(A) and single- and double-stranded DNA and the rate of their reaction with thiols / D. Schulte-Frohlinde, G. Behrens // *Int J. Radiat Biol.* – 1986. – V. 50. – P. 103–110.
23. **Wardman, P.** Thiyl radicals in biology: their role as a ‘molecular switch’ central to cellular oxidative stress / P. Wardman // *The Chemistry of S-Centered Radicals / Alfassi ZB ed.* – New York, USA : Wiley, 1999. – P. 289–309.
24. **Zorov, D. B.** Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review / D. B. Zorov, M. Juhaszova, S. J. Sollott // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – V. 1757. – P. 509–517.
25. **Starkov, A. A.** Regulation of brain mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by membrane potential and NAD(P)H redox state / A. A. Starkov and G. Fiskum // *J. Neurochem.* – 2003. – V. 86. – P. 1101–1107.
26. **Cover, C.** Peroxynitrite-Induced Mitochondrial and Endonuclease-Mediated Nuclear DNA Damage in Acetaminophen Hepatotoxicity / C. Cover, A. Mansouri, T. R. Knight, M. L. Bajt // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Nov. – V. 315. – P. 879–887.
27. **Handy, D. E.** Glutathione Peroxidase-1 Regulates Mitochondrial Function to Modulate Redox-dependent Cellular Responses / D. E. Handy, E. Lubos et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – V. 284 (18). – P. 11913–11921.
28. **Yang, Y.** Role of Glutathione S-Transferases in Protection against Lipid Peroxidation / Y. Yang, J.-Z. Cheng et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – V. 276 (22). – P. 19220–19230.
29. **Conour, J. E.** A combined in vitro/bioinformatic investigation of redox regulatory mechanisms governing cell cycle progression / J. E. Conour, W. V. Graham // *Physiological Genomics*. – 2004. – V. 18 (20). – P. 196–205.

---

***Саенко Юрий Владимирович***

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник,  
Центр нанотехнологий и материалов,  
Ульяновский государственный  
университет

E-mail: saenkoyv@yandex.ru

***Шутов Александр Михайлович***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой терапии  
и профессиональных болезней,  
Ульяновский государственный  
университет

E-mail: amshu@mail.ru

***Saenko Yuriy Vladimirovich***

Candidate of biological sciences, senior  
staff scientist, Center of Nano-technology  
and Materials, Ulyanovsk State University

***Shutov Alexander Mikhaylovich***

Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of therapeutics  
and occupational diseases, Ulyanovsk  
State University

УДК 577.2.043:539.1

**Саенко, Ю. В.**

**Исследование динамики радиационно-индуцированного оксидативного стресса в культуре клеток лейкемии / Ю. В. Саенко, А. М. Шутов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 30–41.**

## **МОРФОБИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ЧАСТИ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

*Аннотация.* В эксперименте на одноосное продольное растяжение образца на разрывной машине Tira Test 28005 (Германия) с нагрузочной ячейкой 100 Н изучали общую прочность, предел прочности, абсолютную и относительную деформацию внутричерепной части позвоночной артерии. Под микроскопом на поперечных срезах артерии измеряли ее наружный диаметр, толщину стенки, высчитывали диаметр просвета. Всего исследовано 228 артерий (132 – от трупов мужчин, 96 – от трупов женщин), полученных не позднее 16 часов после аутопсии взрослых людей, причина смерти которых не была связана с острой сосудистой церебральной патологией. По изученным параметрам артерии характеризуются отсутствием полового диморфизма и билатеральной изменчивости. Возрастные изменения артерии наиболее выражены в старческом возрасте. Они заключаются в постепенном увеличении ее диаметра, в основном за счет утолщения сосудистой стенки; уменьшении способности сосудистой стенки к растяжению и в снижении величины прочностных свойств.

*Ключевые слова:* позвоночная артерия, прочность стенки, деформация, возрастно-половая и билатеральная изменчивость.

*Abstract.* The author has determined general solidity, breaking point, absolute and relative deformation of an endocranial part of a vertebral artery by means of an experiment on monoaxonic longitudinal distension by a tensile-testing machine Tira Test 28005 (Germany) with a loading cell – 100 N. The researcher has measured an arterial external diameter and wall thickness on a cross section observed under a microscope, and calculated a lumen diameter. The article analyses 228 vertebral arteries in total (132 - from corpses of men, 92 – from corpses of women). The arteries were excised not later than 16 hours after autopsy of adult people, whose death had not been caused by an acute vascular cerebral pathology. In the scope of observed parameters the artery is characterized by the absence of sexual dimorphism and bilateral variability. Age-related changes are expressed more vividly in senility through artery diameter increase due to vascular wall thickness enlargement; reduction of artery wall distention ability; decrease in strengthening properties value.

*Key words:* vertebral artery, wall solidity, deformation, age and sexual variability, bilateral variability.

### **Введение**

Одним из самых опасных заболеваний сосудов головного мозга остается внутричерепная аневризма, встречающаяся у 0,3–5 % всех умерших [1–3]. Чаще всего она расположена на передней мозговой – передней соединительной артериях (45 %), реже – на средней мозговой артерии (19 %) и, наконец, на артериях вертебробазиллярной системы (4 %). В 13 % случаев наблюдаются множественные аневризмы – на двух и более артериях. Аневризмы сосудов головного мозга часто разрываются и вызывают кровоизлияния. В России 80–90 % нетравматических субарахноидальных кровоизлияний происходят именно вследствие разрыва внутричерепных аневризм, что сопряжено с высоким риском летального исхода. При изучении патогенеза нарушений моз-

говой гемодинамики внимание исследователей в основном обращено на такие факторы, как атеросклероз, врожденные аномалии сосудов, нейрогуморальные и эндокринные сдвиги, влияние патологии других органов и систем [4]. Воздействие на мозговой кровоток свойств самой сосудистой стенки изучено крайне недостаточно. Очевидно, что некоторые вопросы, касающиеся патогенеза возникновения аневризм, могли бы найти ответ в свете гемодинамической теории упругости. Однако данных, необходимых для построения адекватной модели сосудистого русла, в доступной литературе недостаточно. Анализ анатомической и клинической литературы выявил существенные разногласия в сведениях о размерах артерий виллизиего круга в аспекте индивидуальной изменчивости, билатеральных различий и полового диморфизма у людей различного возраста. В том же аспекте не менее важны численные значения упруго-деформативных параметров артерий виллизиева круга. Малочисленность этих данных, отсутствие описания способа и техники измерения не позволяют принять такие сведения за основу аргументации и требуют уточнения. Нами изучены и описаны морфобиомеханические параметры базилярной и передней мозговой артерий [5–6].

**Целью настоящего исследования** явилось экспериментальное изучение морфометрических и биомеханических характеристик внутричерепной части позвоночной артерии (ВЧПА) у взрослых людей разного пола и возраста.

### 1. Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили 228 артерий (132 – от трупов мужчин, 96 – от трупов женщин), полученных не позднее 16 ч после аутопсии взрослых людей, причина смерти которых не была связана с острой сосудистой церебральной патологией. Под бинокулярным микроскопом МБС-9 измеряли наружный диаметр и толщину стенки с точностью до 0,01 мм. Диаметр просвета высчитывали как разность наружного диаметра и удвоенной толщины стенки артерии.

Изучение биомеханических свойств ВЧПА проводилось в лаборатории математического моделирования в биомеханике (заведующий – кандидат физико-математических наук, доцент И. В. Кириллова) кафедры математической теории упругости и биомеханики механо-математического факультета Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского. В эксперименте на одноосное растяжение образца на разрывной машине Tira Test 28005 (Германия) с нагрузочной ячейкой 100 Н определяли усилие, соответствующее разрывной нагрузке испытуемого образца, и величину его деформации. Скорость нагружения составляла 10 мм/мин. До начала эксперимента образцы артерий находились в физиологическом растворе при температуре  $20 \pm 1$  °С. По принятой в биомеханике методике [7–9] определяли общую прочность (Н), предел прочности (Н/мм<sup>2</sup>), относительное удлинение (%). За общую прочность (разрывную нагрузку) принималось максимальное усилие до разрыва, выдерживаемое образцом. Она характеризует способность материала как целостного образования воспринимать действие внешних сил, не разрушаясь. Предел прочности (разрывное напряжение) – напряжение, приходящееся на 1 мм<sup>2</sup> поперечного сечения артерии при действии на него разрывной нагрузки. Деформация – способность материала удлиняться вплоть до разрыва, показывает, на какую часть первоначальной длины может

быть растянут образец. Она определяется по величине относительного удлинения, которое представляет собой отношение величины максимальной деформации образца до разрыва к его первоначальной длине.

Согласно периодизации, рекомендованной VII Всесоюзной научной конференцией по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965), материал исследования был подразделен на 4 возрастных периода: 1 – первый период зрелого возраста, 2 – второй период зрелого возраста, 3 – период пожилого возраста, 4 – период старческого возраста.

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Statistica-6 и Microsoft Excel Windows-XP. Для всех параметров определяли минимальное и максимальное значения, среднюю арифметическую ( $M$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ), среднее квадратическое отклонение ( $s$ ), коэффициент вариации ( $Cv$ ). Для оценки достоверности различий между рядами вариантов использовали параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерии серии Вальда – Вольфовица,  $U$ -критерий Манна-Уитни и двухвыборочный критерий Колмогорова – Смирнова) статистические критерии достоверности. При этом различия считали достоверными при 95 % пороге вероятности ( $p < 0,05$ ).

## **2. Результаты исследования и их обсуждение**

Статистически достоверных половых и билатеральных различий по величине морфобиомеханических параметров ВЧПА нами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Средняя величина наружного диаметра ВЧПА без учета возраста составляет  $2,91 \pm 0,05$  мм ( $n = 228$ ;  $A = 1,37-5,12$  мм;  $s = 0,69$  мм;  $Cv = 23,6$  %), толщины стенки –  $0,28 \pm 0,01$  мм ( $n = 228$ ;  $A = 0,12-0,70$  мм;  $s = 0,08$  мм;  $Cv = 27,6$  %), диаметра просвета –  $2,35 \pm 0,04$  мм ( $n = 228$ ;  $A = 0,97-4,27$  мм;  $s = 2,35$  мм;  $Cv = 25,6$  %). Биомеханические параметры ВЧПА достигают значений: общая прочность –  $5,35 \pm 0,11$  Н ( $n = 200$ ;  $A = 2,60-10,50$  Н;  $s = 1,36$  Н;  $Cv = 25,3$  %); предел прочности –  $1,87 \pm 0,05$  Н/мм<sup>2</sup> ( $n = 228$ ;  $A = 0,79-4,32$  Н/мм<sup>2</sup>;  $s = 0,66$  Н/мм<sup>2</sup>;  $Cv = 35,2$  %); абсолютное удлинение –  $4,26 \pm 0,06$  мм ( $n = 228$ ;  $A = 2,00-7,40$  мм;  $s = 0,89$  мм;  $Cv = 20,9$  %); относительное удлинение –  $45,39 \pm 0,94$  % ( $n = 200$ ;  $A = 18,82-105,00$  %;  $s = 13,24$  %;  $Cv = 29,2$  %). Наибольшей вариабельностью величины признака характеризуются толщина стенки и предел прочности, наименьшей – наружный диаметр и абсолютное удлинение ВЧПА.

В возрастном аспекте морфометрические и биомеханические характеристики ВЧПА изменяются неравномерно (табл. 1).

Так, наружный диаметр и диаметр просвета ВЧПА с возрастом увеличиваются постепенно, без существенных различий между смежными возрастными группами ( $p > 0,05$ ). Достоверное увеличение наружного диаметра артерии на  $0,34$  мм (13,0 %) отмечено в пожилом возрасте по сравнению с первым периодом зрелого возраста ( $p < 0,05$ ), в старческом возрасте на  $0,39-0,56$  мм (13,7–21,0 %) по сравнению с первым и вторым периодами зрелого возраста ( $p < 0,05-0,01$ ). Диаметр просвета ВЧПА достоверно увеличивается в старческом возрасте на  $0,36$  мм (16,2 %) ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первым периодом зрелого возраста.

Стенка ВЧПА стабильно утолщается до периода пожилого возраста и не изменяется в старческом возрасте: ее величина во втором периоде зрелого

возраста на 0,03 мм (13,0 %) больше, чем в первом периоде зрелого возраста ( $p < 0,05$ ); а в пожилом – на 0,07 мм (26,9 %) больше, чем в старческом ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Таблица 1  
Возрастная изменчивость параметров ВЧПА взрослых людей

Параметр	Возрастной период	n	Вариационно-статистические показатели			
			A	$M \pm m$	s	Cv
Наружный диаметр (мм)	1	54	1,43–4,00	$2,68 \pm 0,08$	0,55	20,6
	2	92	1,56–4,68	$2,85 \pm 0,06$	0,58	20,2
	3	42	1,76–4,75	$3,02 \pm 0,11$	0,73	24,1
	4	40	1,37–5,12	$3,24 \pm 0,11$	0,90	27,8
Толщина стенки (мм)	1	54	0,15–0,37	$0,23 \pm 0,01$	0,04	20,2
	2	92	0,12–0,42	$0,26 \pm 0,01$	0,05	20,2
	3	42	0,22–0,55	$0,33 \pm 0,01$	0,08	24,1
	4	40	0,20–0,70	$0,33 \pm 0,02$	0,09	29,1
Диаметр просвета (мм)	1	54	1,09–3,46	$2,22 \pm 0,07$	0,52	23,6
	2	92	1,21–3,98	$2,33 \pm 0,06$	0,53	23,1
	3	42	1,02–3,78	$2,36 \pm 0,09$	0,62	25,4
	4	40	0,97–4,27	$2,58 \pm 0,12$	0,77	30,1
Общая прочность (Н)	1	34	2,66–6,30	$4,31 \pm 0,16$	0,94	21,9
	2	80	2,65–10,50	$5,50 \pm 0,15$	1,33	24,2
	3	62	3,50–9,50	$6,06 \pm 0,16$	1,25	20,7
	4	24	3,10–6,20	$4,50 \pm 0,16$	0,76	16,9
Предел прочности (Н/мм <sup>2</sup> )	1	34	0,85–4,03	$2,08 \pm 0,12$	0,69	33,1
	2	80	1,09–4,32	$2,08 \pm 0,07$	0,61	29,2
	3	62	0,79–3,38	$1,79 \pm 0,07$	0,55	30,8
	4	24	0,79–1,49	$1,06 \pm 0,05$	0,23	21,3
Относительное удлинение (%)	1	34	32,14–75,56	$53,37 \pm 1,63$	9,53	17,9
	2	80	25,00–105,00	$48,47 \pm 1,39$	12,51	25,8
	3	62	22,50–86,00	$44,82 \pm 2,24$	12,48	27,9
	4	24	18,82–70,00	$37,73 \pm 2,57$	12,59	33,4

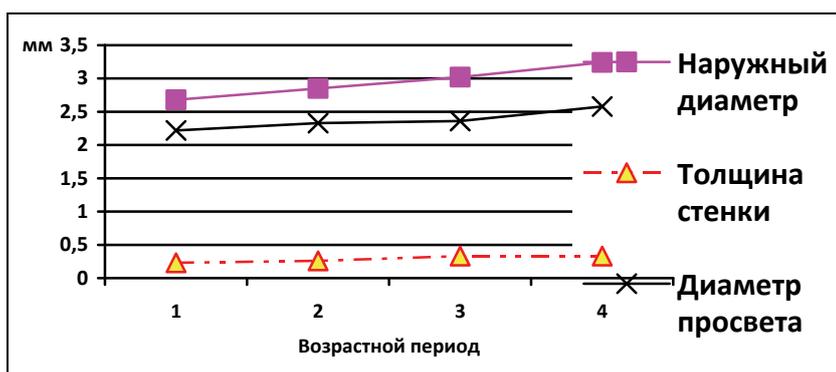


Рис. 1. Изменчивость морфометрических параметров ВЧПА с возрастом, мм

Общая прочность ВЧПА до периода пожилого возраста увеличивается ( $p < 0,05-0,01$ ): во втором периоде зрелого возраста на 1,19 Н (27,6 %); в по-

жилом возрасте – на 0,56 Н (10,2 %). В старческом возрасте наблюдается статистически достоверное уменьшение разрывной нагрузки на 1,56 Н (34,7 %) (рис. 2).

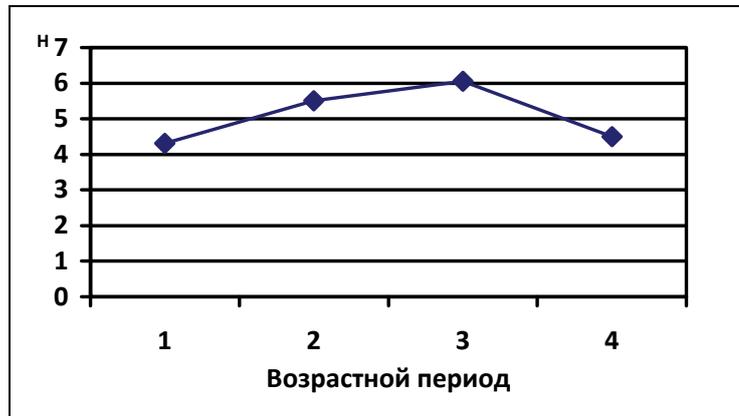


Рис. 2. Изменчивость общей прочности ВЧПА с возрастом, Н

Предел прочности, одинаковый на протяжении всего зрелого возраста, к пожилому возрасту уменьшается в среднем на 0,29 Н/мм<sup>2</sup> (16,2 %) ( $p < 0,05$ ); в старческом возрасте – на 0,73 Н/мм<sup>2</sup> (68,9 %) по сравнению с периодом пожилого возраста ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

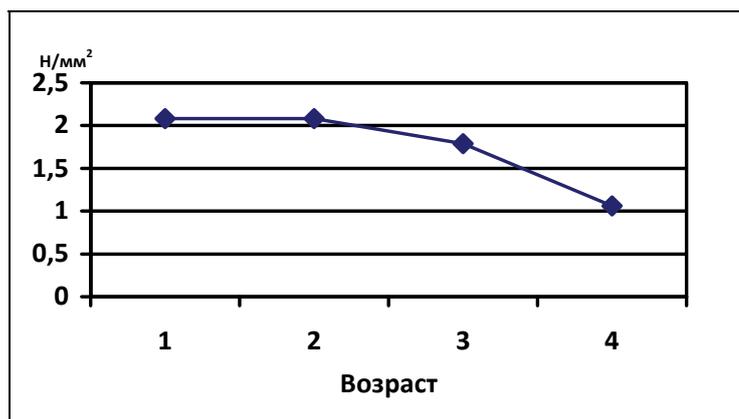


Рис. 3. Изменчивость предела прочности ВЧПА с возрастом, Н/мм<sup>2</sup>

Способность к растяжению ВЧПА с возрастом уменьшается. Во втором периоде зрелого возраста на 10,0 % ( $p < 0,05$ ); в старческом – на 18,8 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Статистически достоверных различий величины относительной деформации во втором периоде зрелого возраста и пожилом возрасте не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, по изученным морфологическим и биомеханическим признакам ВЧПА характеризуются отсутствием полового диморфизма и билатеральной изменчивости. Возрастные изменения артерии наиболее выражены в старческом возрасте. Они заключаются в постепенном увеличении ее диаметра, что достигается в основном за счет утолщения сосудистой стенки; умень-

шении способности сосудистой стенки к растяжению и в снижении величины прочностных свойств ВЧПА. Так, после 74 лет: общая прочность снижается в среднем на 22,2 %; предел прочности в 4,3 раза сильнее – на 96,2 %, что детерминируется резким утолщением стенки артерии в этом возрасте.

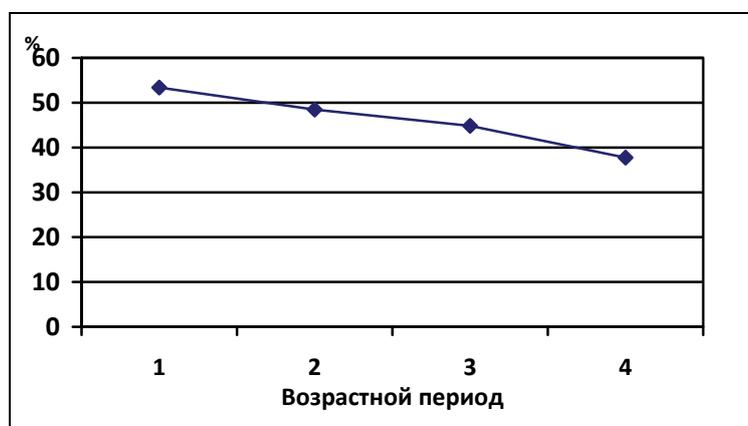


Рис. 4. Изменчивость относительной деформации ВЧПА с возрастом, %

#### Список литературы

1. **Крылов, В. В.** Микрохирургия аневризм виллизиева многоугольника / В. В. Крылов, В. В. Ткачев, Г. Ф. Добровольский. – М. : Антидор, 2004. – 160 с.
2. **Alnaes, M. S.** Finite element simulations of blood flow in the circle of Willis: master thesis / M. S. Alnaes. – Oslo, 2006. – 86 p.
3. **Thubrikar, M. J.** Vascular mechanics and pathology / M. J. Thubrikar. – New York, 2007. – 494 p.
4. **Епифанов, В. А.** Реабилитация больных, перенесших инсульт / В. А. Епифанов. – М. : Медпресс-информ, 2006. – 251 с.
5. **Николенко, В. Н.** Возрастно-половая изменчивость морфобиомеханических параметров передней мозговой артерии взрослых людей / В. Н. Николенко, О. А. Фомкина, И. В. Кириллова, Д. В. Иванов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 482–485.
6. **Фомкина, О. А.** Возрастно-половая изменчивость морфобиомеханических параметров базилярной артерии взрослых людей / О. А. Фомкина, В. Н. Николенко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 159–163.
7. **Пурина, Б. А.** Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека / Б. А. Пурина, В. А. Касьянов. – Рига : Зинатне, 1980. – 260 с.
8. **Круглый, М. М.** Аорта (морфофизиологическое и клинко-экспериментальные исследования) / М. М. Круглый, Ю. А. Ярцев. – Саратов, 1981. – 128 с.
9. **Николенко, В. Н.** Морфобиомеханические закономерности и индивидуальная изменчивость конструкции спинного мозга : автореф. ... дис. докт. мед наук / Николенко В. Н. – Саранск, 1997. – 44 с.

#### **Фомкина Ольга Александровна**

кандидат медицинских наук, ассистент,  
кафедра анатомии человека, Саратовский  
государственный медицинский  
университет им. В. И. Разумовского

E-mail: oafomkina@mail.ru

#### **Fomkina Olga Alexandrovna**

Candidate of medical sciences, assistant,  
sub-department of human anatomy,  
Saratov State Medical University  
named after V. I. Razumovsky

УДК 611.08:539.412.1:539.52 (045)

**Фомкина, О. А.**

**Морфобиомеханические параметры внутричерепной части позвоночной артерии в возрастном аспекте / О. А. Фомкина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 42–48.**

## ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ ГРЫЖ У МУЖЧИН

*Аннотация.* Рассмотрено улучшение результатов лечения паховых грыж у мужчин за счет дополнения пластики по Лихтенштейну модификацией фиксации сетки в паховом промежутке и ограничения подвижности семенного канатика в глубоком паховом кольце за счет наложения П-образного шва. Приведены анализ результатов лечения 668 больных, оперированных различными способами, и сравнение ближайших и отдаленных результатов лечения. За счет используемых дополнений удалось добиться уменьшения количества послеоперационных осложнений в 1,6 раза и количества рецидивов в 8,5 раза по сравнению с классическими пластиками.

*Ключевые слова:* паховая грыжа, пластика, протезирование, модификация.

*Abstract.* The article highlights the treatment results improvement in the group of male patients with inguinal hernia, achieved by the modification of Lichtenstein plastic, concerning the upgrade of mesh fixation and restriction of the spermatic funicle movement using specific suture. The author presents a treatment results analysis of 668 patients and a comparison of the nearest and further results. The application of suggested additions has led to the results improvements as follows: 1,6 time lesser complications and 8,5 time lesser inguinal hernia relapses.

*Key words:* inguinal hernia, plastic, prosthetics, modification

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения и согласно литературным источникам авторов различных стран, 3–6 % населения страдают грыжевой болезнью [1–6]. Причем 75 % всех грыж выпадает на долю паховых, чаще страдают мужчины (90–97 %). Процент грыжесечений в паховой области достигает 10 от всех оперативных хирургических вмешательств, особенно он высок в развитых странах [7, 8]. При применении натяжных способов герниопластики частота рецидивов после первичных операций достигает 14 % [9–11], а при рецидивах – 30 % [12, 13]. При применении современных пластик, в том числе и с использованием протезов, этот показатель находится на уровне от 1 до 3 % [14].

Что касается причины возникновения рецидивов после грыжесечений, то в настоящее время нет единой теории; также нет указаний на то, что рецидивы у женщин являются вообще казуистикой, что это проблема «мужского пахового канала».

Современные методы пластики с применением протезов не решают полностью эту проблему. По данным разных авторов [10, 11, 15, 16], даже самая тщательная работа хирурга при применении методик Shouldice и Лихтенштейна приводит к рецидивам до 3 %. В первую очередь это связано

с тем, что во время пластики в протезе необходимо оставлять отверстие для прохождения семенного канатика, тем самым создавая «слабое место». Поэтому, если не проводить профилактических мер по предотвращению нового пролабирования в зоне выхода важного анатомического образования, создаются условия для рецидивирования грыжи. Это заставляет хирургов искать способы исключения или хотя бы уменьшения возможности возникновения такого осложнения.

Вторым слабым местом при пластике паховых грыж является медиальный угол, где отмечается «эффект сползания» протеза, что может приводить к возникновению рецидива грыжи [1, 17–19]. Поэтому остается нерешенным вопрос надежного закрепления протеза в паховой области.

В связи с этим **цель работы** была определена как улучшение результатов хирургического лечения паховых грыж у мужчин.

### 1. Материал и методы исследования

С целью сравнения эффективности используемых методик больные, оперированные по поводу паховых грыж в плановом порядке с 1994 по 2008 г., выделены в две группы, разделенные, в свою очередь, на две подгруппы каждая. Группа сравнения включает 435 случаев выполнения пластики по Постемпскому (290) и Лихтенштейну (145). Основная группа включает 233 больных, оперированных с предлагаемыми нами дополнениями: пластика по Постемпскому с П-образным швом (129) и пластика по Лихтенштейну с фиксацией медиального края сетки по предложенной методике и фиксацией канатика в глубоком паховом кольце с помощью П-образного шва (104) (рис. 1).

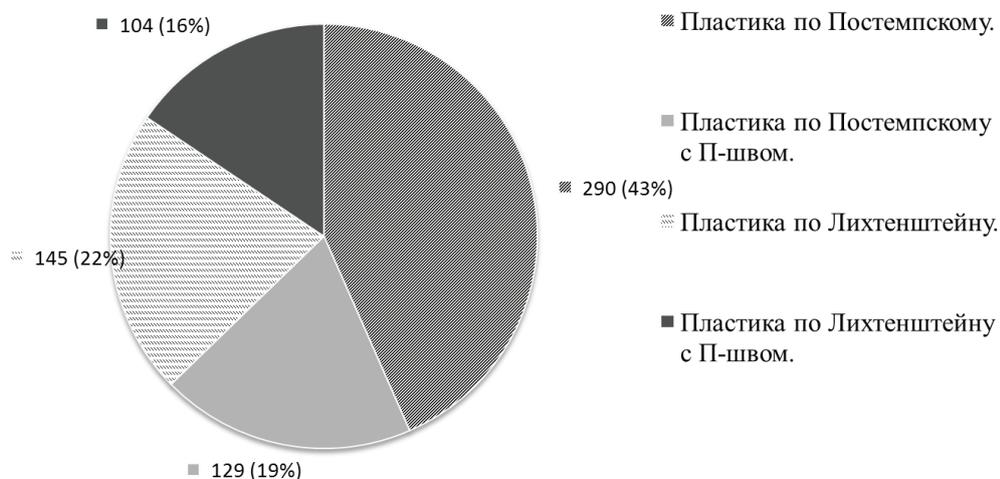


Рис. 1. Распределение пациентов по видам пластики

По возрасту и срокам грыженосительства пациенты распределились следующим образом (табл. 1, 2).

Все слои и элементы семенного канатика фактически представляют собой своеобразный телескоп, стенки которого перемещаются относительно друг друга при сокращении и расслаблении кремастерной мышцы, изменении давления в брюшной полости. По нашему мнению, подобное перемещение

постепенно приводит к «расшатыванию» следующих структур: поперечной фасции, подвздошно-лобкового фиброзного тракта, нижних краев поперечной и внутренней косой мышц, элементов семенного канатика и других окружающих тканей, а также связей между ними. Все эти ткани теряют свою упругость и с меньшим сопротивлением противостоят внутрибрюшному давлению.

Таблица 1

Распределение пациентов, оперированных по поводу паховых грыж, по возрасту

Виды операций	Группы больных	Возраст больных					Всего
		20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	
Операция Постемпского	Сравнения 1	4 (1,4 %)	11 (3,8 %)	78 (26,9 %)	126 (43,4 %)	71 (24,5 %)	290 (100 %)
Операция Лихтенштейна	Сравнения 2	6 (4,1 %)	6 (4,1 %)	29 (20 %)	52 (35,9 %)	52 (35,9 %)	145 (100 %)
Операция Постемпского с П-швом	Основная 1	1 (0,8 %)	3 (2,3 %)	32 (24,8 %)	58 (45 %)	35 (27,1 %)	129 (100 %)
Протезирование в модификации с П-швом	Основная 2	4 (3,8 %)	3 (2,9 %)	27 (26 %)	40 (38,5 %)	30 (28,8 %)	104 (100 %)
Итого		15 (2,2 %)	23 (3,4 %)	166 (24,9 %)	276 (41,4 %)	188 (28,1 %)	668 (100 %)

**Примечание.** Величина статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Распределение пациентов по срокам грыженосительства

Виды операций	Длительность грыженосительства (лет)					Всего
	До года	1–3	3–5	5–10	> 10	
Операция Постемпского	47 (16,2 %)	104 (35,9 %)	76 (26,2 %)	50 (17,2 %)	13 (4,5 %)	290 (100 %)
Операция Лихтенштейна	19 (13,1 %)	63 (43,4 %)	41 (28,3 %)	16 (11 %)	6 (4,2 %)	145 (100 %)
Операция Постемпского с П-швом	22 (17,1 %)	44 (34,1 %)	38 (29,5 %)	20 (15,5 %)	5 (3,8 %)	129 (100 %)
Протезирование в модификации с П-швом	17 (16,3 %)	35 (33,7 %)	26 (25 %)	22 (21,2 %)	4 (3,8 %)	104 (100 %)
Итого	105 (15,7 %)	246 (36,8 %)	181 (27,1 %)	88 (13,2 %)	28 (4,2 %)	668 (100 %)

**Примечание.** Величина статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

Для ограничения смещения семенного канатика у больных после завершения классической пластики по Постемпскому иглой с круглым сечени-

ем нитью № 3 прошивается медиальный край апоневроза наружной косой мышцы. Затем, отделяя 1/3 содержимого канатика, последний прошивается поперечно. При этом контролируется кончик иглы, чтобы она проходила свободно, минуя семявыносящий проток и сосуды. Симметрично прошивается противоположный край пупартовой связки. Затем семенной канатик прошивается в обратном направлении по тем же принципам и становится разделенным нитями на 3 приблизительно равные части. Встретившиеся 2 нити П-образного шва связываются без натяжения и без сдавливания тканей семенного канатика. Фактически П-образный шов после завязывания становится как бы О-образным. При пластике сеткой у больных основной группы 2 П-образный шов накладывается точно так же, только вместо апоневроза и пупартовой связки захватываются края сетки, которые формируют отверстие для выхода семенного канатика. После наложения П-образного шва производится наблюдение за семенным канатиком в течение 3–6 мин с целью исключения венозного стаза.

Применяя узловые швы, а тем более непрерывный шов при начальном этапе фиксации медиального угла, даже при очень хорошо открытой операционной ране мы заметили, что на данном этапе трудно надежно и точно прошить и сопоставить анатомические элементы и край сетки. Это происходит вследствие того, что первым швом мы подтягиваем сетку задней стенки пахового канала и резко ухудшаем обзор и анатомическую ориентацию. Последующее прошивание плотных тканей, особенно в области лонного бугорка, сопровождается техническими трудностями за счет плохой их верификации. Поэтому в этой зоне мы вначале накладываем предварительные швы, проверяем, крепко ли прошиты ткани, затем этими же нитями прошиваем медиальный угол протеза соответственно провизорным швам и последовательно их завязываем. Угол фиксируется строго к заданным анатомическим образованиям, сетка располагается также по необходимой площади.

Эффект сморщивания (сползания) сетки обусловлен защитным природным механизмом, согласно которому организм стремится обособить, сжать, приблизить к поверхности, к полному органу и вытолкнуть всякое инородное тело в тканях. Это хорошо заметно при случайном оставлении инородных тел (салфеток, шариков), при отторжении лигатур, когда они оставляются на довольно отдаленном расстоянии друг от друга, а найти их можно фактически вместе. Это доказывает и первый опыт применения сетчатых протезов – ткани сжимают протез в единый комок той или иной формы, а фиксированным он остается к фиброзным тканям, в основном к пупартовой связке как к наиболее плотной соединительнотканной структуре.

Вследствие этого мы предлагаем медиальный край сетки фиксировать не только к перимизию и самой внутренней косой мышце, но и к апоневрозу наружной косой мышцы как соединительнотканному образованию. Для этого вместе с медиальным краем сетки прошивается перемизий, сама внутренняя косая мышца, и окончательно глубокая нить проводится через апоневроз в подкожную клетчатку, а затем и поверхностная нить прошивается под апоневроз в подкожную клетчатку с таким расчетом, чтобы между ними был интервал 3–5 мм [20].

## **2. Результаты исследования**

Клиническая оценка эффективности паховой герниопластики по Постемпскому и методом протезирования, а также модифицированных пластик

в разные сроки после операции основывалась на количестве послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания (табл. 3, 4).

Таблица 3

Структура послеоперационных осложнений  
у больных после паховых герниопластик

Виды осложнений	Группа сравнения (n = 435)		Основная группа (n = 233)	
	Количество	%	Количество	%
Отек мошонки	7	1,6	1	0,4
Серома в области раны	6	1,4	2	0,9
Гематома раны	5	1,1	1	0,4
Инфильтрат	5	1,1	1	0,4
Геморрагическое пропитывание тканей	4	0,9	5	2,1
Нагноение раны	4	0,9	1	0,4
Повреждение вены семенного канатика	3	0,7	2	0,9
Орхит, дифферентит, эпидидимит	3	0,7	0	0
Послеоперационный неврит	2	0,5	0	0
Задержка мочи	1	0,2	0	0
Всего	40	9,1	13	5,5

**Примечание.** Величина статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

Таблица 4

Количество рецидивов после операций в исследуемых группах

Исследуемые группы	Количество операций	Количество рецидивов	Процент по подгруппам	Процент по группам
Группа сравнения 1	290	13	4,5	3,4
Группа сравнения 2	145	2	1,4	
Основная группа 1	129	1	0,8	0,4
Основная группа 2	104	0	0	

**Примечание.** Величина статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

### 3. Обсуждение результатов исследования

Применяя новые методики и меры профилактики, мы не только не выявили увеличения числа больных с осложнениями, но даже отметили снижение этого показателя в 4 раза (с 1,6 до 0,4 %). Количество сером в основной группе снизилось в 1,5 раза, гематом и инфильтратов – в 2,8 раза, нагноений в 2,3 раза. Орхитов, дифферентитов, эпидидимитов в основной группе не отмечалось, так же как и послеоперационных невритов, в то время как в группе сравнения орхиты встречались у 0,7 %, а невриты – у 0,5 % оперированных.

Как видно из табл. 1, процент рецидивов в группах сравнения превышает таковой в основных группах: в группе сравнения он составил 3,4 %, в то время как в основной группе – 0,4 % (рис. 2).



Рис. 2. Распределение рецидивов по группам больных

Таким образом, хорошие результаты операций: снижение частоты раневых осложнений в 1,6 раза (с 9,1 до 5,5 %) и рецидивов после герниопластики в 8,5 раза (с 3,4 до 0,4 %) – доказывают высокую эффективность предложенных методик при паховых грыжах у мужчин. Это дает основание считать эту операцию перспективной для использования в практике хирургических отделений любого уровня.

### Заключение

Частота рецидивов после паховых герниопластик за изученный период (1994–2008) составила 4,5 % при пластике по Постемпскому, 1,4 % – по Лихтенштейну, 0,8 % – при модифицированной пластике по Постемпскому; после модифицированной пластики по Лихтенштейну рецидивов не выявлено.

Разработанные и примененные на практике дополнения к пластикам по Постемпскому и Лихтенштейну в виде П-образного шва и модифицированной фиксации протеза позволили снизить частоту рецидива в основной группе в 8,5 раза.

Значительное снижение количества послеоперационных осложнений при использовании модифицированных методов пластики: отек мошонки – в 4 раза, серомы – в 1,5 раза, гематомы и инфильтрата – в 2,8 раза, нагноения – в 2,3 раза позволяет рекомендовать их как метод выбора при операциях по поводу паховых грыж у мужчин.

### Список литературы

1. **Белоконев, В. И.** Обоснование к применению комбинированного способа пластики при паховой грыже / В. И. Белоконев, Д. А. Заводчиков, З. В. Ковалева и др. // Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии : материалы 1-й Международной конференции / под ред. проф. В. Д. Федорова, проф. А. А. Адамяна. – М., 2008. – С. 90–91.
2. **Жебровский, В. В.** Хирургия грыж живота / В. В. Жебровский // МИА. – 2005. – 384 с.

3. **Осипов, В. И.** Способ пластики при косой паховой грыже / В. И. Осипов, А. И. Гусев // Вестник хирургии. – 1999. – № 6. – С. 83–85.
4. **Тишкова, С. К.** Клинико-функциональные результаты паховой герниопластики с ликвидацией пахового канала : дис. ... канд. мед. наук / Тишкова С. К. – Нижний Новгород, 2005. – 126 с.
5. **Lichtenstein, I. L.** Hernia / I. L. Lichtenstein, P. K. Amid, A. G. Shulman (eds). – 4nd ed. – Philadelphia : JB LippincottCo, 1995. – 615 p.
6. **Lichtenstem, I. L.** The cause, preven tion, and treatment of recurrent groin hernia / I. L. Lichtenstem, A. G. Shulman, P. K. Amid // Surg. Clin. North Amer. – 1993. – V. 73. – P. 529.
7. **Воробьев, В. В.** Методология хирургического лечения паховых грыж / В. В. Воробьев // Амбулаторная хирургия. – 2002. – № 1 (5). – С. 17–20.
8. **Rutkow, J. M.** The mesh plug technique for recurrent groin herniorrhaphy: a nine-year experience of 407 repairs / J. M. Rutkow, A. W. Robbins // Surgery. – 1998. – Nov. – V. 124 (5). – P. 844–847.
9. **Бижев, А. А.** Место герниопластики по I. L. Lichtenstein в лечении паховых грыж : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бижев А. А. – М., 2002. – 23 с.
10. **Егиев, В. Н.** Пластика по Лихтенштейну при паховых грыжах / В. Н. Егиев, Д. В. Чижов, М. Н. Рудаков // Хирургия. – 2000. – № 1. – С. 19–21.
11. **Konmger, J. S.** Management of inguinal hernia – a comparison of current methods / J. S. Konmger, M. Oster, M. Butters // Chirurg. – 1998. – V. 69, № 12. – P. 1340–1344.
12. **Тимошин, А. Д.** Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков. – М. : Триада-Х, 2003. – 144 с.
13. **Meakins, J. L.** Old and new ways to repair inguinal hernias / J. L. Meakins, J. S. Barkun // New Engl. J. Med. – 1997. – V. 336, № 22. – P. 1596–1597.
14. **Баулин, А. В.** Сравнительная оценка способов герниопластики у больных паховыми грыжами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Баулин А. В. – Пенза, 2009. – 23 с.
15. **Адамян, А. А.** Пластика пахового канала по Лихтенштейну, непосредственные и отдаленные результаты / А. А. Адамян, Б. Ш. Гогия, Р. Р. Аляутдинов. // Герниология. – 2005. – № 4. – С. 3–7.
16. **Бекоев, В. Д.** Рецидив паховой грыжи (проблема и пути возможного решения) / В. Д. Бекоев, В. А. Криль, А. А. Троянов и др. // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 45–48.
17. **Кузин, Н. М.** Современные методы лечения паховых грыж / Н. М. Кузин, К. Д. Далгатов // Вестник хирургии. – 2002. – № 5 (6). – С. 107–109.
18. **Оскретков, В. И.** Протезирующая герниопластика паховых грыж / В. И. Оскретков, В. А. Ганков, С. П. Бубенчиков // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 18–20.
19. **Kapiris, S. A.** Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernia repair. A 7-year two-center experience in 3017 patients / S. A. Kapiris, W. A. Brough, C. M. S. Royston et al. // Surg. Endosc.– 2001. – V. 15. – P. 972–975.
20. Пат. № 2392874. Российская Федерация. Способ протезирующей герниопластики паховых грыж / Баулин А. В., Баулин В. А., Митрошин А. Н., Сиваконь С. В., Титова Е. В., Баулин Вл. Ан. – Заявл. 25.05.2009 ; опубл. 27.06.2010, Бюл. № 18.

---

**Баулин Владимир Анатольевич**

аспирант, Пензенский институт  
совершенствования врачей

E-mail: bushroot1984@gmail.com

**Baulin Vladimir Anatolyevich**

Postgraduate student,  
Penza State University

УДК 617.55-089.844

**Баулин, В. А.**

**Пути улучшения результатов лечения паховых грыж у мужчин /**  
В. А. Баулин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион.  
Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 49–56.

УДК 618.1-089, 618.12-002

*Н. В. Баулина, А. А. Баулин, А. В. Смолькина, Е. А. Баулина, А. В. Баулин*

## **ВЫНУЖДЕННЫЕ РЕЛАПАРОТОМИИ В УРГЕНТНОЙ ГИНЕКОЛОГИИ**

*Аннотация.* Проанализирован опыт применения программированных и вынужденных лапаротомий у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки. Отмечена перспективность применения лапароскопических технологий в ургентной гинекологии.

*Ключевые слова:* перитонит, релапаротомия, острые гнойно-воспалительные заболевания придатков матки.

*Abstract.* The authors have analyzed the experience of programmed and forced laparotomy in patients with purulent-inflammatory diseases of uterus. The article proves the availability of laparoscopic technologies application in emergency obstetrics.

*Key words:* peritonitis, relaparotomy, acute purulent-inflammatory diseases of uterus.

### **Введение**

Релапаротомия (relaparotomia; re- + лапаротомия) – повторная лапаротомия, производимая в послеоперационном периоде по поводу возникших осложнений. Релапаротомии не являются редкостью, производятся повсеместно и, несмотря на то, что такое вмешательство пользуется «дурной славой» главным образом вследствие высокой летальности, релапаротомии выполнялись и будут выполняться. Подтверждением этого является отчетливая тенденция за последние два-три десятилетия к росту частоты данных вмешательств. Так, в 1989 г. К. И. Мышкин представил сводную статистику, охватывавшую опыт более чем 195 990 операций, произведенных 15 хирургами в конце 1970-х гг., где частота релапаротомии составляла до 3,86 %, а летальность при этом достигала 63,6 % в зависимости от вида осложнения, по поводу которого она предпринималась [1, 2]. А уже в 1980-е и 1990-е гг. отмечен повсеместный рост релапаротомий, при этом частота их достигла 7,1 % при летальности до 82 %, причем повторные вмешательства чаще выполнялись не после экстренных, а после плановых операций [2]. Если же учесть, что число больных, оперированных на органах брюшной полости, исчисляется миллионами, то становится понятной истинная актуальность проблемы.

Исходы релапаротомий до настоящего времени остаются неудовлетворительными, хотя в общем-то ни у кого не вызывает сомнения то, что летальный исход, как правило, определяется не самой релапаротомией, а тем, что она выполняется поздно и показания к ней обычно устанавливаются при уже свершившейся катастрофе в брюшной полости, когда показания к операции несомненны. Многие исследователи приводят достаточно убедительные данные о том, что в сомнительных случаях именно активная хирургическая тактика является более оправданной, чем выжидание, так как современные достижения анестезиологии, интенсивной терапии и реабилитации создают реальные возможности добиться выздоровления даже критически больных [3–6].

**Цель исследования:** анализ непосредственных результатов оперативного лечения пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза с применением тактики санационных релапаротомий.

## **1. Материал и методы исследования**

В практической деятельности под релапаротомией понимается необходимость повторного вмешательства (лапаротомии) с целью коррекции:

- 1) проблем, не решенных во время первичного вмешательства;
- 2) возникших осложнений.

Показания к релапаротомии выставляются до достижения какого-либо стойкого результата. При этом разделяют релапаротомии на вынужденные и программированные.

Вынужденная релапаротомия выполняется экстренно в связи с развившимся осложнением, которое патогенетически прямо или косвенно связано с основным заболеванием или выполненной операцией и вполне могло возникнуть в послеоперационном периоде

Программированную релапаротомию планируют заранее, как правило, во время первичной операции. Показания к программированной релапаротомии выставляют в тех случаях, когда во время первичной операции по тем или иным причинам не удалось решить все хирургические проблемы, а также в случае необходимости контроля за течением патологического процесса в брюшной полости, что полностью соответствует принятой в Европе и США тактике second-look. Как показывает практика, пациенты, которым предстоит программированная релапаротомия, – это крайне тяжелый контингент, находящийся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Кроме одиночных исчерпывающих операций в гинекологическом отделении № 1 Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Г. А. Захарьина за последние 5 лет были выполнены 72 программируемые эндоскопические санации малого таза у 29 пациенток, выполняемых через 24–36 ч и числом от 2 до 6 вмешательств у каждой пациентки.

При анализе лечения запущенных перитонитов (III стадия) у 54 пациенток были выявлены 86 хирургических осложнений (у 100 % от 1 до 3): 62 – внутрибрюшные осложнения (продолженный перитонит, межпетельные абсцессы, непроходимость кишечника), 22 – гнойные раневые осложнения, в том числе в месте стояния дренажей, 3 – другие. В данной группе у 9 пациенток было повреждение желудочно-кишечного тракта.

Среднее пребывание в ОРИТ составило  $4,6 \pm 1,8$  дня, причем 12 пациенток в ОРИТ находились дважды. Возникшие осложнения привели к вынужденным релапаротомиям у 46 женщин в сроки от 3 до 8 дней с момента первой операции. У 9 производились вскрытия абсцессов и флегмон брюшной стенки и накладывались вторичные швы. Осложнения выявлялись своевременно, вмешательства были адекватными по объему и современными по технологии, что сказалось на непосредственных результатах – все пациентки выздоровели. Среднее пребывание в стационаре составило  $32,3 \pm 10,4$  дня. В позднем периоде послеоперационные грыжи выявлены у 22 женщин, 7 оперированы по поводу спаечной непроходимости и 5 – по поводу гнойно-воспалительных осложнений со стороны брюшной полости и брюшной стенки.

В течение последних 7 лет нами была изменена тактика, согласно которой у пациенток с тяжелыми формами перитонита мы стали программировать релапаротомии. Были сформулированы следующие показания к программированной релапаротомии: III стадия перитонита; длительность заболевания более 2–3 суток; большое количество гнойного выпота (выпот занимает более

двух анатомических областей объемом более 500 мл), особенно подозрительного на анаэробный характер; значительные фибринозные наложения со слипчивым процессом и склонностью к абсцессообразованию; оставление части оболочек тазовых или межпетельных гнойников; неуверенность в целостности полых органов в зоне вмешательства. Во время первой операции, как и в предыдущей группе пациенток, производили радикальный объем вмешательства: удаление первичного очага (экстирпация матки с маточными трубами, пангистерэктомия); обстоятельное санирование брюшной полости и дренирование через контрапертуры активными дренажами; временное ушивание раны. Всего оперировано 29 женщин. Программированные релапаротомии были выполнены через 21–30 ч.

Во время программированных релапаротомий у всех отмечалась в той или иной степени выраженная положительная динамика. В то же время из 29 оперированных женщин у 26 в тазу сохранялись остатки некротических тканей, у 13 – обнаружены формирующиеся межпетельные абсцессы, у 7 – имелись гнойные наложения вокруг лигатур, у 18 – кишечные петли создавали ангуляцию, у 14 – в пространстве между брюшной стенкой, кишечными петлями и дренажами найдены большие скопления гнойно-фибринозной массы, а у одной больной обнаружены две некротизированные жировые подвески. Две программированные релапаротомии выполнены двум женщинам, три – четверем, после которых рану зашивали классически наглухо с оставлением дренажей в контрапертурах.

В отделении реанимации пациентки данной группы находились однократно в среднем  $3,5 \pm 1,5$  дня. Показаний к вынужденным релапаротомиям не было. Внутривнутрибрюшных и раневых осложнений не было. Внебрюшные осложнения диагностированы у 7 женщин: плевропневмония – у четырех, бронхопневмония – у одной больной. Умерли две пациентки, госпитализированные с крайне запущенными формами перитонита. Среднее пребывание в больнице составило  $22,8 \pm 5,4$  дня. В позднем периоде у двух больных возникла послеоперационная грыжа.

Считаем оправданной данную тактику.

С 1996 г. нами внедрена круглосуточная ежедневная работа лапароскопической стойки для оказания экстренной гинекологической помощи. В среднем за год в отделении лечится 350–370 пациенток с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки (ОГВЗПМ). Постепенно классическая лапаротомия заменена на эндохирургический способ у 80,2 % всех оперированных.

Выросла оперативная активность по отношению к заболеваниям, леченным ранее консервативно: с 23,6 % в первые годы работы к настоящему дню достигла 38,3 %. Стали применять эндохирургические санации у 50,8 % пациенток при неосложненных формах заболеваний (острые гнойные сальпингоофориты с явлениями пельвиоперитонита), которые ранее в подавляющем большинстве лечились консервативно, и это приводило к перитонеальному бесплодию. Воздействие на очаг заключалось в ревизии органов малого таза, адгезиолизисе, санации и дренировании.

У пациенток с осложненными формами ОГВЗПМ (60–70 ежегодно) процент замены классического способа вмешательства на эндохирургический достиг 58,9 (цифра могла быть выше при оказании помощи по линии ОМС). Объем оперативных вмешательств варьирует в зависимости от интраопера-

ционной ситуации. Кроме одиночных исчерпывающих операций, за последние 5 лет было выполнено 72 программируемых эндоскопических санации малого таза у 29 пациенток с количеством вмешательств от 2 до 6 у одной, выполняемых через 24–36 ч. Показания и количество зависели от темпа обратного развития воспалительного процесса (визуально и по данным клинико-лабораторных методов). Следует заметить, что мы отказались от классического канона, предписывающего удаление парного органа как возможного источника продолжения воспалительного процесса без отрицательных последствий у наблюдаемых пациенток. Технология повторного входа не предусматривала оставления портов, вход осуществляли через нанесенные ранее места проколов.

У 32 пациенток с распространенными формами ОГВЗПМ при невозможности санировать эндоскопически мы выполнили 37 программируемых релапаротомии (от 1 до 3).

Таким образом, наш опыт применения эндохирургического метода, программируемых лапароскопий и программированных релапаротомий дает возможность увеличить процент органосохраняющих операций при ОГВЗПМ, увеличить тем самым шанс сохранения возможности репродукции особенно у пациенток молодого возраста, снизить количество осложнений, вынужденных релапаротомий, уменьшить сроки лечения и расходы на лечение.

#### ***Техника и особенности санации при программированных релапаротомиях***

Поскольку до первой операции не у всех больных были признаки распространенного воспаления брюшины и мы не знали об изменениях в брюшной полости, показания к программированным санациям выставляли уже по ходу вмешательства в брюшной полости. Поэтому первая операция начиналась так же, как и у пациенток группы сравнения. Но в том случае, если у больной предполагался разлитой характер поражения брюшины, физикально определялся значительный очаг воспаления в тазу или были признаки кишечной непроходимости, то разрез брюшной стенки по средней линии начинали сразу же на середине расстояния от грудины до пупка и до уровня лонного сочленения с обходом пупка слева. При наличии пупочной грыжи, а в последнее время и без нее, производили разрез непосредственно через пупок, т.е. разрез проходил точно по средней линии. Рассекали кожу, подкожную клетчатку, белую линию живота. Прямые мышцы ниже пупка разводили в стороны тупо. Ассистент подводил наконечник отсоса, осторожно рассекали брюшину, подведенным кончиком отсоса удаляли жидкое содержимое из брюшной полости, забирая часть его в стерильную пробирку для бактериологического исследования. К краям раны фиксировали швами полотенца, смоченные в растворе антисептика.

Как и в сравниваемой группе, осторожно эвакуировали патологическую жидкость из брюшной полости с постепенным промыванием ее стерильным раствором и осторожным удалением наложений фибрина. Тонкую кишку оттесняли краниально, отгораживали полотенцами и приступали к вмешательству на органах таза. У большинства пациенток вначале довольно сложно дифференцировать внутренние органы из-за спаек, поэтому тупо и остро, буквально по долям миллиметра разделяли органы, особенно осторожно об-

ращаясь с толстой кишкой. Однако мы не обходились без повреждений той или иной степени, несмотря даже на тщательность и осторожность (табл. 1).

Таблица 1  
Повреждение соседних органов при выполнении операций

Виды повреждений	Исследуемые группы	
	Основная, <i>n</i> = 29	Сравнения, <i>n</i> = 68
Поверхностные повреждения кишок	2	8
Проникающие повреждения тонкой кишки	0	3
Проникающие повреждения толстой кишки	0	2
Повреждение мочевого пузыря	0	1
Повреждения мочеточника	0	1
Всего	2	15
Процент от общего количества больных	6,7 %	22,1 %

Из представленной таблицы видно, что старание произвести максимально радикальное вмешательство в брюшной полости ведет к значительному увеличению как частоты, так и тяжести вынужденных повреждений. Так, в основной группе при нашей хирургической тактике мы отмечали лишь поверхностное повреждение кишок у двух больных, что составило 6,7 %. В группе сравнения мы отметили не только поверхностные повреждения, но и перфорации тонкой и толстой кишок, мочевого пузыря и мочеточника. Все это связано со стремлением суперрадикально произвести санацию в надежде завершить хирургическое воздействие за один этап. Соответственно повреждения возросли более чем в 3 раза (до 22,1 %), что собственно и приводило в последующем к вынужденным релапаротомиям в неблагоприятных ситуациях.

У двух больных основной группы и у 13 группы сравнения патологический процесс был настолько выраженный, что мы не рассматривали повреждение внутренних органов как чисто ятрогенное, поскольку стенки соседних с гениталиями органов создавали фактически пиогенную капсулу очага воспаления. Большое количество повреждений в группе сравнения связано в первую очередь с желанием и старанием наиболее радикально воздействовать на очаг, унести максимально радикально все подозрительные ткани.

Объем операции в тазу у больных основной группы мы выполняли по тем же принципам, что описаны в предыдущей главе. Однако при этом всегда помнили, что лучше оставить часть капсулы гнойного очага, нежели повредить прилежащие органы, особенно мочеточник. Тем более это касается больных, которым планировали программированную релапаротомию, поскольку есть возможность осмотреть и выполнить санацию повторно, а опыт уже показал, что со временем часть пиогенной капсулы хорошо отграничивается, и возникает благоприятная анатомическая ситуация для более радикальной санации.

Во время программированной релапаротомии у всех пациенток отмечали положительную динамику воспалительного процесса в брюшной полости, но в то же время у всех сохранялся серозно-гнойный или гнойно-фибринозный экссудат, особенно в отлогах местах, который мог бы быть источником последующих внутрибрюшных осложнений (табл. 2).

**Характер изменений в брюшной полости  
при проведении программированной релапаротомии**

Положительная динамика	Первая релапаротомия	Вторая релапаротомия
		29
Формирующиеся межпетельные абсцессы	9	1
Распространенность экссудата:		
таз	18	6
нижний этаж	16	2
верхний этаж	3	0
Остатки некротических тканей	11	1
Гнойные наложения	8	1
Ангуляция кишечных петель	14	1
Деструкция органов	9	1

Необходимость проведения программированной релапаротомии подтверждают интраоперационные находки в брюшной полости. Хотя в целом у подавляющего большинства мы наблюдали положительную динамику в брюшной полости, в частности по выраженности воспалительного процесса, но у 11 – в тазу сохранялись остатки некротических тканей, у 9 – обнаружены формирующиеся межпетельные абсцессы, у 8 – имелись гнойные наложения вокруг лигатур, у 14 – кишечные петли создавали ангуляцию, у 26 – в пространстве между брюшной стенкой, кишечными петлями и дренажами найдены большие скопления гнойно-фибринозной массы, причем у отдельных по 2–3 очага в разных этажах, у шести – деструкция тонкой кишки, у двух из них потребовалась резекция участка тонкой кишки, у трех – частичный некроз большого сальника, а у одной больной обнаружены две некротизированные жировые подвески. Двум больным пришлось интубировать тонкую кишку назогастрально и одной формировать илеостому. Вторая программированная релапаротомия у двух женщин после основательной санации не была показана, поэтому рану зашивали классически наглухо с оставлением дренажей в контрапертурах. У одной больной выполнили две и у двух три программированные релапаротомии по причине недостаточного эффекта в динамике.

### Заключение

Лечение острых гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки является актуальной проблемой для гинекологического отделения, оказывающего экстренную помощь, поскольку данная нозология стабильно занимает одно из первых мест в структуре гинекологической патологии и является частой причиной возникновения тяжелых послеоперационных осложнений, приводящих к вынужденным релапаротомиям. На сегодня в литературе появились сообщения о программированных релапароскопиях при ОГВЗПМ, но практически нет публикаций, касающихся программированных релапаротомий [6].

Современная организация оказания экстренной гинекологической помощи требует, чтобы эндохирургические методы выходили на ведущее место

и являлись основополагающими для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики с хирургической и другой патологией как составная часть в комплексе лечения (санация, детоксикация, хирургическое удаление гнойного очага с адекватным дренированием).

#### Список литературы

1. **Мышкин, К. И.** Спорные вопросы терминологии и классификации релапаротомии / К. И. Мышкин, Г. А. Блувштейн // Хирургия. – 1989. – № 2. – С. 69–73.
2. **Мышкин, К. И.** Релапаротомия после экстренных оперативных вмешательств / К. И. Мышкин, Г. А. Блувштейн, Ю. Н. Лопатинский // Хирургия. – 1989. – № 12. – С. 39–42.
3. **Савельев, В. С.** Релапаротомия в неотложной хирургии / В. С. Савельев, В. А. Гологорский // Хирургия. – 1987. – № 1. – С. 9–14.
4. **Саенко, В. Ф.** Тактика хирургического лечения послеоперационного разлитого перитонита / В. Ф. Саенко, Л. С. Белянский, Л. Ю. Маркулан, Э. В. Горшевикова // Клин. хир. – 1996. – № 2–3. – С. 50–51.
5. **Заверный, Л. Г.** Релапаротомия: определение показаний и результаты / Л. Г. Заверный, В. М. Мельник, Н. Д. Бондаренко, А. И. Пойда // Хирургия. – 1996. – № 1. – С. 66–69.
6. **Баулина, Н. В.** Программированная релапаротомия в гинекологии / Н. В. Баулина, Т. И. Макарова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 52–54.

#### **Баулина Наталья Владимировна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра акушерства и гинекологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет

E-mail: baoulin@mail.ru

#### **Baulina Natalya Vladimirovna**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of obstetrics  
and gynecology, Medical Institute,  
Penza State University

#### **Баулин Анатолий Афанасьевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра хирургии, Пензенский институт  
усовершенствования врачей

E-mail: baoulin@mail.ru

#### **Baulin Anatoly Afanasyevich**

Doctor of medical sciences, professor,  
sub-department of surgery, Penza Institute  
of Advanced Medical Studies

#### **Смолькина Антонина Васильевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра госпитальной хирургии,  
Ульяновский государственный  
университет

E-mail: smolant1@yandex.ru

#### **Smolkina Antonina Vasilyevna**

Doctor of medical sciences, professor,  
sub-department of hospital surgery,  
Ulyanovsk State University

#### **Баулина Екатерина Анатольевна**

кандидат медицинских наук, хирург,  
Психиатрическая больница № 13  
(г. Москва)

E-mail: baoulin@mail.ru

#### **Baulina Ekaterina Anatolyevna**

Candidate of medical sciences, surgeon,  
Psychiatric Hospital № 13 (Moscow)

**Баулин Афанасий Васильевич**

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра хирургии, Медицинский  
институт, Пензенский  
государственный университет

E-mail: bigbaul@gmail.com

**Baulin Afanasiy Vasilyevich**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of surgery,  
Medical Institute, Penza State University

---

УДК 618.1-089, 618.12-002

**Баулина, Н. В.**

**Вынужденные релапаротомии в ургентной гинекологии** / Н. В. Баулина, А. А. Баулин, А. В. Смолькина, Е. А. Баулина, А. В. Баулин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 57–64.

С. И. Гажва, О. В. Шкаредная, Ю. В. Меньшикова

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

*Аннотация.* Заболевания пародонта – одна из крупнейших проблем в стоматологии. При лечении хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести используются различные антибактериальные и противовоспалительные средства. В статье представлены данные о состоянии местного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом. Приведены результаты консервативного лечения пародонтитов с использованием адгезивного бальзама «Асепта» и фитопрепарата «Стоматофит А» и их влияние на иммунный статус пациентов.

*Ключевые слова:* хронический генерализованный пародонтит, «Асепта», «Стоматофит А».

*Abstract.* Periodontal disease is one of the major problems in dentistry. In the treatment of mild and moderate chronic generalized periodontitis practitioners use antibacterial and anti-inflammatory means. The article introduces data on local immunity of patients suffering from chronic generalized periodontitis. The authors show the results of conservative treatment with adhesive balm «Asepta» and herbal preparation «Stomatofit A» and the effect of given medicine on immunologic status of patients.

*Key words:* chronic generalized periodontitis, «Asepta», «Stomatofit A».

### Введение

Распространенность заболеваний пародонта резко возросла вместе с прогрессом цивилизации и в нашей стране она достигла 95–100 % [1]. Такая тотальная распространенность, сложность и длительность лечения обуславливает центральное место этой патологии в работе не только врача-пародонтолога, но и стоматолога общей практики [2].

Несмотря на большое количество схем и методов комплексного лечения, этот вопрос по-прежнему продолжает оставаться одной из актуальных проблем в стоматологии [2–5].

Принято считать, что важную роль в переходе гингивита в пародонтит играют снижение резистентности организма и тканей пародонта. И. М. Дегтярев (1990) показал, что у больных с ослабленным иммунитетом поражение пародонта наблюдается в короткие сроки [6]. К патологическим изменениям, выявленным, в частности, как разрушение связочного аппарата зуба, приводит несоответствие индивидуальных особенностей иммунитета и активности бактериальной флоры [7]. Этим и объясняется целесообразность применения антибактериальных средств.

На сегодня «золотым стандартом» анаэробцидных средств является метронидазол, демонстрирующий, в частности, высокую эффективность при воспалительных заболеваниях пародонта, в особенности в сочетании с хлоргексидином [8]. Ряд зарубежных исследователей обнаружили иммуномодулирующее действие метронидазола, заключающееся в активации системы клеточного иммунитета пародонта [9].

Также следует отметить, что в последние годы резко возросло количество пациентов, отмечающих побочные действия применяемых химиопрепаратов. С другой стороны, в ряде случаев даже признанные лекарственные средства малоэффективны. Поэтому поиск новых фармакологических препаратов до настоящего времени продолжается. В связи с этим сегодня особенно актуальным является включение в схемы лечения препаратов на основе растительных компонентов.

**Цели исследования:** сравнительный анализ показателей местного иммунитета и оценка эффективности консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием адгезивного бальзама «Асепта» и фитопрепарата «Стоматофит А».

### **1. Материалы и методы исследования**

В соответствии с целью работы были обследованы и прошли лечение 97 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести (ХГПЛСТ) и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГПССТ) в возрасте от 20 до 50 лет без тяжелой сопутствующей соматической патологии. Из них 32 мужчины и 65 женщин.

Все пациенты были разделены на 4 группы.

В группе 1 и 2 (27 и 29 человек соответственно) – пациенты с ХГПЛСТ и ХГПССТ, лечение проводили с использованием адгезивного бальзама «Асепта».

В группе 3 и 4 (20 и 21 человек соответственно) – пациенты с ХГПЛСТ и ХГПССТ, при лечении использовался препарат «Стоматофит А».

Исследования проводились на базе кафедры стоматологии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии.

До начала исследования и после лечения больные были осмотрены с целью определения состояния тканей пародонта по индексам: индекс гигиены (ИГ) по модифицированному методу Ю. А. Федорова, В. В. Володкиной (1971) [2], папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), индекс нуждаемости в лечении (СПИТН, 1981) и пародонтальный индекс (ПИ) (Russel, 1956). Производился забор нестимулированной слюны, которая в последующем отправлялась в иммунологическую лабораторию, где определялся уровень иммуноглобулинов (Ig) А, М, G и секреторного иммуноглобулина (sIg) А, лизоцима и коэффициента сбалансированности ( $K_{сб}$ ).

Все пациенты были обучены рациональной гигиене полости рта, им проведены контролируемая чистка зубов, профессиональная гигиена полости рта, санация и устранение факторов, травмирующих пародонт, закрытый кюретаж пародонтальных карманов, курс лечения выбранным препаратом. Эффективность лечения определяли по формуле определения индекса эффективности Улитовского:

$$\text{эффективность (\%)} = 100 \times [\text{РМА}(1) - \text{РМА}(2)] / \text{РМА}(1),$$

где РМА(1) – до лечения; РМА(2) – после лечения.

### **2. Результаты и обсуждение**

В результате комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита у пациентов групп 1 и 2 отмечено улучшение состояния тканей

пародонта. ИГ снизился в 1,5 раза (с 1,86 до 1,24 в первой группе) и составил 1,23 балла по сравнению с исходными значениями (2,44 балла) во второй, индекс РМА снизился с 50,33 до 17,04 % (почти в 3 раза) и в 2,5 раза во второй группе, кровоточивость исчезла. СРITN уменьшился с 1,83 до 0,59 (в 3 раза) в первой группе, а ПИ – с 2,34 до 1,7 балла (рис. 1). Индекс эффективности лечения Улитовского составил 66,14 и 59,83 % соответственно.

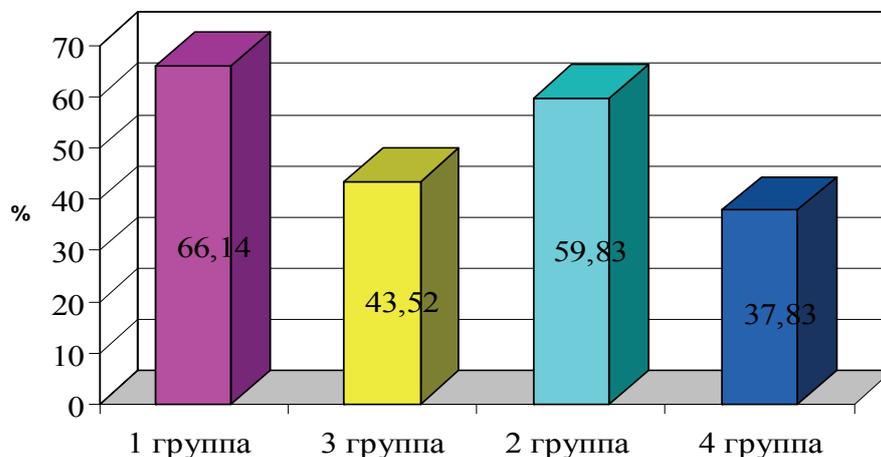


Рис. 1. Эффективность лечения по группам

Изменения индексов в группах 3 и 4 были меньшими, чем в группах 1 и 2. Эффективность лечения составила 43,5 и 37,8 % (рис.1).

Показатели местного иммунитета – IgG, IgA, sIgA, IgM, лизоцим и  $K_{сб}$  – после проведенного лечения приобрели тенденцию к изменению до уровня нормы во всех группах не одинаково.

Так, IgG наиболее достоверно изменился в группах 1 и 2 (на 0,008 и 0,009 г/л соответственно), наблюдается его снижение и в группе 3 (на 0,006 г/л) (рис. 2). IgG является основным классом антитоксинов, противобактериальных и противовирусных антител – составляет до 75 % всех Ig.

Ярко выражены изменения sIgA, который во всех группах, за исключением четвертой, превысил норму 0,536 г/л, поднявшись с исходного уровня почти в 2 раза. Так, в группе 3 (ХГПССТ – «Стоматофит А») он изменился от 0,396 до 0,788 г/л, в группе 1 (ХГПЛСТ – бальзам «Асепта») – от 0,281 до 0,596 г/л (рис. 3). sIgA связывает и инактивирует бактериальные токсины, препятствует повреждению слизистой оболочки.

IgM в норме в слюне не выявляется. Во всех группах его значение было выше 0. Также во всех группах он не верифицировался после лечения.

Наиболее значительные изменения лизоцима произошли в группе пациентов с ХГПЛСТ после лечения адгезивным бальзамом «Асепта» и ХГПССТ после лечения препаратом «Стоматофит А» (рис. 4). В группе 3 лизоцим до лечения был повышен, после лечения его значение приблизилось к норме. Лизоцим обладает бактерицидным действием на грамположительные (Гр+) бактерии и грибы рода *Candida*, бактериостатическим действием на грамотрицательные (Гр-) бактерии, активирует sIgA, препятствует бактериальной адгезии к слизистой оболочке.

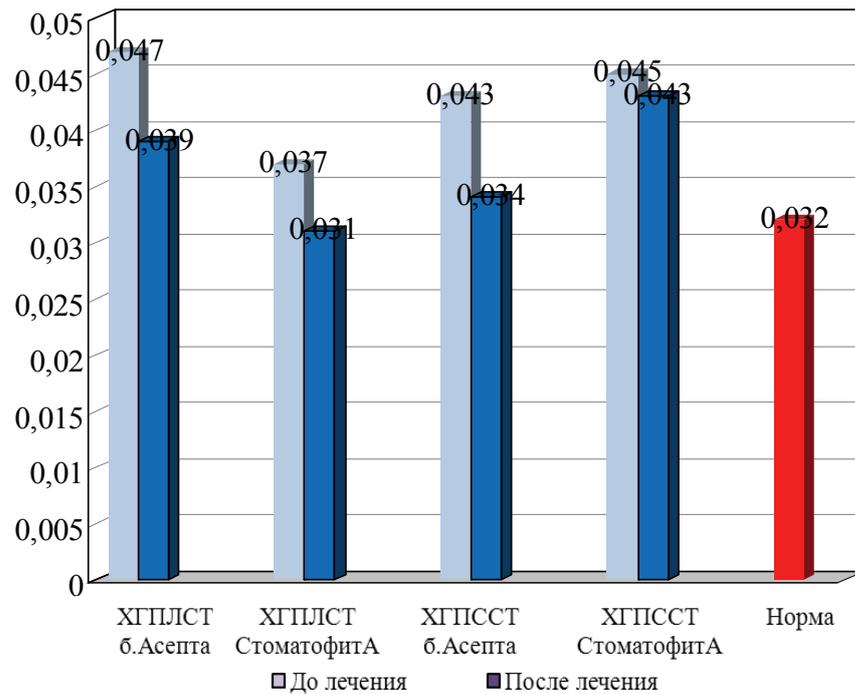


Рис. 2. Изменения IgG по группам

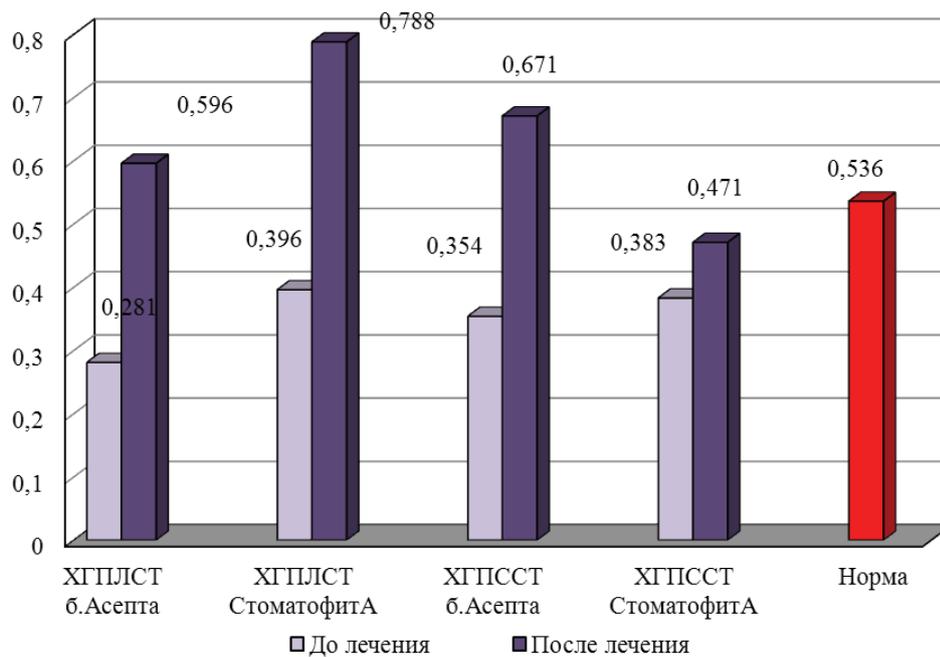


Рис. 3. Изменения sIgA по группам

$K_{сб}$  превышал норму (0,336 %) у всех пациентов до лечения почти в 10 раз. Значительное изменение его произошло у пациентов с ХГПССТ в обеих группах (рис. 5). Хотя до нормы он так и не снизился.  $K_{сб}$  является коэффициентом сбалансированности факторов местного иммунитета,

в норме показывающий благоприятное соотношение уровней IgG, IgA и лизоцима.

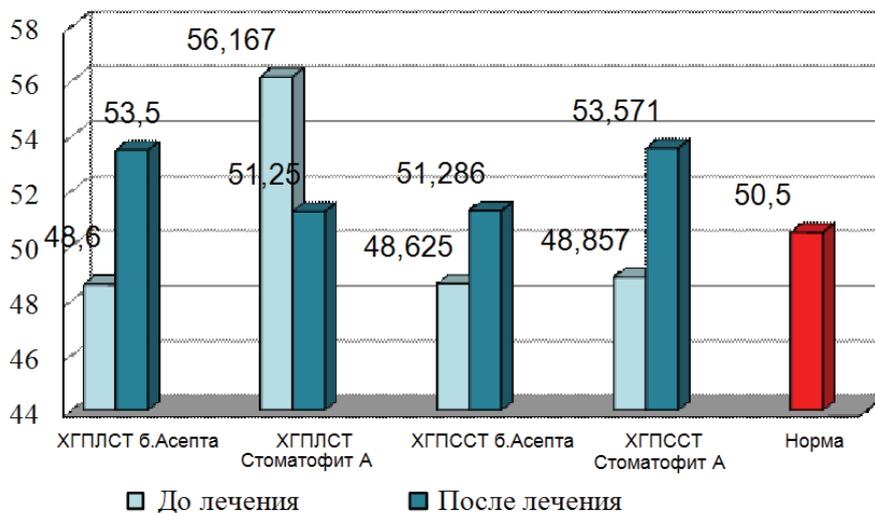


Рис. 4. Изменения лизоцима (%)

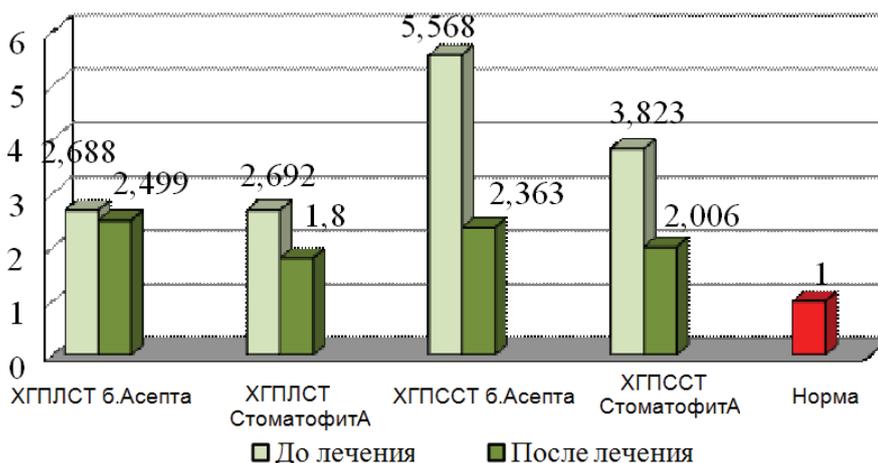


Рис. 5. Изменения  $K_{с6}$

### Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что противовоспалительное действие наиболее выражено у адгезивного бальзама «Асепта».

Противовоспалительное действие препарата «Стоматофит А» эффективнее проявляется в группе пациентов с ХГПЛСТ. Нормализация иммунитета наиболее эффективно происходит у пациентов с ХГПССТ.

Эффективность применяемых лекарственных средств зависит от степени выраженности воспалительных явлений и деструктивных изменений, резистентности местного иммунитета полости рта. Каждый из применяемых препаратов является препаратом выбора в конкретной клинической ситуации.

**Список литературы**

1. **Жулев, Е. Н.** Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта / Е. Н. Жулев. – Нижний Новгород : НГМА, 2003. – 276 с.
2. **Цепов, Л. М.** Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
3. **Орехова, Л. Ю.** Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, В. В. Тэц, С. Б. Улитовский и др. // Пародонтология. – 2007. – № 3 (44). – С. 3–7.
4. **Кучумова, Е. Д.** Применение новых противовоспалительных средств в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта / Е. Д. Кучумова, А. А. Леонтьев, О. В. Калинина и др. // Пародонтология. – 2008. – № 1. – С. 83–88.
5. **Fernandes, L. A.** Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats / L. A. Fernandes // J. Clin Periodontol. – 2009. – V. 36 (3). – P. 219–228.
6. **Лукиных, Л. М.** Болезни полости рта / Л. М. Лукиных. – Нижний Новгород : НГМА, 2004. – 508 с.
7. **Гажва, С. И.** Хирургические методы лечения заболеваний пародонта / С. И. Гажва. – Нижний Новгород : НГМА, 2003. – 105 с.
8. **Булкина, Н. В.** Новые возможности местной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения / Н. В. Булкина, Л. Ю. Островская // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 230–233.
9. **Rizzo, A.** Effect of metronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells / A. Rizzo // International Immunopharmacology. – 2010. – V. 10 (7). – P.744–750.

---

***Гажва Светлана Иосифовна***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой стоматологии,  
факультет повышения квалификации  
врачей, Нижегородская государственная  
медицинская академия

E-mail: stomfpkv@mail.ru

***Шкаредная Ольга Васильевна***

аспирант, Нижегородская  
государственная медицинская  
академия

E-mail: stomfpkv@mail.ru

***Меньшикова Юлия Викторовна***

врач-стоматолог,  
ООО «Стоматолог и Я» (г. Пенза)

E-mail: ivb40@yandex.ru

***Gazhva Svetlana Iosifovna***

Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of dentistry,  
department of advanced medical studies,  
Nizhny Novgorod State Medical Academy

***Shkarednaya Olga Vasilyevna***

Postgraduate student,  
Nizhny Novgorod State Medical Academy

***Menshikova Yuliya Viktorovna***

Dentist, “Stomatolog I Ya” Ltd. (Penza)

УДК 616.314

**Гажва, С. И.**

**Сравнительная оценка эффективности лекарственных средств, используемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С. И. Гажва, О. В. Шкаредная, Ю. В. Меньшикова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 65–71.**

## **ВЛИЯНИЕ ГРАНОЦИТА НА ДИНАМИКУ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

*Аннотация.* Изучался эффект применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора граноцит на динамику количества лейкоцитов и их субпопуляций у онкологических больных при пластике послеоперационных вентральных грыж. В исследование включено 63 пациента, из них 7 (11,1 %) мужчин и 56 (88,9 %) женщин. 31 больному в день операции вводился граноцит в дозе 33,6 млн МЕ. Выявлено, что из всех, включенных в анализ предикторов, только сам факт введения граноцита и день, прошедший с момента его введения, высокозначимо влиял на количество лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и мононуклеаров. Динамика полинуклеаров и мононуклеаров была непараллельной.

*Ключевые слова:* гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, онкологические заболевания, послеоперационные вентральные грыжи

*Abstract.* The authors have investigated the influence of granulocytic colony-stimulating factor (Granocyt) application on blood leucocytes quantity and subpopulations in a number of oncology patients undergoing postoperative ventral hernia plastic surgery. Sixty three patients were included into the study. Granocyt was injected in to 31 patients on the day of hernioplasty in dose of 33,6 mln IU. As it was revealed only the Granocyt usage itself and the duration of postoperative period significantly ( $p < 0,001$ ) affected the quantity of blood leucocytes and their subpopulations. Moreover, the dynamics of quantity of polynuclear and mononuclear leucocytes proved to be nonparallel.

*Key words:* granulocytic colony-stimulating factor, oncology disease, postoperative hernia.

### **Введение**

Немаловажную роль в достижении удовлетворительных результатов в хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) у онкологических больных играют раневые осложнения (РО). Наиболее серьезной причиной, осложняющей как течение послеоперационного периода, так и способствующей формированию в последующем рецидива, являются инфекционные раневые осложнения. Частота РО после пластики передней брюшной стенки по поводу ПОВГ, по данным ряда авторов, варьирует от 1,65 до 41,9 % [1–3]. Инфекционные осложнения у онкологических больных не только возникают чаще, но и протекают тяжелее, чем у больных с другой патологией [4, 5]. В настоящее время в онкологической практике для профилактики и лечения инфекции применяются миелоидные факторы роста, вызывающие пролиферацию зрелых клеток миелоидного ростка кроветворения. К ним относят в первую очередь гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ). Данные полипептиды в онкологии используют при лечении инфекции у больных с нейтропенией [4, 6], при осуществлении мобилизации аутологичных стволовых клеток периферической крови с целью более выраженной стимуляции лейкопоэза [7].

Г-КСФ вызывает быстрое, специфическое и дозозависимое увеличение числа нейтрофилов и, в высоких концентрациях, умеренное увеличение числа лимфоцитов. Он также стимулирует функцию нейтрофилов [8]. Г-КСФ усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов у онкологических больных [9].

Известно, что такие факторы, как применение чужеродных материалов, количество лейкоцитов менее 3500/мкл, размер хирургической раны более 9 см, относятся к факторам риска РО у больных злокачественными новообразованиями [5]. Снижение уровня антиинфекционной защиты у онкологических больных возникает в результате интраоперационной тканевой травмы, собственного онкологического заболевания, пожилого возраста больного, сопутствующей хронической инфекции, лучевой и химиотерапии [10, 11]. Важную роль в защите онкологического больного от инфекции играют нейтрофилы. Факторы роста, вызывающие пролиферацию клеток миелоидного ростка кроветворения, называются миелоидными факторами роста, или миелоцитокинами. Наиболее широко используется гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста. Основная биологическая роль Г-КСФ – контроль над созреванием миелоидных клеток в костном мозге до конечной стадии, зрелых нейтрофилов. При использовании фармакологических доз, значительно превышающих физиологические, этот процесс существенно ускоряется. Г-КСФ в суточной дозе 3–12 мкг/кг обеспечивает в большинстве случаев повышение абсолютного числа нейтрофилов в крови [12]. Известны работы, где он применяется для иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений у онкологических больных после обширных хирургических вмешательств по поводу рака легкого, пищевода и кардиального отдела желудка, воздействуя преимущественно на фагоцитарную систему [13]. Данный момент имеет существенное значение, так как фагоцитоз играет основную роль в элиминации условно патогенных бактерий, вызывающих инфекционные осложнения, а активизация фагоцитарных клеток вызывает естественную активацию всех компонентов иммунной системы.

Нами предложено использование Г-КСФ граноцит (рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в иммунопрофилактике раневых послеоперационных осложнений при выполнении пластики ПОВГ у онкологических больных [14]. Хотя по клиническим свойствам другие Г-КСФ (ленограстим, филграстим) в целом эквивалентны [12], наш выбор остановился на граноците, так как его можно хранить при комнатной температуре, он более удобен для транспортировки, особенно в летнее время.

### 1. Материал и методы исследования

С целью изучения влияния граноцита на динамику количества лейкоцитов и их субпопуляций нами проведено исследование, в которое включено 63 пациента, из них 7 (11,1 %) мужчин и 56 (88,9 %) женщин в возрасте от 31 до 79 лет, средний возраст составил  $59,9 \pm 10,1$  года. Все пациенты оперированы в Пензенском областном онкологическом диспансере в период с 2000 по 2008 г. по поводу различных злокачественных новообразований. Структура последних представлена в табл. 1.

Структура операций представлена в табл. 2.

У 31 пациента (49,2 %) злокачественное новообразование было I стадии, у 21 (33,3 %) – II стадии, у 8 (12,7 %) – III стадии. 21 (33,3 %) пациенту проведена лучевая терапия, 13 (20,6 %) – химиотерапия.

Таблица 1

## Структура диагнозов

Диагноз	Количество	Процент
Рак матки	26	41,3
Рак ободочной кишки	11	17,5
Рак яичников	10	15,9
Рак молочной железы	4	6,3
Рак прямой кишки	3	4,8
Опухоль поджелудочной железы	2	3,2
Рак пищевода	2	3,2
Псевдомиксома брюшной полости	1	1,6
Рак желудка	1	1,6
Рак мочевого пузыря	1	1,6
Рак предстательной железы	1	1,6
Саркома забрюшинного пространства	1	1,6
Всего	63	100,0

Таблица 2

## Структура операций

Операция	Количество	Процент
Гемиколэктомия	11	17,5
Резекция пищевода	2	3,2
Мастэктомия	4	6,3
Пангистерэктомия	36	57,1
Простатэктомия	1	1,6
Резекция желудка	1	1,6
Резекция мочевого пузыря	1	1,6
Резекция поджелудочной железы	2	3,2
Резекция прямой кишки	2	3,2
Удаление новообразования брюшной полости	2	3,2
Экстирпация прямой кишки	1	1,6
Всего	63	100,0

Все больные были разделены на две группы: группа 1 – пациенты, которые получали «Граноцит» (в день операции 33,6 млн МЕ подкожно), группа 2 – пациенты, которые не получали данного препарата. По полу ( $p = 0,4257$ ), возрасту ( $p = 0,8833$ ), стадии опухоли ( $p = 0,1101$ ), объемам операций ( $p = 0,1091$ ), количеству пациентов, перенесших лучевую ( $p = 0,4302$ ) или химиотерапию ( $p = 0,7633$ ), группы 1 и 2 достоверно не отличались.

В обеих группах у каждого больного анализировались показатели общего анализа крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ) до введения препарата, а также на 1-е, 3-е и 5-е сутки с момента операции. Статистический анализ проводился с применением программных пакетов SPSS 10.0 и Statistica 6.0, уровень значимости  $p < 0,05$ .

## 2. Результаты и их обсуждение

При изучении полученных результатов выявлено, что законы распределения показателей моноцитов и палочкоядерных лейкоцитов отличались от нормального, поэтому для их оценки применялись непараметрические статистики. В день введения граноцита (1-й день) между группами 1 и 2 достоверных различий всех исследуемых показателей общего анализа крови не было ( $p > 0,1$ ), в последующие дни различия касались только лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов.

Динамика исследуемых показателей по контрольным дням представлена на рис. 1–5.

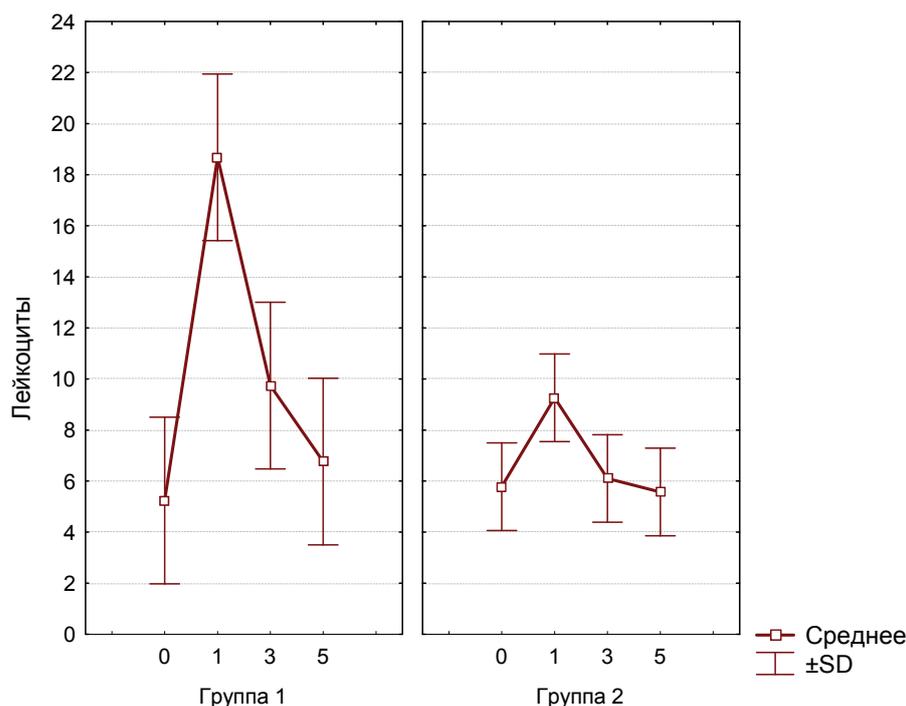


Рис. 1. Динамика количества лейкоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

Как следует из приведенных рисунков, лейкоциты в целом и полинуклеары имели сходную динамику в обеих группах: резкий подъем через одни сутки и последующий спад к пятому дню. Мононуклеары имели противоположную динамику: резкое снижение к первому дню и постепенное возрастание к пятым суткам. Данные изменения были также характерны для обеих групп.

Несмотря на сходную в обеих группах форму кривых, характеризующих динамику лейкоцитов и их субпопуляций, абсолютное их количество в группе 1 и 2 было различным (табл. 3). Как видно из табл. 3, в группе 1 количество лейкоцитов и палочкоядерных лейкоцитов было достоверно выше во все дни, кроме дня введения.

Кроме того, в группе 1 отмечалась достоверно более глубокая депрессия мононуклеаров. Все прочие показатели общего анализа крови, включая сегментоядерные лейкоциты, достоверно не отличались по дням в группах 1 и 2.

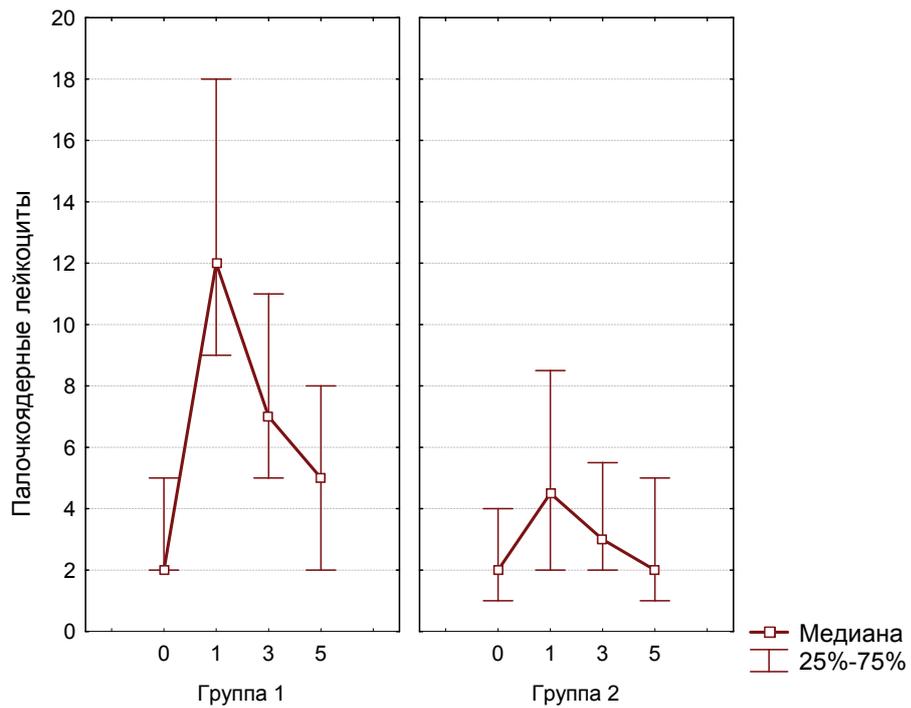


Рис. 2. Динамика количества палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

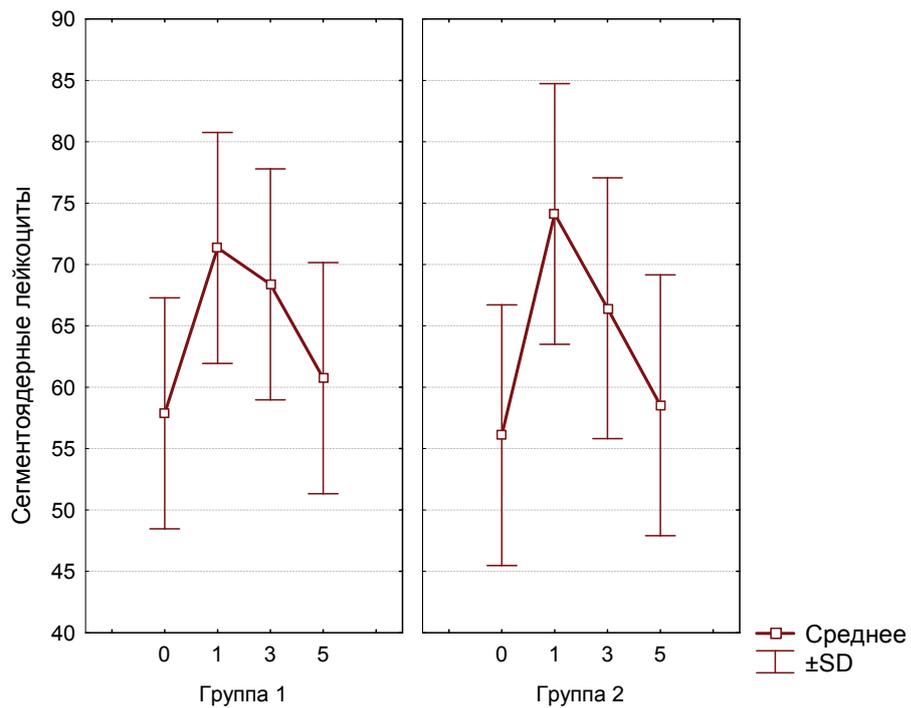


Рис. 3. Динамика количества сегментоядерных лейкоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

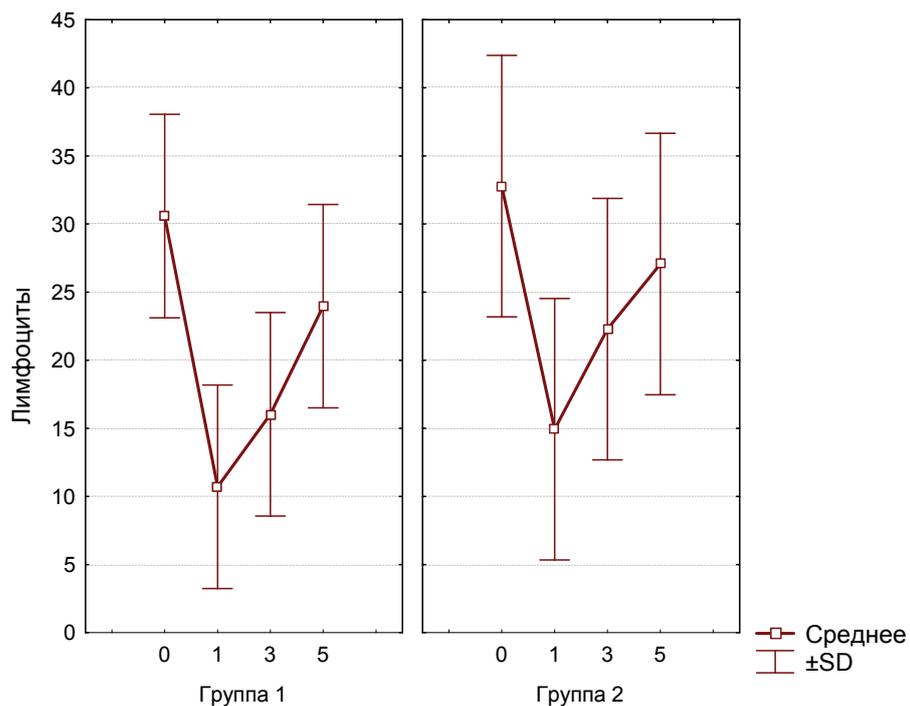


Рис. 4. Динамика количества лимфоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

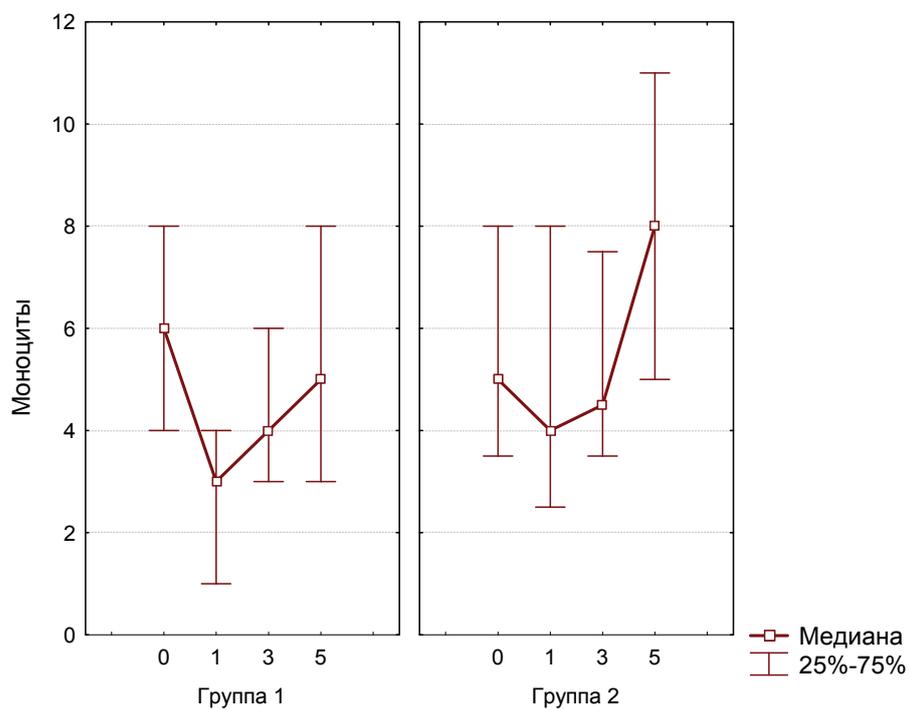


Рис. 5. Динамика количества моноцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

Динамика исследуемых показателей\*

День	Показатель	Характеристика среднего значения		p
		Группа 1	Группа 2	
0	Лейкоциты	5,24 ± 1,45	5,78 ± 1,29	0,1236
	Палочкоядерные лейкоциты	2 – 2 – 5	1 – 2 – 4	0,2744
	Лимфоциты	31 ± 8	33 ± 10	0,3432
	Моноциты	4 – 5 – 8	3,5 – 5 – 8	0,6451
1	Лейкоциты	18,68 ± 4,85	9,26 ± 2,10	0,000
	Палочкоядерные лейкоциты	9 – 12 – 18	2 – 4,5 – 8,5	0,000
	Лимфоциты	11 ± 6	15 ± 7	0,015
	Моноциты	1 – 3 – 4	2,5 – 4 – 8	0,008
3	Лейкоциты	9,74 ± 3,58	6,10 ± 1,70	0,000
	Палочкоядерные лейкоциты	5 – 7 – 11	2 – 3 – 5,5	0,000
	Лимфоциты	16 ± 7	22 ± 11	0,009
	Моноциты	3 – 4 – 6	3,5 – 4,5 – 7,5	0,601
5	Лейкоциты	6,76 ± 2,04	5,58 ± 1,67	0,014
	Палочкоядерные лейкоциты	2 – 5 – 8	1 – 2 – 5	0,010
	Лимфоциты	24 ± 8	27 ± 10	0,180
	Моноциты	3 – 5 – 8	5 – 8 – 11	0,014

**Примечание.** \* – для лейкоцитов и лимфоцитов формат данных «среднее ± стандартное отклонение», для палочкоядерных лейкоцитов и моноцитов – «нижняя квартиль – медиана – верхняя квартиль».

Безусловно, представляли интерес факторы, способные повлиять на подобного рода динамику количества лейкоцитов и их субпопуляций. С этой целью был проведен многомерный дисперсионный анализ (табл. 4).

Таблица 4

Результат многомерного дисперсионного анализа (фрагмент результирующей таблицы)

Эффект	Значение	F	p
Константа	0,213	14,712	0,000
Диагноз	0,006	0,346	0,847
Операция	0,038	2,135	0,077
Лучевая терапия	0,026	1,465	0,214
Химиотерапия	0,010	0,554	0,697
Стадия	0,040	1,112	0,354
Граноцит	0,220	15,268	0,000
День исследования	0,767	18,816	0,000
Возраст пациента	0,044	2,475	0,045

Из табл. 4 следует, что из всех включенных в анализ предикторов только сам факт введения граноцита и день, прошедший с момента его введения, высокозначимо влиял на количество лейкоцитов, палочкоядерных лейкоци-

тов и мононуклеаров. Можно говорить также о некотором влиянии возраста пациента, однако, принимая во внимание  $p = 0,045$ , т.е. близкое к уровню значимости, этим фактором можно пренебречь.

Таким образом, применение препарата граноцит из класса колониестимулирующих факторов у онкологических пациентов может быть фактором профилактики раневых осложнений при пластике ПОВГ у онкологических больных.

### Заключение

Однократное введение в день операции граноцита в дозе 33,6 млн МЕ способствует увеличению общего количества лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и мононуклеаров в послеоперационном периоде.

Применение граноцита может быть существенной составляющей профилактики раневых осложнений за счет влияния на факторы клеточного иммунитета у онкологических больных при пластике ПОВГ.

### Список литературы

1. **Сажин, В. П.** Применение ненапряжных методов герниопластики в экстренной хирургии / В. П. Сажин, В. А. Юрищев, И. А. Наумов и др. // Герниология (грыжи). – 2007. – № 3 (15). – С. 5–7.
2. **Тимошин, А. Д.** Особенности послеоперационного ведения больных, оперированных по поводу послеоперационных вентральных грыж с применением различных синтетических эксплантатов / А. Д. Тимошин, А. Л. Шестаков, Е. А. Голота, П. С. Нелюбин // *Анналы хирургии*. – 2007. – № 1. – С. 44–47.
3. **Титов, В. В.** Сравнительная оценка под- и надпапоневротической пластики передней брюшной стенки у больных с послеоперационными вентральными грыжами / В. В. Титов, И. И. Калачев, А. Д. Тимошин // *Анналы хирургии*. – 2008. – № 4. – С. 56–59.
4. **Никифорова, З. Н.** Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на антикандидозную активность нейтрофильных лейкоцитов больных гемобластозами при нейтропении / З. Н. Никифорова, В. Е. Шевченко, Н. В. Дмитриева и др. // *Инфекции и антимикробная терапия*. – 2001. – № 5. – Т. 3. – С. 141–143.
5. **Петухова, И. Н.** Подходы к профилактике хирургической раневой инфекции у онкологических больных / И. Н. Петухова, Н. В. Дмитриева, Г. В. Варлан // *Современная онкология*. – 2001. – Т. 3, №. 3. – С. 98–100.
6. **Птушкин, В. В.** Роль гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов в лечении инфекции при нейтропении / В. В. Птушкин // *Современная онкология*. – 2001. – Т. 3, №. 3. – С. 102–104.
7. **Фрегатова, Л. М.** Методы мобилизации аутологичных стволовых клеток периферической крови (СКПК) у онкологических и гематологических больных / Л. М. Фрегатова, С. А. Шавва, Г. Г. Плеткова и др. // *Вопросы онкологии*. – 1999. – № 4. – С. 380–383.
8. **Stevens, P.** Pharmacodynamics of recombinant human G-CSF with respect to an increase of neutrophil oxidative metabolism / P. Stevens, E. M. Shatzer, E. S. Nahson, R. C. Allen // *Journal of Leucocyte Biology*. – 1991. – V. 2. – P. 40.
9. **Roilides, E.** Granulocyte colony-stimulating Factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils / E. Roilides, T. J. Walsh, P. A. Pizzo, M. Rubin // *Journal of Infectious Diseases*. – 1991. – V. 163. – P. 579–583.

10. **Pisters, K. M.** Principles and Practice of Supportive Oncology / K. M. Pisters, M. G. Kris ; A. Berger, R. K. Portenoy, D. E. Weissman (eds.). – Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1998. – P. 65–99.
11. **Wickham, R.** Cancer Symptom Management / R. Wickham ; Yarbo C.H., Frogge M.H., Goodman M. (eds.). – 2-nd ed. – Sudbury, Maas : Jones and Bartlett Publishers, 1999. – P. 228–263.
12. **Манч, Д. Г.** Комбинированная химиотерапия на основе гемцитабина при раке яичников / Д. Г. Манч // Приложение к журналу «Gynecologic Oncology». – 2003. – С. 28–35.
13. **Нехаев, И. В.** Применение Г-КСФ (Нейпоген) для иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений у онкологических больных после обширных хирургических вмешательств / И. В. Нехаев, С. П. Свиридова, М. В. Киселевский // Современная онкология. – 2003. – Экстравыпуск. – С. 26.
14. Пат. 2371112 РФ, МПК7 А 61 В 17/00. Способ профилактики гнойных раневых осложнений у больных онкологического профиля с послеоперационными вентральными грыжами колониестимулирующим фактором «Граноцит» / Ю. И. Зимин (РФ ГУЗ «Областной онкологический диспансер». – № 2008126659/14 ; заявл. 30.06.2008 ; опубл. 27.10.2009, Бюл. № 30.

---

***Зимин Юрий Иванович***

кандидат медицинских наук, ассистент,  
кафедра онкологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: mariyauzimina@yandex.ru

***Zimin Yuriy Ivanovich***

Candidate of medical sciences, assistant,  
sub-department of oncology, Penza  
Institute of Advanced Medical Studies

***Чичеватов Дмитрий Андреевич***

доктор медицинских наук, заведующий  
кафедрой онкологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: chda@pnz.ru

***Chichevatov Dmitry Andreevich***

Doctor of medical sciences, head  
of sub-department of oncology, Penza  
Institute of Advanced Medical Studies

---

УДК 616-006-155.3:617.55-007.43

**Зимин, Ю. И.**

**Влияние граноцита на динамику лейкоцитов крови после герниопластики у больных со злокачественными новообразованиями / Ю. И. Зимин, Д. А. Чичеватов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 72–80.**

## ВОЗМОЖНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ НЕПРЕРЫВНО РЕЦИДИВИРУЮЩИХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА МЕТОДОМ СТЕНТИРОВАНИЯ

*Аннотация.* Проблема выбора тактики и способа лечения рубцовых стриктур пищевода остается актуальной. За 2005–2010 гг. в Пензенской областной клинической больнице находился на лечении 261 пациент с рубцовыми стриктурами пищевода. Использовали тактику максимально консервативного лечения. У 23 больных отмечалась постоянно рецидивирующая стриктура пищевода, в связи с чем 16 пациентам выполнена методика временного стентирования. После выполненного стентирования у 12 (75 %) больных достигнута стойкая ремиссия, у 4 человек развился рецидив стриктуры. Считаем принципиальным использовать для этой манипуляции только полностью покрытые, цельно плетеные конструкции с обязательной внешней фиксацией. Срок экспозиции стента не более двух месяцев, либо извлечение по необходимости.

*Ключевые слова:* пищевод, стриктура, стент.

*Abstract.* The problem of choosing tactics and a method of esophagus cicatricial strictures treatment remains topical. During the period from 2005 to 2010 in Penza Regional Hospital there were 261 patients under treatment. The author used an approach of the most conservative treatment. Constantly recurrent stricture of esophagus was observed in 23 patients, and in connection with that the method of temporary stenting was applied to 16 patients. Sustained remission was achieved in 12 (75 %) patients after stenting, and recurrence of stricture appeared in 4 people. The researcher believes that the application of fully coated, full-braided constructions with mandatory external fixation is principle in the given manipulation. The stent exposure term should not exceed 2 months, or subject to extraction if necessary.

*Key words:* esophagus, stricture, stent.

Наиболее частой патологией пищевода остаются рубцовые стриктуры, а химические ожоги являются основной причиной их возникновения. Проблема выбора тактики и способа лечения рубцовых стриктур пищевода до сих пор составляют одну из наиболее тяжелых и драматических страниц хирургии и продолжают быть одной из актуальных задач хирургической науки и практики [1].

За период 2005–2010 гг. в Пензенской областной клинической больнице находился на лечении 261 пациент с рубцовыми стриктурами пищевода. В нашей клинике разработана тактика консервативного лечения постожоговых рубцовых стриктур, позволившая в большинстве случаев отказаться от выполнения пластики пищевода. Мы являемся сторонниками профилактического мягкого раннего бужирования (проглатывание крупных глотков масляных растворов) и лечебного бужирования. Из всех известных методов бужирования использовали:

1. Ортоградное форсированное бужирование по нити и струне-направителю.
2. Ретроградное форсированное бужирование пучками нитей.
3. Ретроградное форсированное бужирование по нити и струне-направителю.

Ортоградное форсированное бужирование выполняли полыми эластическими бужами с № 22 по № 40. Использовали максимально безопасную методику выполнения. Пациент предварительно (в течение 2–4 суток) проглатывал капроновую нить № 3–4 с дробинкой на дистальном конце, которая проходила за место стриктуры и фиксировалась в желудочно-кишечном тракте (рис. 1). Проводник на дистальном конце имел петлю для нанизывания на нить (рис. 2). Таким образом, нить служила направляющей для металлического проводника, который проводился по ней за место стриктуры. Данная манипуляция получалась максимально безопасной, предотвращала возможную перфорацию в супрастенотическом расширении, особенно располагавшуюся эксцентрично по отношению к просвету пищевода. По установленному проводнику осуществлялось ортоградное форсированное бужирование полыми эластическими бужами (рис. 3). Бужирование приостанавливали при появлении боли, выраженного сопротивления тканей и прожилков крови на буже. За одну манипуляцию, как правило, удавалось расширить просвет пищевода на 3–4 размера, после чего назначалась противоотечная терапия, направленная на профилактику эзофагита и образования рубцов.



Рис. 1. Нить, проглоченная больным для проведения струны



Рис. 2. Металлическая петля, проведенная по нити

В процессе работы с бужами мы отказались от использования продольного канала на всем протяжении, так как проведению проводника препят-

ствовало трение, возникающее в узком канале бужа (рис. 4). Иногда проводник застревал. В связи с этим использовали не сплошной канал, а частичный, который начинался от конической части бужа и заканчивался на расстоянии 10 см, открываясь в бок.



Рис. 3 Методика ортоградного форсированного бужирования



Рис. 4 Модифицированный буж

При суб- и декомпенсированных рубцовых стриктурах со значительным супрастенотическим расширением выполнить обычное ортоградное бужирование бывало просто невозможно (не проходила нить, не удавалось завести металлический проводник, возникала опасность перфорации в супрастенотическом отделе), в таком случае использовали ретроградное форсированное бужирование. Подготовка больного к ретроградному бужированию включала в себя наложение гастростомы (мы использовали модификацию Кадера, Витцеля) (рис. 5). После ее формирования при помощи эндоскопической ретроградной гастроэзофагоскопии заводили проводник за место стриктуры. Так как методика ретроградного бужирования использовалась чаще всего при декомпенсированной обструкции, мы выполняли бужирование пучками нитей с увеличением их количества, доводя диаметр до размера бужей № 22–24. Сеансы бужирования повторяли через 3–5 суток.

По мере увеличения диаметра нитей переходили на ретроградное бужирование по струне-направителю, которую проводили через гастростому по нити (рис. 6). Преимуществом бужирования с использованием гастростомы являлось то, что металлический проводник фиксировался как проксимально, так и дистально.



Рис. 5. Наложение гастростомы в модификации Кадера



Рис. 6. Методика ретроградного форсированного бужирования

Метод как антеградного, так и ретроградного бужирования, по нашему мнению, имел ряд недостатков, к которым, прежде всего, следует отнести низкую эффективность восстановления проходимости пищевода, обусловленную кратковременностью воздействия на послеожоговую стриктуру; высокую травматичность проведения манипуляции, так как при тракционном действии бужа на патологически измененный участок происходило дополнительное повреждение скомпрометированного участка пищевода. Многократное бужирование приводило к механической травме слизистой оболочки пищевода, что вызывало дистрофические и дегенеративные изменения в слизистой, а в последующем к дисплазии и увеличению риска малигнизации доброкачественных стриктур. К недостаткам данного способа также следует от-

нести этапность проведения манипуляции, что увеличивало время пребывания пациента в стационаре.

Существовала категория больных с поздними сформированными стриктурами пищевода, у которых постоянно развивался рецидив заболевания, требующий поддерживающего бужирования с частотой обращения до 12–14 раз в год. Лечение таких больных поддерживающим бужированием нельзя признать удовлетворительным. За анализируемый период в нашей клинике зарегистрировано 23 (8,8 %) таких пациента.

В настоящее время известен альтернативный метод лечения постожоговых рубцовых стриктур пищевода – «эндоскопическое стентирование» [2–4]. Согласно данному способу после предварительной максимальной дилатации стриктуры под эндоскопическим контролем по направителю в зону стеноза пищевода подводят стент на доставляющей системе в сжатом состоянии, после чего он выталкивается и расправляется в просвете пищевода. Затем направитель извлекают. Введение стента осуществляют в сроки не ранее, чем через 6 месяцев с момента получения травмы.

Нами предложено с целью восстановления проходимости пищевода использовать у больных с непрерывно рецидивирующими стриктурами методику временного стентирования покрытыми нитиноловыми стентами. Данная методика применена нами у 16 (6,1 %) больных. Остальные от предложенных манипуляций отказались.

Введение стента в пищевод производили после премедикации под местной анестезией в положении больного на левом боку. После предварительно выполненной максимальной дилатации стриктуры методом бужирования и проведенной противоотечной терапии под рентгенологическим контролем за место стриктуры устанавливали металлический проводник. По проводнику в проецируемое место стриктуры на доставляющем устройстве заводили покрытый нитиноловый саморасширяющийся стент, имеющий полностью покрытую конструкцию. Проксимальный конец стента устанавливали на 2,0–3,0 см выше края стриктуры. Удерживая поршень в неподвижном состоянии, освобождали стент из системы. Последний оставался в месте стриктуры и в течение 3–5 суток расправлялся.

Затем проводили фиксацию стента к ушной раковине пациента за нить, выведенную через носовую хоану. Для этого вводили назальный катетер в глотку через носовой ход. С помощью зажима захватывали катетер и выводили его через рот. Используя проволочный крючок, проводили шелковую нить, выходящую изо рта, через назальный катетер. Проводили назальный катетер в пищевод по шелковой нити до контакта с верхним концом стента, это предотвращало раздражение слизистой оболочки носовой полости и пищевода шелковой нитью. Катетер, прикрывающий шелковую нить, фиксировали к ушной раковине пациента.

Стент сохраняли в просвете пищевода 1,5–2 месяца. В случае миграции в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта (реканализации стриктуры ранее указанного срока) стент удаляли по требованию. Экспозиция стента в просвете пищевода 1,5–2 месяца являлась достаточной для заживления стриктуры, достижения надежной дилатации пищевода. На фоне длительного нахождения (более двух месяцев) стента в просвете пищевода возникал грануляционный стеноз. Также постоянное воздействие эндопротеза на стенку

пищевода приводило к нарушению микроциркуляции в пораженной части органа, дегенеративным, дистрофическим изменениям в слизистой оболочке [5, 6].

При использовании нитиноловых саморасправляющихся стентов применяли исключительно полностью покрытые конструкции с целью предотвращения врастания в окружающие ткани. На этапе освоения методики часто наблюдали миграцию стента в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта. У трех пациентов стент опустился в желудок и был извлечен ретроградно с помощью гибкой эндоскопии. Необходимо отметить возникшие сложности при извлечении стента, имеющего сегментарное строение – при потягивании за петлю для извлечения уменьшалась в диаметре только проксимальная и дистальная часть конструкции, а сам стент на всем протяжении оставался в раскрытом состоянии, что создавало сложности для манипуляции в ограниченном пространстве. Как утверждает Ф. А. Черноусов и соавт. (2010), стенты, сегментарного строения имеют особенность разрушаться в местах соединения сегментов и мигрировать частями, что невозможно контролировать [5, 7].

В наших наблюдениях у одного больного стент мигрировал в дистальные отделы подвздошной кишки и вызвал пролежень последней в проекции проксимального и дистального концов стента (рис. 7, 8), что потребовало выполнения оперативного вмешательства в экстренном порядке – выполнена лапаротомия, резекция участка подвздошной кишки с анастомозом конец в конец. Анализируя сроки миграции, мы выявили, что стенты дислоцировались на 40–60 суток с момента установления. По всей видимости, за этот промежуток времени стриктура полностью раскрывалась и реканализовалась.



Рис. 7. Рентгенограмма больного с мигрировавшим стентом

Стентирование саморасправляющимися металлическими эндопротезами на длительный срок (от 6 до 16 месяцев) сопровождалось тяжелыми осложнениями: сужением просвета пищевода выше и ниже стента или его

полной облитерацией; разрастанием грануляционной ткани по краям стента, протяженной рубцовой стриктурой нижней трети пищевода; частичной фрагментацией стента. Постоянное длительное давление протеза приводило к его врастанию в стенку пищевода, ее некрозу и образованию пролежня [5, 8]. Приведенные негативные последствия могут повлечь за собой нежелательное или незапланированное хирургическое вмешательство, исход которого часто непредсказуем. Таким образом, риск возникновения осложнений от длительной экспозиции стента в просвете пищевода больше, чем польза от него. Также немаловажным недостатком данного способа является отсутствие контроля за дислокацией стента в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта.

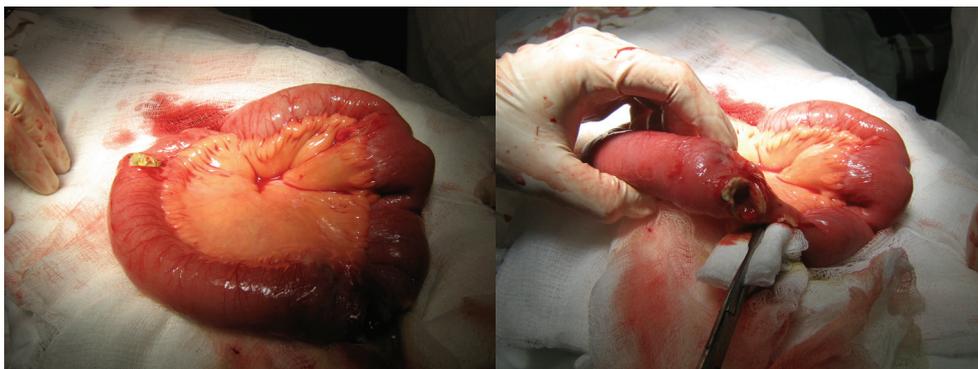


Рис. 8. Пролежень подвздошной кишки сентом

После извлечения нитиноловых конструкций у 12 (75 %) больных достигнута стойкая ремиссия (срок наблюдения 3 года). Явлений дисфагии не отмечается. У четырех человек развился рецидив стриктуры, что явилось показанием к выполнению реконструктивной восстановительной операции.

Достоинствами предложенного временного стентирования на срок не более двух месяцев являются: равномерная, дозированная и надежная дилатация стриктур; достижение выраженного и стабильного клинического эффекта; уменьшение травматизации стенки поврежденного пищевода; снижение риска осложнений манипуляции; контроль за дислокацией стента в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта. Также однократная установка стента является для больного более легко переносимой манипуляцией, чем этапное форсированное бужирование.

Такое сочетание манипуляций позволяет: равномерно, дозировано максимально дилатировать стриктуру; исключить рецидив ее образования; получить выраженный и стабильный клинический эффект, а также свести до минимума травматизацию стенки пищевода; снизить риск возникновения осложнений и негативных последствий от манипуляции; осуществить контроль над дислокацией стента в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, считаем, что использование временного стентирования у больных при постоянно рецидивирующих доброкачественных стриктурах пищевода является манипуляцией, альтернативной бужированию, с меньшим количеством побочных эффектов и осложнений, позволяющей получить стойкую ремиссию заболевания в 75 % случаев ( $p < 0,05$ ). Считаем принципиальным использовать для этой манипуляции только полностью покрытые,

цельноплетенные конструкции с обязательной внешней фиксацией. Срок экспозиции стента не более двух месяцев либо извлечение по необходимости.

**Список литературы**

1. **Белоконов, В. И.** Диагностика и лечение повреждений пищевода : монография / В. И. Белоконов, В. В. Замятин, Е. П. Измайлов. – Самара : ГП «Перспектива», 1999. – 160 с. – (Трудные вопросы практической хирургии).
2. **Королев, М. П.** Диагностика и лечение ожоговых сужений пищевода и желудка / М. П. Королев. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 246 с.
3. **Королев, М. П.** Эндопротезирование саморасправляющимися металлическими стентами при стенозирующих заболеваниях пищевода / М. П. Королев, Л. Е. Федотов, А. А. Смирнов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 1. – С. 58–64.
4. **Королев, М. П.** Эндоскопическое стентирование стриктур пищевода / М. П. Королев, Л. Е. Федотов, А. А. Смирнов, А. Л. Филонов // Эндоскопическое стентирование стенозирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (мастер-класс 19–20 июня 2008 г.) : сборник тезисов. М., 2008. – С. 35–43.
5. **Черноусов, Ф. А.** Осложнения стентирования у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями пищевода / Ф. А. Черноусов, Э. А. Годжелло, М. В. Хрусталева, А. Л. Шестаков // Endo Хирургия. XI съезд хирургов России : сборник тезисов. – М., 2010. – С. 15–18.
6. **Lee, S. H.** Значение эзофагеального стентирования в консервативном лечении стриктур пищевода / S. H. Lee // The British journal of Radiology. – 2001. – № 74. – С. 891–900.
7. **Song, H. Y.** Covered retrievable expandable Nitinol stents in patients with benign esophageal strictures: initial experience / H. Y. Song, H. Y. Jung, S. I. Park et al. // Radiology. – 2000. – V. 217. – P. 551–557.
8. **Fan, Z.** Expandable thermal shaped memory metal esophageal stent: experiments with a new nitinol stent in 129 patients / Z. Fan, N. Dai, L. Chen // Gastrointest Endosc. – 1997. – V. 46. – P. 352–357.

---

**Климашевич Александр Владимирович**  
кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра хирургии, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет

E-mail: Klimashevich78@mail.ru

---

**Klimashevich Alexander Vladimirovich**  
Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of surgery,  
Medical Institute, Penza State University

---

УДК 617-89.844

**Климашевич, А. В.**

**Возможность лечения непрерывно рецидивирующих стриктур пищевода методом стентирования** / А. В. Климашевич // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 81–88.

УДК 61634-007.272

В. И. Мидленко, О. В. Мидленко, А. В. Смолькина, В. В. Кожевников

## ИЗМЕНЕНИЕ ХАРАКТЕРА КРОВОТОКА ПО ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

*Аннотация.* Немаловажная роль в патогенезе пареза желудочно-кишечного тракта отводится сосудистому компоненту – нарушению микроциркуляции в брыжейке и стенке кишечника. Нарушение кровотока – одна из основных причин функциональной кишечной непроходимости, которая проявляется парезом желудочно-кишечного тракта. Периферическое сосудистое русло тонкой кишки лишено парасимпатической иннервации. Центральную роль в иннервации артерий кишечника играет верхнебрыжеечное нервное сплетение. Денервация верхней брыжеечной артерии может улучшить регионарную гемодинамику. Целью нашего исследования было изучение влияния симпатической денервации на характер кровотока по верхней брыжеечной артерии у пациентов с острой кишечной непроходимостью.

*Ключевые слова:* симпатическая денервация, верхняя брыжеечная артерия, спаечная болезнь.

*Abstract.* An important part in the intestinal paralysis pathogenesis is assigned to a vascular component – microcirculation disorder in the mesentery and intestinal wall. Superior mesenteric artery denervation can improve regional haemodynamics. The aim of the present investigation is to assess the influence of sympathetic denervation on superior mesenteric artery circulation among patients with acute intestinal obstruction. The article introduces the results of our experience of sympathetic denervation in the postoperative period among patients with acute adhesive intestinal obstruction. The application of sympathetic denervation among 58 patients in the main group allowed to significantly improve circulatory dimension of superior mesenteric artery.

*Key words:* sympathetic denervation, superior mesenteric artery, adhesive process.

### Введение

Большое значение при формировании спаечного процесса брюшной полости имеет парез кишечника в послеоперационном периоде. Немаловажная роль в патогенезе стойкого пареза желудочно-кишечного тракта отводится сосудистому компоненту – нарушению микроциркуляции в брыжейке и стенке кишечника, что подтверждается многочисленными экспериментально-клиническими исследованиями [1–4]. Одной из главных причин неудовлетворительных результатов в лечении острой спаечной кишечной непроходимости и тяжелого течения послеоперационного периода является позднее восстановление моторики кишечника. Доказано, что состояние моторной функции кишечника и микроциркуляции находится в прямой взаимозависимости, т.е. активация моторики приводит к улучшению функции емкостных сосудов кишечной стенки, а нормализация микроциркуляции вызывает усиление перистальтики. Периферическое сосудистое русло тонкой кишки находится под влиянием блуждающего нерва. Центральную роль в иннервации артерий кишечника играет верхнебрыжеечное нервное сплетение, находящееся у основания верхней брыжеечной артерии [5]. А. М. Чернух (1976, 1980) в экспериментах на животных убедительно доказал, что при раздражении симпатиче-

ских нервных волокон происходит увеличение периферического сопротивления току крови, при этом кровоснабжение брыжейки и кишечной стенки значительно ухудшается. Более того, функция кишечника может изменяться как под прямым воздействием адренергических нервов, так и опосредовано, благодаря изменению кровообращения в микроциркуляторной системе кишечной стенки, происходящему вследствие перераздражения симпатического отдела нервной системы (А. Хем, 1983; P. R. Gordon-Weeks, 1982). Результаты экспериментальных исследований показали, что денервация верхней брыжечной артерии может улучшить регионарную гемодинамику, а перевод кишки на автономную регуляцию усилит ее моторно-эвакуаторную, секреторную и резорбтивную функции. Применение метода денервации брыжечных артерий для профилактики послеоперационных парезов кишечника было теоретически обосновано в 1961 г. Т. Стойка. В дальнейшем данный метод был отработан в эксперименте С. М. Луценко и Ю. П. Дубинским (1987) и внедрен в хирургическую практику [6–8]. В то же время сохранили свою эффективность методы новокаиновой денервации поджелудочной железы (В. Ф. Столяр, 1974; Ю. Б. Кириллов, 1978; Эгбе Захария Эгбай, 1990; И. А. Кузнецов, 1997; О. В. Мидленко, 1999; С. Ю. Синякин и соавт., 2003; П. Н. Ванюшин, 2007). Противовоспалительным действием в определенной степени объясняется и положительное влияние местного анестетика на послеоперационный парез кишечника. Все операции на брюшной полости связаны с массивным высвобождением медиаторов воспаления, таких как гистамин, простагландины, кинины. Активация абдоминальных рефлексов, являющаяся причиной стойкого угнетения моторики кишечника в послеоперационном периоде, отчасти обусловлена воспалительной реакцией. Роль противовоспалительного эффекта местного анестетика (МА) подтверждается и тем фактом, что нестероидные противовоспалительные препараты тоже оказывают определенное положительное влияние на послеоперационный парез. Противовоспалительный эффект МА является стойким и сохраняется до 36 ч после прекращения их системного введения.

Максимальный положительный эффект местного анестетика может быть получен при их длительной инфузии (2–4 сут), покрывающей весь период восстановления нормальной функции кишечника. Благоприятное действие блокад (эпидуральная, ретроплевральная) при этом обусловлено блокадой не только ноцицептивных путей, но и симпатической иннервации желудочно-кишечного тракта. Быстрое восстановление функции кишечника позволяет в ранние сроки начать энтеральное питание, что является профилактикой септических осложнений и сокращает сроки пребывания пациентов в клинике. Низкие плазменные концентрации местного анестетика, существенно снижают выраженность системного воспалительного ответа и в значительной степени предупреждают формирование полиорганной недостаточности. Обязательным условием является стабильность плазменной концентрации местного анестетика, не достигающей пиковых значений, при которых местный анестетик утрачивает свой полезный эффект и даже может замедлять течение репаративных процессов.

Методика послеоперационной блокады при помощи постоянной инфузии местного анестетика оптимальна в течение 44–72 ч в связи с тем, что этот период характеризуется наибольшей интенсивностью послеоперационной боли. С позиций современных представлений о механизмах иммунного отве-

та на травму и хирургическую инфекцию именно этот период является оптимальным и для модуляции системного воспалительного ответа.

Таким образом, сегодня мы должны рассматривать длительные блокады (эпидуральная, ретроплевральная) не только и не столько как метод послеоперационного обезболивания, а, скорее, как важнейший лечебный фактор, оказывающий существенное положительное влияние на исход хирургического лечения в целом.

**Целью нашего исследования** было изучение влияния симпатической денервации на характер кровотока по верхней брыжеечной артерии у пациентов с острой кишечной непроходимостью в послеоперационном периоде.

### Материал и методы исследования

Проведен анализ оперативных вмешательств 58 пациентов, оперированных за период с 2005 по 2009 г. по поводу острой спаечной кишечной непроходимости в хирургических отделениях Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска. Из исследования исключены пациенты с опухолевым генезом кишечной непроходимости. Стандартная терапия дополнена управляемой денервацией грудного симпатического ствола в течение 1–4 суток послеоперационного периода.

**Методика сегментарной новокаиновой блокады** левого грудного симпатического ствола разработана на кафедре госпитальной хирургии медицинского факультета Ульяновского государственного университета (заведующий кафедрой, заслуженный работник высшей школы РФ, академик РАЕН, д.м.н., профессор В. И. Мидленко) в 1993 г. (положительное решение формальной экспертизы ВНИИГПЭ от 14.05.1995, приоритет № 95110130). Управляемая новокаиновая симпатическая денервация выполнялась путем катетеризации левого паравerteбрального пространства на уровне VIII–IX грудных позвонков слева. За 30 мин до операции и в послеоперационном периоде каждые 8 ч вводилось 20,0 мл 2 % раствора новокаина в течение 3–5 суток.

В положении больного лежа на правом боку находили остистый отросток 7-го грудного позвонка, находящийся на линии, соединяющей нижние углы лопаток (рис. 1). Используя его как ориентир, опускались на один позвонок вниз до 8-го грудного позвонка. Пункцию осуществляли на этом уровне по принципиальным соображениям, имея целью воздействовать как на ганглии, образующие левый большой чревной нерв, так и на ганглии, образующие левый малый чревной нерв, так как он оказывает достаточно сильное симпатическое воздействие на чревное нервное сплетение.

Для оценки состояния регионарной гемодинамики применяли неинвазивное ультразвуковое исследование аппаратом Aloka 5500 с использованием секторных датчиков 3,5 МГц в сосудистом режиме. Данный сосуд был выбран в связи с тем, что он наиболее доступен для ультразвукового исследования. Обработку изображений доплеровских кривых выполняли по следующим показателям: С – максимальная скорость кровотока в систолу (м/с), Д – минимальная скорость кровотока в диастолу (м/с). Индекс резистентности (ИР), характеризующий состояние сосудистого тонуса, рассчитывали по формуле  $ИР = (С - Д) / С$ . Норма  $ИР = 0,69 \pm 0,01$ . Индекс определяли до и после оперативного вмешательства в течение 1–4 дней на фоне выполнения симпатической денервации.

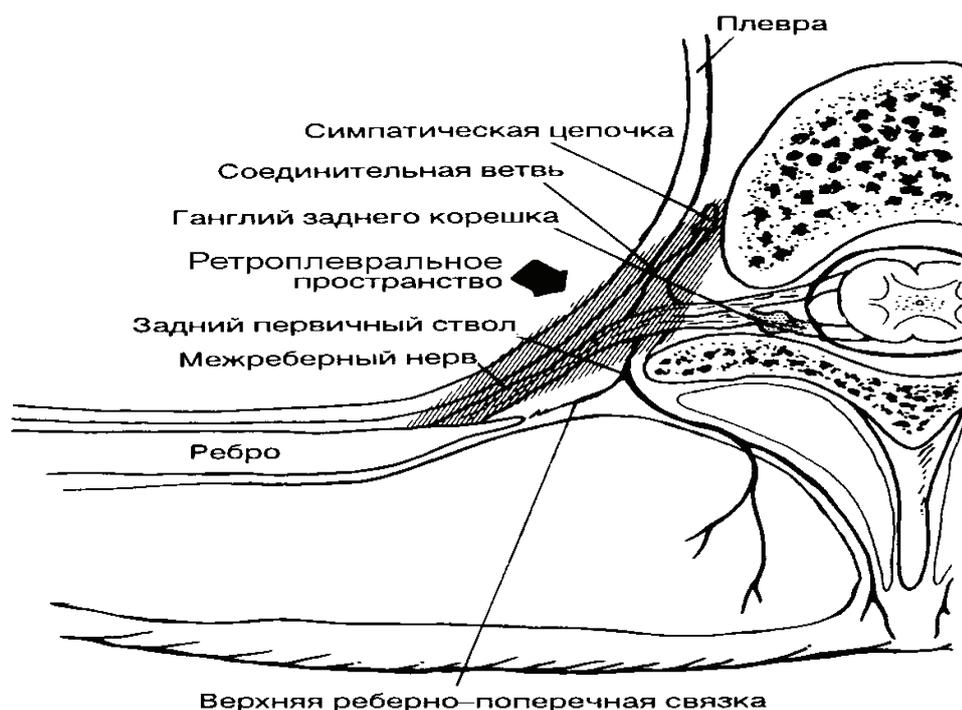


Рис. 1. Методика выполнения блокады

### Обсуждение полученных результатов

У пациентов основной группы проводилось ультразвуковое исследование параметров кровотока по верхней брыжеечной артерии, в частности индекса резистентности. Индекс определяли до и после оперативного вмешательства в течение 1–4 дней на фоне выполнения симпатической денервации.

#### *Исследование параметров кровотока по верхней брыжеечной артерии до оперативного лечения.*

Пациенты группы по результатам дооперационного исследования подразделились на две подгруппы. Критерием подразделения служил показатель ИР до оперативного вмешательства. Первая подгруппа – ИР > 0,69, вторая подгруппа – ИР < 0,69. Подразделение на подгруппы по критерию ИР соответствовало подразделению по механизму развития кишечной непроходимости на странгуляционный и обтурационный типы. Получены следующие данные (табл. 1, рис. 2). В первой подгруппе 19 (32,75%) пациентов с ИР выше уровня значения 0,69. Во второй подгруппе 39 (67,24%) пациентов с ИР ниже значения 0,69. В подгруппе со странгуляционным механизмом кишечной непроходимости ИР оказался достоверно больше, чем у пациентов с обтурационным механизмом кишечной непроходимости ИР  $0,76 \pm 0,03$  и ИР  $0,60 \pm 0,02$  соответственно;  $p < 0,001$  (табл. 1).

Высокий ИР (выше значения 0,69) в подгруппе странгуляционной кишечной непроходимостью объясняется механизмом развития кишечной непроходимости: острое начало, острое нарушение проходимости по кишечнику, быстрое вовлечение сосудисто-нервного аппарата брыжейки, острое нарушение кровотока по брыжеечным сосудам. Таким образом, показатели ИР ниже или выше нормального значения 0,69 могут служить одним из диа-

гностических критериев формы острой кишечной непроходимости, что позволит своевременно диагностировать форму кишечной непроходимости.

Таблица 1

Характеристика индекса резистентности в зависимости от формы кишечной непроходимости у пациентов основной группы

Подгруппа	<i>n</i>	%	ИР	*	*	<i>p</i>
Первая	19	32,75	0,76 ± 0,03	странгуляция		
Вторая	39	67,24	0,60 ± 0,02		обтурация	<i>p</i> < 0,001

**Примечание.** \* – характер кишечной непроходимости определялся по результатам оперативного вмешательства; *p* – показатель достоверности различия данных в группах.

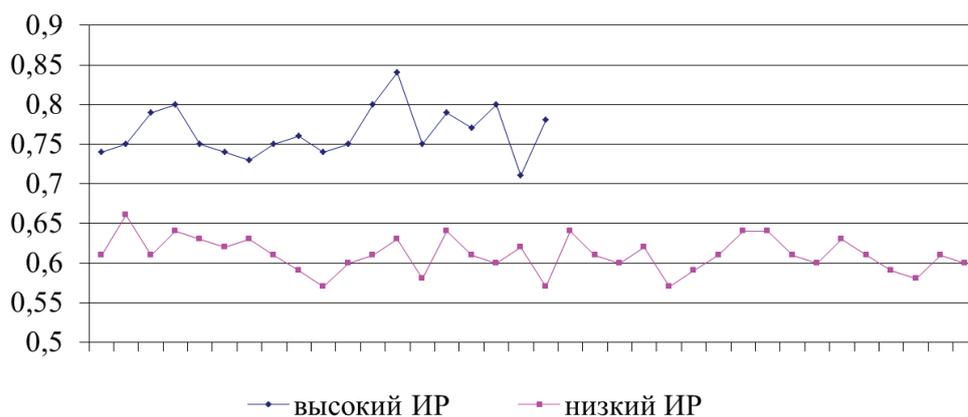


Рис. 2. Показатель индекса резистентности

#### **Исследование параметров кровотока по верхней брыжеечной артерии после оперативного лечения**

В подгруппе с изначально высоким уровнем ИР (странгуляционный тип непроходимости) на фоне выполнения симпатической денервации наблюдалось постепенное снижение ИР до уровня нормального значения к 4–5 дню. В подгруппе с изначально низким уровнем ИР (обтурационный тип непроходимости) на фоне денервации наблюдалось постепенное повышение ИР до уровня нормального значения. В течение 1–3 суток сохранялись достоверные различия между подгруппами по уровню ИР  $p = 0,001$ . С 4-х суток различий между странгуляционной и обтурационной формами по уровню ИР не выявлено,  $p = 0,578$  (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2

Динамика индекса резистентности верхней брыжеечной артерии

Подгруппа	До операции ИР	сутки			
		1-е ИР	2-е ИР	3-е ИР	4-е ИР
Странгуляция	0,76 ± 0,03	0,73 ± 0,02	0,72 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,68 ± 0,01
Обтурация	0,61 ± 0,02	0,62 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,66 ± 0,01	0,68 ± 0,01
<i>p</i>	0,001	0,001	0,001	0,001	0,578

**Примечание.** *p* – показатель достоверности различия данных.

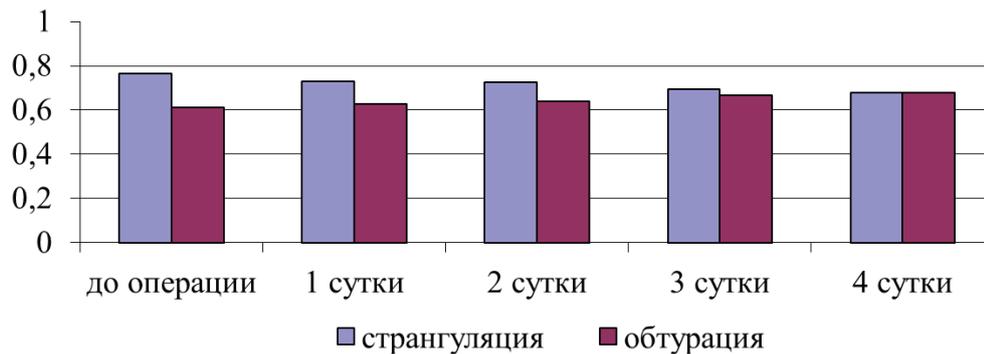


Рис. 3. Изменение индекса резистентности верхней брыжеечной артерии

Применение симпатической денервации позволяет нормализовать кровоток по верхней брыжеечной артерии путем снятия спазма сосуда в случае странгуляционной формы непроходимости или ликвидации пареза в случае обтурационной формы непроходимости.

### Заключение

Показатели кровотока по верхней брыжеечной артерии, в частности индекс резистентности, может служить одним из критериев диагностики формы острой кишечной непроходимости.

Применение симпатической денервации позволяет нормализовать кровоток по верхней брыжеечной артерии путем снятия спазма сосуда в случае странгуляционной формы непроходимости или ликвидации пареза в случае обтурационной формы непроходимости.

### Список литературы

1. **Чекмазов, И. А.** Спаечная болезнь брюшины / И. А. Чекмазов. – М. : Гэотар-Медиа, 2008. – С. 10–12.
2. **Сычинский, Ю. О.** Пути улучшения хирургического лечения спаечной кишечной непроходимости : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сычинский Ю. О. – М., 2009. – С. 59.
3. **Шавалеев, Р. Р.** Лапароскопическое лечение спаечной болезни брюшной полости / Р. Р. Шавалеев, В. В. Плечев, П. Г. Корнилаев и др. // Хирургия им. Пирогова. – 2005. – № 4.
4. **Осипов, В. И.** Некоторые макроскопические показатели микроциркуляторных нарушений в органах живота при острой непроходимости кишки / В. И. Осипов, М. Д. Франкив, Е. В. Гончарова, Г. М. Ломнева // Сборник научных работ. – Чита, 1996. – С. 114–115.
5. **Высоцкий, Ю. А.** К вопросу об изменениях в тонкой кишке при экспериментальных нарушениях кровотока в системе передних брыжеечных сосудов. Кровообращение ишемизированных органов / Ю. А. Высоцкий. – Барнаул, 1994. – С. 90–93.
6. **Луценко, С. М.** Влияние периартериальной денервации верхней брыжеечной артерии на функциональное состояние кишечника при перитоните и динамической кишечной непроходимости / С. М. Луценко, Ю. П. Дубинский // Клиническая хирургия. – 1987. – № 2. – С. 16–18.
7. **Пашков, С. А.** Денервация брыжеечных артерий в хирургическом лечении больных острой спаечной кишечной непроходимостью / С. А. Пашков, В. В. Пле-

чев, А. Н. Изосимов // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. – 2005. – № 6 (40).

8. **Стойка, Т.** Верхнебрыжеечная периаптериальная симпатэктомия, новый способ лечения парезов кишечника / Т. Стойка // Хирургия. – 1961. – № 11. – С. 62–64.

---

**Мидленко Владимир Ильич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, директор Института медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: ilja.tampejj@rambler.ru

**Midlenko Vladimir Ilyich**

Doctor of medical sciences, professor, head of sub-department of hospital surgery, director of the Institute of Medicine, Ecology and Physical Training, Ulyanovsk State University

**Мидленко Олег Владимирович**

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра госпитальной хирургии, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; врач-хирург больницы скорой медицинской помощи (г. Ульяновск)

E-mail: 9510952115@mail.ru

**Midlenko Oleg Vladimirovich**

Candidate of medical sciences, associate professor, sub-department of hospital surgery, Institute of Medicine, Ecology and Physical Training, Ulyanovsk State University, surgeon, Emergency Hospital (Ulyanovsk)

**Смолькина Антонина Васильевна**

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра госпитальной хирургии, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; врач-хирург больницы скорой медицинской помощи (г. Ульяновск)

E-mail: smolant1@yandex.ru

**Smolkina Antonina Vasylyevna**

Candidate of medical sciences, associate professor, sub-department of hospital surgery, Institute of Medicine, Ecology and Physical Training, Ulyanovsk State University, surgeon, Emergency Hospital (Ulyanovsk)

**Кожевников Виталий Вячеславович**

аспирант, Ульяновский государственный университет; врач-хирург, хирургическое отделение № 2 Центральной городской клинической больницы (г. Ульяновск)

E-mail: kozhevnikoff.75@mail.ru

**Kozhevnikov Vitaly Vyacheslavovich**

Postgraduate student, Ulyanovsk State University, surgeon, department of surgery № 2, Central Municipal Clinical Hospital (Ulyanovsk)

---

УДК 61634-007.272

**Мидленко, В. И.**

**Изменение характера кровотока по верхней брыжеечной артерии у пациентов с острой кишечной непроходимостью / В. И. Мидленко, О. В. Мидленко, А. В. Смолькина, В. В. Кожевников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 89–95.**

## **ВЛИЯНИЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ**

*Аннотация.* Проведено изучение состояния системы гемостаза у больных миомой матки, осложненной кровотечением. Сравнительная оценка показателей гемостаза у больных с эмболизацией маточных артерий (основная группа,  $n = 48$ ) и абдоминальной гистерэктомией (группа сравнения,  $n = 65$ ) выявила угнетение фибринолиза и активацию коагуляционного потенциала у больных миомой матки как до, так и после операций. Минимальное воздействие эмболизации маточных артерий на показатели системы гемостаза больных миомой матки свидетельствует об определенных преимуществах данного способа перед гистерэктомией.

*Ключевые слова:* миома матки, гемостаз, эмболизация маточных артерий.

*Abstract.* The authors has examined a hemostasis system condition among patients with hysteromyoma complicated with bleeding. The comparative estimation of hemostasis indicators among patients with uterinae embolization (the basic group  $n = 48$ ) and abdominal hysterectomy (comparison group  $n = 65$ ) has revealed fibrinolysis depression and coagulation potential activation among patients with hysteromyoma both before and after operations. The minimum influence of uterinae embolization on hemostasis system indicators among patients with hysteromyoma testifies to certain advantages of the present way in comparison with hysterectomy.

*Key words:* hysteromyoma, hemostasis, uterinae embolization.

### **Введение**

Нарушения в системе гемостаза, обнаруженные многими исследователями у больных миомой матки и особенно выраженные при менометроррагиях, нередко являются причиной тромбофлебитов и тромбоэмболий в послеоперационном периоде. Известно, что анемия, развивающаяся в результате частых и обильных кровотечений, и тромботические осложнения не ограничиваются расстройствами в системе гемостаза, а сопровождаются серьезными изменениями текучести крови, т.е. нарушениями ее реологических свойств [1, 2]. Вместе с тем в современной литературе мы не встретили данных, свидетельствующих о комплексном изучении гемостазиологических нарушений у больных с миомой матки и возможном влиянии рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных сосудов на систему гемостаза при данной патологии [2–7].

**Целью исследования** было изучение влияния эмболизации маточных артерий (ЭМА) и абдоминальной гистерэктомии (АГ) на состояние системы гемостаза у больных миомой матки, а также проведение сравнительного анализа перечисленных операций на систему гемостаза.

### **1. Материал и методы исследования**

Нами проведено комплексное изучение основных параметров гемограммы и гемостаза у 162 пациенток с миомой матки, поступивших в Городскую клиническую больницу № 1 г. Саратова с клиникой маточного кровотечения, и у 30 женщин без выраженной генитальной патологии.

Исследование функционального состояния системы гемостаза проводилось среди четырех групп пациенток. Первая (основная) группа ( $n = 48$ ) включала в себя больных миомой матки, которым осуществлялась ЭМА. Вторая группа (группа сравнения) – это пациентки с миомой матки, которым гистерэктомия выполнена абдоминальным доступом ( $n = 65$ ). Третья группа (I контрольная группа) представлена также больными с миомой матки ( $n = 49$ ), которые практически не получали лечения. II контрольная группа ( $n = 30$ ) была представлена практически здоровыми женщинами без выраженной генитальной и экстрагенитальной патологии.

Критериями включения в основную группу, группу сравнения и I контрольную группу являлись: миома матки с геморрагическим синдромом, приводящая к анемизации; общие размеры матки до 15–16 недель беременности, размеры миоматозных узлов до 10 см в диаметре; узлы различной локализации (исключение для ЭМА – субсерозные узлы на тонком основании); возраст больных от 23 до 47 лет; наличие противопоказаний и/или неэффективность традиционных методов лечения; желание пациентки. Критериями исключения из обследования стали: большие размеры матки (более 16 недель гестации) и узла (более 10 см в диаметре); некроз узла миомы с явлениями интоксикации; тяжелое соматическое состояние больной; органная недостаточность; неуправляемые коагулопатии; пациентки мено- и постменопаузального периода; наличие злокачественных или предраковых заболеваний гениталий; воспалительный процесс в органах малого таза; артериовенозные пороки развития; лекарственная аллергия на контрастное вещество.

Необходимо отметить, что первые три группы состояли из пациенток, имеющих как диффузный рост узлов, так и подслизистый: основная группа – 27 и 21; группа сравнения – 29 и 36; I контрольная группа – 25 и 24 соответственно.

Всем женщинам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате НІТА-СНІ-5500 с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 МГц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц.

Оценка исходного состояния системы гемостаза осуществлялась на этапе поступления женщин в стационар до начала лечения.

Исследование системы гемостаза проводили пробирочным методом, а также с помощью планшетных наборов для экспресс-диагностики. Забор крови осуществляли до введения антикоагулянтов, антиагрегантов и антиоксидантов.

Анализ тромбоцитарного звена системы гемостаза основывался на оценке количества и агрегационной способности тромбоцитов. Данные показатели определялись при помощи 2-канального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Viola»-LA 230 (Россия), сопряженного через интерфейс с IBM-совместимым компьютером. Для индукции агрегации использовали АДФ фирмы «Технология-Стандарт» в концентрации 2,5 ммоль/л. Учитывались степень агрегации тромбоцитов (%), время наступления максимальной агрегации, размер агрегатов.

Для исследования коагуляционного гемостаза использовали следующие методы:

1. Общие коагуляционные тесты, характеризующие первую фазу процесса свертывания крови – фазу образования протромбиназы: время свертывания крови по Lee-White.

2. Методы, характеризующие вторую фазу процесса свертывания крови – фазу образования тромбина: протромбиновый индекс (ПТИ); активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) в модификации З. С. Баркагана. АПТВ определяли с помощью наборов, поставляемых МНПЦ «Технология» (г. Барнаул) на турбидиметрическом гемокоагулометре С GL 2110 (Беларусь).

3. Методы, характеризующие третью фазу процесса свертывания крови – фазу образования фибрина и продуктов паракоагуляции (при патологическом внутрисосудистом свертывании крови); содержание в плазме фибриногена определяли кинетическим методом.

Количественным экспресс-методом определяли уровень маркеров тромбообразования – D-димеров с использованием портативного прибора Cardiac Reader.

4. Состояние системы фибринолиза оценивали путем изучения показателей фибринолитической активности клеток крови по времени лизиса сгустков эуглобулиновой фракции.

Артериальные диагностические и лечебные вмешательства были выполнены в условиях рентгенооперационной на ангиографическом комплексе «Gigantos» фирмы «Siemens» (ФРГ), оснащенном необходимым оборудованием и медикаментами для оказания анестезиологической и реанимационной помощи. Все виды интервенционных процедур начинали через 30–50 мин после премедикации и осуществляли под местной инфильтрационной анестезией 0,5–1,0 % раствором новокаина или лидокаина. В качестве контрастного вещества использовали 60 и 76 % урографин, омнипак. На одну инъекцию расходовали от 5–10 мл (при суперселективном введении) до 30–35 (при выполнении тазовой артериографии) контрастного вещества, считая предельной дозой 200–300 мл – при нормальной функции почек. Скорость введения автоматическим шприцем «Contrac – 3E» или «Angiomat – 6000» варьировала от 3 до 12 мл/с. Артериографию выполняли путем катетеризации одной или обеих бедренных артерий по Сельдингеру с использованием катетеров фирмы «Cook» (Дания) и «Cordis» (США). Из проводников применяли g-образные и прямые диаметром 0,035–0,038 дюйма (0,88–0,95 мм) тех же фирм, а также полиэтиленовые проводники Glidewire («Terumo», Япония). Эмболизация проводилась микросферами «Embosphere» (Biosphere Medikal, Rockland). Частицы данного вещества, изготовленные из акрила и покрытые желатином, обладают высокой гидрофильностью, упругостью и низкой слипаемостью, что позволяло провести более дистальную (суперселективную) эмболизацию, направленную только на артерии, кровоснабжающие узел миомы. Эффективность рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных сосудов оценивали по клиническим проявлениям (купирование геморрагического синдрома) и ультразвуковым критериям (отсутствие кровотока в сосудах опухоли).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой "STSC Inc.", с выведением  $M \pm m$ , процентов, логарифмических средних ( $x$ ) с 95 % доверительным интервалом и достоверностью различий ( $p$ ) по критерию Стьюдента – Фишера. Для выявления зависимости между отдельными показателями применялся корреляционный анализ.

## 2. Результаты исследования

Результаты исследования основных показателей системы гемостаза больных представлены в табл. 1, 2.

Проведенный анализ исследования параметров гемостазиограммы позволил констатировать развитие хронической формы ДВС-синдрома у всех женщин с миомой матки. При исследовании показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза (табл. 1) в группах обследуемых было обнаружено незначительное колебание концентрации фибриногена от 2,4 до 4,0 г/л, средняя величина этого показателя не отличалась от нормы ( $3,50 \pm 0,04$  г/л) и составила в основной группе  $3,60 \pm 0,05$  г/л, в группе сравнения –  $3,74 \pm 0,06$  г/л, в I группе контроля –  $3,59 \pm 0,03$  г/л ( $p > 0,05$ ). В то же время по коагуляционным тестам, характеризующим суммарную активность факторов внутреннего прокоагулянтного звена системы гемостаза, таких как активированное парциальное тромбопластиновое время, наблюдалось достоверное его укорочение при миоме матки по сравнению с данным параметром в контрольной группе ( $34,82 \pm 0,12$  с). Величина АПТВ соответствовала в основной группе – в  $29,77 \pm 0,13$  с, в группе сравнения –  $29,46 \pm 0,16$  с, в I контрольной группе –  $30,3 \pm 0,46$  с ( $P_{\text{ПК}} < 0,05$ ). Аналогичная ситуация прослежена с изменением протромбинового индекса (ПИ) у пациенток с вышеизложенной патологией матки. Отмечено увеличение ПИ до  $104,4 \pm 0,20$  и  $105,3 \pm 0,42$  % у больных основной группы и группы сравнения соответственно ( $P_{\text{ПК}} < 0,05$ ), в I контрольной группе данный показатель составил  $103,9 \pm 0,27$  % ( $P_{\text{ПК}} < 0,05$ ).

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза (табл. 1) количество тромбоцитов у больных исследуемых групп было несколько пониженным и в среднем соответствовало: в основной группе –  $212,3 \pm 3,02 \times 10^9$ /л, в группе сравнения –  $210,6 \pm 2,61 \times 10^9$ /л, и в I контрольной группе –  $225,5 \pm 3,16$  ( $P_{\text{о-ПК}} > 0,05$ ;  $P_{\text{с-ПК}} > 0,05$ ). Вместе с тем отмечено повышение агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции АДФ  $\times 10^{-3}$  М·Тма до  $35,29 \pm 1,58$  % в основной группе;  $35,64 \pm 1,32$  % – в группе сравнения,  $66,5 \pm 2,12$  % – в I контрольной группе ( $P_{\text{о-ПК}} < 0,05$ ;  $P_{\text{с-ПК}} < 0,05$ ). Снижение уровня тромбоцитов при сниженных показателях гематокрита способствовало сохранению текучести крови.

Во всех случаях клинического наблюдения констатирована активизация фибринолиза в сравнении с показателем в контрольной группе.

Кроме того, у всех больных с миомой матки зафиксировано значительное повышение (в 4,0 раза) содержания в крови растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ): в основной группе – до  $12,89 \pm 0,16 \times 10^{-2}$  г/л, в группе сравнения – до  $12,68 \pm 0,25 \times 10^{-2}$  г/л, в I контрольной группе – до  $12,45 \pm 0,32 \times 10^{-2}$  г/л, что превышало среднюю норму в 4,0 раза –  $3,09 \pm 0,04 \times 10^{-2}$  г/л ( $P_{\text{о-ПК}} < 0,05$ ;  $P_{\text{с-ПК}} < 0,05$ ).

При изучении одного из специфических маркеров хронического ДВС-синдрома (D-димера) (табл. 1) нами не было обнаружено достоверных различий его усредненных значений в группах обследуемых женщин ( $P_{\text{ПК}} > 0,05$ ). Низкие концентрации D-димера –  $0,44 \pm 0,01$  мкг/мл (не превышающие нормативные показатели), по нашему мнению, связаны с активизацией фибринолитической активности у больных с миомой матки.

Таблица 1  
Основные показатели гемостазиограммы у больных с миоомой матки

Показатель	II контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 65)	I контрольная группа (n = 49)	P
	2	3	4	5	
1					6
Концентрация фибриногена (г/л)	3,50 ± 0,04	3,60 ± 0,05	3,74 ± 0,06	3,59 ± 0,03	$P_{o-лк} > 0,05$ $P_{e-лк} > 0,05$ $P_{o-с} > 0,05$ $P_{o-лк} > 0,05$ $P_{e-лк} > 0,05$ $P_{лк-лк} > 0,05$
Активированное парциальное тромбо-пластиновое время (с)	34,82 ± 0,12	29,77 ± 0,13	29,46 ± 0,16	30,3 ± 0,46	$P_{o-лк} < 0,05$ $P_{e-лк} < 0,05$ $P_{o-с} > 0,05$ $P_{o-лк} > 0,05$ $P_{e-лк} > 0,05$ $P_{лк-лк} < 0,05$
Протромбиновый индекс (%)	99,03 ± 0,42	104,4 ± 0,20	105,3 ± 0,42	103,9 ± 0,27	$P_{o-лк} < 0,05$ $P_{e-лк} < 0,05$ $P_{o-с} > 0,05$ $P_{o-лк} > 0,05$ $P_{e-лк} > 0,05$ $P_{лк-лк} < 0,05$
Количество тромбоцитов ( $\times 10^9$ /л)	238,4 ± 2,14	212,3 ± 3,02	210,6 ± 2,61	225,5 ± 3,16	$P_{o-лк} > 0,05$ $P_{e-лк} > 0,05$ $P_{o-с} > 0,05$ $P_{o-лк} < 0,05$ $P_{e-лк} < 0,05$ $P_{лк-лк} < 0,05$

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, $\times 10^{-3}$ М·Тма (%)	67,52 $\pm$ 1,58	35,29 $\pm$ 1,58	35,64 $\pm$ 1,32	66,5 $\pm$ 2,12	$P_{o-Пк} < 0,05$ $P_{e-Пк} < 0,05$ $P_{o-e} > 0,05$ $P_{o-Пк} < 0,05$ $P_{e-Пк} < 0,05$ $P_{Пк-Пк} > 0,05$
Растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ $\times 10^{-2}$ г/л)	3,09 $\pm$ 0,04	12,89 $\pm$ 0,16	12,68 $\pm$ 0,25	12,45 $\pm$ 0,32	$P_{o-Пк} < 0,05$ $P_{e-Пк} < 0,05$ $P_{o-e} > 0,05$ $P_{o-Пк} > 0,05$ $P_{e-Пк} > 0,05$ $P_{Пк-Пк} < 0,05$
Фибринолиз (мин)	6,72 $\pm$ 0,11	12,67 $\pm$ 0,61	12,35 $\pm$ 0,29	13,14 $\pm$ 0,40	$P_{o-Пк} < 0,05$ $P_{e-Пк} < 0,05$ $P_{o-e} > 0,05$ $P_{o-Пк} > 0,05$ $P_{e-Пк} > 0,05$ $P_{Пк-Пк} < 0,05$
D-димер (мкг/мл)	0,45 $\pm$ 0,01	0,44 $\pm$ 0,01	0,42 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,02	$P_{o-Пк} > 0,05$ $P_{e-Пк} > 0,05$ $P_{o-e} > 0,05$ $P_{o-Пк} > 0,05$ $P_{e-Пк} > 0,05$ $P_{Пк-Пк} > 0,05$

Таблица 2  
Динамика основных показателей гемостазиограммы у больных с миомой матки до и после хирургических вмешательств

Показатель	Основная группа (n = 48)		Группа сравнения (n = 65)		I контрольная группа (n = 49)
	до ЭМА	после ЭМА	до АГ	после АГ	
Концентрация фибриногена (г/л)	3,60 ± 0,05	4,52 ± 0,22 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{2,5} > 0,05$	3,74 ± 0,06	4,31 ± 0,26 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{4,5} > 0,05$	3,59 ± 0,03
Активированное парциальное тромбо-пластиновое время (с)	29,77 ± 0,13	30,61 ± 0,27 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{2,5} > 0,05$	29,46 ± 0,16	30,76 ± 0,42 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{4,5} > 0,05$	30,3 ± 0,46
Протромбиновый индекс (%)	104,4 ± 0,20	105,1 ± 0,17 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{2,5} > 0,05$	105,3 ± 0,42	104,8 ± 0,31 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{4,5} > 0,05$	103,9 ± 0,27
Количество тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	212,3 ± 3,02	262,1 ± 3,56 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{2,5} < 0,05$	210,6 ± 2,61	264,1 ± 2,12 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{4,5} < 0,05$	225,5 ± 3,16
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, $\times 10^{-3}$ МгТма (%)	35,29 ± 1,58	33,16 ± 21 $P_{2,4} < 0,05$ $P_{2,5} < 0,05$	35,64 ± 0,32	38,42 ± 13 $P_{2,4} < 0,05$ $P_{4,5} < 0,05$	66,5 ± 2,12
Растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ $\times 10^{-2}$ )	12,89 ± 0,16	18,96 ± 0,12* $P_{2,4} > 0,05$ $P_{2,5} < 0,05$	12,68 ± 0,25	19,21 ± 0,10* $P_{2,4} > 0,05$ $P_{4,5} < 0,05$	12,45 ± 0,32
Фибринолиз (млн)	12,67 ± 0,61	16,16 ± 0,79 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{2,5} > 0,05$	12,35 ± 0,29	18,36 ± 0,52* $P_{2,4} > 0,05$ $P_{4,5} > 0,05$	13,14 ± 0,40
D-димер (мкг/мл)	0,44 ± 0,01	0,41 ± 0,02 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{2,5} > 0,05$	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,02 $P_{2,4} > 0,05$ $P_{4,5} > 0,05$	0,44 ± 0,02

**Примечание.** \* – различия показателей до и после хирургического вмешательства достоверны,  $p < 0,05$ .

Комплексное изучение основных параметров коагуляционного потенциала системы гемостаза в динамике (на 2–3 сутки после хирургических вмешательств) проведено у 48 больных основной группы и у 65 пациенток группы сравнения. Также проведена сравнительная оценка показателей гемостаза выше представленных групп с аналогичными показателями I контрольной группы ( $n = 49$ ).

Оценка гемостазиологических параметров не показала существенной разницы по многим показателям (табл. 2). Отмечено некоторое повышение концентрации фибриногена, АПТВ, ПИ в послеоперационном периоде в основной группе и группе сравнения, однако разницы показателей до и после хирургического вмешательства, а также разницы показателей в основной, группе сравнения и в I контрольной группе мы не выявили ( $p > 0,05$ ).

Количество тромбоцитов также несколько возрастало после оперативных вмешательств с  $212,3 \pm 3,02 \times 10^9/\text{л}$  до  $262,1 \pm 3,56 \times 10^9/\text{л}$  в основной группе, с  $210,6 \pm 2,61 \times 10^9/\text{л}$  до  $264,1 \pm 2,12 \times 10^9/\text{л}$  в группе сравнения ( $p > 0,05$ ), но оставалось достоверно ниже, чем в I контрольной группе ( $P_{o-ik} < 0,05$ ,  $P_{c-ik} < 0,05$ ). В то же время агрегационная способность тромбоцитов после рентгеноэндоваскулярной окклюзии сосудов имела тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ), а после АГ отмечено ее возрастание ( $p > 0,05$ ), при этом была получена достоверная разница показателей после хирургического вмешательства в обеих группах ( $P_{o-c} < 0,05$ ).

В послеоперационном периоде наблюдалась прогрессирующая активация фибринолиза, в то же время достоверной разницы показателей в основной группе не отмечено ( $p > 0,05$ ). Более значимая активизация фибринолитической активности констатирована у больных группы сравнения, где время фибринолиза удлинялось с  $12,35 \pm 0,29$  до  $18,36 \pm 0,52$  мин ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, во всех случаях значительно возрастала (в 1,5 раза) концентрация РКМФ после хирургических вмешательств (табл. 4): в основной группе – с  $12,89 \pm 0,16$  до  $18,96 \pm 0,12 \times 10^{-2}$  ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения – с  $12,68 \pm 0,25$  до  $19,21 \pm 0,10 \times 10^{-2}$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Можно предположить, что увеличение РКМФ после эмболизации или АГ свидетельствует о вторичном фибринолизе, возникающем при значительной активизации внутрисосудистой коагуляции.

Исследование в динамике D-димеров не показало существенной разницы показателей в группах обследуемых женщин ( $p > 0,05$ ).

### 3. Обсуждение результатов

Традиционным методом остановки тяжелого кровотечения из органов малого таза является хирургический. В течение 50 лет увеличивается число гистерэктомий, и в настоящее время она является одной из наиболее часто выполняемых операций не только среди гинекологических, но и общехирургических. Несмотря на полуторавековой опыт применения этой наиболее часто производимой гинекологической операции, следует рассматривать ее не только с позиций увеличения или уменьшения смертности, числа осложнений после операции, но и состояния здоровья и в целом качества жизни пациенток после гистерэктомии [3, 4]. Появление метода рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных артерий при лечении пациенток с миомой матки и кровотечениями связано с развитием нового направления клинической медицины [5–10].

Представленные выше данные об активации прокоагулянтного звена системы гемостаза при миоме матки подтверждают множественные литературные источники и клинические наблюдения [1, 3, 5]. Малоинвазивная операционная травма или АГ приводят к еще большему усугублению коагуляционного потенциала системы гемостаза. Параметры коагулограммы, полученные на основе объективных данных, доказывают, что ЭМА, как малоинвазивное вмешательство, оказывает меньшее влияние на систему гемостаза по сравнению с АГ.

### **Заключение**

Таким образом, комплексное изучение системы гемостаза показало развитие гиперкоагуляции, проявляющееся повышением продуктов паракоагуляции у всех больных с миомой матки, с одновременной активацией процессов фибринолиза. Несмотря на выявленные изменения гемостазиограммы, состояние системы гемостаза было расценено как компенсированное, и дополнительной терапии, направленной на коррекцию гемостазиологических нарушений, не требовалось. При динамическом исследовании показателей гемостазиограммы отмечено еще большее прогрессирование активации коагуляционного потенциала у больных с миомой матки после ЭМА и АГ, что в послеоперационном периоде требует особого наблюдения и при необходимости назначения антикоагулянтной терапии.

### **Список литературы**

1. **Баркаган, З. С.** Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. – М. : Медицина, 1988. – 528 с.
2. **Важенин, В. А.** Избранные вопросы онкоангиологии / В. А. Важенин, А. А. Фокин. – М. : Издательство РАМН, 2006. – 220 с.
3. **Кулаков, В. И.** Гистерэктомия и здоровье женщины / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян, С. И. Аскольская. – М. : Медицина, 1999. – 312 с.
4. **Schindlbeck, C.** Comparison of total laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy / C. Schindlbeck, K. Klauser, D. Dian et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2007. – № 3. – P. 17.
5. **Тихомиров, А. Л.** Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М. : МИА, 2006. – 176 с.
6. **Алиева, А. А.** Эмболизация маточных артерий как метод лечения миомы матки / А. А. Алиева, Н. А. Литвинова, Д. М. Магамедова и др. // Акушерство и гинекология: современность и традиции : сборник печатных работ / под ред. Ю. Э. Доброхотовой. – М., 2008. – С. 5–11.
7. **Pelage, J. P.** Life – threatening primary postpartum hemorrhage: treatment with emergency selective embolisation / J. P. Pelage, O Le. Dref, J. Mateo et al. // ITALY. Radiology. – 1998. – V. 208, № 2. – P. 359–362.
8. **Walker, W. J.** Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up / W. J. Walker, J. P. Pelage // BJOG. – 2002. – № 109. – P. 1262–1272.
9. **Vedantham, S.** Uterine artery embolization – an under-used method of controlling pelvic haemorrhage / S. Vedantham, S. C. Goodwin, B. Mc. Lucas, G. Mohr // Am J. Obstet Gynaecol. – 1999. – № 176. – P. 938–948.
10. **Pelage, J. P.** Uterine artery embolization in sheep: comparison of acute effects with polyvinyl alcohol particles and calibrated microspheres / J. P. Pelage, A. Laurent, M. Wasser et al. // Radiology. – 2002. – V. 224 (2). – P. 436–445.

**Рогожина Ирина Евгеньевна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой акушерства  
и гинекологии факультета повышения  
квалификации и переподготовки  
специалистов, Саратовский  
государственный медицинский  
университет им. В. И. Разумовского

E-mail: kafed-ra@yandex.ru

**Rogozhina Irina Evgenyevna**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, head of sub-department  
of obstetrics and gynecology, department  
of advanced training and professional  
retraining, Saratov State Medical  
University named after V. I. Razumovsky

**Хворостухина Наталия Федоровна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра акушерства и гинекологии  
факультета повышения квалификации  
и переподготовки специалистов,  
Саратовский государственный  
медицинский университет  
им. В. И. Разумовского

E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

**Khvorostukhina Nataliya Fedorovna**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of obstetrics  
and gynecology, department of advanced  
training and professional retraining,  
Saratov State Medical University  
named after V. I. Razumovsky

---

УДК 616.137.73-005.7:616-005.1-08:618.14-006.36]-089(045)

**Рогожина, И. Е.**

**Влияние эмболизации маточных артерий на систему гемостаза у больных миомой матки / И. Е. Рогожина, Н. Ф. Хворостухина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 96–105.**

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ**

*Аннотация.* Приведены результаты иммунологического исследования 58 больных ювенильным идиопатическим артритом. Было выявлено, что при всех формах заболевания отмечаются существенные изменения цитокинового статуса в сыворотке крови и синовиальной жидкости, при этом степень выраженности зависит от варианта и активности воспалительного процесса. Изучение клеточного иммунитета проводилось с целью дифференцированного подхода к выбору терапии, так как эффективность препаратов различалась в зависимости от варианта заболевания. Наибольшая эффективность при лечении полиартикулярной и олигоартикулярной распространяющейся формы отмечена у ремикейда, комбинированную терапию сандиммуном-неоралом и метотрексатом предпочтительнее использовать при олигоартикулярном персистирующем варианте ювенильного идиопатического артрита.

*Ключевые слова:* ювенильный идиопатический артрит, интерлейкин-17, ремикейд.

*Abstract.* The article introduces the results of immunological study of 58 patients with juvenile idiopathic arthritis. The author has detected substantial changes of cytokine status in serum and synovial fluid in all forms of the disease, with a degree of severity depending on the variant and the activity of the inflammatory process. The study of cellular immunity has been conducted in order to establish a differentiated approach to the choice of therapy, and caused by the differences in drug efficiency depending on the variant of the disease. The greatest efficiency of the treatment of polyarticular and oligoarticular spreading form has been observed in remicade; combined therapy with sandimmun-neoral and methotrexate is preferable to use at oligoarticular persistent form of juvenile idiopathic arthritis.

*Key words:* juvenile idiopathic arthritis, interleukin-17, remicade.

### **Введение**

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – одно из наиболее частых ревматических заболеваний, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной тканей, развитием спектра внесуставных проявлений, преимущественно дебютирующее у детей до 16 лет [1]. В развитии ювенильного идиопатического артрита значительное место отводится активации Т-клеточного звена иммунитета с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [2].

Показано, что Th-17 и вырабатываемые цитокины участвуют в патогенезе воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также защищают организм от внеклеточных микробов и паразитов [3].

Исследования, проведенные на культурах клеток животных, и клинические опыты подтверждают участие интерлейкина-17 в развитии ревматоидного артрита [4].

Изучение механизмов развития и дифференцировки этого цитокина при ревматоидном артрите позволило выявить участие интерлейкина-6 в инициации процесса выработки ИЛ-17, а также влияние ИЛ-17 на продукцию других цитокинов [5].

Изучение роли интерлейкина-17 при ювенильном идиопатическом артрите позволит углубить представления о патогенезе, разработать критерии ранней диагностики, эффективности лечения заболевания.

В настоящее время для лечения ювенильного идиопатического артрита используется широкий спектр противоревматических средств (сульфасалазин, препараты золота, метотрексат, сандиммун-неорал и др.), обладающих общим иммуносупрессивным эффектом [6].

Кроме того, в последние годы внедряются препараты с селективным действием на иммунную систему. Инфликсимаб (ремикейд) стал одним из первых широко использоваться в ревматологической практике [7, 8]. Он представляет собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Предварительный анализ эффективности антицитокиновой терапии позволил установить, что у большинства обследованных больных отмечалось значительное клиническое улучшение, выражавшееся в уменьшении болей и отежности пораженных суставов, длительности утренней скованности, увеличении объема движений в суставах, улучшении общего самочувствия [9–11].

Однако эффективность используемых препаратов напрямую зависит от правильно подобранной схемы лечения. Комплексное исследование иммунокомпетентных клеток имеет важное значение для подбора адекватной терапии, поскольку своевременность начала и адекватность проводимого лечения определяют длительность и качество жизни ребенка.

**Цели исследования:** изучить показатели цитокинового статуса у детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом, разработать дифференцированный подход к назначению лекарственных препаратов для лечения заболевания.

## 1. Материалы и методы исследования

В комплексное клинико-иммунологическое исследование были включены 58 детей в возрасте от 2 до 17 лет, больных различными вариантами ювенильного идиопатического артрита. Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей той же возрастной категории. На включение в исследование получено информированное согласие детей старше 14 лет или родителей детей младше 14 лет.

Клинические исследования проводились на базе детского кардиоревматологического и кардиохирургического отделения Самарского областного клинического кардиологического диспансера.

Имунологические исследования выполнены на базе Центральной научной исследовательской лаборатории Самарского государственного медицинского университета.

Комплексное клиническое обследование включало изучение данных анамнеза, общеклинических показателей, проведение лабораторных и инструментальных методов исследования. Количественное определение содержания лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3+HLADR+) в сыворотке крови осуществляли стандартным методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител ИКО-86 и ИКО-31 к их поверхностным антигенам (НПК «Препарат», Россия).

Количественные показатели ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови, содержание ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$  в синовиальной жидкости

больных с ЮИА, определяли методом иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Клинический диагноз ставился на основании классификации ювенильных идиопатических артритов EULAR (Durban, 1997, Edmonton, 2001), в соответствии с которой у детей были выделены 3 варианта ЮИА:

1) олигоартрит персистирующий – артрит, поражающий не более чем 4 сустава на протяжении всего времени заболевания – 20 человек (34,4 %);

2) олигоартрит распространяющийся – артрит, поражающий 4 и более суставов после первых 6 месяцев болезни – 19 человек (32,8 %);

3) полиартрит серонегативный – артрит, вовлекающий в воспалительный процесс 5 и более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания, РФ-отрицательный – 19 человек (32,8 %).

Средний возраст больных составил  $7,1 \pm 0,5$  года, средняя продолжительность заболевания –  $2,8 \pm 0,4$  года.

Все дети, больные ювенильным идиопатическим артритом, были распределены на группы в зависимости от получаемой модифицирующей терапии.

Формирование групп проводилось так, чтобы в каждой группе были представлены все возрастные категории, распределение детей осуществлялось по полу, лабораторной активности и количеству пораженных суставов.

Комбинированная терапия (сандимун-неорал + метотрексат) была назначена 16 больным (27 %), 10 человек (17 %) находились на лечении ремикейдом, 12 (21 %) – сульфасалазином, 20 человек (35 %) получали метотрексат в виде монотерапии.

Лечение сульфасалазином начинали с дозы 5–10 мг/кг/сутки, постепенно повышая до 30–40 мг/кг/сутки. Сандимун-неорал назначали в дозе 1,5–3,5 мг/кг/сутки, метотрексат – 7,5–15 мг/м<sup>2</sup>/неделя внутримышечно 1 раз в неделю, инфликсимаб (Ремикейд) – по 6 мг/кг первые две инфузии через 2, 4 недели, затем каждые 8 недель.

Для статистической обработки использовался расчет средних величин ( $M$ ), среднеквадратичных отклонений ( $m$ ). Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Критический уровень статистической значимости ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## **2. Результаты исследования и обсуждение**

Показатели количественного распределения цитокинов при различных вариантах ЮИА представлены в табл. 1.

Наиболее выраженными изменениями в клеточных популяциях лимфоцитов сопровождался полиартикулярный вариант ЮИА. Изменения состава CD-маркеров при этом варианте носили четко определенный характер, соответствующий основным патогенетическим механизмам заболевания: увеличение общего количества лимфоцитов (CD3+) и активированных форм (CD3+HLADR+), существенное повышение Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), снижение активности Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью (CD8+), умеренное увеличение содержания В-лимфоцитов (CD19+).

При олигоартрите распространившемся направленность изменений показателей клеточного иммунитета носила тот же характер, что и при полиартикулярном варианте, только степень этих изменений была менее выражена.

Таблица 1  
Соотношение показателей субпопуляций лимфоцитов и цитокинов в зависимости от варианта ЮИА

Вариант заболевания	Показатели цитокинового профиля, пг/мл					Показатели субпопуляций лимфоцитов, пг/мл				
	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-17	ФНО- $\alpha$	CD3+	CD19+	CD3 HLADR+	CD4+	CD8+
Контрольная группа	20 $\pm$ 0,3	6 $\pm$ 0,4*	2,5 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1*	0,3 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,05	0,5 $\pm$ 0,1*	15 $\pm$ 0,5*	1,1 $\pm$ 0,1*	0,9 $\pm$ 0,4
Олигоартрит перестигирующий	18,3 $\pm$ 0,5*	3,7 $\pm$ 0,3*	4,54 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,1	15 $\pm$ 0,09*	1,2 $\pm$ 0,05*	0,9 $\pm$ 0,2
Олигоартрит распространяющийся	19,2 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,3	0,78 $\pm$ 0,1*	0,58 $\pm$ 0,05	3,2 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	16 $\pm$ 0,2*	1,5 $\pm$ 0,06	0,7 $\pm$ 0,6*
Полиартрит серонегативный	21,3 $\pm$ 0,05	0,9 $\pm$ 0,1	24,6 $\pm$ 0,1	0,99 $\pm$ 0,2	0,72 $\pm$ 0,04*	3,2 $\pm$ 0,4	0,81 $\pm$ 0,5*	16,8 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,5

**Примечание.** \* – статистически достоверные различия с контролем при  $p < 0,05$ .

При персистирующем артрите также выявлены изменения субпопуляций лимфоцитов, но большинство показателей соответствует норме.

Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови показал значительное повышение уровня провоспалительного ИЛ-2, ИЛ-6, увеличение содержания ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-4 при всех вариантах ювенильного идиопатического артрита. Более существенный процент отклонения от нормы отмечен при полиартикулярном варианте ЮИА, что связано с течением заболевания на фоне максимальной активности воспалительного процесса.

Было изучено содержание отдельных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ ) в синовиальной жидкости пораженных суставов (табл. 2).

Таблица 2

Уровни содержания ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных ЮИА

Наименование цитокинов	Показатели цитокинов в сыворотке крови, пг/мл	Показатели цитокинов в синовиальной жидкости, пг/мл
ИЛ-6	12,1 $\pm$ 0,1	369,9 $\pm$ 0,3
ИЛ-17	2,27 $\pm$ 0,05	48,55 $\pm$ 0,1
ФНО- $\alpha$	0,67 $\pm$ 0,3	8,45 $\pm$ 0,05

**Примечание.** Различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

Показатели цитокинов в синовиальной жидкости намного превышают таковые в сыворотке крови больных ЮИА. Наиболее высокое содержание в сыворотке крови и синовиальной жидкости отмечено у ИЛ-6 (12,1  $\pm$  0,1; 369,9  $\pm$  0,3 соответственно). Кроме того, выявлены высокие показатели ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ .

Таким образом, для детей с ювенильным идиопатическим артритом характерно увеличение концентрации провоспалительных цитокинов как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости, что может быть использовано для ранней диагностики заболевания. При этом показатели достоверно отличались от контрольной группы и зависели от варианта заболевания и от степени активности воспалительного процесса. Снижение уровня интерлейкина-4 может свидетельствовать о понижении противовоспалительной активности у больных с ЮИА.

Клиническая эффективность препаратов оценивалась по динамике суставного синдрома и активности воспалительного процесса по критериям Американской ассоциации ревматологов ACR 30 Pedi, которые являются общепризнанными критериями и показывают суммарное улучшение клинико-лабораторных показателей (не менее 5 из 8) у конкретного больного на 30 % (ACR Pedi 30), на 50 % (ACR Pedi 50), на 70 % и более (ACR Pedi 70).

Для оценки динамики основных иммунологических показателей была использована аналогичная система иммунологического улучшения, в которой отсутствие или низкая эффективность – улучшение менее чем на 25 % от исходного уровня, удовлетворительный эффект – улучшение до 50 % (ИИУ 50), хороший эффект – улучшение до 75 % (ИИУ 75), отличный эффект – улучшение более чем на 75 % (ИИУ 100) (рис. 1–3).

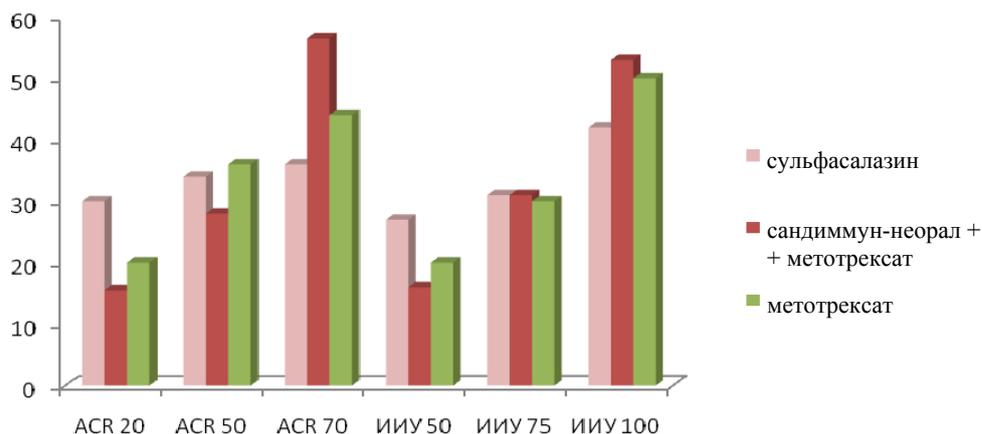


Рис. 1. Динамика критериев ACR и ИИУ в зависимости от вида терапии у детей с олигоарткулярным персистирующим вариантом артрита

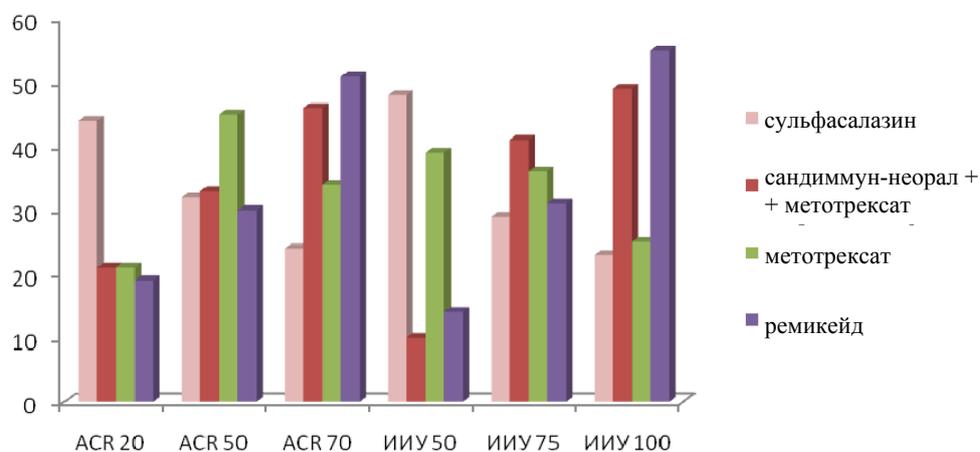


Рис. 2. Динамика критериев ACR и ИИУ в зависимости от вида терапии у детей с олигоарткулярным распространенным вариантом артрита

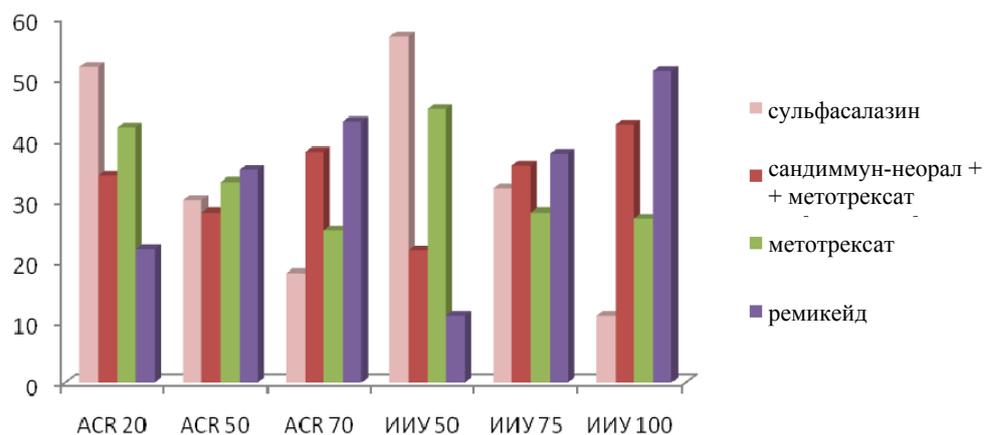


Рис. 3. Динамика критериев ACR и ИИУ в зависимости от вида терапии у детей с полиарткулярным серонегативным вариантом артрита

При анализе полученных данных было выявлено, что в эффективность базисных препаратов различается в зависимости от варианта ЮИА. При персистирующем олигоартрите высокие клинические и иммунологические показатели были получены при комбинированной терапии сандиммуном-неоралом и метотрексатом – 56,5; 53 %. При лечении ремикейдом наблюдались наиболее высокие клинико-иммунологические показатели при олигоартикулярном распространившемся и полиартикулярном варианте ЮИА – 51, 55 % и 43, 51,3 % соответственно. Отмечена эффективность комбинированной терапии сандиммуном-неоралом и метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом. При применении сульфасалазина выявлены наиболее низкие показатели при всех формах заболевания.

Резюмируя полученные данные, можно констатировать, что оптимальный выбор базисного препарата должен осуществляться для конкретной формы ЮИА. Результаты сравнительных иммунологических испытаний показали, что раннее дифференцированное назначение базисных препаратов является высокоэффективным и способствует стабилизации аутоиммунного процесса.

### **Заключение**

1. При всех формах ЮИА отмечается изменение цитокинового и клеточного статуса в сыворотке крови. Выраженность этих изменений зависит от варианта и степени активности воспалительного процесса.

2. Концентрация цитокинов в синовиальной жидкости значительно превышает показатели в сыворотке крови больных ЮИА.

3. Наибольшей эффективностью для лечения полиартикулярной и олигоартикулярной распространяющейся формы обладает ремикейд, при лечении персистирующего варианта олигоартрита предпочтительнее использовать комбинированную терапию сандиммуном-неоралом и метотрексатом.

### **Список литературы**

1. **Кельцев, В. А.** Клиническая артрология / В. А. Кельцев. – Самара, 2010. – 594 с.
2. **Жолобова, Е. С.** Роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Жолобова Е. С. – М., 2005. – 50 с.
3. **Ouyang, W.** The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity*. – 2008. – V. 28. – P. 454–467.
4. **Shahrara, S.** TH-17 cells in rheumatoid arthritis / S. Shahrara, Q. Huang, A. M. Mandelin // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008. – V. 10. – P. 56–64.
5. **Кетлинский, С. А.** Th17 – новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных / С. А. Кетлинский // *Цитокины и воспаление* – 2009. – № 2. – С. 34–38.
6. **Видманова, Е. Э.** Совершенствование диагностики и лечения олигоартикулярного и полиартикулярного вариантов ювенильного идиопатического артрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Видманова Е. Э. – Самара, 2005. – 26 с.
7. **Насонов, Е. Л.** Теоретическое обоснование антицитокиновой терапии при ревматических заболеваниях / Е. Л. Насонов // *Тезисы докладов научно-практической конференции школы для терапевтов по ревматологии*. – М., 2004. – С. 4–5.
8. **Степанец, О. В.** Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли  $\alpha 5$  kDa при ревматоидном артрите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Степанец О. В. – М., 2001. – 22 с.

9. **Honkanen, V.** Infliximab treatment the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) / V. Honkanen, M. Lappi, L. Koskinen et al. // Ann. Eur. Cong. Rheum. – EULAR. – 2002. – P. 126.
10. **Lahdenne, P.** Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study / P. Lahdenne, P. V. Vahasalo // Honkanen Ann Rheum Dis. – 2003. – V. 62. – P. 245–247.
11. **Mangge, H.** Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis / H. Mangge, B. Heinzl, H.-M. Grubbauer et al. // Rheumatol Int. – 2003. – V. 23. – P. 258–261.

---

**Тепикина Екатерина Николаевна**  
аспирант, Самарский государственный  
медицинский университет

**Терікіна Екатеріна Ніколаєвна**  
Postgraduate student,  
Samara State Medical University

E-mail: semenukova@rambler.ru

---

УДК 616.72-002:612.017-053.2-08

**Тепикина, Е. Н.**

**Иммунологический статус детей и подростков, больных ювенильным идиопатическим артритом на фоне проводимой терапии / Е. Н. Тепикина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 106–113.**

*В. Ю. Ульянов, И. А. Норкин,  
В. В. Щуковский, Д. М. Пучиньян, Е. А. Конюченко*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА**

*Аннотация.* Неспецифическая защитно-приспособительная перестройка, происходящая в организме при позвоночно-спинномозговой травме, приводит к возникновению нового метаболического состояния, определяющего генерализацию воспалительной реакции и сопутствующие иммунные расстройства. Целью исследования явилось изучение динамики концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови у пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга. В динамике на 1–4, 7, 14 и 21-е сутки с момента получения травмы методом твердофазного иммунного анализа изучали концентрации провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови. Выявлено, что острый и ранний периоды травматической болезни спинного мозга характеризуются разной степенью выраженности нарушений цитокинового баланса.

*Ключевые слова:* травматическая болезнь, спинной мозг, системный воспалительный ответ, про- и противовоспалительные цитокины.

*Abstract.* The nonspecific protective and adaptive change, taking place in the human organism during cerebrospinal trauma, leads to an emergence of a new metabolic condition which determines the generalization of an inflammatory reaction and concomitant immune disorders. The research objective is a study of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines concentration dynamics in peripheral blood of patients in acute and early periods of a spinal cord traumatic disease. 15 practically healthy persons were investigated as a control group. The authors has investigated concentrations of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) and anti-inflammatory ones (IL-4, IL-10) in blood serum by means of the solid-phase immunoassay in dynamics on the 1<sup>st</sup>–4<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days from the moment of sustaining the injury. It has been revealed that acute and early periods of a spinal cord traumatic disease are characterized by the differences in a cytokine imbalance degree of manifestation.

*Key words:* traumatic disease, spinal cord, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

### **Введение**

В настоящее время в отечественной биологии и медицине все процессы, протекающие в организме после травмы, рассматриваются в рамках концепции травматической болезни. В соответствии с этой концепцией травматическая болезнь определяется как «совокупность общих и местных изменений, патологических и приспособительных реакций, возникающих в организме в период от момента механической травмы до ее исхода» [1, 2].

При тяжелой травме спинного мозга нарушаются все уровни интеграции иммунной системы, что проявляется депрессией специфических механизмов иммунного ответа на фоне растормаживания филогенетически древ-

них форм общебиологического феномена неспецифической защитной реакции. Изменяется структура корреляционных взаимосвязей параметров иммунного гомеостаза. В остром периоде доминируют реакции повреждения иммунной системы, проявляющиеся нарушением функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов [3].

Именно поэтому уже с первых суток посттравматического периода развиваются глубокие нарушения в механизмах клеточно-гуморального иммунитета и неспецифической защиты организма. Постоянство и определенность сочетаний и комбинаций патологических и защитно-приспособительных реакций иммунного гомеостаза при травматической болезни и динамика иммунных нарушений свидетельствуют о наличии типового патологического процесса в системе иммунобиологической защиты [4].

Клиническая картина генерализованного воспалительного ответа, развивающегося в остром и раннем периодах травматической болезни, состоит из двух феноменов – системного воспалительного (SIRS) и компенсаторного противовоспалительного синдромов (CARS), характеризующихся разнообразной картиной продукции про- и противовоспалительных регуляторов воспаления – цитокинов. Провоспалительные цитокины являются необходимыми медиаторами эффективного воспалительного ответа, однако наряду с защитным эффектом могут оказывать повреждающее действие на организм. Противовоспалительные цитокины выступают в качестве механизма негативного контроля за воспалительной реакцией, но при этом могут вызывать глубокое угнетение иммунитета и приводить к иммунодепрессии, обуславливая летальность на поздних этапах инфекционного процесса [5–8].

Тяжесть течения острого периода травматической болезни во многом определяется особенностями перестройки системы антиинфекционной защиты организма, что приводит к развитию осложнений, среди которых наибольший удельный вес имеют инфекционные осложнения, в том числе бронхолегочные. Развитие воспалительных изменений в легочной ткани определяется активацией нейтрофилов при взаимодействии с бактериальными раздражителями, что приводит к высвобождению свободных радикалов. Активные кислородные радикалы в свою очередь индуцируют избыточную продукцию провоспалительных цитокинов [9, 10].

Цель исследования: изучить особенности синдрома системного воспалительного ответа в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга на основании изменений профиля про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови.

### 1. Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты изучения содержания провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови у 30 больных, находящихся в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга. Средний возраст больных составил  $24,0 \pm 4,5$  года. Исследуемые больные были разделены на две группы: первая группа – пациенты без бронхолегочных осложнений; вторая группа – пациенты, имеющие бронхолегочные осложнения. Мужчин было 27, женщин – 3. В качестве контрольной группы были исследованы

15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с обследуемыми больными.

У обследуемых больных с травматической болезнью спинного мозга в динамике на 1–4, 7, 14 и 21-е сутки с момента получения травмы изучали содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови, полученной в объеме 5 мл из кубитальных вен.

Концентрации про- (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови определяли твердофазным методом иммунного анализа, основанным на принципе «сэндвича» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Проверяли гипотезу о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство наших данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовали  $U$ -критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывали  $Z$ -критерий Фишера и определяли показатель достоверности  $p$ .

## 2. Результаты исследования

Концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) была статистически достоверно выше по сравнению с данными группы контроля уже на 1–4-е сутки после травмы. Так, в группе больных без бронхолегочных осложнений их уровень превышал значения контрольной группы в 8,9; 5,26 и 2,2 раза ( $p = 0,000003$ ), а в группе больных с бронхолегочными осложнениями – в 9; 5,51 и 3,83 раза соответственно ( $p = 0,000003$ ).

В дальнейшем в группе больных без инфекционных осложнений отмечалось статистически достоверное снижение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 на протяжении всего периода наблюдения, наиболее выраженное на 21-е сутки с момента получения травмы. Однако концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 оставалась по-прежнему высокой: уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 был в 1,8 и в 2,2 раза выше, чем в группе контроля ( $p = 0,000003$ ). Уровень же ИЛ-1 $\beta$  достигал контрольных значений ( $p = 0,15$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика уровней концентрации цитокинов в группе больных без бронхолегочных осложнений

	Контроль	1–4-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
1	2	3	4	5	6
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	14,5 (10,7; 17,5)	128,7 (108,6; 148,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	80,0 (67,5; 88,6) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$	54,0 (44,5; 60,5) $Z_1 = 4,67$ $Z_2 = 4,67$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$	26,5 (26,5; 32,3) $Z_1 = 4,67$ $Z_2 = 4,67$ $Z_3 = 4,67$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
ИЛ1-β, пг/мл	50,9 (44,7; 63,1)	267,6 (230,3; 300,1) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	142,6 (130,0; 147,4) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$	98,3 (93,0; 108,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$	43,5 (40,5; 60,5) $Z_1 = 1,43$ $p_1 = 0,152433$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$
ИЛ-4, пг/мл	19,5 (17,0; 21,0)	35,0 (32,5; 38,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	34,2 (30,4; 36,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 1,05$ $p_2 = 0,290197$	34,5 (31,0; 38,5) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 0,56$ $p_2 = 0,581210$ $Z_3 = 0,37$ $p_3 = 0,708923$	63,5 (56,5; 73,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$
ИЛ-6, пг/мл	15,6 (15,0; 15,8)	184,3 (179,2; 189,1) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	135,5 (128,5; 150,2) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$	63,5 (56,2; 69,9) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$	34,4 (28,7; 39,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$
ИЛ-10, пг/мл	18,0 (14,8; 20,0)	38,0 (35,5; 45,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	35,6 (32,4; 38,3) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 1,97$ $p_2 = 0,048815$	35,5 (31,5; 38,5) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 2,21$ $p_2 = 0,026482$ $Z_3 = 0,31$ $p_3 = 0,755736$	37,0 (33,5; 40,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 1,49$ $p_2 = 0,135383$ $Z_3 = 0,78$ $p_3 = 0,430649$ $Z_4 = 0,91$ $p_4 = 0,361497$

**Примечание.** В каждом случае приведены: средняя величина (медиана – Ме), нижний и верхний квартили (25; 75 %) из 15 измерений:  $Z_1, p_1$  – по сравнению с группой контроля;  $Z_2, p_2$  – по сравнению с 1–4-ми сутками после травмы;  $Z_3, p_3$  – по сравнению с 7-ми сутками после травмы;  $Z_4, p_4$  – по сравнению с 14-ми сутками после травмы.

В группе больных с бронхолегочными осложнениями концентрация ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 была статистически достоверно ниже на 7-е сутки по сравнению с 1–4-ми сутками ( $p = 0,0000003$ ), но выше по сравнению с кон-

трольными показателями и статистически достоверно выше на 14-е сутки по сравнению с 7-ми сутками после травмы ( $p = 0,000004$ ,  $p = 0,000003$ ,  $p = 0,000003$ ). К 21-м суткам уровень ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 был статистически ниже, чем на 14-е сутки ( $p = 0,000003$ ), но оставался пока еще высоким по сравнению с контрольными показателями. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  соответствовала контрольным данным ( $p = 0,34$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровней концентрации цитокинов  
в группе больных с бронхолегочными осложнениями

	Контроль	1-4-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
1	2	3	4	5	6
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	14,5 (10,7; 17,5)	130,5 (115,0; 160,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	78,9 (70,5; 81,3) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$	106,3 (99,8; 120,4) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 3,42$ $p_2 = 0,000622$ $Z_3 = 4,62$ $p_3 = 0,000004$	29,0 (23,5; 35,7) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000000$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	50,5 (44,4; 63,0)	278,4 (245; 320,1) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	141,0 (137,4; 150,6) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$	195,0 (178,2; 218,9) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,08$ $p_2 = 0,000044$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$	46,5 (41,5; 62,5) $Z_1 = 0,95$ $p_1 = 0,340087$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$
ИЛ-4, пг/мл	19,5 (17,0; 21,0)	34,2 (30,8; 35,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	29,5 (28,5; 31,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 3,91$ $p_2 = 0,000087$	27,0 (25,5; 29,0) $Z_1 = 3,62$ $p_1 = 0,000284$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 3,40$ $p_3 = 0,000671$	49,5 (47,0; 53,3) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$
ИЛ-6, пг/мл	15,6 (15,0; 15,8)	200,8 (197,4; 203,4) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	146,7 (140,2; 150,9) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$	268,3 (254,3; 257,8) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$	59,8 (53,9; 64,5) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6
ИЛ-10, пг/мл	18,0 (14,8; 20,0)	97,0 (92,5; 103,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$	63,5 (59,7; 67,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$	26,0 (22,7; 29,7) $Z_1 = 4,41$ $p_1 = 0,000010$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$	39,8 (37,1; 42,0) $Z_1 = 4,67$ $p_1 = 0,000003$ $Z_2 = 4,67$ $p_2 = 0,000003$ $Z_3 = 4,67$ $p_3 = 0,000003$ $Z_4 = 4,67$ $p_4 = 0,000003$

**Примечание.** В каждом случае приведены: средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25; 75 %) из 15 измерений:  $Z_1, p_1$  – по сравнению с группой контроля;  $Z_2, p_2$  – по сравнению с 1–4-ми сутками после травмы;  $Z_3, p_3$  – по сравнению с 7-ми сутками после травмы;  $Z_4, p_4$  – по сравнению с 14-ми сутками после травмы.

Содержание противовоспалительных цитокинов в группе больных без бронхолегочных осложнений было статистически достоверно выше по сравнению с данными группы контроля на протяжении всего периода наблюдения ( $p = 0,000003$ ). Однако следует отметить, что концентрация ИЛ-4 на 21-е сутки превышала в 1,84 раза уровень, который был на 14-е сутки после травмы ( $p = 0,000003$ ).

В группе больных с бронхолегочными осложнениями уровень противовоспалительных цитокинов был статистически достоверно высоким на протяжении всего изучаемого периода ( $p = 0,000003$ ). Наибольшая концентрация ИЛ-4 отмечалась на 21-е сутки с момента получения травмы: уровень ИЛ-4 был в 2,54 раза выше, чем в группе контроля ( $p = 0,000003$ ) и в 1,83 раза выше по сравнению с 14-ми сутками после травмы ( $p = 0,000003$ ). Также следует отметить, что содержание ИЛ-10 было высоким на протяжении всего исследования ( $p = 0,000003$ ).

### 3. Обсуждение результатов

Результаты исследований показали, что в ходе течения травматической болезни в исследуемых группах больных имелись определенные различия по уровням концентраций циркулирующих цитокинов.

Изначально на 1-4-е сутки в обеих группах больных определялись высокие уровни в системной циркуляции как про-, так и противовоспалительных цитокинов по сравнению с данными группы контроля. По нашему мнению, это связано с тем, что в остром периоде травматической болезни происходит активация мононуклеарных клеток различной морфологии и функциональной специализации (моноциты крови, тканевые макрофаги, лимфоциты), которые начинают продуцировать ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , оказывая влияние на широкий круг клеток и инициируя синтез других медиаторов воспаления.

Начиная с 7-х суток и в последующем на протяжении всего посттравматического периода в группе больных без бронхолегочных осложнений и до 14-х суток у больных с бронхолегочными осложнениями уровни провоспали-

тельных цитокинов неуклонно снижались, что, вероятно, связано с нарушением процессов активации мононуклеаров и истощением цитокинпродуцирующей функции иммунных клеток (Мальш И. Р. и соавт., 2005). Уровень противовоспалительных цитокинов вследствие имеющейся иммунодепрессии характеризовался определенной монотонностью.

На 14-е сутки от момента травмы у этих больных уровень провоспалительных цитокинов вновь становился максимально высоким. Очевидно, это вызвано возникновением инфекционного процесса, при котором экзо- и эндотоксины микроорганизмов индуцируют активацию провоспалительного звена цитокинового каскада. К 21-м суткам посттравматического периода в группе больных с бронхолегочными осложнениями происходило снижение уровней провоспалительных цитокинов, которое в некоторых случаях (ИЛ-1 $\beta$ ) достигало контрольных показателей. Объясняется это тем, что вновь происходит снижение способности мононуклеарных клеток продуцировать провоспалительные цитокины. К этому же сроку происходил рост продукции противовоспалительных цитокинов на фоне анергии мононуклеарных клеток.

### **Заключение**

Острый и ранний периоды травматической болезни спинного мозга характеризуются нарушением цитокинового баланса. Изменения провоспалительного звена цитокинового профиля в группе больных без бронхолегочных осложнений характеризуются одномоментным повышением концентраций ФНО- $\alpha$ , ИЛ1- $\beta$  и ИЛ-6 в остром периоде травмы с последующим снижением в раннем посттравматическом периоде. В группе больных с бронхолегочными осложнениями изменения цитокинового профиля характеризуются двухэтапным повышением концентраций противовоспалительных цитокинов вследствие развития инфекционного процесса. Изменения противовоспалительного звена цитокинового профиля в обеих группах характеризуются ростом продукции ИЛ-4 и ИЛ-10, обусловленным анергией мононуклеарных клеток.

### **Список литературы**

1. **Котельников, Г. П.** Травматическая болезнь / Г. П. Котельников, И. Г. Труханова. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 272 с.
2. Политравма / В. В. Агаджанян, А. А. Пронских, И. М. Устьянцева и др. – Новосибирск : Наука, 2003 – 492 с.
3. **Хаитов, Р. М.** Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.
4. **Глыбочко, П. В.** Патогенез типовых реакций организма на травму : учебное пособие / П. В. Глыбочко, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков и др. ; под ред. проф. Н. П. Чесноковой. – Саратов : Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2011. – 224 с.
5. **Белоцкий, С. М.** Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М. : БИНОМ, 2008. – 240 с.
6. **Мальцева, Л. А.** Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.
7. **Шлапак, И. Н.** Спинальная травма: патофизиологические и клинические аспекты / И. Н. Шлапак, Ю. В. Баран, М. С. Лисянский // Украинский медицинский вестник. – 2002. – № 5. – С. 39–44.

8. **Калинина, Н. М.** Травма: воспаление и иммунитет / Н. М. Калинина, А. Е. Сюсюкин, Д.А. Вологжанин и др. // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 28–35.
9. **Шепеленко, А. Ф.** Патология внутренних органов при травме в терапевтической клинике / А. Ф. Шепеленко, М. М. Кириллов, Н. Д. Шепеленко. – М. : МИА, 2007. – 336 с.
10. **Селезнев, С. А.** Травматическая болезнь и ее осложнения / С. А. Селезнев. – СПб. : Политехника, 2004. – 414 с.

---

**Ульянов Владимир Юрьевич**

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отдел новых технологий в вертебрологии и нейрохирургии, заведующий кабинетом эндоскопии, Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии

E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

**Норкин Игорь Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор, директор, Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии

E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

**Щуковский Валерий Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор, кафедра скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

**Пучиньян Даниил Миронович**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе, Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии

E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

**Конюченко Елена Анатольевна**

младший научный сотрудник, отдел лабораторной и функциональной диагностики, Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии

E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

**Ulyanov Vladimir Yuryevich**

Candidate of medical sciences, junior researcher, department of new technologies in vertebrology and neurosurgery, head of endoscopy unit, Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics

**Norkin Igor Alekseevich**

Doctor of medical sciences, professor, director of Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics

**Shchukovsky Valery Vladimirovich**

Doctor of medical sciences, professor, sub-department of emergency and anesthesiology and resuscitation care, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

**Puchinyan Daniil Mironovich**

Doctor of medical sciences, professor, deputy director for research, Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics

**Konyuchenko Elena Anatolyevna**

Junior researcher, department of laboratory and functional diagnostics, Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics

УДК 616.8-001]:616.12-008

**Ульянов, В. Ю.**

**Характеристика цитокинового профиля в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / В. Ю. Ульянов, И. А. Норкин, В. В. Щуковский, Д. М. Пучиньян, Е. А. Конюченко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 114–122.**

УДК 616.12-008.3-052-073:616.12-05.4:616.24

Ю. А. Юдаева, К. М. Иванов, А. Р. Корнякова

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Аннотация.* Изучены особенности variability сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Обследовано 40 пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии II–III функционального класса и хронической обструктивной болезни легких вне обострения. Вегетативный статус оценивали по variability сердечного ритма с определением временных, спектральных показателей. В результате выявлено, что сочетанное течение ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких приводит к снижению общей variability сердечного ритма с преобладанием симпатического влияния и повышению напряжения регуляторных систем.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, variability сердечного ритма.

*Abstract.* The article analyzes the VWR features among patients with joint current IHT and COIL. The authors have examined 40 patients with a combination of IHT, stable stenocardia II–III FC and COIL excluding aggravation. The vegetative status has been estimated according to VWR with definition of time and spectral indicators. The results indicate that joint current IHT and COIL leads to a decrease in general VWR with prevalence of sympathetic influence and to an increase in regulatory systems pressure.

*Key words:* ischemic heart disease, chronic obstructive illness of lungs, variability of a heart rhythm.

### Введение

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляет около 62 % в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп, ведет к взаимоотягощению, к ранней инвалидизации и смерти, значительно увеличивает вероятность появления сердечной недостаточности и ее прогрессирование [1].

В последние годы в практической медицине большое внимание уделяется variability сердечного ритма (ВСР) [2, 3]. На сегодня анализ ВСР – это современная методология, технология исследования и оценки состояния регуляторных систем организма, в частности функционального состояния различных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [4, 5], которая широко используется в кардиологических исследованиях. В то же время имеется мало исследований, посвященных оценке ВСР на фоне некардиальной патологии. ВСР у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ изучена недостаточно, хотя именно в этой группе исследование ВСР патогенетически оправдано.

**Цель исследования** состояла в изучении особенностей ВСР у больных с сочетанным течением ИБС и ХОБЛ.

## **1. Материалы и методы исследования**

В клиническое исследование было включено 40 пациентов (средний возраст  $52,0 \pm 3,1$  года) с сочетанием ИБС и ХОБЛ, находившихся на обследовании и лечении в терапевтических отделениях негосударственного учреждения здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на ст. Оренбург ОАО «РЖД». Контрольные группы представлены 20 больными ИБС, стабильной стенокардией II–III функционального класса (средний возраст  $51,8 \pm 2,4$  года) и 20 больными ХОБЛ вне обострения (средний возраст  $50,7 \pm 4,5$  года). Диагноз ИБС был установлен по критериям Национальных клинических рекомендаций ВНОК (2008), ХОБЛ – по критериям Стандартов диагностики и лечения неспецифических заболеваний легких (Приказ МЗ РФ № 271 от 23 ноября 2004 г.).

Исследование вариабельности сердечного ритма с определением временных, спектральных показателей и визуальным анализом проводили на аппаратно-программном комплексе компьютерной ритмокардиографии по стандартной методике. Регистрировались 5-минутные записи ритма сердца. Перед началом исследования больной проходил период адаптации к окружающим условиям в течение 5–10 мин. Запись ЭКГ производилась в тихой комнате, в которой поддерживается постоянная температура  $20\text{--}22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , в одно и то же время суток (в период с 8-00 до 9-00), натощак, в положении лежа на спине, при ровном дыхании. В период исследования ВСП пациенту предлагалось дышать равномерно и спокойно, не делать глубоких вдохов, не кашлять, не сглатывать слюну [6]. Перед исследованием отменялись физиотерапевтические процедуры и медикаменты. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии (1996) проводили временной и частотный анализ записей RR интервалов с расчетом средней частоты сердечных сокращений ( $\text{ЧСС}_{\text{ср}}$ ), среднеквадратического отклонения интервалов RR от их среднего значения ( $\text{SDNN}$ , с), триангулярного индекса ( $\text{TINN}$ , усл. ед.), корня квадратного суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR с исключением экстрасистол) ( $\text{RMSSD}$ , с), количества пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс ( $\text{PNN 50}$ , %), моды ( $\text{Mo}$ ), вариационного размаха ( $\text{BP}$ , с), индекса напряжения ( $\text{ИН}$ , усл. ед.), дифференциального индекса ( $\text{ДИ}$ , усл. ед.), высокочастотных дыхательных волн ( $\text{HF}$ ,  $\text{мс}^2$ ), низкочастотных медленных волн ( $\text{LF}$ ,  $\text{мс}^2$ ), очень низкочастотных медленных волн ( $\text{VLF}$ ,  $\text{мс}^2$ ) и их отношения ( $\text{LF/HF}$ ), коэффициента корреляции ( $\text{КК}$ , %) высокочастотных дыхательных волн и пневмограммы. Эпизоды аритмий удалялись автоматизированно под программой.

Статистическая обработка материала проведена непараметрическими методами (критерий знаков, критерий Вилкоксона – Манна-Уитни) [7] с помощью пакета прикладных статистических программ EXCEL 7.0 [8].

## **2. Полученные результаты**

Анализ частотной мощности спектра RR при сочетании ИБС и ХОБЛ (табл. 1) выявил снижение  $\text{SDNN}$  интервалов RR от их среднего значения на 5,1 % в сравнении с показателем у больных ИБС и на 19,6 % в сравнении с показателем у больных ХОБЛ, триангулярного индекса – на 34 % и 31,7 %

соответственно. У пациентов с сочетанной патологией выявлены отличия характеристик ВРС по показателям активности парасимпатического звена регуляции (RMSSD, PNN 50), которым свойственно кардиопротективное действие [9]: снижение RMSSD по сравнению с показателями у больных ИБС на 52,4 и 71,4 %, в сравнении с данными у пациентов с ХОБЛ, PNN 50 – на 22,5 и 80,6 % соответственно.

При анализе соотношения мощности волн различной частоты в спектре ВРС у пациентов с сочетанным течением ИБС и ХОБЛ отмечено снижение мощности волн высокой частоты на 28,5 % по сравнению с показателями у больных с ИБС и на 73,5 % в сравнении с данными у больных ХОБЛ, резкое снижение мощности волн барорефлекторной симпатической составляющей спектра на 49,8 и 26,3 % соответственно. Пациенты с сочетанием ИБС и ХОБЛ отличались выраженным преобладанием в спектре волн очень низкой частоты в сравнении с данными при изолированном течении ИБС и ХОБЛ, соответственно на 9,6 и на 23 %.

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма ( $M \pm m$ )

Показатели	ИБС ( $n = 20$ ) (группа 1)	ХОБЛ ( $n = 20$ ) (группа 2)	ИБС и ХОБЛ ( $n = 40$ ) (группа 3)
ЧСС <sub>ср</sub> , уд./мин	71,9 ± 3,5	61,7 ± 4,5	80,8 ± 12,2*
SDNN, с	0,039 ± 0,002	0,046 ± 0,0003	0,037 ± 0,002#*
TINN, усл. ед.	8,053 ± 0,651	7,789 ± 0,481	5,316 ± 0,419#*
PNN 50, %	2,579 ± 1,660	10,316 ± 2,542	2,000 ± 0,901#*
RMSSD, с	0,021 ± 0,001	0,035 ± 0,002	0,010 ± 0,002#*
ДИ, усл. ед.	31,842 ± 5,254	25,789 ± 3,851	34,684 ± 4,711*
BP, с	0,387 ± 0,040	0,469 ± 0,013	0,167 ± 0,020#*
Mo	0,658 ± 0,037	1,008 ± 0,022	0,750 ± 0,036*
ЧСС (60/Mo)	91,2 ± 2,5	59,5 ± 0,7	80,1 ± 1,2*
ИН, усл. ед.	112,6 ± 14,6	89,6 ± 14,6	179,4 ± 24,05#*
HF, мс <sup>2</sup>	154,3 ± 56,0	416,0 ± 94,9	110,3 ± 39,6#*
LF, мс <sup>2</sup>	114,6 ± 19,9	78,2 ± 10,9	57,6 ± 13,3#*
VLF, мс <sup>2</sup>	259,5 ± 31,1	211,4 ± 47,5	287,1 ± 26,2#*
LF/HF	0,915 ± 0,167	0,634 ± 0,161	0,737 ± 0,143#
КК, %	19,8 ± 0,1	80,0 ± 3,0	10,2 ± 0,01#*

**Примечание.** # – разница показателей ( $p < 0,05$ ) между группами 1 и 3; \* – разница показателей ( $p < 0,05$ ) между группами 2 и 3.

Индекс напряжения при сочетании ИБС и ХОБЛ был достоверно выше в сравнении с контрольными группами. Среднее значение дифференциального индекса при сочетании ИБС и ХОБЛ составило  $34,684 \pm 4,711$  усл. ед. Коэффициент корреляции при сочетании ИБС и ХОБЛ был на 48,4 % ниже у больных ИБС и на 87,2 % ниже у больных ХОБЛ. Снижение этой величины свидетельствовало об ослаблении естественной связи фаз дыхания и колебания сердечного ритма. Средняя ЧСС больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ также превышала значения пациентов контрольной группы и составила  $89,2 \pm 9,1$  уд./мин. Среднее значение показателя моды у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ составило  $0,750 \pm 0,036$  с, что соответствовало нормокар-

дии со средней ЧСС  $80,1 \pm 1,2$  уд./мин. В группе больных с изолированным течением ИБС средняя ЧСС в соответствии со значением величины моды равнялась  $91,2 \pm 2,5$  уд./мин, а при ХОБЛ –  $59,5 \pm 0,7$  уд./мин.

В группе больных с сочетанной сердечно-легочной патологией зарегистрировано уменьшение вариационного размаха ( $0,167 \pm 0,020$  с). У 23 пациентов (57,5 %), у которых имело место сочетание ИБС и ХОБЛ, был зарегистрирован малоизменчивый (авариабельный) синусовый ритм. Причем у 22,5 % больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ имел место ригидный синусовый ритм, в то время как в контрольных группах ригидный ритм был выявлен только в 10 % случаев (ИБС) и 5 % случаев (ХОБЛ).

### 3. Обсуждение результатов

Физиологические механизмы ВСР основаны на том, что последовательный ряд кардиоинтервалов отражает регуляторные влияния на синусовый узел сердца различных отделов ВНС – симпатического и парасимпатического [10]. Известно, что наиболее чувствительным показателем ВСР, имеющим прогностическое значение, является SDNN, который характеризует вегетативную регуляцию сердечной деятельности в целом и зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы [11]. По результатам ВСР у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ наблюдалось снижение SDNN (рис. 1), отражающего множественные влияния на синусовый узел. Исследования последних двух десятилетий свидетельствуют о наличии достоверной связи между состоянием автономной нервной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин, включая внезапную смерть [12]. Низкое значение SDNN является независимым предиктором риска внезапной смерти и общей смертности [13]. J. Logiccio и др. (1998) показали, что риск развития внезапной смерти или острого инфаркта у больных со стенокардией возрастает в 4 раза, если временной показатель SDNN менее 50 мс.

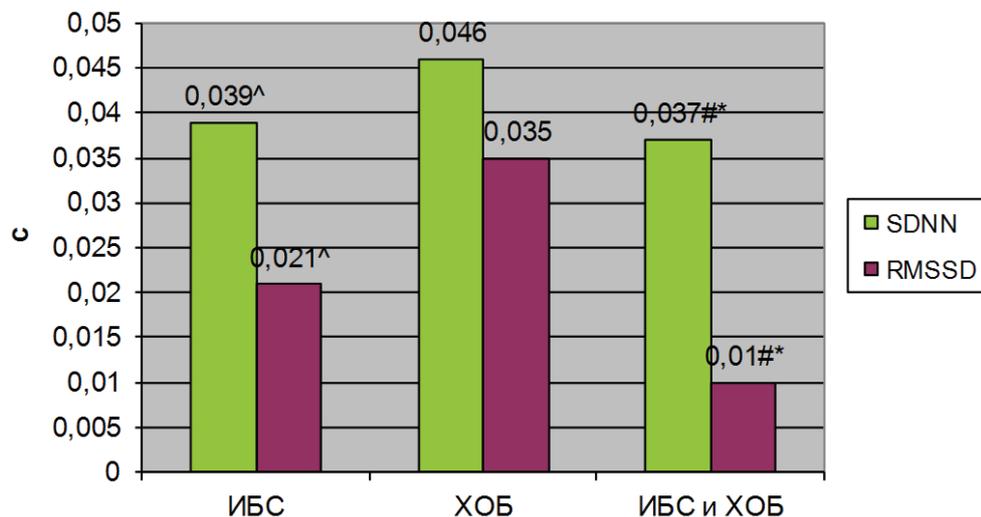


Рис. 1. Показатели общей variability сердечного ритма в обследованных группах больных

Достоверно более низкие значения триангулярного индекса при сочетании ИБС и ХОБЛ обусловлены значительным напряжением регуляторных систем и включением в процесс регуляции высших уровней управления. Несмотря на то, что триангулярный индекс позволяет провести лишь грубую оценку ЭКГ-сигнала, оба эти показателя выражают общую вариабельность сердечного ритма, а их снижение может быть обусловлено значительным напряжением регуляторных систем и включением в процесс регуляции высших уровней управления [14]. Значительное увеличение индекса напряжения отражает степень напряжения регуляторных систем (рис. 2).

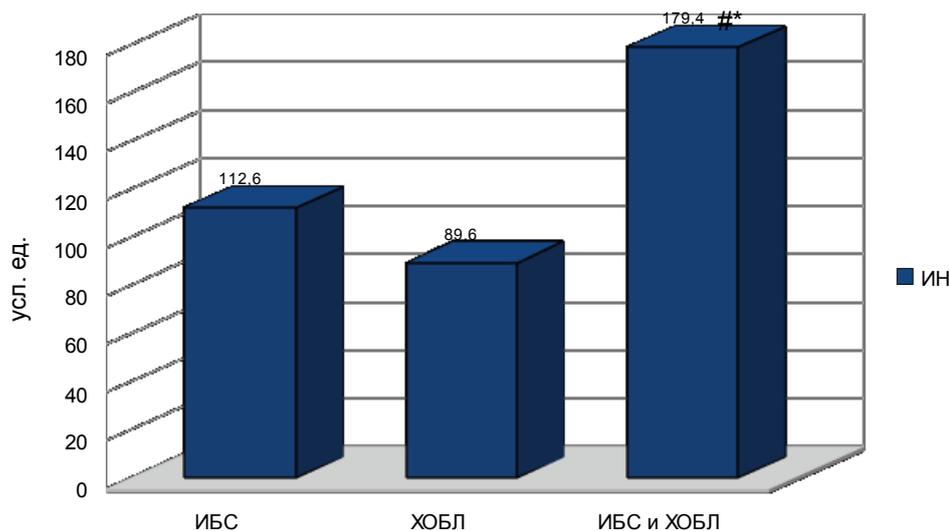


Рис. 2. Индекс напряжения в исследуемых группах

Одним из фундаментальных положений для понимания нервной регуляции синусового ритма является концепция баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, которая соотносится с тем наблюдением, что в большинстве физиологических условий активация любого из них сопровождается торможением другого отдела иннервации [3]. Выявлено уменьшение показателей PNN 50 и RMSSD, значение которых определяется преимущественным влиянием парасимпатического отдела, что свидетельствовало о снижении вагусной активности и нарушении баланса вегетативных влияний на синусовый ритм в пользу симпатического отдела ВНС. Резкое снижение PNN 50 является неблагоприятным признаком и коррелирует, так же как и SDNN, с повышенным риском внезапной смерти [2].

Статистически значимое уменьшение мощности высокой и низкой частоты на фоне увеличения мощности волн очень низкой частоты и соотношения LF/HF при сочетании ИБС и ХОБЛ (рис. 3) свидетельствуют о включении в управление кровообращением более высоких уровней регуляции центральной нервной системы – централизации механизмов регуляции и напряжения адаптационных механизмов [15]. Это состояние можно расценить как еще более выраженное напряжение регуляторных механизмов и сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС с активацией центральных эрготрофных механизмов.

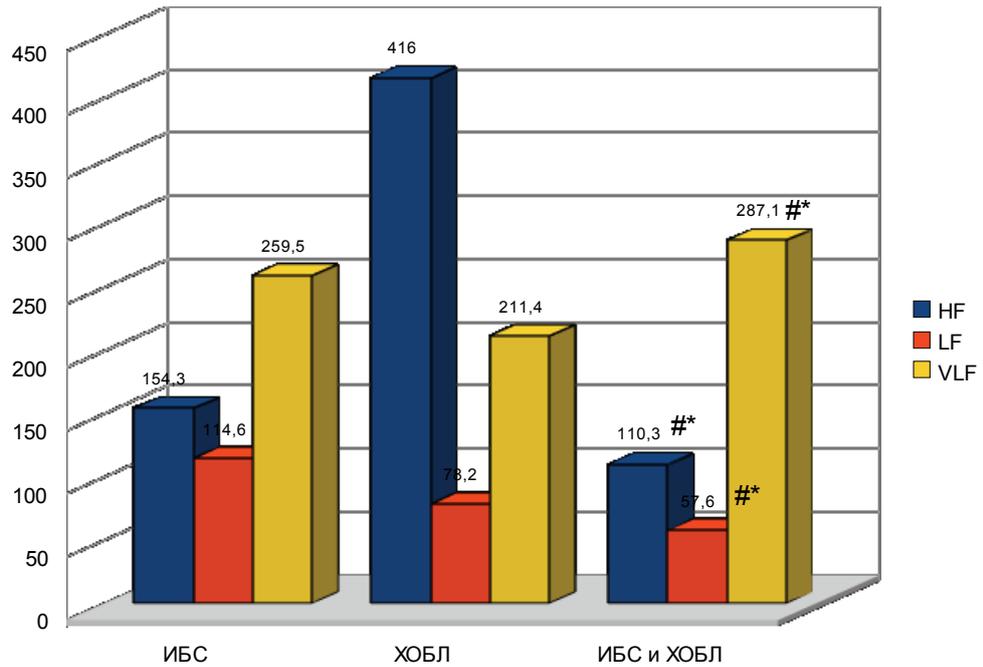


Рис. 3. Частотный спектр variability сердечного ритма в обследованных группах больных

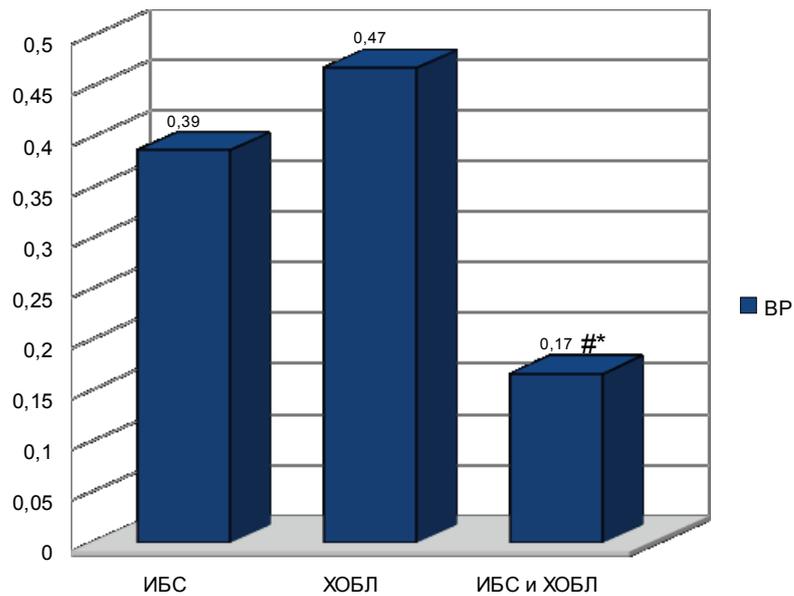


Рис. 4. Вариационный размах в обследуемых группах

Значительный интерес представляет дифференциальный индекс ритма. Особая его привлекательность заключается в том, что, помимо разностей интервалов, он учитывает и среднее значение RR. Его увеличение в сочетании

с более высокой средней ЧСС указывает на возрастание симпатического влияния на синусовый ритм.

Помимо этого, в группе больных с сочетанной сердечно-легочной патологией было зарегистрировано уменьшение вариационного размаха (рис. 4), что свидетельствовало о малой изменчивости и тенденции к стабилизации сердечного ритма вплоть до формирования ригидного аварибельного синусового ритма.

У больных с ригидным ритмом снижается парасимпатический контроль над деятельностью сердца и в результате снижается порог фибрилляции желудочков, особенно на фоне ишемии миокарда. Возможно, причинами стабилизации ритма при сочетании ИБС и ХОБЛ является ограничение физической активности, поражение синусового узла и нарушение вагосимпатического баланса [16]. Ригидный ритм – всегда сигнал тревоги, так как существенная ригидность синусового ритма коррелирует с риском внезапной смерти вследствие нарушений ритма сердца в большей степени, чем данные холтеровского обследования [17] (Д. Д. Зотов, 2002).

В качестве пусковых механизмов нарушений ритма сердца у больных с сочетанной патологией обсуждаются: относительное повышение контроля вагуса над синусовым узлом, повышение плотности бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, гипоксия (проводящая система сердца особенно чувствительна к недостатку кислорода) и гиперкапния, интоксикация, наличие зон асинергий и гипервозбудимости миокарда, влияние определенных лекарственных препаратов [18]. Большинство авторов указывает на преобладание у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ тяжелых сочетанных наджелудочковых нарушений ритма сердца [19, 20]. Нарушения сердечного ритма оказывают значительное отрицательное влияние на гемодинамику, способствуя прогрессированию сердечной недостаточности [21], которая сама по себе является одним из основных аритмогенных факторов риска [22].

### Заключение

Таким образом, у пациентов с сочетанным течением ИБС и ХОБЛ отмечалось снижение показателей общей variability ритма сердца (SDNN, RMSSD, PNN 50), повышение индекса напряжения, нарушение периферической вегетативной регуляции синусового узла с формированием значительного преобладания очень низкочастотных медленных волн, что свидетельствовало о наличии выраженного вегетативного дисбаланса, значительного напряжения адаптационных систем и повышенного риска смерти вследствие наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца.

Выводы:

1. Сочетанное течение ИБС и ХОБЛ характеризуется смещением активности вегетативной нервной системы в сторону симпатического отдела.
2. Сочетание ИБС и ХОБЛ приводит к перераспределению регуляции сердечного ритма со снижением рефлекторного симпато-парасимпатического влияния и перехода руководства сердечного ритма на гуморальный медленно реагирующий уровень с более высокой степенью напряжения регуляторных систем и стабилизацией сердечного ритма.
3. При сочетании ИБС и ХОБЛ значительно чаще развивается ригидный сердечный ритм, что является независимым предиктором риска внезапной смерти и общей смертности.

### **Практические рекомендации**

Использование вариабельности сердечного ритма у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ позволяет оценить состояние вегетативной нервной системы и механизмы регуляции, выявить значимые предикторы внезапной коронарной смерти и аритмических осложнений, требующие провести медикаментозную коррекцию.

### **Список литературы**

1. **Козлова, Л. И.** Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л. И. Козлова // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 9–12.
2. **Рябыкина, Г. В.** Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М. : Стар'Ко, 1998. – 200 с.
3. **Maliani, A.** Физиологическая интерпретация спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма / A. Maliani // Вестник аритмологии. – 1998. – № 9. – С. 100–104.
4. **Борисов, П. С.** Оптимизация эффективности лечения тяжелых форм хронической сердечной недостаточности / П. С. Борисов, О. А. Назарова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С. 57.
5. **Миронова, Т. Ф.** Диагностические возможности и перспективы анализа вариабельности сердечного ритма / Т. Ф. Миронова, В. А. Миронов, А. Ю. Тюрин и др. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С. 257.
6. **Бабунц, И. В.** Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И. В. Бабунц, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех // Ставрополь : Принтмастер, 2002. – 112 с.
7. **Гублер, Е. В.** Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – М. : Медицина, 1973. – 193 с.
8. **Лапач, С. Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич // Киев : Морион, 2001. – 408 с.
9. **Binklew, P. F.** Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure / P. F. Binklew, E. Nunzuata, G. J. Haas et al. // J. Am. Cardiol. – 1991. – V. 18. – P. 464–472.
10. **Коркушко, О. В.** Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Т. В. Шатило // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31–39.
11. **Писарук, А. В.** Компьютерный анализ структуры сердечного ритма / А. В. Писарук // Журнал практического врача. – 1996. – № 5. – С. 39–40.
12. **Algra, A.** Heart rate variability from 24 hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death / A. Algra, J. G. P. Tijssen, J. R. T. S. Roeland et al. // Circulation. – 1991. – V. 88. – P. 180.
13. **Соколов, С. Ф.** Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца / С. Ф. Соколов, Т. А. Малкина // Сердце. – 2002. – Т. 1. – С. 72–75.
14. **Миронова, Т. Ф.** Показатели вариабельности сердечного ритма у здоровых / Т. Ф. Миронова, В. А. Миронов // Вестник аритмологии. – 1998. – № 8. – С. 111.
15. **Ибатов, А. Д.** Кардиоваскулярные тесты и показатели вариабельности ритма сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом и различным функциональным классом хронической сердечной недостаточности / А. Д. Ибатов, Е. А. Сыркина, О. П. Фесечко и др. // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 199–210.

16. **Березный, Е. А.** Практическая кардиоритмография / Е. А. Березный, А. М. Рубин. – СПб. : НПП «НЕО», 1999. – 144 с.
17. **Зотов, Д. Д.** Современные методы функциональной диагностики в кардиологии / Д. Д. Зотов, А. В. Гротова. – СПб. : Фолиант, 2002. – 117 с.
18. **Чучалин, А. Г.** Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин. – М., 2001. – 40 с.
19. **Кляшев, С. М.** Частота и характер нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / С. М. Кляшев, Ю. М. Кляшева, Е. Н. Кузьмина, Д. В. Костров // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С. 183.
20. **Валеева, Г. Р.** Частота встречаемости мерцательной аритмии при различных патологических состояниях / Г. Р. Валеева, А. И. Семенов // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С. 68.
21. **Мартимьянова, Л. А.** Клинические признаки и вариабельность сердечного ритма у больных с нормо- и тахикардической мерцательной аритмией / Л. А. Мартимьянова, Н. И. Яблчанский // Одесский медицинский журнал. – 2002. – Т. 71, № 3. – С. 45–49.
22. **Eckardt, L.** Arrhythmias in heart failure: current concepts of mechanisms and therapy / L. Eckardt, W. Haverkamp et al. // J. Cardiovascular Electrophysiol. – 2000. – V. 11, № 1. – P. 106–117.

---

**Юдаева Юлия Александровна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра пропедевтики внутренних  
болезней, Оренбургская государственная  
медицинская академия

E-mail: krona181@narod.ru

**Yudaeva Yuliya Alexandrovna**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of internal  
diseases propedeutics, Orenburg  
State Medical Academy

**Иванов Константин Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней, Оренбургская  
государственная медицинская академия

E-mail: krona181@narod.ru

**Ivanov Konstantin Mikhaylovich**

Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of internal  
diseases propedeutics, Orenburg  
State Medical Academy

**Корнякова Анна Романовна**

врач-функционалист, отделение  
функциональной диагностики,  
Центральная районная больница  
(г. Оренбург)

E-mail: CornyakovaAnya@mail.ru

**Kornyakova Anna Romanovna**

Functionalist, functional diagnostics unit,  
Central Regional Hospital (Orenburg)

---

УДК 616.12-008.3-052-073:616.12-05.4:616.24

**Юдаева, Ю. А.**

**Вариабельность сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / Ю. А. Юдаева, К. М. Иванов, А. Р. Корнякова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 123–131.**

# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

---

---

УДК 616.831

Т. А. Карасева

## ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

*Аннотация.* Проведено обследование 207 человек в возрасте от 18 до 27 лет, в анамнезе у которых была черепно-мозговая травма. Выделены основные клинические синдромы отдаленного периода черепно-мозговой травмы. Дана экспертная оценка частоты клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста. Сделан вывод о том, что на синдромологию последствий черепно-мозговой травмы значительное влияние оказывает тяжесть травмы.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, экспертная оценка, заболевания нервной системы.

*Abstract.* The article considers an examination of 207 people aged from 18 to 27, who had a brain injury in medical background. The author points the main long-term clinical syndromes of brain injury. The article presents an expert judgment of frequency of long-term clinical syndromes of brain injury in terms of brain damage types among military draft-aged persons. It is concluded that the severity of injury significantly affects brain injury syndromes.

*Key words:* brain injury, expert judgment, diseases of the nervous system.

### Введение

Подростковый возраст – период не только бурного физического и психологического роста, эндокринной перестройки, но одновременно и высокого травматизма. Именно в подростковом возрасте резко возрастает число черепно-мозговых травм [1, 2]. Большая часть повреждений черепа наблюдается в дошкольном и школьном возрасте (85–87 %), больше половины из них (58 %) – в возрасте 7–13 лет. На весеннее и летнее время года приходится 66,6 %, на осеннее и зимнее время – 33,4 % случаев травмы черепа [3–5].

Возрастная группа Пензенской субпопуляции молодого возраста (18–27 лет) составляет 15,6 % от всего населения области. На эту возрастную группу ежегодно приходится от 1,3 до 1,7 % лиц, в анамнезе у которых была черепно-мозговая травма (ЧМТ) [6].

Устойчивый рост ЧМТ и связанных с ней последствий определяет актуальность этой проблемы в современной неврологии в частности и здравоохранении в целом [7–9].

Проведя анализ данных литературы, можно отметить, что, несмотря на обширные сведения, касающиеся различных аспектов черепно-мозговой травмы, целенаправленного изучения ее отдаленных последствий с точки зрения проведения военно-врачебной экспертизы не проводилось.

**Цели исследования:** проведение анализа результатов медицинского освидетельствования граждан, в анамнезе у которых была ЧМТ; выделение основных клинических синдромов отдаленного периода ЧМТ и их экспертная оценка в зависимости от степени тяжести травмы.

### Материал и методы исследования

Проведено клиническое обследование 207 юношей призывного возраста от 18 до 27 лет, в анамнезе у которых была ЧМТ. В стандарт обследования входили: клинические анализ крови и мочи; биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции; холестерин, триглицериды, липидограмма, электролиты, билирубин, мочевины, сахар); исследование крови на РВ и ВИЧ; ЭКГ; ЭЭГ; РЭГ; КТ головного мозга.

Неврологическое исследование проводили согласно общепринятой методике (Триумфов А. В., 1974; Скоромец А. А., 1996). Призывники были осмотрены терапевтом, окулистом, психиатром. Всем проведены нейропсихологические исследования, включающие анализ эмоционально-волевой сферы, интеллектуально-мнестических процессов. Также исследовали уровень ситуационной тревоги и личностной тревожности по шкале самооценки Спилберга Ч. Д., Ханина Ю. Л. При исследовании вегетативной нервной системы определили ее функциональное состояние, включающее исследование тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием унифицированных компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 5.0. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Призывники с последствиями черепно-мозговой травмы, по данным военного комиссариата Пензенской области, составляют в среднем 42,6 % от числа лиц призывного возраста, имеющих заболевания нервной системы. То есть практически каждый второй освидетельствуемый, у которого распознаны заболевания нервной системы на этапе призыва, страдает отдаленными последствиями ЧМТ. В свою очередь из них в среднем в 33,6 % случаев призывники признаются ограниченно годными и не годными к военной службе.

В дальнейшем анализируемая группа призывников (207 человек) с последствиями ЧМТ будет приниматься за 100 %. Из них признаны годными к военной службе с незначительными ограничениями 142 человека (68,6 %); ограниченно годными к военной службе 57 человек (27,5 %); не годными – 8 человек (3,9 %). Данные отражены в табл. 1.

Время от момента получения черепно-мозговой травмы до проведения экспертизы в течение последних трех лет была у 122 человек (59 %), в течение пяти лет – у 58 человек (28 %), свыше пяти лет – у 27 (13 %).

По тяжести перенесенной травмы наблюдаемые распределились следующим образом (рис. 1).

Таблица 1

Распределение призывников по категориям годности к военной службе

Категория годности	Абс. (n)	Относит. (%)
Годны с незначительными ограничениями	142	68,6
Ограниченно годны к военной службе	57	27,5
Не годны к военной службе	8	3,9
Всего	207	100,0

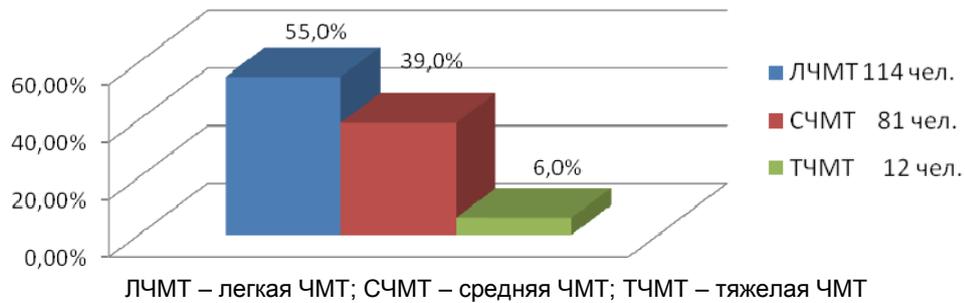


Рис. 1. Распределение больных по тяжести ЧМТ

Из 12 человек с тяжелой травмой 8 (66,7 %) имели группу инвалидности и не вызвали затруднений в плане принятия экспертного заключения и, как правило, признавались не годными к военной службе.

Какой-либо взаимосвязи между временем получения ЧМТ и категорией годности в настоящем исследовании не выявляется. Однако имеет значение зависимость категорий годности от тяжести ЧМТ. Результаты отражены в табл. 2.

Таблица 2

Зависимость категории годности к военной службе от степени тяжести ЧМТ

Категория годности	ЛЧМТ (n = 114)		СЧМТ (n = 81)		ТЧМТ (n = 12)		Итого (n = 207)	
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
Годны с незначительными ограничениями	*102	**89,5	40	49,4	–	–	142	68,6
Ограниченно годны к военной службе	12	10,5	37	45,7	8	66,7	57	27,5
Не годны к военной службе	–	–	4	4,9	4	33,3	8	3,9

**Примечание.** Количество призывников дано в \*абсолютных (n) и \*\*относительных (%) значениях.

Проведенные нами исследования позволяют сделать вывод, что призывники, в анамнезе у которых была легкая ЧМТ, чаще всего (89,5 %) признаются годными к военной службе с незначительными ограничениями. Тогда как призывники с тяжелой травмой являются ограниченно годными (66,7 %) или не годными к военной службе (33,3 %).

В отдаленном периоде ЧМТ юноши предъявляли различные жалобы, характерным является их сочетание. Наиболее часто встречаются головные боли (85,3 %). Структура цефалгического синдрома отражена в табл. 3

Таблица 3

Структура цефалгического синдрома у призывников с последствиями ЧМТ

Вид головной боли	Абс. (n)	Относит. (%)
Головная боль напряжения	23	12,9
Сосудистые цефалгии	54	30,5
Цефалгии вследствие нарушения ликвородинамики	7	4,0
Головные боли смешанного характера	93	52,5
Всего	177	100,0

Чаще всего имело место сочетание различных видов головной боли, они носили, как правило, не интенсивный характер, проходили чаще всего самостоятельно или после приема анальгетиков. Обращает на себя внимание относительно редкая встречаемость болей, обусловленных нарушениями ликвородинамики.

Жалобы на головокружение выявлены у 45,9 % призывников. Чаще всего оно носило несистемный характер и было связано с переменной положением туловища или с физической нагрузкой.

Общая слабость, утомляемость были характерны для большинства призывников (70,2 %). Отмечалась значительная зависимость состояния от перемены погоды (60,2 %).

Нарушения сна встречались в 49,3 % случаев. Чаще всего они были связаны с затруднениями засыпания, частыми пробуждениями, сногворением.

Жалобы на приступы с потерей сознания встречались у 10 % призывников. В большинстве случаев они были подтверждены дополнительным исследованием (ЭЭГ) и в плане вынесения экспертного заключения не вызвали сложности.

Несмотря на многообразие жалоб, при стандартном объективном неврологическом осмотре нарушения чаще всего не выявлялись. В ряде случаев (48,3 %) имела место рассеянная микроочаговая симптоматика в виде: глазодвигательных расстройств, установочного мелкоамашистого нистагма, легкой асимметрии лицевой мускулатуры, неустойчивости в позе Ромберга, легкого тремора пальцев рук, незначительной разницы сухожильных рефлексов. Пирамидная недостаточность наблюдалась редко, в большинстве случаев выявлялась лишь при клиническом обследовании и степени пареза не достигала (3,9 %).

Вегетативные расстройства той или иной степени выраженности наблюдались разнообразные: чаще всего выявлялись вегетососудистые и вегетовисцеральные дисфункции (65,4 %). Гипергидроз ладоней и стоп, покраснение или побледнение кожных покровов, нарушение дермографизма выявлены у 37,7 % призывников, в анамнезе которых была ЧМТ различной степени тяжести.

Сосудистые нарушения проявлялись преходящей артериальной гипертензией и (или) гипотонией. Среди обследованных призывников у 142 человек (68,6 %) были нормальные цифры артериального давления, у 56 человек

(27 %) отмечена склонность к повышению артериального давления и у 44 (21,3 %) – тенденция к снижению артериального давления. Нарушения ритма сердца (синусовая тахикардия, брадикардия) выявлялись редко (23,7 %). Кардиалгия наблюдалась у 23 человек (11,1 %). В этих случаях проводилось углубленное обследование у терапевта и кардиолога. Следует отметить, что при синдроме вегетососудистой дистонии (36,0 %), как одном из проявлений отдаленного периода ЧМТ, артериальное давление больше чем в половине случаев (67,8 %) имело тенденцию к понижению, а при гипертензионно-гидроцефальном синдроме (4 %), напротив, к повышению (49,6 %).

У значительного числа обследуемых (158 человек (76,3 %)) на ЭКГ изменений не выявлено. Синусовая тахикардия наблюдалась у 33 человек (15,9 %), синусовая брадикардия – у 16 (7,7 %). Среди призывников с признаками гипертензионно-гидроцефального синдрома (7 человек (4,0 %)) у 70,0 % по данным ЭКГ выявлялась синусовая тахикардия и у 76,0 % наблюдалось уменьшение зубца Р. В целом вегетативный тонус в отдаленном периоде ЧМТ характеризовался преобладанием симпатической нервной системы.

В структуре нарушений нейропсихологических функций мнестические расстройства занимали ведущее место. Снижение памяти различной степени выраженности наблюдалось у 103 человек (49,8 %). Среди них легкие нарушения памяти отмечены у 85 человек (82,5 %); умеренные нарушения – у 17 (16,5 %); выраженные нарушения отмечены у одного человека (0,5 %). В основном характерны нарушения кратковременной памяти, снижение объема запоминания материала, предъявляемого во время тестирования.

При исследовании интеллектуальных функций по стандартизированной методике (трактовка смысла пословиц, решение арифметических задач, подбор вариантов для завершения предложенной фразы и др.) выявлялся ряд нарушений, указывающих прежде всего на развитие инертности мышления.

Расстройство мышления наблюдалось у 57 человек (28,0 %). Оно характеризовалось заторможенностью, бедностью ассоциаций, трудностью переключения с одной темы на другую, застреваемостью на несущественных деталях. Мышление становилось конкретным по форме, терялась способность к образности, обобщениям, творчеству.

Расстройство внимания наблюдалось у 48 человек (23,0 %). Нарушения проявлялись в трудном сосредоточении на решении задач. Внимание становилось поверхностным, быстро истощалось. Среди эмоциональных расстройств (102 человека (49,0 %)) чаще наблюдались депрессивные состояния (плохое настроение, утомляемость, нарушение сна).

Отдаленный период черепно-мозговой травмы определяется либо как этап клинического выздоровления, либо максимума восстановления нарушенных функций или же как период возникновения и прогрессирования «запущенных» после травм патологических процессов [10, 11].

На основании анализа, клинических проявлений последствий ЧМТ нами выделено пять основных синдромов отдаленного периода: церебрально-очаговый, судорожный, вегетативных дисфункций, гипертензионно-гидроцефальный, психоорганический. Клиническая картина отдаленного периода ЧМТ в большинстве наблюдений определялась совокупностью различных синдромов, однако в одних случаях они выступали в качестве ведущих, в других – сопутствующих проявлений. Мы проанализировали частоту кли-

нических синдромов (в качестве ведущих) у лиц призывного возраста. Результаты отражены на рис. 2.

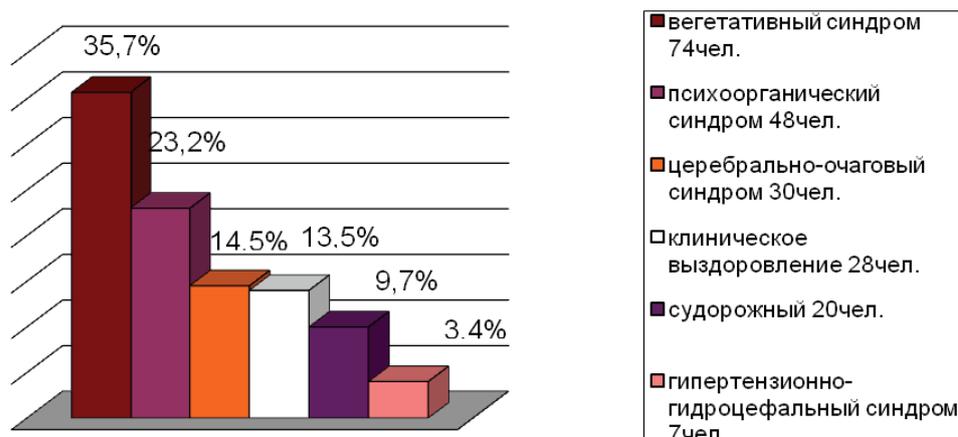


Рис. 2. Частота клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы у лиц призывного возраста

Следует отметить, что у 28 человек (13,5 %), в анамнезе у которых была ЧМТ, в отдаленном периоде наблюдалось клиническое выздоровление. В этих случаях жалобы, как правило, отсутствовали, а объективные методы исследования не выявляли существенных отклонений от нормы.

Представляет интерес анализ частоты клинических синдромов в зависимости от степени тяжести ЧМТ. Результаты отражены в табл. 4.

Таблица 4

Частота клинических синдромов (в качестве ведущих) отдаленного периода ЧМТ в зависимости от степени повреждения головного мозга

Основной синдром	ЛЧМТ, n = 114 (55 %)		СЧМТ, n = 81 (39 %)		ТЧМТ, n = 12 (6 %)		Итого, n = 207	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вегетативных дисфункций	49	43,0	23	28,0	2	17,0	74	35,7
Гипертензионно-гидроцефальный	1	0,8	4	5,0	2	17,0	7	3,4
Церебрально-очаговый	9	8,0	17	21,0	4	33,0	30	14,5
Судорожный	7	6,0	10	12,0	3	25,0	20	9,7
Психоорганический	22	19,0	25	31,0	1	8,0	48	23,2
Клиническое выздоровление	26	23,0	2	2,0	–	–	28	13,5
Всего	114	100,0	81	100,0	12	100,0	207	100

Исходом ЛЧМТ чаще всего бывают вегетативные нарушения (43,0 %) или наступает клиническое выздоровление (23,0 %). Нами замечено, что в отдаленном периоде и при легкой травме может сформироваться церебрально-очаговый и судорожный синдромы в 8,0 и 6,0 % случаев соответственно. При

СЧМТ в отдаленном периоде чаще всего встречается психоорганический (31,0 %), вегетативных дисфункций (28,0 %) и церебрально-очаговый (21,0 %) синдромы. Однако и травма средней тяжести в отдаленном периоде в 2,0 % случаев может не оставлять никаких последствий. ТЧМТ чаще всего приводит к формированию церебрально-очагового (33,0 %) и судорожного синдромов (25,0 %). В отдаленном периоде тяжелая травма практически никогда не приводит к выздоровлению и чаще всего является причиной инвалидности.

### **Заключение**

1. Клиническая картина отдаленного периода ЧМТ в подавляющем большинстве случаев характеризуется полиморфизмом и полисиндромностью. Наиболее часто встречаются синдром вегетативных дисфункций, психоорганический, церебрально-очаговый и судорожный синдромы. Гипертензионно-гидроцефальный синдром наблюдается у незначительного числа призывников.

2. Наши исследования подтверждают представление о том, что при ЧМТ особенно ранимыми являются срединно-стволовые структуры головного мозга, играющие ведущую роль в обеспечении адаптационных процессов человеческого организма. Клинически дисфункция неспецифических систем мозга проявляется дезинтеграционным психовегетосоматическим синдромом. В отдаленном периоде ЧМТ органическая неврологическая симптоматика постепенно сглаживается, и на первый план выступают вегетативные и психопатологические расстройства. Именно они являются основной причиной, ведущей к клинической и социально-трудовой дезадаптации.

3. На синдромологию последствий ЧМТ значительное влияние оказывает тяжесть ЧМТ. Такие синдромы, как психоорганический, вегетативных дисфункций занимают доминирующее положение при ЛЧМТ и СЧМТ. Можно предположить, что именно их выраженность и будет оказывать существенное влияние на определение категории годности в военной службе. Призывники с психоорганическим и синдромом вегетативных дисфункций подлежат углубленному обследованию у терапевта и психиатра. При ТЧМТ на первое место выходят церебрально-очаговый и судорожный синдромы. Призывники, имеющие эти синдромы, не представляют сложности при определении категории годности к военной службе.

### **Список литературы**

1. **Крылов, И. К.** Клинико-физиологическая характеристика больных с травматическим поражением головного мозга в отдаленном периоде / И. К. Крылов, Н. С. Фалина, З. И. Зянгилова // Казанский медицинский журнал. – 1991. – № 7. – С. 45.
2. **Заваденко, Н. Н.** Последствия закрытой ЧМТ и эффективность пирацитама в их лечении у подростков / Н. Н. Заваденко, Л. С. Гузилова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 108, № 3. – С. 43–48.
3. **Попов, В. Л.** Черепно-мозговая травма / В. Л. Попов. – Л. : Медицина, Ленинградское отделение, 1988. – 239 с.
4. **Бадалян, Л.** Детская неврология / Л. Бадалян. – М. : Медицина, 1984.
5. **Агаева, К. Ф.** Процесс накопления и распространения последствий травмы головы среди населения / К. Ф. Агаева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 5. – С. 46–48.

6. **Гринцов, М. И.** Основные нервно-психические заболевания у военнослужащих по призыву, причина их возникновения и закономерности проявления. Прогноз : автореф. дис. ... доктора мед. наук / Гринцов М. И. – СПб., 2000.
7. **Макаров, А. Ю.** Черепно-мозговая травма / А. Ю. Макаров, В. Г. Помников, П. А. Маккавейский // Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы / под ред. А. Ю. Макарова. – СПб., 1998. – С. 211–232.
8. **Крылов, В.** Черепно-мозговая травма / В. Крылов, В. Лебедев // Врач. – 2000. – № 11. – С. 12–18.
9. **Горбунов, В. И.** Повторная черепно-мозговая травма в промежуточном периоде травматической болезни головного мозга (клинико-иммунологические исследования) / В. И. Горбунов // Нейрохирургия. – 2003. – № 2. – С. 37–41.
10. **Яхно, Н. Н.** Болезни нервной системы : руководство для врачей / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М. : Медицина, 2003. – С. 699–733.
11. **Бойко, А. Н.** Черепно-мозговая травма / А. Н. Бойко, Т. Т. Батышева, Е. В. Костенко // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 8. – С. 5–10.

---

**Карасева Татьяна Анатольевна**  
врач-невролог высшей категории,  
Военный комиссариат Пензенской  
области (г. Пенза)

**Karasyova Tatyana Anatolyevna**  
Neurologist of higher category, Penza  
Region Military Registration  
and Enlistment Office (Penza)

E-mail: Karaseva\_TA@bk.ru

---

УДК 616.831

**Карасева, Т. А.**

**Экспертная оценка частоты клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста / Т. А. Карасева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 132–139.**

## **Вниманию авторов!**

Редакция журнала «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» приглашает специалистов опубликовать на его страницах оригинальные статьи, содержащие новые научные результаты в области теоретической и экспериментальной медицины, клинической медицины, общих вопросов здравоохранения, организации здравоохранения, а также обзорные статьи по тематике журнала.

Статьи, ранее опубликованные, а также принятые к опубликованию в других журналах, редколлегией не рассматриваются.

Редакция принимает к рассмотрению статьи, подготовленные с использованием текстового редактора Microsoft Word for Windows версий не выше 2003.

Необходимо представить статью в электронном виде (VolgaVuz@mail.ru, дискета 3,5", CD-диск) и дополнительно на бумажном носителе в двух экземплярах.

Оптимальный объем рукописи 10–14 страниц формата А4. Основной шрифт статьи – Times New Roman, 14 pt через полуторный интервал. Тип файла в электронном виде – RTF.

Статья **обязательно** должна сопровождаться индексом УДК, краткой аннотацией и ключевыми словами **на русском и английском языках**.

Рисунки и таблицы должны быть размещены в тексте статьи и представлены в виде отдельных файлов (растровые рисунки в формате TIFF, BMP с разрешением 300 dpi, векторные рисунки в формате Corel Draw с минимальной толщиной линии 0,75 pt). Рисунки должны сопровождаться подрисовочными подписями.

Формулы в тексте статьи выполняются в редакторе формул Microsoft Word Equation, версия 3.0 и ниже. Символы греческого и русского алфавита должны быть набраны прямо, нежирно; латинского – курсивом, нежирно; обозначения векторов и матриц прямо, жирно; цифры – прямо, нежирно. Наименования химических элементов набираются прямо, нежирно. Эти же требования **необходимо** соблюдать и в рисунках. Допускается вставка в текст специальных символов (с использованием шрифтов Symbol).

В списке литературы **нумерация источников** должна соответствовать **очередности ссылок** на них в тексте ([1], [2], ...). Номер источника указывается в квадратных скобках. В списке указывается:

- для книг – фамилия и инициалы автора, название, город, издательство, год издания, том, количество страниц;
- для журнальных статей, сборников трудов – фамилия и инициалы автора, название статьи, полное название журнала или сборника, серия, год, том, номер, выпуск, страницы;
- для материалов конференций – фамилия и инициалы автора, название статьи, название конференции, время и место проведения конференции, город, издательство, год, страницы.

В конце статьи допускается указание наименования программы, в рамках которой выполнена работа, или наименование фонда поддержки.

К материалам статьи **должна** прилагаться информация для заполнения учетного листа автора: фамилия, имя, отчество, место работы и должность, ученая степень, ученое звание, адрес, контактные телефоны (желательно сотовые), e-mail.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Рукопись, полученная редакцией, не возвращается.

Редакция оставляет за собой право проводить редакторскую и допечатную правку текстов статей, не изменяющую их основного смысла, без согласования с автором.

**Статьи, оформленные без соблюдения приведенных выше требований, к рассмотрению не принимаются.**