

ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

№ 1 (49)

2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- Дятлов Н. Е., Рахматуллин Ф. К., Бурмистрова Л. Ф., Осипенко А. Е.*
Сравнение методов холтеровского мониторирования ЭКГ
и чреспищеводной электрокардиостимуляции в оценке
электрофизиологических показателей сердца больных
пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями 5
- Левина Т. М., Романов М. Д., Киреева Е. М.* Особенности
диагностики и лечения гранулематоза Вегенера..... 15
- Олейников В. Э., Смирнов Ю. Г., Галимская В. А., Куприянова С. Н.,
Салямова Л. И., Голубева А. В.* Новые характеристики продольной
сократимости, определенные методом Speckle Tracking..... 27

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

- Лебедев А. В., Керимова К. И., Захарова И. Ю., Акбулатова Р. З.*
Преимущество внутриротового остеосинтеза
под проводниковой анестезией при переломах нижней челюсти 40

ХИРУРГИЯ

- Захарова И. Ю., Лебедев М. В., Керимова К. И., Дикова М. И.,
Акбулатова Р. З.* Физиотерапия в системе реабилитации
пациентов с повреждениями нижнего альвеолярного нерва
вследствие перелома нижней челюсти 48
- Зенин О. К., Хацко В. В., Вакуленко И. П., Потапов В. В.,
Митрошин А. Н., Фоминов В. М.* Способ ультразвуковой
фистулографии у пациентов с наружным свищом
паренхиматозного органа 58

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

- Калмин О. В., Галкина Т. Н., Лукьяненко Д. А., Фрунзе Е. М.*
Соматотипологические особенности российских
и индийских студентов 65

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

- Латынова И. В., Федорова М. Г., Вишнякова Ж. С., Чудаева Д. Г.**
Влияние синтетических пептидов на межполушарную асимметрию
у крыс с разным профилем моторной латерализации в условиях
деструкции базально-латерального комплекса *corpus amygdaloideum*.....74

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- Дудина М. О., Блинова Е. В., Моисеева И. Я., Самышина Е. А.,
Краско М. О., Сулова И. Р.** К вопросу о безопасности
4-алкил-замещенного соединения с противоопухолевым действием.....83
- Ерещенко А. А., Иванова Н. В., Потякина Е. Е., Виденин А. А.,
Бородин И. А.** Патобиохимические факторы риска развития
сахарного диабета (обзор литературы).....92
- Уланова Т. В., Тужилкина Е. А., Русейкин Н. С.** Сравнение влияния
новых соединений из группы 3-гидроксипиридина и мексидола
на обменные процессы при индуцированном сахарном диабете104
- Штах А. Ф., Новикова Ю. А., Ишкова М. В., Медведев В. О.**
Оценка связи абортот в анамнезе, уровня РАРР-А
в крови беременных и срока родов112

**UNIVERSITY PROCEEDINGS
VOLGA REGION
MEDICAL SCIENCES**

№ 1 (49)

2019

CONTENT

INTERNAL DISEASES

- Dyatlov N. E., Rakhmatullov F. K., Burmistrova L. F., Osipenko A. E.***
Comparison of the ECG holter monitoring methods and intervention-water
electrocardiostimulation in the assessment of electrophysiological indicators
hearts of patients with paroxysmal nadjulus tachycardias 5
- Levina T. M., Romanov M. D., Kireeva E. M.*** Features of diagnostics
and treatment of Vegener's granulomatosis..... 15
- Oleynikov V. E., Smirnov Yu. G., Galinskaya V. A., Kupriyanova S. N.,
Salyamova L. I., Golubeva A. V.*** New characteristics of long-term
coverability determined by the speckle tracking method 27

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

- Lebedev M. V., Kerimova K. I., Zakharova I. Yu., Akbulatova R. Z.***
The advantage of intracrical osteosynthesis under conducted
anesthetic in the lower jaw fracture..... 41

SURGERY

- Zakharova I. Yu., Lebedev M. V., Kerimova K. I., Dikova M. I.,
Akbulatova R. Z.*** Physiotherapy in the system of rehabilitation
of patients with damages of the lower alveolar nerve due
to fracturing the lower jaw 48
- Zenin O. K., Khatsko V. V., Vakulenko I. P., Potapov V. V.,
Mitroshin A. N., Fominov V. M.*** Method of ultrasound fistulography
in patients with external pistacus of the parenchymatic organ 58

HUMAN ANATOMY

- Kalmin O. V., Galkina T. N., Luk'yanenko D. A., Frunze E. M.***
Somatotipological features of the Russian and Indian students 65

MORBID ANATOMY

- Latynova I. V., Fedorova M. G., Vishnyakova Zh. S., Chudaeva D. G.**
Influence of synthetic peptides on the inter-health asymmetry in rats
with different profile of motor lateralization in conditions
of destruction of the basal-lateral complex *corpus amygdaloideum*..... 74

PHYSIOPATHOLOGY

- Dudina M. O., Blinova E. V., Moiseeva I. Ya., Samyshina E. A.,
Krasko M. O., Suslova I. R.** On a safety of 4-alkyl substituted
compound with anti-tumor action..... 83
- Ereshchenko A. A., Ivanova N. V., Potyakina E. E., Videnin A. A.,
Borodina I. A.** Pathiochemical risk factors of development
of sugar diabetes (literature review) 92
- Ulanova T. V., Tuzhilkina E. A., Ruseykin N. S.** Comparison of the effect
of new connections from the group 3-hydroxypyridine
and mexidol on the exchange process in diabetes-induced diabetes 104
- Shtah A. F., Novikova Y. A., Ishkova M. V., Medvedev V. O.** Evaluation
of the connection of abortions in anamnesis, the level of PAPP-A
in the blood of pregnant women and term of childbirth 112

УДК 616.12-008.313.2

DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-1

Н. Е. Дятлов, Ф. К. Рахматуллов,
Л. Ф. Бурмистрова, А. Е. Осипенко

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ И ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ В ОЦЕНКЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИКАРДИЯМИ

Аннотация.

Актуальность и цели. Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца способно дать оценку свойств возбудимых тканей миокарда пациентов с нарушениями ритма сердца. Однако ЭФИ применимо не всегда. Например, существуют ограничения к его проведению в третий триместр беременности, при болезнях пищевода, в острую стадию инфаркта миокарда. Цель исследования – описать способ расчета электрофизиологических свойств миокарда пациентов с нарушениями ритма сердца методом холтеровского мониторирования ЭКГ и сравнить полученные показатели с «эталонными» данными чреспищеводного ЭФИ.

Материалы и методы. Обследованы 128 беременных женщин (средний возраст $26,1 \pm 2,2$ года): 90 – с пароксизмами фибрилляции предсердий, 17 – с атриовентрикулярной ортодромной и 21 – с атриовентрикулярной узловой тахикардией. Всем обследуемым выполнены холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) и чреспищеводное ЭФИ.

Результаты. С помощью метода ХМЭКГ были рассчитаны следующие электрофизиологические показатели: скорректированное время восстановления функции синусового узла; эффективные рефрактерные периоды предсердий, атриовентрикулярного узла и его «быстрого» и «медленного» путей у больных с узловыми тахикардиями. Рассчитанные методом ХМЭКГ показатели достоверно не отличались от показателей, полученных при проведении чреспищеводного ЭФИ ($p > 0,05$). Повторное обследование пациенток выявило укорочение времени восстановления функции синусового узла, эффективного рефрактерного периода (ЭРП) атриовентрикулярного узла, ЭРП «быстрого» и «медленного» путей, ЭРП предсердий; но также не выявило достоверных различий в показателях, полученных обоими методами.

Выводы. Учитывая полученные данные, можно рекомендовать оценку электрофизиологических свойств миокарда больных с пароксизмальными

© Дятлов Н. Е., Рахматуллов Ф. К., Бурмистрова Л. Ф., Осипенко А. Е., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

наджелудочковыми тахикардиями методом ХМЭКГ при наличии ограничений к проведению ЭФИ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, холтеровское мониторирование ЭКГ, чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца.

*N. E. Dyatlov, F. K. Rakhmatullov,
L. F. Burmistrova, A. E. Osipenko*

COMPARISON OF THE ECG HOLTER MONITORING METHODS AND INTERVERSION-WATER ELECTROCARDIOSTIMULATION IN THE ASSESSMENT OF ELECTROPHYSIOLOGICAL INDICATORS HEARTS OF PATIENTS WITH PAROXISMAL NADJULUS TACHYCARDIAS

Abstract.

Background. An electrophysiology study (EPS) of the heart is able to assess the properties of excitable myocardial tissues of patients with cardiac arrhythmias. However, EPS is not always applicable; for example, there are restrictions to its implementation in the third trimester of pregnancy, in cases of esophageal diseases, in the acute stage of myocardial infarction. The aim of this study is to describe the method for calculating the electrophysiological properties of the myocardium of patients with cardiac rhythm disturbances by Holter ECG monitoring and compare the results with the "reference" data of the transesophageal EPS.

Materials and methods. We examined 128 pregnant women (mean age 26.1 ± 2.2 years) with heart arrhythmias: 90 with paroxysms of atrial fibrillation, 17 with atrioventricular orthodromic reentrant tachycardia and 21 with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. All subjects underwent Holter ECG monitoring (HM) and transesophageal electrophysiological study of the heart (TEEPS).

Results. The following electrophysiological indices was calculated using HM: corrected sinus node recovery time (cSNRT); effective refractory periods (ERP) of the atria, atrioventricular node (AV) and its "fast" and "slow" pathways in patients with nodular tachycardia. The values calculated by the HM were not significantly different from those obtained during the TEEPS ($p > 0.05$). A repeated examination of patients in the third trimester of pregnancy revealed a shortened SNRT, ERP AV, ERP of "fast" and "slow" pathways, atrial ERP; but also did not reveal any significant differences in the indices obtained by both methods.

Conclusions. In this way, it is possible to recommend an evaluation of the electrophysiological properties of the myocardium of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia by the method of HM in the presence of restrictions for carrying out EPS.

Keywords: atrial fibrillation, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, atrioventricular orthodromic reentrant tachycardia, 24-hour Holter ECG monitoring, TEEPS.

Введение

Нарушения ритма сердца встречаются у больных и здоровых лиц и являются одной из самых распространенных патологий кардиологического профиля. Несмотря на их частую встречаемость, врачи-клиницисты не уделяют должного внимания механизмам их возникновения. Знание этих меха-

низмов позволяет своевременно заподозрить аритмию, качественно дообследовать больного и динамически наблюдать уже на ранней стадии развития заболевания, влияя тем самым на прогноз. Низкая заинтересованность клиницистов вопросами патофизиологии нарушений ритма сердца трактуется отчасти сложностью проводимых методов обследования больного. Так, общепризнанным является тот факт, что для оценки электрофизиологических свойств миокарда больного пароксизмальной тахикардией требуется проведение внутрисердечного либо чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЭФИ). Низкая доступность обоих методов приводит к несвоевременной оценке клинической картины описываемого контингента больных.

Несмотря на широкую доступность метода холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) в медицинских учреждениях, его применение в большинстве случаев ограничивается сугубо количественной оценкой выявленных нарушений ритма сердца [1, 2]. В то же время качественная характеристика аритмий имеет не меньшую значимость. Динамика изменения электрофизиологических свойств миокарда позволяет спрогнозировать течение аритмии [3, 4]. Мало кто знает, что метод суточной регистрации ЭКГ позволяет оценить электрофизиологические свойства отдельных участков сердца не хуже, чем чреспищеводное ЭФИ (ЧПЭФИ) [5]. Несмотря на это, в литературе почти не встречается сравнение эффективности этой оценки с чреспищеводным или внутрисердечным ЭФИ.

Цель исследования – дать сравнительную характеристику электрофизиологических показателей работы синусового узла, предсердий и атриовентрикулярного соединения у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями с помощью методов холтеровского мониторирования ЭКГ и чреспищеводного ЭФИ и оценить достоверность этих методов исследования.

Материалы и методы исследования

В качестве исследуемой группы больных выбраны беременные женщины ввиду того, что в данной группе патофизиология нарушений ритма сердца изучена наиболее слабо, в то время как достоверно известно, что беременность способствует учащению всех нарушений ритма сердца [6, 7].

Проведение исследования одобрено Локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (выписка из протокола № 6 заседания локального этического комитета от 30 марта 2018 г.).

Нами обследовано 128 беременных женщин с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ). Из них 90 пациенток страдали пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), 17 – пароксизмальной атриовентрикулярной ортодромной реципрокной тахикардией (АВОРТ), 21 – пароксизмальной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (АВУРТ). Средний возраст исследуемых составил $26,1 \pm 2,2$ года. С целью оценки электрофизиологических свойств миокарда больных с НЖТ всем исследуемым выполнено ХМЭКГ и ЧПЭФИ на раннем сроке беременности.

При проведении ХМЭКГ и ЧПЭФИ оценивали функцию синусового узла (время восстановления функции синусового узла и его скорректированный эквивалент, частота сердечных сокращений), атриовентрикулярного соединения (эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла), предсердий (эффективный рефрактерный период предсердий).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного комплекса StatSoft Statistica 64 ver. 12. Описательная статистика представлена в виде среднего значения с ошибкой среднего ($M \pm m$). Сравнение исследуемых электрофизиологических показателей, полученных методами ХМЭКГ и ЧПЭФИ, друг с другом проводилось с помощью *t*-теста Стьюдента. При значении вероятности ошибки первого рода $p > 0,05$ говорили об отсутствии достоверных различий между двумя методами.

Результаты исследования и их обсуждение

Процедура ЧПЭФИ проводилась по стандартной методике, средняя продолжительность импульса составила $8,2 \pm 0,5$ мс, порог стимуляции $14,2 \pm 2,4$ В. Для оценки функции синусового узла методом ЧПЭФИ проводили учащающую стимуляцию сердца в течение одной минуты с частотой на 5–10 имп./мин выше базового ритма больной. После прекращения стимуляции измеряли длительность постстимуляционной паузы, т.е. интервал между последним возбуждением предсердий, индуцированным стимулом, и первым возбуждением предсердий синусового происхождения. Длительность этой паузы и характеризует время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ). Корригированное ВВФСУ рассчитывается путем вычитания из ВВФСУ исходной длины кардиоцикла (интервал RR) до стимуляции. Для оценки атриовентрикулярной проводимости и эффективного рефрактерного периода (ЭРП) атриовентрикулярного узла проводили программную стимуляцию сердца путем нанесения восьми ведущих базовых стимулов с частотой 100 имп./мин и одного преждевременного тестирующего экстрасимула с уменьшающимся шагом сцепления на 10–20 мс до возникновения ЭРП атриовентрикулярного узла (зубец Р без комплекса QRS). За ЭРП атриовентрикулярного узла принимали максимальный интервал между базовым и экстрасимулом при нарушении атриовентрикулярного проведения. Для определения ЭРП предсердий продолжали укорачивать интервал базового и тестирующего экстрасимула на 10–20 мс до исчезновения зубца Р после тестирующего экстрасимула. ЭРП предсердий определяли как минимальный интервал базового и экстрасимула, при котором отсутствовала предсердная проводимость.

Несколько модифицированным образом проводился расчет данных показателей методом ХМЭКГ. ВВФСУ определяли после пароксизма НЖТ путем измерения продолжительности интервала между последней волной тахикардии (волна f при ФП, ретроградный зубец Р при АВОРТ, зубец R при АВУРТ) и первым после прекращения пароксизма зубцом Р синусового происхождения (рис. 1).

Корригированное ВВФСУ рассчитывалось путем вычитания из ВВФСУ исходной длины кардиоцикла (интервал RR синусовых комплексов).

Для оценки атриовентрикулярной (АВ) проводимости методом ХМЭКГ измеряли интервал PQ, внезапный прирост которого в результате предсердной экстрасистолы более чем на 40 мс по отношению к предыдущему интервалу интерпретировали как нарушение атриовентрикулярной проводимости, что характеризовало эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла (рис. 2).



Рис. 1. Расчет времени восстановления функции синусового узла методом ХМЭКГ.

Окончание пароксизма ФП сопровождается паузой 2000 мс с восстановлением синусового ритма с частотой сердечных сокращений 50 уд./мин
ВВФСУ (интервал f-P1) составляет 2000 мс

Примечание: Р – сокращения предсердий синусового происхождения, f – волны фибрилляции предсердий, R1 – желудочковые сокращения при синусовом ритме, R2 – желудочковые сокращения при фибрилляции предсердий.

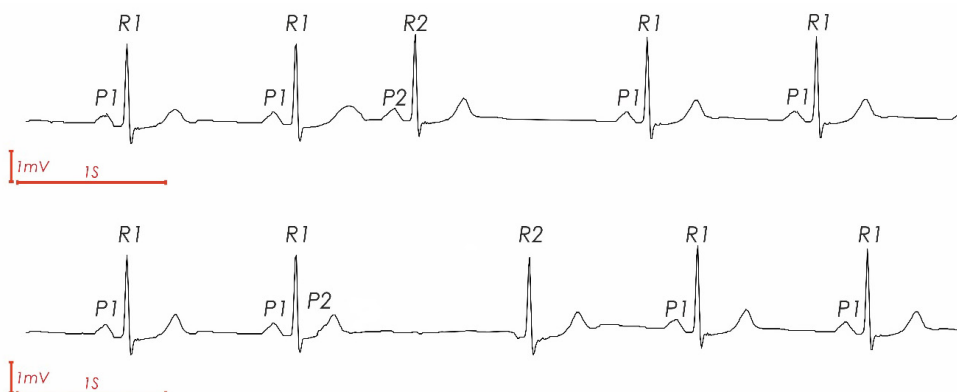


Рис. 2. Расчет эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла методом ХМЭКГ. Поздняя предсердная экстрасистола на верхнем рисунке не вызывает нарушения АВ проводимости (интервал PQ 180 мс). Появление ранней предсердной экстрасистолы на нижнем рисунке сопровождается исчезновением желудочкового ответа, т.е. нарушает АВ-проводимость.
ЭРП АВ-узла (интервал P1-P2) составляет 400 мс

Примечание: P1 – сокращения предсердий синусового происхождения, P2 – предсердная экстрасистола, R1 – желудочковые сокращения при синусовом ритме, R2 – желудочковые сокращения при экстрасистолии.

Стоит оговориться, что при наличии продольной диссоциации атрио-вентрикулярного узла у больных с АВУРТ внезапное удлинение интервала PQ более чем на 80 мс характеризует блокаду проведения возбуждения по «быстрому» β -пути с включением «медленного» α -пути. Появление более ранней экстрасистолы, сопровождавшейся исчезновением комплекса QRS после зубца Р, расценивалось как ЭРП α -пути (рис. 3).

Расчет ЭРП предсердий методом ХМЭКГ представляется более сложной задачей. Регистрация на суточной ЭКГ блокированной экстрасистолы с уширенным и деформированным зубцом Р, на 20 мс превышающим исходный зубец Р, трактуется как функциональный рефрактерный период предсердий. Основываясь на методе ЧПЭС, когда функциональный рефрактерный период предсердий трактуется как минимальный отрезок времени, при кото-

ром миокард возбуждается экстрасимулом, а эффективный рефрактерный период – следующий за ним участок при укорочении интервала сцепления на 10–20 мс без возбуждения предсердий, расчет ЭРП предсердий методом ХМЭКГ проводили косвенным путем – из функционального рефрактерного периода предсердий вычитали 20 мс (рис. 4).

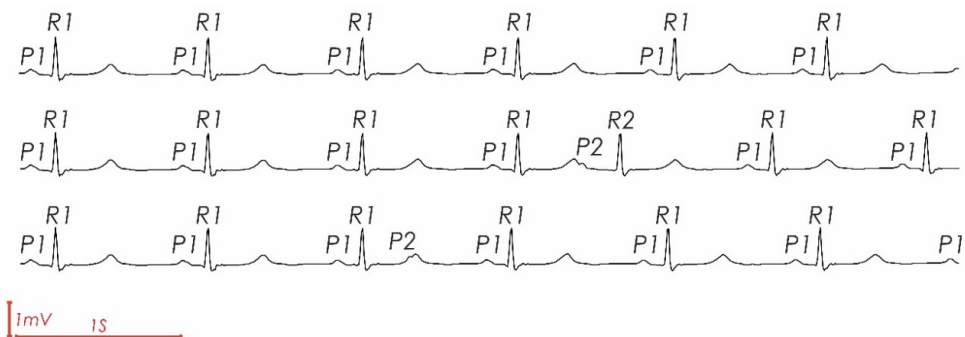


Рис. 3. Расчет эффективных рефрактерных периодов «быстрого» и «медленного» путей у пациентки с продольной диссоциацией АВ-соединения методом ХМЭКГ.

Появление поздней предсердной экстрасистолы P2 (средний рисунок) приводит к «скачку» АВ-проведения с 160 до 260 мс (прирост 100 мс).

ЭРП «быстрого» β -пути равен 500 мс. Появление ранней предсердной экстрасистолы P2 (нижний рисунок) приводит к выпадению желудочкового ответа, т.е. полностью нарушает АВ-проведение, блокируя медленный путь.

ЭРП «медленного» α -пути – 400 мс

Примечание: P1 – сокращения предсердий синусового происхождения, P2 – предсердная экстрасистола, R1 – желудочковые сокращения при синусовом ритме. R2 – желудочковые сокращения при экстрасистолии.



Рис. 4. Расчет эффективного рефрактерного периода предсердий методом ХМЭКГ. Ранняя блокированная предсердная экстрасистола сопровождается уширением зубца P2 на 20 мс, вызывая дисперсию рефрактерности отдельных участков предсердий.

Функциональный рефрактерный период предсердий (интервал P1-P2) составляет 370 мс, ЭРП – 350 мс

Примечание: P1 – сокращения предсердий синусового происхождения, P2 – предсердная экстрасистола, R1 – желудочковые сокращения при синусовом ритме.

В результате анализа записей ЧПЭФИ и ХМЭКГ исследуемых пациентов рассчитаны скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ), ЭРП АВ-узла и ЭРП предсердий. Результаты занесены в табл. 1. Как видно из табл. 1, все исходные исследуемые электрофизиологические показатели, рассчитанные методом ХМЭКГ и ЧПЭФИ, достоверно не отличаются ($p > 0,05$).

Таблица 1

Электрофизиологические показатели сердца больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями, полученные методами ХМЭКГ и ЧПЭФИ

Показатель	Исходно		p 2-3	3 триместр беременности		p 5-6	p 2-5	p 3-6
	ХМЭКГ	ЧПЭФИ		ХМЭКГ	ЧПЭФИ			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
КВВФСУ, мс (n = 128)	320,7 ± 19,3	365,0 ± 28,0	0,194	281,6 ± 17,1	301,5 ± 23,0	0,488	0,080	0,131
ЭРП АВ, мс (n = 107)	371,3 ± 22,2	320,5 ± 34,5	0,217	306,1 ± 18,7	283,5 ± 30,5	0,528	0,423	0,026
ЭРП «быстрого» пути, мс (n = 21)	370,3 ± 39,9	359,5 ± 44,0	0,857	318,6 ± 28,5	286,0 ± 36,5	0,486	0,206	0,298
ЭРП «медленного» пути, мс (n = 21)	304,6 ± 32,8	283,5 ± 41,5	0,692	229,4 ± 18,0	210,5 ± 27,0	0,564	0,148	0,051
ЭРП предсердий, мс (n = 128)	272,5 ± 16,5	265,0 ± 25,2	0,804	202,8 ± 16,6	202,0 ± 15,5	0,972	0,034	0,003

Примечание: ХМЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧПЭФИ – чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца, КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла, ЭРП – эффективный рефрактерный период, АВ – атриовентрикулярный узел, жирным выделены достоверные значения p.

Для проверки гипотезы о равенстве двух методик пациенткам повторно выполнили ХМЭКГ и ЧПЭФИ в третьем триместре беременности, где также не было выявлено значимых различий.

Сравнивая значения показателей, полученных методом ХМЭКГ, можно заметить, что их значения несколько выше, чем данные ЧПЭФИ. Это может указывать на большую погрешность метода ХМЭКГ по сравнению с ЧПЭФИ. О более высокой чувствительности метода ЧПЭФИ говорят статистически более значимые уровни вероятности ошибки первого рода по показателям ЭРП АВ и ЭРП предсердий в исходной записи и в третьем триместре беременности. Метод ЧПЭФИ позволяет оценить максимальный интервал базового стимула и экстрасимула, приводящий к потере АВ-проводимости, величина которого меньше, чем на ХМЭКГ, ввиду сложности выявления столь ранних экстрасистол на суточной записи ЭКГ. Данные недостатки хоть и следует иметь в виду, но не стоит переоценивать. Неоднократный расчет данных показателей на суточной записи ЭКГ позволяет оценить все искомые показатели и сравнить их в динамике, где, несомненно, найдутся отличия.

В результате повторно проведенных ХМЭКГ и ЧПЭФИ нами были выявлены изменения в электрофизиологических свойствах миокарда исследуемых женщин в период беременности: укорочение КВВФСУ, ЭРП атриовентрикулярного узла (в том числе его «быстрого» и «медленного» путей у больных с АВУРТ) и ЭРП предсердий (табл. 1). Указанные изменения можно трактовать как повышение аритмогенности миокарда женщин в период беременности, что соотносится с общепринятыми данными о влиянии беременности на сердечную деятельность [8].

Заключение

Метод ХМЭКГ может применяться для расчета времени восстановления функции синусового узла и эффективных рефрактерных периодов предсердий, атриовентрикулярного узла и его «быстрого» и «медленного» путей при продольной диссоциации. Результаты электрофизиологических показателей, полученных с помощью ХМЭКГ, сопоставимы со значениями ЧПЭФИ, хоть и являются менее точными. Данные обстоятельства позволяют рекомендовать расчет электрофизиологических показателей работы синусового узла, предсердий и атриовентрикулярного узла больным НЖТ в условиях отсутствия либо невозможности проведения ЧПЭФИ, с целью изучения особенностей патогенеза, динамического наблюдения за больным и прогнозирования течения этих нарушений ритма сердца.

Библиографический список

1. **Steinberg, J. S.** 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / J. S. Steinberg, N. Varma, P. F. Aziz, I. Cygankiewicz // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14, № 7. – e1–e39.
2. Нарушения ритма и проводимости сердца у здоровых лиц / В. М. Тихоненко, Т. Э. Тулинцева, О. В. Лышова, Ю. В. Шубик, Э. В. Земцовский, С. В. Реева // *Вестник аритмологии*. – 2018. – № 91. – С. 11–20.
3. Investigation of Models for Prognosis of Critical Values of Non-Invasive Electrophysiological Parameters of Pregnant Women with Abnormalities of Heart Rate / M. Mitrokhin, A. Kuzmin, N. Dyatlov, F. Rakhmatullov, N. Mitrokhina, A. Alimuradov,

- A. Tychkov // Proceedings of the 21st IEEE Conference of Open Innovations Association FRUCT. – Helsinki, 2017. – P. 238–243.
4. **Im, S. I.** Clinical and electrocardiographic characteristics for prediction of new-onset atrial fibrillation in asymptomatic patients with atrial premature complexes / S. I. Im, D. H. Park, B. J. Kim et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2018. – Vol. 19. – P. 70–74.
 5. **Киркина, Н. Ю.** Актуальность применения методов суточного мониторирования ЭКГ и чреспищеводной электрической стимуляции предсердий в целях ранней диагностики WPW-синдрома и пароксизмальных нарушений ритма / Н. Ю. Киркина, А. С. Балко // *Клиническая медицина и фармакология.* – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 25–29.
 6. **Дятлов, Н. Е.** Взаимосвязь между сроком беременности и состоянием проводящей системы сердца при симптомной мерцательной аритмии / Н. Е. Дятлов, Ф. К. Рахматуллов, А. М. Куряева, Л. Ф. Бурмистрова // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2016. – № 1 (37). – С. 54–62.
 7. Состояние проводящей системы сердца при симптомной и бессимптомной изолированной мерцательной аритмии у женщин / Н. Е. Дятлов, Ф. К. Рахматуллов, А. М. Куряева, Л. Ф. Бурмистрова, Р. Ф. Рахматуллов // *Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе.* – 2015. – № 3 (15). – С. 137–143.
 8. **Cumyn, A.** Atrial fibrillation with a structurally normal heart in pregnancy: An international survey on current practice / A. Cumyn, N. Sauvé, É. Rey // *Obstet Med.* – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 74–78.

References

1. Steinberg J. S., Varma N., Aziz P. F., Cygankiewicz I. *Heart Rhythm.* 2017, Vol. 14, no. 7, pp. e1–e39.
2. Tikhonenko V. M., Tulintseva T. E., Lyshova O. V., Shubik Yu. V., Zemtsovskiy E. V., Reeva S. V. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of arrhythmology]. 2018, no. 91, pp. 11–20. [In Russian]
3. Mitrokhin M., Kuzmin A., Dyatlov N., Rakhmatullov F., Mitrokhina N., Alimuradov A., Tychkov A. *Proceedings of the 21st IEEE Conference of Open Innovations Association FRUCT.* Helsinki, 2017, pp. 238–243.
4. Im S. I., Park D. H., Kim B. J. et al. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018, vol. 19, pp. 70–74.
5. Kirкина N. Yu., Balko A. S. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya* [Clinical medicine and pharmacy]. 2016, vol. 2, no. 4, pp. 25–29. [In Russian]
6. Dyatlov N. E., Rakhmatullov F. K., Kuryaeva A. M., Burmistrova L. F. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2016, no. 1 (37), pp. 54–62. [In Russian]
7. Dyatlov N. E., Rakhmatullov F. K., Kuryaeva A. M., Burmistrova L. F., Rakhmatullov R. F. *Modeli, sistemy, seti v ekonomike, tekhnike, prirode i obshchestve* [Models, systems, networks in economics, technology, nature and society]. 2015, no. 3 (15), pp. 137–143. [In Russian]
8. Cumyn A., Sauvé N., Rey É. *Obstet Med.* 2017, vol. 10, no. 2, pp. 74–78.

Дятлов Никита Евгеньевич

ассистент, кафедра внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sakedas@gmail.com

Dyatlov Nikita Evgen'evich

Assistant, sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Рахматуллов Фагим Касымович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой внутренних
болезней, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: fagim12345@gmail.com

Rakhmatullov Fagim Kasymovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Бурмистрова Лариса Федоровна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: lamax-69@mail.ru

Burmistrova Larisa Fedorovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Осипенко Ангелина Евгеньевна

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Osipenko Angelina Evgen'evna

Student, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Образец цитирования:

Дятлов, Н. Е. Сравнение методов холтеровского мониторирования ЭКГ и чреспищеводной электрокардиостимуляции в оценке электрофизиологических показателей сердца больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Н. Е. Дятлов, Ф. К. Рахматуллов, Л. Ф. Бурмистрова, А. Е. Осипенко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 5–14. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-1.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА

Аннотация.

Актуальность и цели. Цель исследования – изучение особенностей ранней диагностики и лечения гранулематоза Вегенера (гранулематоз с полиангиитом).

Материалы и методы. Проведен анализ особенностей диагностики и лечения гранулематоза Вегенера по материалам публикаций и собственного клинического наблюдения ограниченного варианта этого заболевания, предвестником которого явилось торпидное течение рецидивирующего ринита с образованием «корочек с геморрагиями» без повышения температуры тела. Развитие пневмонии с абсцедированием на фоне других минимальных признаков (синусит, отит, боли в суставах) позволило заподозрить наличие гранулематоза Вегенера и назначить адекватную комплексную терапию, которая позволила приостановить процессы деструкции и воспаления и привела к стойкой ремиссии заболевания.

Результаты и выводы. Приведенный материал демонстрирует необходимость комплексного подхода специалистов в оценке совокупности ранних клинических признаков (синусита, отита и патологии верхних дыхательных путей и др.), характерных для этого заболевания. Раннее назначение стартовой комплексной (в том числе иммуносупрессивной) терапии *ex juvantibus*, направленной на предупреждение прогрессирования необратимых изменений органов, несмотря на ее нежелательные побочные эффекты, при наличии хотя бы двух диагностических критериев гранулематоза Вегенера позволит предотвратить дальнейшее драматическое развитие событий и улучшить клинические результаты и прогноз.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, ранняя диагностика, иммуносупрессивная терапия, циклофосфан, ритуксимаб.

T. M. Levina, M. D. Romanov, E. M. Kireeva

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS

Abstract.

Background. The aim of the study was to study the features of early diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis).

Materials and methods. The analysis of the features of diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis (WH) based on the materials of publications and own clinical observation of a limited variant of this disease, the harbinger of which was the torpid course of recurrent rhinitis with the formation of "crusts with hemorrhages" without increasing body temperature. The development of pneumonia with abscess formation compared to other minimal signs (sinusitis, otitis media, pain in the

joints) allowed to suspect the presence of Wegener's granulomatosis and adequate complex therapy, which allowed to stop the processes of destruction and inflammation, and led to a stable remission of the disease.

Results and conclusions. An analysis of the features of the diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis based on publications and in the presented clinical observation demonstrates the need for an integrated approach in assessing the totality of early clinical signs (sinusitis, otitis, and upper respiratory tract pathology, etc.) characteristic of this disease. Early assignment of the starting complex (including immunosuppressive) ex juvantibus therapy aimed at preventing the progression of irreversible organ changes, despite its undesirable side effects, if at least two diagnostic criteria for WH are present, it will prevent further dramatic development of events and improve clinical results and prognosis.

Keywords: Wegener's granulomatosis, early diagnosis, immunosuppressive therapy, cyclophosphamide, rituximab.

Введение

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – редкое иммунологически опосредованное мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, морфологической основой которого является гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит мелких артерий, артериол и венул с сочетанным поражением нескольких органов (преимущественно верхних дыхательных путей, органов дыхания, зрения, слуха и почек). Классическая клиническая триада ГВ включает в себя гайморит, деструктивную пневмонию и гломерулонефрит. Впервые клинику ГВ в виде варианта узелкового полиартрита описал Н. Klinger в 1931 г., а в виде самостоятельного синдрома – F. Wegener в двух статьях, опубликованных в 1936 и 1939 гг. [1].

Распространенность ГВ в популяции составляет 25–60 на 1 млн, заболеваемость – 3–12 на 1 млн человек; в Европе распространенность ГВ составляет пять случаев на 100 тыс. населения, а в Северной Европе этот показатель еще выше. В европейских странах за последние 30 лет отмечен рост заболеваемости ГВ в 4 раза. Прогноз заболевания при запоздалой диагностике и отсутствии адекватного лечения всегда плохой: у 40 % больных развивается хроническая почечная недостаточность, смертность достигает 12 % [1, 2].

Классификационные критерии ГВ были разработаны сотрудниками Американского колледжа ревматологии в 1990 г. по данным 85 пациентов при сравнении с другими формами васкулитов. Они основаны на выявлении признаков васкулита при наличии не менее двух из четырех признаков:

1. Воспаление носа с гнойными или кровянистыми выделениями и развитием в полости рта язв.
2. Выявление на рентгенограмме легких небольших узелков, фиксированных инфильтратов или полостей деструкции.
3. Обнаружение в мочевом осадке микрогематурии (>5 эритроцитов в поле зрения) или скоплений эритроцитов.
4. Биопсийный материал представлен в виде гранулематозного воспаления в сосудистой стенке артерий или артериол, в периваскулярной или в экстравазальной области.

Чувствительность: 88,2 %, специфичность: 92 % [3].

Иммунологическим маркером заболевания является превышение референсных значений уровня антител к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке

крови (ANCA) – anti-PR3 ANCA (антитела к протеиназе-3, с-ANCA) и anti-MPO ANCA (антитела к миелопероксидазе, р-ANCA), однако у 10–30 % пациентов с гистологически доказанным ГВ ANCA не определяются, что обусловлено различной степенью тяжести и активности заболевания; кроме того, данные антитела встречаются и при других формах васкулитов [2, 4]. «Золотым стандартом» в диагностике ГВ считается биопсия в органах-мишенях, в материале которых обнаруживается картина фибриноидного некроза и воспаления сосудистых стенок в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулемами. Диагностическая ценность биопсии пораженных структур неравноценна: информативность биопсии почек составляет 91,5 %, чувствительность трансбронхиальной биопсии легкого достигает только 12 %, а биопсия ЛОР-органов не всегда информативна [5, 6]. Кроме того, указанные процедуры являются достаточно инвазивными, сопровождаются осложнениями, а в тяжелых случаях их выполнение связано с риском для жизни.

В течении ГВ выделяют период начальных проявлений с локальными изменениями верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз; период генерализации с системным поражением внутренних органов и терминальный период, в котором происходят развитие и прогрессирование почечной или сердечно-легочной недостаточности. В течении заболевания зафиксированы три клинических варианта: локальный, с поражением верхних дыхательных путей, глаз, кожи, мышц и суставов; ограниченный, в котором к локальным проявлениям присоединяются гипертермия и поражение легких; при генерализованном варианте наблюдается системное поражение практически всех органов и систем [2].

Диагностика ГВ при наличии характерных клинических, гистологических и лабораторных признаков воспаления не представляет особых затруднений, лишь в дебюте и при подострой форме заболевания с отсутствием классических сочетаний клинических проявлений возникает необходимость в дифференциальной диагностике с другими васкулитами, протекающими с легочно-почечным синдромом, а также со злокачественными опухолями, саркоидозом, туберкулезом, системными микозами, сифилисом, СПИД и др. [7–9]. Клиническая картина ГВ также довольно часто бывает скрыта под разными масками, запоздалая диагностика при этом сопровождается неудовлетворительными результатами лечения.

Ранняя диагностика особенно важна до развития патологии почек. Стартовыми предикторами вовлечения почек в патологический процесс являются микрогематурия, протеинурия и гипопроteinемия, которые наблюдаются примерно у 20 % пациентов в дебюте заболевания; повреждение почек значительно возрастает (до 80 %) при прогрессировании ГВ и в значительной мере определяет неблагоприятный прогноз [2, 10].

Основу лечения ГВ составляет иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоидные гормоны, циклофосфамид, ритуксимаб и др.), препараты простагландинов, низкомолекулярные гепарины и др.; по показаниям применяют плазмаферез и другие методы детоксикации и эфферентной терапии. Выбор препаратов и схем лечения зависит от клинической формы и стадии заболевания, активности процесса, состояния организма и эффективности комплексной терапии [2]. Мы солидарны с мнением К. Westman (2015) о том, что

интенсивность иммуносупрессии, с одной стороны, должна адекватно купировать проявления болезни, предупреждать развитие осложнений и обеспечивать стойкость ремиссии и, с другой стороны, не провоцировать развития инфекционных осложнений [11], особенно при прогрессировании деструктивных процессов в легких, обусловленных высоковирулентной неспецифической и анаэробной неклостридиальной микрофлорой, и других возможных последствий данной терапии из-за побочного действия препаратов.

Цель исследования: изучение особенностей ранней диагностики и лечения гранулематоза Вегенера (гранулематоза с полиангиитом).

Для иллюстрации особенностей диагностики и лечебной тактики при ограниченном варианте ГВ приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная Б., 32 года, в течение 5 лет наблюдалась у отоларинголога по поводу хронического рецидивирующего ринита с образованием «корочек с геморрагиями» без повышения температуры тела. Ухудшение отмечает после переохлаждения в июле 2017 г., когда на фоне беременности была пунктирована гайморова пазуха, после чего, со слов больной, развилась седловидная деформация спинки носа. Больная в течение 12 лет работает на газовой АЗС. В детстве перенесла корь, ветряную оспу; пароксизмальная наджелудочковая тахикардия возникла после беременности 3 года тому назад. 15.09.2017 – срочные роды путем кесарева сечения.

18.10.2017 появились боли в ушах, заложенность носа, боли в суставах, повысилась температура тела до 38 °С. На рентгенограммах (рис. 1) органов грудной клетки от 18.10.2017 установлена картина правосторонней верхнедолевой пневмонии с формированием полости деструкции в S₂, лимфаденопатия средостения.

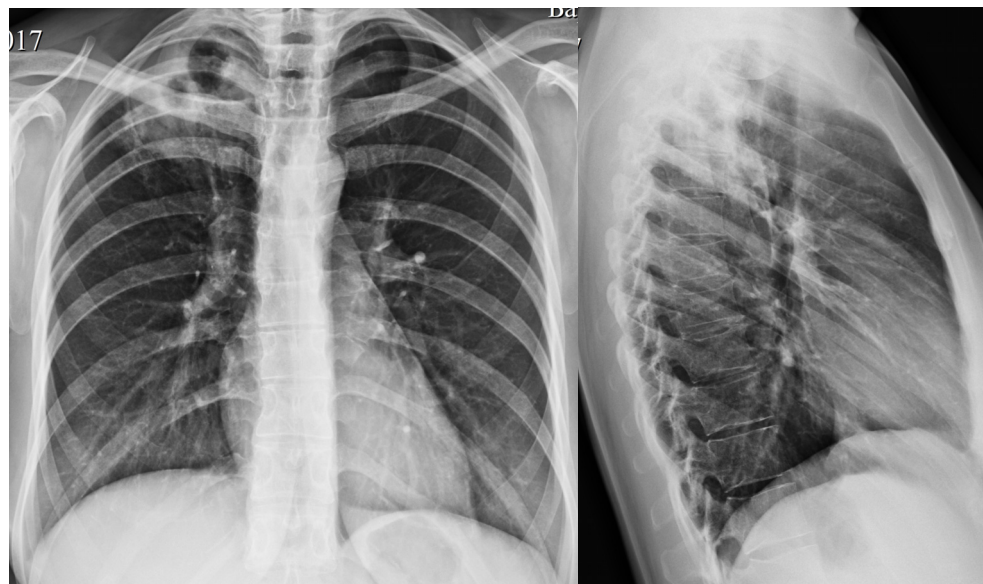


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях от 18.10.2017. Полость деструкции в S₂ на фоне инфильтрации легочной ткани в верхней доле правого легкого

Госпитализирована по поводу абсцедирующей пневмонии правого легкого, двустороннего отита и мастоидита в терапевтическое отделение ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница» № 3; где были назначены в суточной дозировке цефтриаксон, амикацин, метрогил. Осмотрена ревматологом, заподозрен гранулематоз Вегенера, к лечению добавлен дексаметазон 8 мг/сут. внутривенно капельно, на фоне которого температура тела снизилась, уменьшились боли в суставах.

Анализ крови от 18.10.2017: гемоглобин – 106 г/л, эритроциты – $3,92 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты – $247 \cdot 10^9$ /л, гематокрит – 31 %, лейкоциты – $14,2 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы – 2, с/я нейтрофилы – 74, лимфоциты – 22, моноциты – 2 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 66 мм/ч. Маркеры вирусного гепатита и анализ крови на ВИЧ – отрицательные. Креатинин – 0,062 ммоль/л, мочевины – 3,7 ммоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, билирубин (непрямой) – 17,0 ммоль/л. В анализе мочи белка нет, уд. вес – 1030, эритроциты, лейкоциты, эпителий – 0–1 в поле зрения.

29.10.2017: снова повысилась температура тела до 39 °С. Назначены: кламосар 1,2 внутривенно 3 раза в сутки, лефлбакт по 0,5 2 раза в сутки, кеторолак, диклофенак 75 мг внутримышечно № 3, далее ибуклин 0,725 2 раза в сутки, метронидазол 1,5 в сутки внутривенно капельно, омегаприл 0,02, бронхорус 0,03 3 раза в сутки.

В связи с ухудшением состояния 31.10.2017 переведена в отделение торакальной хирургии ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница» № 4 с диагнозом «Внегоспитальная правосторонняя верхнедолевая пневмония, тяжелое течение». При поступлении состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, на нижних конечностях имеются множественные геморрагические высыпания, выступающие над поверхностью кожи. При осмотре обращает на себя внимание седловидная деформация спинки носа, энантема твердого неба. Язык сухой, единичные геморрагии. Отмечается снижение слуха (шепотная речь – 3 м). Резкая болезненность при пальпации суставов кистей, плечевых, коленных и голеностопных суставов, ограничение в них пассивных и активных движений, пастозность голеней. Пальпация грудной клетки безболезненна. При перкуссии отмечается притупление над верхней долей правого легкого, при аускультации выслушивается жесткое дыхание, ослабленное над верхней долей правого легкого, здесь же выслушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, над нижней долей правого легкого – единичные сухие жужжащие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм сердечных сокращений правильный. Пульс – 76 уд./мин. Частота дыхания – 17 в 1 мин. SpO₂ – 97 %. Живот мягкий, умеренно болезнен в правом подреберье, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Пальпация почек безболезненна.

В анализе крови от 01.11.2017: гемоглобин – 80 г/л, гематокрит – 25 %, СОЭ – 34 мм/ч; эритроциты – $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты – $310 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $8,8 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 72, лимфоциты – 25 и моноциты – 3 %. 01.11.2017 при бактериологическом исследовании крови роста аэробных бактерий не обнаружено. 01.11.2017 в биохимическом анализе крови: креатинин – 0,069 ммоль/л, мочевины – 2,42 ммоль/л, глюкоза – 5,08 ммоль/л, билирубин (непрямой) – 5,23, (прямой) – 2,62 ммоль/л, АсАТ – 36,6 u/l, АлАТ – 24,1 u/l, серомукоид – 1,2, С-реактивный белок – 60 мг/л. Альбумины – 31,37 %, α1 –

6,46, α_2 – 15,29, β – 13,13, γ – 33,75 %. Общий белок – 77 г/л, А/Г – 0,46. В анализе мочи белка нет, уд. вес – 1012, эритроциты, лейкоциты, эпителий – 0–1 в поле зрения, ураты (++) , белок Бенс-Джонса отсутствует.

В мокроте 01.11.2017 выделены *Str. haemolyticus* 10^5 КОЕ/мл. чувствительны к ванкомицину, клиндамицину, кларитромицину; устойчивы к офлоксацину, цефтиазидину. В материале, полученном при биопсии слизистой носовой перегородки, обнаружены нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, гистиоциты, плазмциты и единичные гигантские многоядерные клетки типа Пирогова – Лангханса, расположенные вокруг участка некроза.

На ЭКГ 01.11.2017: Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) = 98 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. ЭхоКС 03.11.2017: камеры сердца не расширены, систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Фракция выброса – 69 %. СДЛА – 25 мм рт.ст. Фибробронхоскопия 01.11.2017: слизистая бронхов бледно-розовой окраски с участками пятнистой гиперемии, на слизистой левого главного бронха и угла карины единичные острые эрозии с налетом фибрина и слизи, в долеых бронхах левого легкого – синяя пигментация, в устье S_2 правого легкого скопление гнойной мокроты в виде пробки, слизистая отечная, просвет бронха сужен.

Получала сумамед 500 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки, реополиглюкин 10 % 200 мл внутривенно капельно ежедневно. В 10 ч 02.11.2017 появились боли в левой половине грудной клетки, сердцебиение, слабость, артериальное давление (АД) снизилось до 90 и 60 мм рт.ст.; на ЭКГ зафиксированы признаки наджелудочковой тахикардии с ЧСС = 150 уд./мин. Нарушение ритма купировано внутривенной инфузией амиодарона. На ЭхоКГ 03.11.2017 – без патологии.

03.11.2017 возобновились боли в плечевых, локтевых, голеностопных суставах, появилась сгибательная контрактура левого локтевого сустава. Движения в суставах ограничены, болезненны. Установлен диагноз: Гранулематоз Вегенера с поражением верхних дыхательных путей (ринит), органа слуха (двусторонний отит), легких (множественные двусторонние инфильтраты, полости распада в верхней доле правого легкого), гематологическим синдромом, поражением суставов (полиартрит) и геморрагическим васкулитом. Пароксизм наджелудочковой тахикардии. 06.11.2017 антитела к нативной и денатурированной ДНК не обнаружены, антитела к миелопероксидазе кл. рANCA – 3,0 Ед/мл, антитела к нуклеосомам кл. сANCA – 1,8 Ед/мл. К лечению добавлены меропенем 1,0 внутривенно капельно 3 раза в сутки. Дексаметазон 4 % 2 мл и диклофенак 1,5 % 3 мл внутривенно капельно.

07.11.2017 на контрольных рентгенограммах грудной клетки определяется отрицательная динамика: интенсивное неомогенное затенение верхней доли, S_6 и S_{10} правого легкого за счет инфильтрации легочной ткани с наличием на этом фоне неправильной формы сливающихся полостей в S_1 и S_2 . Левое легкое – без патологии (рис. 2). При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства 08.11.2017 патологии не обнаружено.

На мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки 09.10.2017 выявлено увеличение зон инфильтрации по всем легочным полям, преимущественно в верхней доле левого легкого с образованием трех полостей. Бронхи проходимы. Увеличение лимфатических узлов в корнях легких. Жидкости в плевральной полости не выявлено.

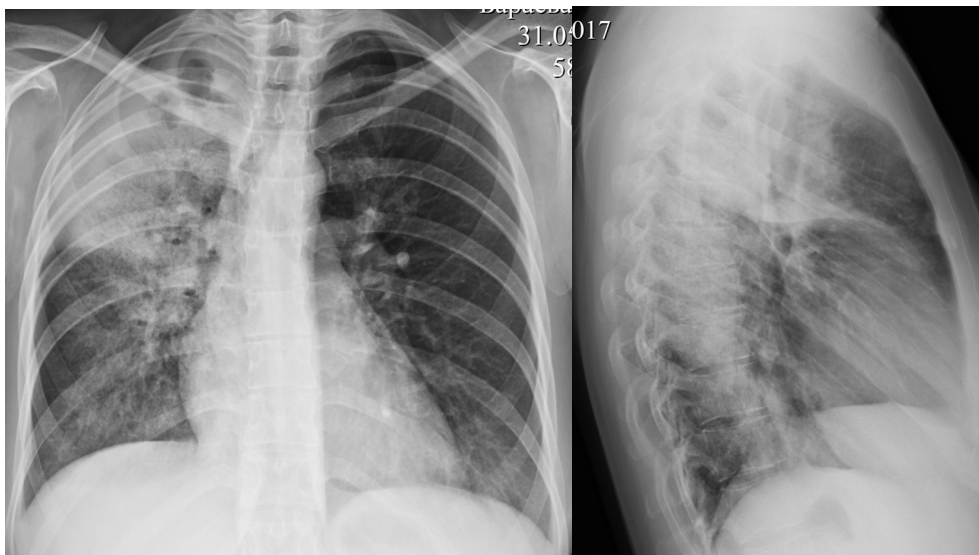


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях от 07.11.2017: интенсивное негетерогенное затемнение верхней доли, S_6 и S_{10} правого легкого за счет инфильтрации легочной ткани с наличием на этом фоне неправильной формы сливающихся полостей в S_1 и S_2

09.11.2017 к лечению с иммуносупрессивной целью назначены пульс-терапия метипредом в дозе 1000 мг внутривенно капельно в течение 3 дней, циклофосфан 600 мг внутривенно капельно во второй день пульс-терапии, нимесулид 100 мг 2 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, затем после проведения пульс-терапии преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела.

10.11.2017 переведена в ревматологическое отделение для продолжения специфической терапии в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница», где после завершения полного курса лечения выписана под наблюдение ревматолога с выраженной положительной динамикой. В стационаре по месту жительства получала циклофосфан по 1000 мг № 6 каждые 3 недели и преднизолон по схеме. 12.04.2018 была госпитализирована для индукции ремиссии с помощью ритуксимаба 1000 мг внутривенно однократно; лечение с положительным эффектом.

При МСКТ органов грудной клетки 09.10.2018 признаков активного воспаления и деструкции в легких не определяется. В S_1 S_2 правого легкого определяется тонкостенная полость без содержимого размерами 32×40×21 мм, вокруг полости определяются участки пневмофиброза с округлыми кальцинатами и деформированными мелкими бронхами (рис. 3). Апикальная плевра уплотнена, деформирована плевральными швартами. Лимфатические узлы прикорневой зоны и средостения не увеличены; диафрагма, средостение и перикард без особенностей.

Больная госпитализирована 10.11.2018 в ревматологическое отделение для повторного введения ритуксимаба. При осмотре предъявляет жалобы на сердцебиение и одышку при физической нагрузке; носовое дыхание восстановилось полностью, боли в коленных суставах беспокоят только при большой физической нагрузке. На правой голени в нижней ее трети имеются

участки пальпируемой пурпуры мозаичной формы размерами от 1,2 до 3 мм. В легких дыхание везикулярное, незначительно ослабленное в проекции верхней доли, хрипов нет. Частота дыхания – 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются, пульс ритмичный – 68 уд./мин, АД – 125 и 70 мм рт.ст. Живот мягкий, болезненности при пальпации не определяется; печень, селезенка не увеличены, почки не пальпируются, симптом «поколачивания» отрицательный. При ультразвуковом исследовании 10.11.2018 размеры правой почки 118×58 мм, левой – 112×63 мм, контуры почек четкие, ровные, чашечно-лоханочная система уплотнена, без деформации, толщина паренхимы на полюсах 14 мм, в средней части 18 мм, конкрементов нет. Печень, поджелудочная железа без патологии, лимфатические узлы основных групп не увеличены.

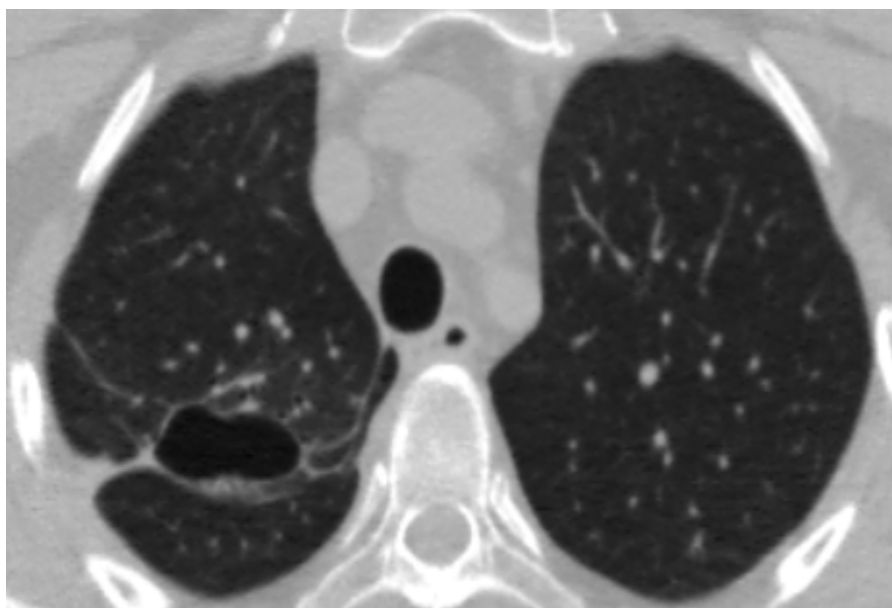


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки от 09.10.2018. В S₁ S₂ правого легкого тонкостенная полость без содержимого размерами 32×40×21 мм, вокруг полости участки пневмофиброза с кальцинатами и деформированными мелкими бронхами

В анализе крови от 10.11.2018: гемоглобин – 112 г/л, СОЭ – 20 мм/ч; эритроциты – $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты – $290 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $5,8 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы – 3, нейтрофилы – 68, лимфоциты – 24 и моноциты – 5 %. В биохимическом анализе крови: креатинин – 0,08 ммоль/л, мочевины – 5,3 ммоль/л, билирубин (непрямой) – 11,5 ммоль/л, АсАТ – 52 у/л, АлАТ – 120 у/л, общий белок – 72 г/л. В анализе мочи белка нет, уд. вес – 1018, эритроциты, лейкоциты, эпителий – 0–1 в поле зрения.

Обсуждение

Приведенный клинический случай примечателен тем, что сочетание патологии верхних и нижних дыхательных путей, органов слуха даже при отсутствии иммунологических маркеров (антитела к протеиназе-3 и к миелопероксидазе в цитоплазме нейтрофилов) и изменений со стороны почек, поз-

волило констатировать дебют ГВ и назначить специфическую иммуносупрессивную терапию, которая привела к значительному улучшению состояния и стойкой ремиссии. Указанные иммунологические маркеры не являются абсолютно специфичными и чувствительными [7].

В Европейских (EULAR/ERA-EDTA) рекомендациях по диагностике и лечению системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами для подтверждения диагноза как в дебюте, так и при рецидиве заболевания рекомендуется выявление гистологических признаков васкулита. Выполнение открытой биопсии легкого у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, сопряжено с неблагоприятными последствиями торакотомии и развитием интра- и послеоперационных осложнений; использование видеоторакоскопических технологий в данном случае также не было показано из-за необходимости односторонней вентиляции. Биопсия почек при отсутствии клинических, ультразвуковых, лабораторных и биохимических признаков их поражения из-за риска развития осложнений (кровотечение и др.) в данном клиническом случае нами также признана нецелесообразной.

В то же время типичная клиническая картина с системным поражением органов и систем, характерных для ГВ при отсутствии признаков поражения мочевыделительной системы, позволила установить верный диагноз, правомочность которого была подтверждена результатами лечения *ex juvantibus*, что согласуется с рекомендациями EULAR/ERA-EDTA по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов [6]. Кроме того, в микропрепаратах из материалов, полученных при биопсии слизистой носовой перегородки, были обнаружены гигантские многоядерные клетки типа Пирогова – Лангханса, расположенные вокруг участка некроза, что характерно для гранулематоза с полиангиитом.

Наличие хронического рецидивирующего ринита в течение 5 лет и нерациональный прием антибиотиков при его обострениях, длительное воздействие неблагоприятного производственного фактора (работа на газовой АЗС) в данном наблюдении могли послужить основой для развития данного заболевания. А. Greco et al. (2016) в дебюте ГВ в большинстве случаев наблюдали клинические признаки среднего отита при недостаточной эффективности длительной антибактериальной терапии [1]. В роли триггеров могут выступать также острые респираторные вирусные инфекции, хроническая очаговая носоглоточная бактериальная инфекция.

Заключение

Объективный анализ сочетания минимальных клинических признаков начальной стадии заболевания при появлении немотивированного другими причинами сухого кашля и одышки при физической нагрузке, при скудной аускультативной картине и отсутствии рентгенологических признаков со стороны легких позволяют с высоким уровнем достоверности предположить наличие ГВ. Одновременное выявление признаков патологии верхних дыхательных путей, синусита, отита у пациентов, резистентных к антибактериальной терапии должно побуждать врачей различных специальностей (терапевтов, врачей общей практики, отоларингологов, ревматологов, офтальмологов, пульмонологов, торакальных хирургов и др.) к целенаправленному диагно-

стическому поиску других признаков ГВ, в том числе гистологических и иммунологических маркеров.

Своевременное выявление ранних признаков ограниченного варианта ГВ и назначение комплексной иммуносупрессивной терапии, направленной на предупреждение прогрессирования необратимых изменений органов, имеют решающее значение для исхода заболевания. Раннее назначение стартовой комплексной терапии *ex juvantibus*, несмотря на ее нежелательные побочные эффекты, при прогрессировании заболевания с наличием хотя бы двух диагностических критериев ГВ, позволит предотвратить дальнейшее драматическое развитие событий и улучшить клинические результаты и прогноз.

Библиографический список

1. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis / A. Greco, C. Marinelli, M. Fusconi, G. F. Macri, A. Gallo, A. De Virgilio, G. Zambetti1 and M. de Vincentiis // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 151–159. – DOI 10.1177/0394632015617063.
2. Гранулематоз Вегенера / А. А. Баранов, Е. И. Алексеева, С. И. Валиева, Т. М. Бзарова, Г. А. Лыскина, В. Г. Часнык, М. М. Костик // *Клинические рекомендации МЗ РФ*. – Москва : МЗ РФ, 2017. – 73 с.
3. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis / R. Y. Leavitt, A. S. Fauci, D. A. Bloch, B. A. Michel, G. G. Hunder, W. P. Arend, L. H. Calabrese, J. F. Fries, J. T. Lie, R. W. Lightfoot, A. T. Masi, D. J. Mcshane, J. A. Mills, M. B. Stevens, S. L. Wallace and N. J. Zvaifler // *Arthr. Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 1101–1107.
4. **Румянцев, А. Г.** Лечение васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами / А. Г. Румянцев // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2016. – № 2. – С. 6–14. – DOI 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13.
5. **Бекетова, Т. В.** Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016 / Т. В. Бекетова // *Научно-практическая ревматология*. – 2017. – Т. 55, № 1. – С. 12–16.
6. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis / M. Yates, R. A. Watts, I. M. Bajema, M. C. Cid, B. Crestani, T. Hauser, B. Hellmich, J. U. Holle, M. Laudien, M. A. Little, R. A. Luqmani, A. Mahr, P. A. Merkel, J. Mills, J. Mooney, M. Segelmark, V. Tesar, K. Westman, A. Vaglio, N. Yalçindag, D. R. Jayne and C. Mukhtyar // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1583–1594. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209133 originally published online June 23, 2016.
7. **Моисеев, С. В.** АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению / С. В. Моисеев, П. И. Новиков, А. Д. Мешков, Л. В. Иваницкий // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 44–50.
8. **Крутько, В. С.** Гранулематоз Вегенера (распространенность, причина, диагностика, собственные наблюдения) / В. С. Крутько, П. И. Потейко, Э. М. Ходош // *Новости медицины и фармации. Пульмонология. Аллергология. Антимикробная терапия*. – 2015. – № 1 (530). – С. 63–72.
9. **Ходош, Э. М.** Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты: многосторонний взгляд на проблему (обзор литературы) / Э. М. Ходош, В. С. Крутько, О. А. Ефремова // *Научные ведомости Белгородского государ-*

- ственного университета. Сер.: Медицина. Фармация. – 2017. – № 19 (268), вып. 39. – С. 40–53.
10. **Lutalo, P. M.** Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis) / P. M. Lutalo, D. P. D'Cruz // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 48-49. – P. 94–98.
11. **Westman, K.** The long-term outcomes of systemic vasculitis / K. Westman, O. Flossmann and G. Gregorini // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 60–66. – DOI 10.1093/ndt/gfu392.

References

1. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G. F., Gallo A., De Virgilio A., Zambetti G. and de Vincentiis M. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016, vol. 29, no. 2, pp. 151–159. DOI 10.1177/0394632015617063.
2. Baranov A. A., Alekseeva E. I., Valieva S. I., Bzarova T. M., Lyskina G. A., Chasnyk V. G., Kostik M. M. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF* [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow: MZ RF, 2017, 73 p. [In Russian]
3. Leavitt R. Y., Fauci A. S., Bloch D. A., Michel B. A., Hunder G. G., Arend W. P., Calabrese L. H., Fries J. F., Lie J. T., Lightfoot R. W., Masi A. T., McShane D. J., Mills J. A., Stevens M. B., Wallace S. L. and Zvaifler N. J. *Arthr. Rheum.* 1990, vol. 33, pp. 1101–1107.
4. Rumyantsev A. G. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* [Hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]. 2016, no. 2, pp. 6–14. DOI 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13. [In Russian]
5. Beketova T. V. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2017, vol. 55, no. 1, pp. 12–16. [In Russian]
6. Yates M., Watts R. A., Bajema I. M., Cid M. C., Crestani B., Hauser T., Hellmich B., Holle J. U., Laudien M., Little M. A., Luqmani R. A., Mahr A., Merkel P. A., Mills J., Mooney J., Segelmark M., Tesar V., Westman K., Vaglio A., Yalçındag N., Jayne D. R. and Mukhtyar C. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, vol. 75, pp. 1583–1594. DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209133 originally published online June 23, 2016.
7. Moiseev S. V., Novikov P. I., Meshkov A. D., Ivanitskiy L. V. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacy and therapy]. 2014, vol. 23, no. 1, pp. 44–50. [In Russian]
8. Krut'ko V. S., Poteyko P. I., Khodosh E. M. *Novosti meditsiny i farmatsii. Pul'monologiya. Allergologiya. Antimikrobnaya terapiya* [News of medicine and pharmacy. Pulmonology. Allergology. Antimicrobial therapy]. 2015, no. 1 (530), pp. 63–72. [In Russian]
9. Khodosh, E. M., Krut'ko V. S., Efremova O. A. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Meditsina. Farmatsiya* [Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]. 2017, no. 19 (268), iss. 39, pp. 40–53. [In Russian]
10. Lutalo P. M., D'Cruz D. P. *J. Autoimmun.* 2014, vol. 48-49, pp. 94–98.
11. Westman K., Flossmann O. and Gregorini G. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015, vol. 30, pp. 60–66. DOI 10.1093/ndt/gfu392.

Левина Татьяна Михайловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра госпитальной терапии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: tmlevina@mail.ru

Levina Tat'yana Mikhaylovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of hospital
therapy, Medical Institute, National
Research Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Романов Михаил Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра госпитальной хирургии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: mdromanov@yandex.ru

Romanov Mikhail Dmitrievich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of hospital surgery,
Medical Institute, National Research
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Киреева Екатерина Михайловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра госпитальной хирургии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: emkireeva@yandex.ru

Kireeva Ekaterina Mikhaylovna

Candidate of medical sciences,
associate professor, sub-department
of hospital surgery, Medical Institute,
National Research Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Образец цитирования:

Левина, Т. М. Особенности диагностики и лечения гранулематоза Вегенера / Т. М. Левина, М. Д. Романов, Е. М. Киреева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 15–26. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-2.

УДК 616.12-008.331.1

DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-3

*В. Э. Олейников, Ю. Г. Смирнов, В. А. Галимская,
С. Н. Куприянова, Л. И. Саямова, А. В. Голубева*

НОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДОЛЬНОЙ СОКРАТИМОСТИ, ОПРЕДЕЛЕННЫЕ МЕТОДОМ SPECKLE TRACKING

Аннотация.

Актуальность и цели. Разработаны и обоснованы новые показатели на базе продольной деформации, характеризующих сократительную функцию отдельных сегментов левого желудочка на протяжении сердечного цикла у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента (ИМпСТ).

Материалы и методы. Новые параметры изучались в группе 86 пациентов ($52,6 \pm 8,9$ года) с ИМпСТ и 104 здоровых субъектах. Эхокардиографию выполняли на ультразвуковом сканере MyLab Esaote (Италия). С помощью программного обеспечения X-Strain (Esaote) вычислялись параметры скорости деформации и скорости деформации. Наряду с глобальными параметрами деформации исследовались новые показатели, учитывающие и пиковую, и постсистолическую сократимость каждого сегмента левого желудочка на протяжении всего сердечного цикла.

Результаты. Предложен постсистолический индекс временной задержки деформации и интегральный индекс сократимости. Интегральный показатель сократимости значимо отличался во всех сегментах в двух группах пациентов.

Выводы. Предложенная концепция с использованием совокупности показателей эффективности сократительной функции миокарда открывает перспективу изучения компенсаторных возможностей сердца с использованием оптимальной лечебно-диагностической тактики.

Ключевые слова: глобальная продольная деформация, сегментарная продольная деформация, острый инфаркт миокарда, спекл трекинг, эхокардиография.

*V. E. Oleynikov, Yu. G. Smirnov, V. A. Galimskaya,
S. N. Kupriyanova, L. I. Salyamova, A. V. Golubeva*

NEW CHARACTERISTICS OF LONG-TERM COVERABILITY DETERMINED BY THE SPECKLE TRACKING METHOD

Abstract.

Background. Development and justification of new indicators on the basis of longitudinal deformation, characterizing the contractile function of individual segments of the left ventricle during the cardiac cycle in patients with myocardial infarction with segment elevation (STEMI).

© Олейников В. Э., Смирнов Ю. Г., Галимская В. А., Куприянова С. Н., Саямова Л. И., Голубева А. В., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

Materials and methods. The new parameters were studied in a group of 86 patients (52.6 ± 8.9 years) with MISTST and 104 healthy subjects. Echocardiography was performed on an MyLab Esaote ultrasound scanner (Italy). Using the software X-Strain (Esaote), the parameters of speed, strain and strain rate were calculated. Along with the global parameters of deformity, new indicators were studied that take into account both peak and postsystolic contractility of each segment of the left ventricle throughout the entire cardiac cycle.

Results. A post-systolic index of deformation time delay and an integral index of contractility are proposed. The integral contractility index significantly differed in all segments in two groups of patients.

Conclusions. The proposed concept using a set of indicators of the effectiveness of the contractile function of the myocardium opens up the prospect of studying the compensatory capabilities of the heart using the optimal therapeutic and diagnostic tactics.

Keywords: global longitudinal strain, segmental longitudinal strain, acute myocardial infarction, speckle tracking, echocardiography.

Введение

Функция контрактильности имеет два аспекта, которые следует учитывать при ее оценке у больных сердечно-сосудистой патологией. Это сила сокращения миокарда желудочков, обеспечивающая достаточный градиент давления для открытия клапанов сердца и деформацию, которая определяет фактический сердечный выброс [1, 2].

Очевидны ограничения использования традиционных показателей в оценке контрактильной функции сердца, в частности таких, как фракция выброса (ФВ), которая является только глобальным индексом без учета сегментарных взаимодействий, которые вносят немаловажный вклад в насосную функцию сердца.

Современная методика двумерной эхокардиографии, основанная на регистрации спеклов (пятен), образующихся в результате интерференции ультразвука от структур меньших, чем сама длина волны, позволяет получать количественные значения деформации отдельных сегментов левого желудочка (ЛЖ) в продольном, циркулярном и радиальном направлениях, что отличает ее от тканевого доплера [3].

Продольная деформация определяется преимущественно волокнами внутреннего слоя миокарда, которые на протяжении сердечного цикла несколько раз изменяют свою длину и форму, радиальная деформация – в большей степени циркулярной мышцей.

Показатель пиковой глобальной продольной деформации (GLS), полученный с помощью двумерной спекл-эхокардиографии, в последнее время подробно изучается в многочисленных исследованиях. Он обладает достаточно высокой чувствительностью в диагностике ишемических поражений, что подтверждено рядом авторов [4]. Однако этот показатель не лишен недостатков, в частности, он не отражает локализацию очаговых поражений и не учитывает вклад отдельных сегментов в общую сократимость сердца на протяжении сердечного цикла. Показатели глобальной деформации могут быть неточными, если слишком много значений сегментарной деформации исключаются из анализа из-за некорректных измерений.

Существующие на данный момент глобальные показатели деформации миокарда, полученные с помощью спекл-эхокардиографии, не дают полной оценки конрактильной функции сердца, что заставляет авторов искать новые более оптимальные характеристики.

Целью настоящего исследования является разработка и обоснование новых показателей на базе продольной деформации, характеризующих сократительную функцию отдельных сегментов ЛЖ на протяжении сердечного цикла у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента (ИМпST).

1. Материалы и методы

С помощью метода двумерной спекл «трекинг» эхокардиографии исследовали показатели продольной деформации миокарда у здоровых субъектов и больных ИМпST. Это относительно новая методика, обладающая рядом преимуществ перед тканевой доплерографией, в частности, меньшей угловой зависимостью, что позволяет определять деформационные характеристики вдоль трех пространственных осей. Необходимым условием для точного измерения является хорошая визуализация внутрисердечной границы. При плохой визуализации эхограммы пациентов исключали из исследования. Также не анализировали некорректные срезы, такие как промежуточные позиции между длинной и короткой осями из парастерального доступа, отсутствие верхушки или какой-либо стенки ЛЖ.

Эхокардиографию, синхронизированную с ЭКГ, выполняли в положении пациента лежа на левом боку ультразвуковым сканером MyLab Esaote (Италия), секторальным датчиком с частотой 2,5–3,5 МГц. Программное обеспечение X-Strain (Esaote) позволяло регистрировать покадрово смещение ядер (спеклов) в пределах плоскости изображения и получать информацию о локальном смещении, из которых вычислялись параметры скорости, деформации и скорости деформации. Смещение (Displacement) является параметром, определяющим расстояние, на которое спекл смещается между двумя последовательными кадрами и измеряется в сантиметрах. Скорость (Velocity) отражает смещение в единицу времени, т.е. как быстро изменяется положение определенной структуры и измеряется в сантиметрах в секунду (см/с). Деформация (strain) представляет собой безразмерную величину изменения длины объекта, выраженную в процентах по отношению к его начальной форме [5–7]. Скорость деформации (strain rate) – скорость, с которой происходит деформация в единицу времени (с-1) [5–7]. Выделяют также термины «сегментарная деформация», которая описывает локальную величину для конкретного сегмента, и «глобальная деформация», которая рассчитывается как среднее арифметическое значений деформаций в отдельных сегментах стенки ЛЖ.

На основании динамики цифровых значений деформации и скорости деформации программное обеспечение генерирует кривые стрейна для каждого сегмента в течение сердечного цикла (систола-диастола). Также значения деформации и скорости деформации для каждого сегмента представлены на схеме «бычий глаз» с использованием цветовой графики. На панели этих графиков получали значения стрейна в интересующие нас интервалы систолы и диастолы. Новые параметры изучались в группе 86 пациентов ($52,6 \pm 8,9$ года) с ИМпST и 104 здоровых субъектах. Инфаркт миокарда подтверждали ре-

зультатами ЭКГ, диагностически значимыми уровнями кардиоспецифических маркеров некроза миокарда (тропонин Т, КФК-МВ). Критериями включения были: возраст от 35 до 65 лет, отсутствие в анамнезе предшествующих инфарктов и другой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, наличие по данным коронарографии гемодинамически значимого стеноза ПНА или правой коронарной артерии (инфаркт-связанная артерия), подвергшейся реваскуляризации в первые часы от момента начала болевого приступа, при стенозе других артерий не более 50 %, ствола левой коронарной артерии – не более 30 %.

Также в исследование вошли 104 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 40 (26,5; 49) лет. Среди них 53 женщины и 51 мужчина, систолическое артериальное давление составило 124 (120; 126) мм рт.ст.; диастолическое артериальное давление – 80 (70; 80) мм рт.ст., индекс массы тела $26,4 \pm 4,4$ кг/м².

Критериями включения исследуемых лиц являлось отсутствие жалоб, анамнестических и физикальных данных, указывающих на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и/или поражение других органов и систем; ЭКГ покоя без значимых изменений; отсутствие регулярного приема каких-либо лекарственных препаратов, соответствие офисного артериального давления нормальным значениям согласно европейским рекомендациям [3].

Рассчитывались средние значения исследуемых показателей, строились 95 % доверительные интервалы для средних и разности средних. При проверке статистической значимости отличий средних в контрольной и экспериментальной группах использовался критерий Стьюдента. Гипотеза о нормальности каждого распределения проверялась с применением критерия Колмогорова – Смирнова.

2. Результаты исследования

Известные три слоя миокарда сердца в отдельные моменты сердечного цикла находятся в различном функциональном состоянии, которое можно проследить по кривым деформации и скорости деформации, полученным с помощью спекл-эхокардиографии. Продольная деформация определяется удлинением и укорочением продольных волокон, преимущественно внутреннего слоя сердца, в результате чего изменяется геометрия сердца на протяжении сердечного цикла.

Для решения конкретных задач пиковая деформация может быть измерена как пиковая систолическая деформация, пиковая деформация в конце систолы (на момент закрытия аортального клапана) или пиковая деформация, независимая от времени (систола или начало диастолы) [9, 10]. Максимальное систолическое значение стрейна определяется относительно момента закрытия полулунных клапанов (AVC) (рис. 1).

Для графического представления сегментарной сократимости был предложен индивидуальный профиль для каждого конкретного пациента (рис. 2), который представляет собой ломаную кривую взаимосвязи пиковых значений продольной деформации в каждом отдельном сегменте миокарда ЛЖ.

Такой индивидуальный профиль, в отличие от «бычьего глаза», дает возможность визуально определять уровень нормы и отличия от нее и наблюдать динамику контрактильности на различных этапах реабилитации

больного, наглядно отслеживать наличие оглушенного миокарда в конкретных сегментах после реваскуляризации и их выхода из состояния оглушения. На графике указана нижняя граница 95 % доверительного интервала для пиковых значений деформации в каждом сегменте ЛЖ.

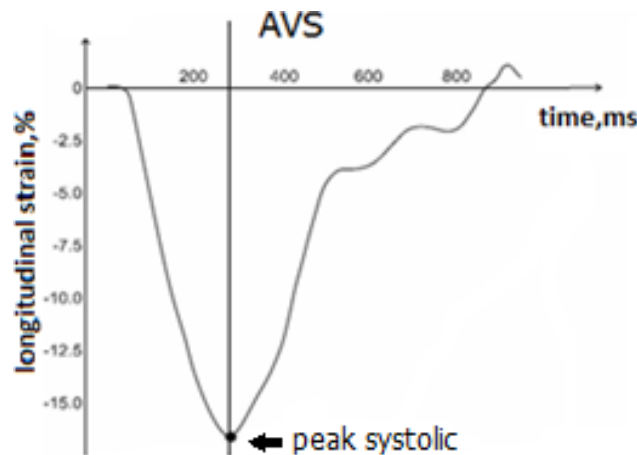


Рис. 1. График продольной деформации отдельного сегмента миокарда ЛЖ в период сердечного цикла. Peak systolik – пиковое систолическое значение продольной деформации, AVC – момент закрытия полулунных клапанов

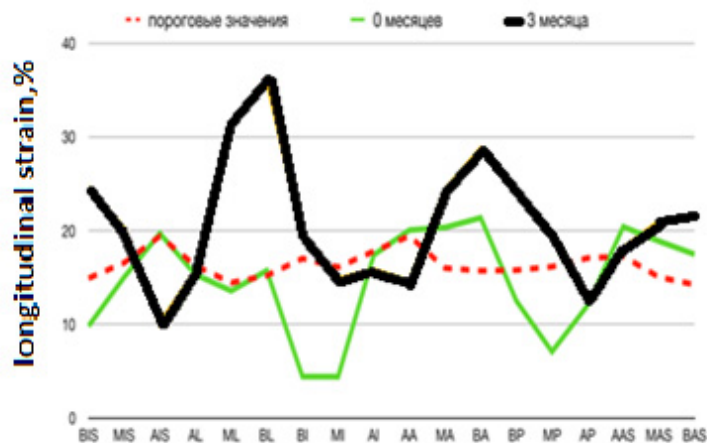


Рис. 2. Индивидуальный профиль контрактильности больного с острым инфарктом миокарда на 7-е сут после реваскуляризации и через 3 месяца. Пиковые показатели деформации представлены в абсолютных значениях. Пунктирная линия означает нижнюю границу 95 % доверительного интервала для пиковых значений деформации в каждом сегменте ЛЖ

По нашему мнению, для более глубокого понимания патофизиологии сокращения миокарда и разработки диагностических критериев при различных заболеваниях сердца недостаточно анализа только максимальных пиковых значений деформации. Необходим комплексный подход к анализу деформационных показателей, в том числе зависимости сократимости сегмента

от времени в течение сердечного цикла. Вероятно, систолическая дисфункция ЛЖ может быть обусловлена как снижением абсолютного значения пиковых показателей деформации, так и несинхронным сокращением отдельных сегментов. Вероятно, наличие сегментов с постсистолическим сокращением у пациентов с ишемией миокарда оказывает влияние на эффективность сердечного выброса.

Как видно из представленных графиков зависимости продольной деформации в течение сердечного цикла, максимальные пиковые значения деформации могут приходиться на период систолы (рис. 3), и тогда сокращение данного сегмента (peak systolic) вносит максимально возможный вклад в работу ЛЖ. Также максимум деформации может приходиться на постсистолический период, тогда потенциальная энергия сокращения такого сегмента (post systolic) лишь частично используется в сердечном выбросе.

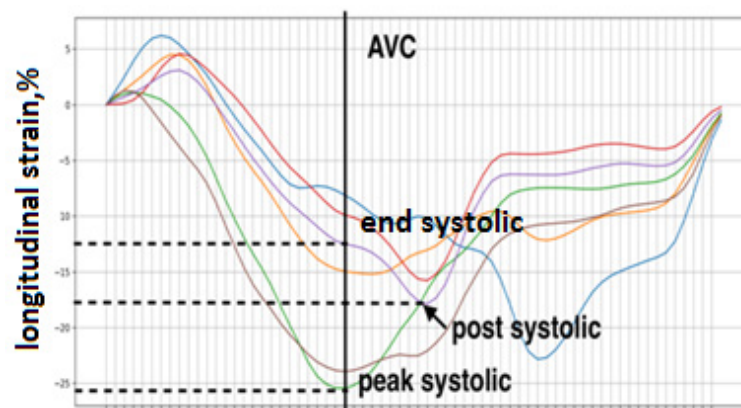


Рис. 3. График временной зависимости продольной деформации с указанием ее пиковых систолических и постсистолических значений в разных сегментах ЛЖ. Peak systolic – пиковое систолическое значение продольной деформации отдельного сегмента, post systolic – максимальная постсистолическая деформация, end systolic – значение продольного стрейна в момент AVC сегмента, в котором максимальное значение деформации приходится на постсистолический период

Мы предполагаем, что при оценке контрактильной функции миокарда ЛЖ необходимо учитывать как значения деформации отдельных сегментов, которые они достигают в момент AVC, так и количество сегментов с отсроченным сокращением.

В работах многих авторов продемонстрировано клиническое и прогностическое значение индекса постсистолической деформации Post-systolic Strain Index – PSI [8–11]. Многочисленные работы Lim et al. продемонстрировали высокое прогностическое значение PSI для оценки эффективности ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [8]. Также он может рассматриваться значимым предиктором как для диагностики ишемизированных сегментов у пациентов с коронарной патологией, так и дисфункции ЛЖ при хронической сердечной недостаточности, обусловленной и неишемическими поражениями сердца [9].

Постсистолический индекс деформации для отдельного сегмента может быть рассчитан по формуле

$$PSI^i = \frac{\epsilon_{peak\ ps}^i - \epsilon_{ES}^i}{\epsilon_{peak\ ps}^i},$$

где $\epsilon_{peak\ ps}^i$ – пиковое постсистолическое значение деформации (peak post-systolic) в отдельном (i -м) сегменте, а ϵ_{ES}^i – значение сократимости в момент конца систолы (end systolic).

Глобальный постсистолический индекс деформации рассчитывается как среднее арифметическое сегментарных показателей:

$$PSI = \frac{1}{18} \sum_{i=1}^{18} PSI^i.$$

Однако в предложенном индексе не учитывается временная задержка максимального стрейна, т.е. промежуток времени до момента наступления максимальной пиковой деформации сегмента (рис. 4).

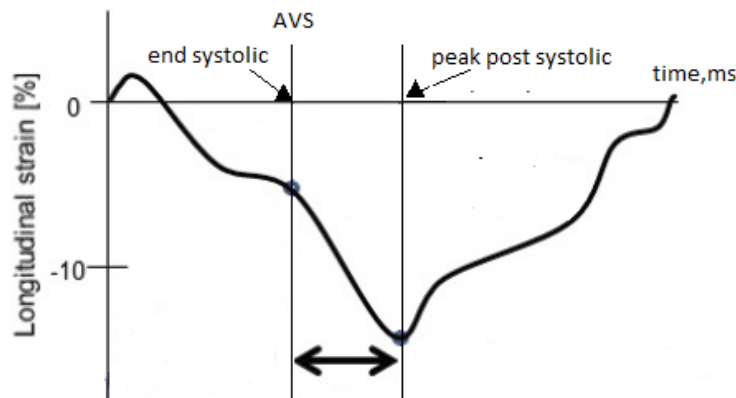


Рис. 4. График временной зависимости продольной деформации с указанием временной задержки ее максимального значения в отдельном сегменте ЛЖ

На наш взгляд, временная задержка деформации имеет большое значение при оценке диастолической функции ЛЖ, потому что постсистолическое сокращение происходит во время энергетически сложной и уязвимой фазы сердечного цикла. В результате высокой энергетической зависимости диастолической релаксации миокарда постсистолическое сокращение усугубляет нарушенные метаболические процессы в ишемизированном миокарде.

Постсистолический индекс временной задержки деформации для отдельного сегмента может быть рассчитан по формуле

$$PSI^i(T) = \frac{t_{peak}^i - t_{ES}^i}{T},$$

где t_{ES}^i – момент закрытия клапана аорты в i -м сегменте; t_{peak}^i – момент наблюдения пикового значения деформации, T – время сердечного цикла.

Глобальный постсистолический индекс временной задержки деформации определяется формулой

$$PSI(T) = \frac{1}{18} \sum_{i=1}^{18} PSI^i(T).$$

Насосная функция ЛЖ определяется изменением длины и формы миокардиальных волокон на протяжении всего сердечного цикла. Было бы неправильным учитывать только одномоментные пиковые значения сократимости сегментов, оставляя без внимания особенности деформации их в постсистолический период. Согласно классической теории механики сокращения сердца в течение сердечного цикла укорочение продольных волокон миокарда продолжается и в диастолу. У здоровых лиц имеются единичные сегменты, максимальная деформация которых приходится на постсистолический период. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией таких сегментов значительно больше [1, 2]. Очень трудно оценить вклад потенциальной энергии каждого сегмента в насосную функцию сердца. Авторами был предложен принципиально новый показатель, отражающий сократимость каждого сегмента в отдельности и миокарда в целом за сердечный цикл.

Эффективное сокращение сегмента пропорционально площади фигуры, ограниченной осью времени и графиком сократимости $\epsilon_i(t)$, рассматриваемым на временном промежутке одного сердечного цикла (рис. 5). Эта площадь вычисляется как интеграл от абсолютной величины временной зависимости деформации в конкретном сегменте $\epsilon_i(t)$ в пределах сердечного цикла.

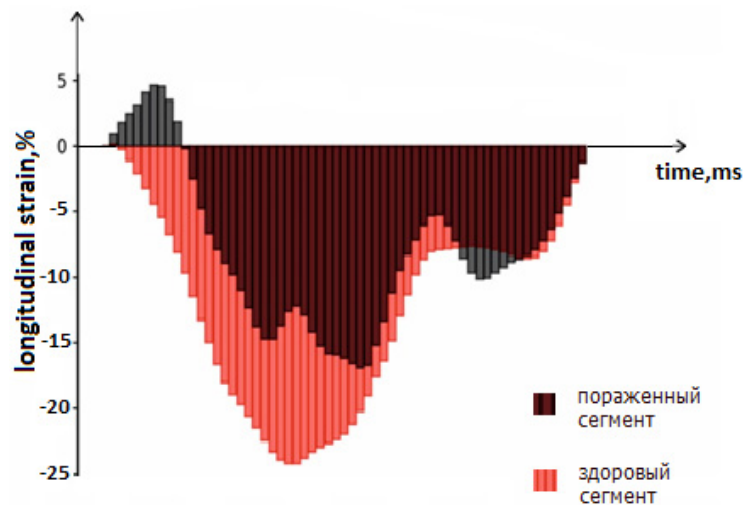


Рис. 5. Сравнение показателей «площади под графиком» временной зависимости продольной деформации в течение сердечного цикла здорового сегмента и одноименного пораженного у больного ИМпСТ

Очевидно, для отдельного сегмента площадь под графиком может быть вычислена с помощью интеграла от абсолютной величины деформации, функционально зависящей от времени; T — длительность сердечного цикла:

$$S_i = \int_0^T |\varepsilon_i(t)| dt.$$

Интегральный индекс сократимости сегмента (segmental integral index)

$$I_{INT}^i = \frac{\int_0^T |\varepsilon_i(t)| dt}{\int_0^T |\varepsilon_i^{norm}(t)| dt}.$$

Интегральный индекс определяет эффективность сократимости данного сегмента от нормы, которая принимается за единицу. Норма интегрального показателя для каждого сегмента определяется по выборке здоровых добровольцев, включенных в исследование.

Глобальный интегральный индекс сократимости (global integral index) определяется как среднее арифметическое сегментарных индексов:

$$I_{INT} = \frac{1}{18} \sum_{i=1}^{18} I_{INT}^i.$$

Данный индекс характеризует эффективность контрактильной функции миокарда ЛЖ с глобальных позиций производительности ЛЖ.

В табл. 1 представлены средние значения и 95 % доверительный интервал для интеграла, рассчитанного в каждом из 18 сегментов в популяции здоровых лиц и больных с острым инфарктом миокарда. В контрольной группе ($n_1 = 104$) для каждого сегмента вычислялось среднее значение площади по формуле

$$S_i^{\text{сред контр}} = \frac{\int_0^T |\varepsilon_i^{norm}(t)| dt}{n_1}.$$

Аналогично, в группе больных STEMI ($n_2 = 86$) для каждого сегмента было получено среднее значение площади по формуле

$$S_i^{\text{сред больн}} = \frac{\int_0^T |\varepsilon_i(t)| dt}{n_2}.$$

Интегральный индекс сократимости определялся как отношение

$$I_{INT}^i = \frac{S_i^{\text{сред больн}}}{S_i^{\text{сред контр}}}.$$

Как видно из табл. 1, интегральный показатель значимо отличался во всех сегментах в двух группах пациентов. При наличии соответствующего программного обеспечения интегральный показатель сократимости может быть использован для составления индивидуальной карты пациента для визуализации эффективности работы каждого сегмента на протяжении всего сердечного цикла.

Таблица 1
Значения интегрального показателя сократимости в группе здоровых лиц и пациентов с ИМПСТ

Сегменты	Контрольная группа ($n_1 = 104$)	Больные ИМПСТ ($n_2 = 86$)	Различие, Δ	Значимость, p	Интегральный индекс сократимости
BAS INFSEP	8590 (7301; 9878)	4792 (4073; 5511)	3798 (3228; 4368)	0,001	0,55 (0,47; 0,63)
MID INFSEP	8708 (7402; 10014)	5414 (4602; 6226)	3294 (2800; 3788)	0,001	0,62 (0,53; 0,71)
APIC INFSEP	8714 (7407; 10021)	5684 (4831; 6537)	3030 (2576; 3485)	0,001	0,65 (0,55; 0,75)
BAS LAT	7990 (6792; 9189)	5505 (4679; 6331)	2485 (2112; 2858)	0,001	0,68 (0,58; 0,78)
MID LAT	8185 (6957; 9413)	5149 (4377; 5921)	3036 (2581; 3491)	0,001	0,62 (0,53; 0,71)
APIC LAT	8152 (6929; 9375)	4827 (4103; 5551)	3325 (2826; 3824)	0,001	0,59 (0,50; 0,68)
BAS INF	7418 (6305; 8531)	6685 (5682; 7688)	733 (623; 843)	0,120	0,41 (0,35; 0,47)
MID INF	8802 (7482; 10122)	6291 (5347; 7235)	2511 (2134; 2888)	0,001	0,71 (0,60; 0,82)
APIC INF	8760 (7446; 10074)	6218 (5285; 7151)	2542 (2161; 2923)	0,001	0,70 (0,59; 0,81)
BAS ANT	9873 (8392; 11354)	6802 (5782; 7822)	3071 (2610; 3532)	0,001	0,68 (0,58; 0,78)
MID ANT	8926 (7587; 10265)	6360 (5406; 7314)	2566 (2181; 2951)	0,001	0,71 (0,60; 0,82)
APIC ANT	7189 (6111; 8267)	5784 (4916; 6652)	1405 (1194; 1616)	0,001	0,80 (0,68; 0,92)
BAS POST	7806 (6635; 8977)	5613 (4771; 6455)	2193 (1864; 2522)	0,001	0,71 (0,60; 0,72)
MID POST	7060 (6001; 8119)	4922 (4183; 5660)	2138 (1817; 2459)	0,001	0,69 (0,59; 0,79)
APIC POST	6843 (5817; 7869)	4902 (4167; 5637)	1941 (1650; 2232)	0,001	0,71 (0,60; 0,82)
BAS ANTSEP	8732 (7422; 10042)	5608 (4767; 6449)	3124 (2655; 3593)	0,001	0,64 (0,54; 0,74)
MID ANTSEP	9807 (8336; 11278)	5849 (4971; 6726)	3958 (3364; 4552)	0,001	0,59 (0,50; 0,68)
APIC ANTSEP	9741 (8280; 11202)	6019 (5116; 6922)	3722 (3164; 4280)	0,001	0,61 (0,52; 0,70)
Глобальный показатель	8350 (7098; 9603)	5691 (4837; 6545)	2659 (2260; 3058)	0,001	0,68 (0,58; 0,78)

Примечание: 18 сегментов ЛЖ, имеющих определенные названия по уровням: BAS – базальные, MID – средние, APIC – верхушечные, по стенкам: INFSEP – нижне-перегородочные, LAT – боковые, INF – нижние, ANT – передние, POST – задние, ANTSEP – передне-сетчатые, значения представлены в виде среднего и 95 % доверительного интервала.

Заключение

Безопасность, финансовая доступность, мобильность делают применение методики спекл-трекинг очень актуальной для оценки сократимости у больных сердечно-сосудистой патологией. Однако известные характеристики, в частности показатели глобальной продольной деформации, полученные с помощью 2D-спекл-эхокардиографии, в настоящий момент времени не рекомендованы для широкого клинического применения.

В данной работе предложен анализ сократимости миокарда ЛЖ с учетом вклада в нее отдельных сегментов. Глобальные индексы сократимости, разработанные в данной работе, были получены на основании анализа значений продольной деформации отдельных сегментов.

Предложенные характеристики, с одной стороны, описывают сократимость каждого сегмента в отдельности, с другой – позволяют судить о контрактильной функции всего миокарда ЛЖ. Новые показатели, характеризующие контрактильную функцию миокарда, требуют дальнейшего изучения и клинического тестирования у больных сердечно-сосудистой патологией.

Индивидуальный профиль контрактильности, разработанный авторами данной статьи, открывает новую перспективу динамического наблюдения сегментарной контрактильности у больных инфарктом миокарда на различных этапах их реабилитации.

Библиографический список

1. Normal values of regional and global myocardial wall motion in young and elderly individuals using navigator gated tissue phase mapping Holloway / I. Codreanu, T. Pegg, J. Selvanayagam, M. Robson, O. Rider et al. // American Aging Association. – 2013. – Vol. 36 (1). – P. 231–241.
2. Tracking Imaging, Principles and Clinical Applications: A Review for Clinical Cardiologist / I. Fabiani, N. R. Pugliese., V. Santini, L. Conte, V. Bello // Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology. – IntechOpen, 2016. – С. 1–104.
3. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R. Lang, L. P. Badano, M. Belohlavek et al. // European Journal of Echocardiography. – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 167–205.
4. **Perk, G.** Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography-from technical considerations to clinical applications / G. Perk, P. A. Tunick, I. Kronzon // J Am Soc Echocardiogr. – 2007. – Vol. 20. – P. 234–243.
5. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J. U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky, T. H. Marwick et al. // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16. – P. 1–11.
6. Speckle tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele, M. Gameli, V. S. Lomoriello, V. Zaca et al. // J Ultrasound Med. – 2011. – Vol. 30. – P. 71–83.
7. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical applications / H. Geyer, G. Caracciolo, H. Abe et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2010. – Vol. 23. – P. 351–369.
8. Longitudinal Strain Delay Index by Speckle Tracking Imaging A New Marker of Response to Cardiac Resynchronization Therapy / P. Lim, A. Buakhamsri, Z. B. Popovic et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1130–1137.

9. Postsystolic strain index is associated with delayed diastolic lengthening and diastolic dysfunction of the left ventricle in untreated hypertension / W. C. Tsai, Y. W. Liu, J. Y., Chen Y. Y. Huang, J. Y. Shih et al. // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30 (4). – P. 787–793.
10. Abstract 10163: Post-systolic Strain Index Derived From the Left Ventricular Strain Curves Predicts Congestive Heart Failure in Very Elderly Patients: A 2D Speckle Tracking Echocardiographic Study / H. Kato, S. Kubota, T. Kumamoto, T. Haba, M. Yamamotom // *Circulation.* – 2018. – Vol. 128. – A10163.
11. A Prospective Multicenter Study Evaluating Bleeding Risk after Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration in Patients Prescribed Antithrombotic Agents / K. Kawakubo, K. Yane, K. Eto, H. Ishiwatari, Ehira N., S. Haba, R. Matsumoto et al. // *Gut Liver.* – 2018. – Vol. 12 (3). – P. 353–359.

References

1. Codreanu I., Pegg T., Selvanayagam J., Robson M., Rider O. et al. *American Aging Association.* 2013, vol. 36 (1), pp. 231–241.
2. Fabiani I., Pugliese N. R., Santini V., Conte L., Bello V. *Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology.* IntechOpen, 2016, pp. 1–104.
3. Mor-Avi V., Lang R., Badano L. P., Belohlavek M. et al. *European Journal of Echocardiography.* 2011, vol. 12 (3), pp. 167–205.
4. Perk G., Tunick P. A., Kronzon I. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007, vol. 20, pp. 234–243.
5. Voigt J. U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T. H. et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2015, vol. 16, pp. 1–11.
6. Mondillo S., Galderisi M., Mele D., Gameli M., Lomoriello V. S., Zaca V. et al. *J Ultrasound Med.* 2011, vol. 30, pp. 71–83.
7. Geyer H., Caracciolo G., Abe H. et al. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2010, vol. 23, pp. 351–369.
8. Lim P., Buakhamsri A., Popovic Z. B. et al. *Circulation.* 2008, vol. 118, pp. 1130–1137.
9. Tsai W. C., Liu Y. W., Chen J. Y., Huang Y. Y., Shih J. Y. et al. *J Hypertens.* 2012, vol. 30 (4), pp. 787–793.
10. Kato H., Kubota S., Kumamoto T., Haba T., Yamamotom M. *Circulation.* 2018, vol. 128, A10163.
11. Kawakubo K., Yane K., Eto K., Ishiwatari H., Ehira N., Haba S., Matsumoto R. et al. *Gut Liver.* 2018, vol. 12 (3), pp. 353–359.

Олейников Валентин Эливич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Oleynikov Valentin Elivich

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of therapeutics,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Смирнов Юрий Геннадьевич

доктор физико-математических наук,
профессор, заведующий кафедрой
математики и суперкомпьютерного
моделирования, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: smirnovyug@mail.ru

Smirnov Yuriy Gennad'evich

Doctor of physical and mathematical
sciences, professor, head of the sub-
department of mathematics
and supercomputer modeling,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Галимская Вера Александровна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: Vera-budanova@mail.ru

Galimskaya Vera Aleksandrovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of therapeutics,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Куприянова Светлана Николаевна

кандидат физико-математических наук,
доцент, кафедра математики
и суперкомпьютерного моделирования,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: snkupr@yandex.ru

Kupriyanova Svetlana Nikolaevna

Candidate of physical and mathematical
sciences, associate professor,
sub-department of mathematics
and supercomputer modeling, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Салямова Людмила Ивановна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: l.salyamova@yandex.ru

Salyamova Lyudmila Ivanovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of therapeutics,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Голубева Алена Владимировна

ассистент, кафедра терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: Fialmy@mail.ru

Golubeva Alena Vladimirovna

Assistant, sub-department of therapeutics,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Образец цитирования:

Новые характеристики продольной сократимости, определенные методом Speckle Tracking / В. Э. Олейников, Ю. Г. Смирнов, В. А. Галимская, С. Н. Куприянова, Л. И. Салямова, А. В. Голубева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 27–39. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-3.

УДК 617.51

DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-4

*М. В. Лебедев, К. И. Керимова,
И. Ю. Захарова, Р. З. Акбулатова*

ПРЕИМУЩЕСТВО ВНУТРИРОТОВОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПОД ПРОВОДНИКОВОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Аннотация.

Актуальность и цели. В последние десятилетия отмечается рост случаев общего травматизма. Треть из них составляют пациенты, госпитализируемые в отделения челюстно-лицевой хирургии. В общей структуре травм костей лицевого скелета на первом месте стоят переломы нижней челюсти. Несмотря на существование большого количества методов остеосинтеза нижней челюсти, число осложнений остается высоким. Настоящая статья посвящена исследованию частоты встречаемости переломов нижней челюсти и выявлению преимуществ их лечения остеосинтезом титановыми мини-пластинами внутриротовым доступом.

Материалы и методы. Проведен статистический анализ данных 9 месяцев 2018 г., полученных в результате изучения историй болезни 187 пациентов с травмами лицевого отдела черепа. Проведено исследование 14 пациентов, разделенных на две равные группы в зависимости от способа проведения остеосинтеза с целью оценки результатов лечения перелома нижней челюсти. Пациентам первой группы был выполнен остеосинтез внеротовым (экзооральным) доступом, пациентам второй группы – внутриротовым (интраоральным) доступом.

Результаты. В работе отображен статистический анализ данных по некоторым медико-социальным показателям: половозрастная структура, структура травмы. Основное внимание уделено методике проведения остеосинтеза нижней челюсти внутриротовым доступом. Преимуществами метода являются его малотравматичность по отношению к окружающим тканям и быстрое восстановление функции нижней челюсти. Немаловажным фактором является минимизация клинических проявлений, указывающих на дисбаланс в психологической сфере пациентов, где ведущим звеном может выступать стрессовая ситуация и нарушение эстетики лица.

Выводы. В процессе исследования установлена связь процессов лечебно-восстановительной реабилитации пациентов с переломами нижней челюсти от методики проведения остеосинтеза. Проведен сравнительный анализ послеоперационной реабилитации пациентов, прооперированных внутри- и внеро-

© Лебедев М. В., Керимова К. И., Захарова И. Ю., Акбулатова Р. З., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

товым доступами остеосинтеза нижней челюсти. Предлагаемые области применения результатов исследования: челюстно-лицевая хирургия, травматология, хирургическая стоматология.

Ключевые слова: челюстно-лицевая хирургия, перелом нижней челюсти, остеосинтез.

*M. V. Lebedev, K. I. Kerimova,
I. Yu. Zakharova, R. Z. Akbulatova*

THE ADVANTAGE OF INTRACRICAL OSTEOSYNTHESIS UNDER CONDUCTED ANESTHETIC IN THE LOWER JAW FRACTURE

Abstract.

Background. In recent decades there has been an increase in the incidence of general injuries. One third of them are patients hospitalized in the Department of Maxillofacial Surgery. In the general structure of the injuries of the bones of the facial skeleton, mandibular fractures are in the first place. Despite the existence of a large number of methods for osteosynthesis of the mandible, the number of complications remains high. This article is devoted to the study of the frequency of occurrence of mandibular fractures and the identification of the advantages of their treatment with osteosynthesis with titanium mini-plates with intraoral access.

Materials and methods. A statistical analysis of data from 9 months of 2018, obtained from the study of case histories of 187 patients with injuries of the facial cranium, was carried out. A study was conducted on 14 patients divided into two equal groups depending on the method of osteosynthesis in order to evaluate the results of treatment of a mandible fracture. Osteosynthesis with extraoral (exooral) access was performed for patients of the first group, and intraoral (intraoral) access for patients of the second group.

Results. The paper displays a statistical analysis of data for some medical and social indicators: gender and age structure, injury structure. The main attention is paid to the method of osteosynthesis of the lower jaw intraoral access. The advantages of the method are its low injury in relation to the surrounding tissues and the rapid restoration of the function of the mandible. An important factor is the minimization of clinical manifestations indicating an imbalance in the psychological sphere of patients, where a stressful situation and a violation of aesthetics of the face can be the leading link.

Conclusions. In the course of the study, a connection was established between the processes of treatment and rehabilitation of patients with fractures of the mandible from the osteosynthesis technique. A comparative analysis of postoperative rehabilitation of patients operated on intra-and extraoral approaches of the mandibular osteosynthesis was carried out. Proposed areas of application of the research results: maxillofacial surgery, traumatology, surgical dentistry.

Keywords: maxillofacial surgery, mandibular fracture, osteosynthesis.

Введение

Травматическое повреждение челюстно-лицевой области относится к числу наиболее распространенных травм с тенденцией к постоянному росту. Травмы ограничивают работоспособность пациентов, снижают качество жизни, изменяют психику и поведение людей. Таким образом, травматическое повреждение челюстно-лицевой области представляет существенную

угрозу здоровью и жизни человека, являясь во многих случаях причиной инвалидизации [1].

Важное значение имеют функциональные нарушения, возникающие вследствие травм челюстно-лицевой области (ЧЛЮ). Это обоснованно тем, что в ней располагаются жизненно важные органы и из нее начинаются пищеварительная и дыхательная системы [2].

Множество исследований направлено на изучение методов лечения переломов нижней челюсти. Главным принципом лечения является восстановление анатомической формы костей, возобновление функций мышц и обеспечение правильного соотношения зубных линий [3]. Не менее важным принципом первоначального лечения является четкая репозиция и правильная фиксация отломков поврежденных костей, их активная иммобилизация, заключающаяся в жесткой фиксации при помощи различных устройств. От выбранного метода остеосинтеза зависит срок лечения, продолжительность и протекание реабилитационно-восстановительного периода, что существенно отражается на психологическом здоровье пациента [4].

К числу неблагоприятных последствий переломов нижней челюсти относится развитие осложнений, преимущественно воспалительного генеза. Частота их возникновения – 35–58 %. В качестве профилактики развития осложнений разработано большое количество методов остеосинтеза нижней челюсти, основанных на использовании фиксирующих конструкций [5].

Цель исследования – выявить преимущества методики оперативного лечения переломов нижней челюсти титановыми мини-пластинами внутриротовым доступом.

Материалы и методы

Достижение цели исследования включало в себя два этапа. В качестве методов были выбраны: аналитический, социально-гигиенический, статистический (описательная статистика), непосредственное наблюдение, метод организационного эксперимента. На первом этапе изучены учетные формы № 003/у, проанализирована генеральная совокупность 187 пациентов с травмами челюстно-лицевой области, прошедших лечение на базе отделения ГБУЗ Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко.

Второй этап заключался в анализе результатов лечения 14 пациентов с переломами нижней челюсти, разделенных на две группы по 7 человек, независимо от пола и возраста. Пациентам первой группы был проведен остеосинтез экзороральным доступом из подчелюстной области. Пациентам второй группы была проведена операция внутриротовым доступом. В предоперационный период пациентам обеих групп было произведено бимаксильное шинирование по Тигерштедту с целью фиксации челюстей и восстановления прикуса. Иммобилизация костных отломков всем пациентам была осуществлена титановыми мини-пластинами, фиксированными титановыми мини-винтами системы Conmet. Всем пациентам было проведено комплексное обследование, в том числе консультация смежных специалистов (нейрохирург, оториноларинголог, офтальмолог), рентгенодиагностика (обзорная рентгенография костей лицевого скелета в прямой и боковой проекциях, ортопантомограмма, компьютерно-томографическое исследование). Исходя из данных клинического обследования и рентгенологической диагностики каждому пациенту были выбраны тактика лечения и метод остеосинтеза.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием унифицированных компьютерных программ Statistica 6.0.

При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Из общего числа пациентов с травмами лицевого отдела черепа (187 человек), находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии, за девять месяцев 2018 г. на долю пострадавших с травмами нижней челюсти приходится 69 %, верхней челюсти 18 %, 13 % – травмы прочих костей лицевого скелета (глазница, скуловая кость, нос). Исследование данной группы пациентов по основным медико-социальным показателям позволило выявить ряд характерных особенностей. Травмы лицевого отдела черепа мужчины получают на 89 % чаще, чем женщины. Данное соотношение определяется во всех группах трудоспособного возраста [6].

В ходе анализа возрастной структуры выявлено преобладание лиц трудоспособного возраста (32 ± 10 лет). Удельный вес которых составил – 68 %.

Выявлено преобладание изолированных переломов нижней челюсти (56 %) над сочетанными.

При поступлении в отделение пациенты предъявляли жалобы на боль в области нижней челюсти, которая усиливалась при открывании/закрывании рта, неправильное смыкание зубных рядов и невозможность приема твердой пищи. При осмотре определялся отек в мягких тканях окологлазничной области, положительный симптом нагрузки, кровоподтеки в полости рта, в некоторых случаях разрыв слизистой оболочки с оголением костных отломков. В 42 % случаев пациенты отмечали чувство онемения кожи в области подбородка и нижней губы, что свидетельствует о повреждении нижнего альвеолярного нерва.

14 пациентов были разделены на две группы. Первую группу составили 7 пациентов, из них 68 % мужчин и 32 % женщин. Средний возраст составил 32 ± 10 лет. Во второй группе пациентов мужчин было 73 %, а женщин – 27 %, средний возраст – 30 ± 10 лет.

Пациентам первой группы было проведено оперативное вмешательство в объеме «остеосинтеза нижней челюсти внеротовым доступом». Под эндотрахеальным наркозом производился разрез в поднижнечелюстной области, отступив от края челюсти 1,5–2 см. Далее выполнялось послойное рассечение мягких тканей, обнажение костных отломков и определение характера перелома. При нахождении зуба в линии перелома проводилась его экстракция. Затем осуществляли репозицию отломков, для выставления прикуса на шины устанавливали межчелюстные резиновые тяги и проводили остеосинтез титановыми мини-пластинами. Производили послойное ушивание раны. Устанавливали дренаж и асептическую сорбирующую, стерильную повязку. На рис. 1 показан остеосинтез нижней челюсти внеротовым доступом.

Второй группе пациентов была проведена операция остеосинтеза интраоральным доступом. Под проводниковой анестезией произвели разрез слизистой оболочки в ретромолярной области общепринятым способом. Далее послойно рассекли мягкие ткани и скелетировали костные фрагменты. Зубы, находящиеся в линии перелома, удалялись. С целью фиксации прикуса

в правильном положении на шины Тигерштедта устанавливали межчелюстные резиновые тяги. Затем проводился подбор пластины и адаптация ее к поверхности кости. Фиксацию титановой мини-пластины осуществляли титановыми мини-винтами. Рана на слизистой ушивалась рассасывающимися шовным материалом Vicryl, в полости рта на послеоперационной ране оставляли стерильную марлевую салфетку. На рис. 2 операционная рана в полости рта.



Рис. 1. Внешний вид операционного поля после фиксации фрагментов нижней челюсти титановыми мини-пластинами

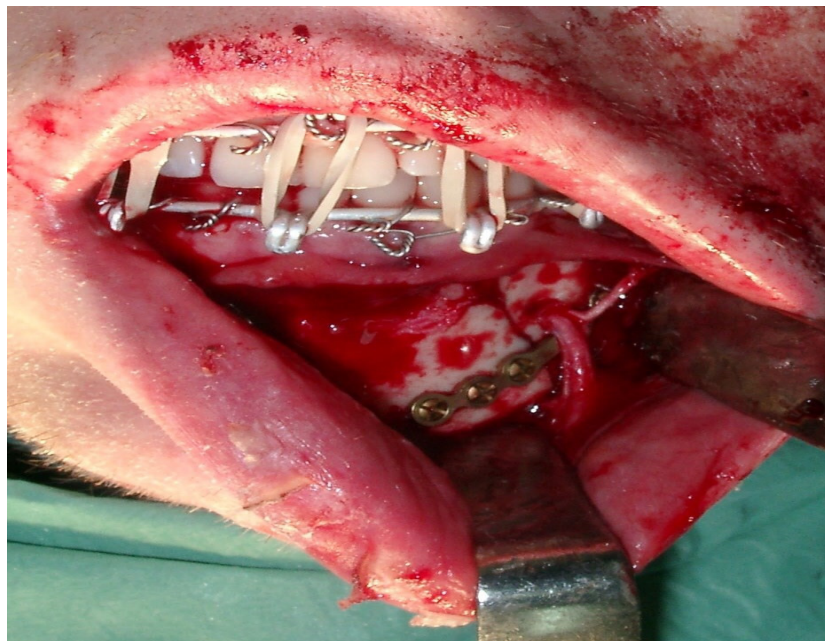


Рис. 2. Остеосинтез нижней челюсти титановыми мини-пластинами внутриротовым доступом

Для проверки правильности сопоставления костных отломков проведено рентгенодиагностика костей лицевого скелета.

Все пациенты, в среднем 7–10 дней, находились на стационарном лечении в Пензенской областной клинической больнице им. Н. Н. Бурденко в отделении челюстно-лицевой хирургии. Каждому проводились ежедневный осмотр и стандартизированный опрос. Пациенты обеих групп получали стандартную лекарственную терапию (антибактериальную, противомикробную, антигистаминную, гемостатическую и НПВС), физиотерапевтическое лечение. В качестве профилактики НПВС-гастропатии, рекомендовано принимать препарат группы Ингибиторы протонной помпы. С 10 дня назначались препараты кальция. Ежедневно проводились антисептическая обработка полости рта и перевязки.

Пациентам первой группы снятие швов производили на 10 день после операции, у пациентов второй группы швы не снимали, так как использовался рассасывающийся шовный материал. Снятие шин проводилось на 2–3 день после операции. Во время ношения шин в соответствии с диетическими требованиями рекомендована «трубчатая диета». В течение первого месяца после снятия шин щадящая диета, мягкая и жидкая пища маленькими порциями. Для индивидуальной гигиены рекомендовано использовать мягкую зубную щетку, антисептики и специальные зубные ершики в течение 4–6 недель.

На послеоперационной рентгенограмме всех 14 пациентов стояние фрагментов нижней челюсти в правильном анатомическом положении. Открывание рта свободное, безболезненное, прикус восстановлен.

В ходе осмотра пациентов в послеоперационный период было выявлено, что у пациентов второй группы коллатеральный отек выражен в меньшей степени, то же касается и болевых ощущений в области операционной раны, отсутствие посленаркозного периода, при котором может наблюдаться остаточное действие мышечных релаксантов, выражающееся в недостаточном самостоятельном дыхании пациента и резкой мышечной слабости. Таким образом, пациенты нуждались в меньшей дозе обезболивающих препаратов. Также пациенты второй группы не отмечали чувство онемения в области послеоперационного рубца. После снятия шин у пациентов второй группы жевательная активность восстанавливалась значительно быстрее, таким образом, сокращается срок реабилитации пациентов.

Выводы

1. В ходе анализа исследования выявлена общая закономерность частоты и структуры травм лицевого отдела черепа: преобладание переломов нижней челюсти у мужчин наиболее трудоспособного возраста (32 ± 10 лет).

2. Лечение переломов нижней челюсти методом остеосинтеза внутриротовым доступом под проводниковой анестезией позволяет сохранить целостность жевательной и крыловидной мышц и исключить повреждение лицевого нерва, снижает риск развития: остеомиелита, так как рана не сообщается с внешней средой; кровотечений, так как не происходит повреждение артерий и вен, проходящих в подчелюстной области.

3. Проведение остеосинтеза второй группе пациентов под проводниковой анестезией позволяет избежать посленаркозного периода и осложнений.

4. Вследствие отсутствия видимых рубцов на коже, остеосинтез интра-оральным методом не нарушает эстетики лица, что позволяет достичь лучший косметический эффект.

5. Оперативное лечение переломов нижней челюсти остеосинтезом внутриротовым доступом сокращает срок функциональной и эстетической реабилитации пациентов, способствует скорейшему восстановлению трудоспособности после перенесенного лечения и позволяет решить социально-экономическую проблему.

Библиографический список

1. **Елисеева, Е. В.** Адаптация больных, перенесших черепно-лицевую травму / Е. В. Елисеева, К. С. Гандылян, Е. М. Шарипов, Д. Д. Суюнова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 217–220.
2. Хирургическая стоматология : учебник / под общ. ред. В. В. Афанасьева. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 880 с.
3. **Лебедев, М. В.** Совершенствование организации специализированной челюстно-лицевой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / М. В. Лебедев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 4 (40). – С. 94–99.
4. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти (аналитический обзор) / А. А. Воробьев, Е. В. Фомичев, Д. В. Михальченко, К. А. Саргсян, Д. Ю. Дьяченко, С. В. Гаврикова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 8–14.
5. **Тимофеев, А. А.** Основы челюстно-лицевой хирургии / А. А. Тимофеев. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – 696 с.
6. **Ластовецкий, А. Г.** Частота и структура травматических повреждений мозгового и лицевого отделов черепа у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях / А. Г. Ластовецкий, М. В. Лебедев, Д. А. Аверьянова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 106–118.

References

1. Eliseeva E. V., Gandylyan K. S., Sharipov E. M., Suyunova D. D. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical bulletin of North Caucasus]. 2014, vol. 9, no. 3, pp. 217–220. [In Russian]
2. *Khirurgicheskaya stomatologiya: uchebnik* [Surgical dentistry: textbook]. Ed. by V. V. Afanas'ev. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 880 p. [In Russian]
3. Lebedev M. V. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2016, no. 4 (40), pp. 94–99. [In Russian]
4. Vorob'ev A. A., Fomichev E. V., Mikhal'chenko D. V., Sargsyan K. A., D'yachenko D. Yu., Gavrikova S. V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Volgograd State Medical University]. 2017, no. 2, pp. 8–14. [In Russian]
5. Timofeev A. A. *Osnovy chelyustno-litsevoy khirurgii* [Basics of maxillofacial surgery]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo, 2007, 696 p. [In Russian]
6. Lastovetskiy A. G., Lebedev M. V., Aver'yanova D. A. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2014, no. 3 (31), pp. 106–118. [In Russian]

Лебедев Марат Владимирович

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением челюстно-
лицевой хирургии, Пензенская областная
клиническая больница имени
Н. Н. Бурденко (Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 28); доцент, кафедра
челюстно-лицевой хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: mrtlebedev@rambler.ru

Lebedev Marat Vladimirovich

Candidate of medical sciences, head
of the department of maxillofacial surgery,
Penza Regional Clinical Hospital named
after N. N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia); associate professor,
sub-department of maxillofacial surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Керимова Карина Исхаковна

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: karina.keri@mail.ru

Kerimova Karina Iskhakovna

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Захарова Ирина Юрьевна

врач челюстно-лицевой хирург,
Пензенская областная клиническая
больница имени Н. Н. Бурденко (Россия,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 28); ассистент,
кафедра челюстно-лицевой хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: izakharova@mail.ru

Zakharova Irina Yur'evna

Maxillofacial surgeon, Penza
Regional Clinical Hospital named
after N. N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia); assistant,
sub-department of maxillofacial surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Акбулатова Регина Зуфьяровна

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: regina.akbulatova@yandex.ru

Akbulatova Regina Zufyarovna

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Образец цитирования:

Лебедев, М. В. Преимущество внутривитового остеосинтеза под проводниковой анестезией при переломах нижней челюсти / М. В. Лебедев, К. И. Керимова, И. Ю. Захарова, Р. З. Акбулатова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 40–47. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-4.

ФИЗИОТЕРАПИЯ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕЛОМА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Аннотация.

Актуальность и цели. Вследствие высокого риска травматизации нижнего альвеолярного нерва у лиц с повреждениями нижней челюсти, результатом которого является снижение качества жизни пациентов, в данной статье отображается проблема, не теряющая своей актуальности среди исследователей. Для снижения последствий перелома нижней челюсти в виде повреждения нижнего альвеолярного нерва и ранней реабилитации пациентов, разрабатывается большое количество методов и средств эффективного физиотерапевтического лечения. Исследуется частота встречаемости лиц с повреждением нижнего альвеолярного нерва вследствие перелома нижней челюсти, проводится изучение наиболее эффективных методов физиотерапевтического лечения.

Материалы и методы. Проведена статистическая оценка данных за 9 месяцев 2018 г., полученных в результате ретроспективного изучения историй болезни 187 пациентов с травмами лицевого отдела черепа. Проведено исследование 30 пациентов с переломами нижней челюсти с различной локализацией, без выраженных сопутствующих патологий, которые были доставлены в стационар не позднее 3 сут с момента получения травмы. Исследования проводились на базе отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы имени Н. Н. Бурденко. Все обследованные пациенты были разделены на три группы, по 10 человек, с целью определения эффективного метода физиотерапевтического лечения. Первые 10 пациентов не получали физиотерапевтические процедуры в связи с отказом от них и наличием противопоказаний, вторая группа, в которую вошли 10 человек, получали диадинамофорез с прозерином на аппарате «ДТ-50-3», остальные 10 пациентов получали электрофорез с прозерином на аппарате «Поток-1».

Результаты. Приведены данные по медико-социальным показателям: половозрастная структура, структура травмы, сезонность. Особое внимание уделяется пациентам с повреждением нерва, получающим физиотерапевтическое лечение, оказывающее наиболее благополучное влияние на больных, улучшая их качество жизни. Преимуществом диадинамофореза является быстрое достижение положительного результата, который наступает сразу после прохождения первой процедуры.

Выводы. В процессе исследования установлена связь между началом физиотерапевтического лечения и устранением симптоматики повреждения нижнего альвеолярного нерва. Установлена целесообразность использования физиотерапевтического лечения и определена эффективность его совместно с другими методами лечения.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, повреждения нижнего альвеолярного нерва, физиотерапевтическое лечение.

*I. Yu. Zakharova, M. V. Lebedev,
K. I. Kerimova, M. I. Dikova, R. Z. Akbulatova*

PHYSIOTHERAPY IN THE SYSTEM OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH DAMAGES OF THE LOWER ALVEOLAR NERVE DUE TO FRACTURING THE LOWER JAW

Abstract.

Background. Due to the high risk of injury to the lower alveolar nerve in individuals with injuries of the mandible, which results in a decrease in the quality of life of patients, this article presents a problem that does not lose its relevance among researchers. To reduce the effects of mandibular fractures in the form of damage to the lower alveolar nerve and early rehabilitation of patients, a large number of methods and means of effective physiotherapy are being developed. The frequency of occurrence of persons with damage to the lower alveolar nerve due to a mandible fracture is investigated, the study of the most effective methods of physiotherapy treatment.

Materials and methods. A statistical evaluation of data for 9 months of 2018, obtained as a result of a retrospective study of case histories of 187 patients with injuries of the facial cranium, was carried out. A study was conducted on 30 patients with mandibular fractures with different localization, without pronounced comorbidities, which were delivered to the hospital no later than 3 days after the injury was received. The studies were conducted on the basis of the Department of Maxillofacial Surgery of the Penza Regional Clinical Hospital named after NN Burdenko. All the examined patients were divided into three groups, 10 people each, in order to determine the effective method of physiotherapy treatment. The first 10 patients did not receive physiotherapeutic procedures due to their refusal and the presence of contraindications, the second group, which included 10 people, received a diadynamophoresis with prozerin on the DT-50-3 device, and the remaining 10 patients received electrophoresis. Forez with prozerin on the device "Potok-1".

Results. The data on medical and social indicators are given: gender and age structure, injury structure, seasonality. Particular attention is paid to patients with nerve damage, receiving physiotherapy treatment that has the most beneficial effect on patients, improving their quality of life. The advantage of diadynamophoresis is the rapid achievement of a positive result, which occurs immediately after the first procedure.

Conclusions. In the course of the study, a link was established between the start of physiotherapy treatment and the elimination of symptoms of damage to the inferior alveolar nerve. The feasibility of using physiotherapy treatment has been established and its effectiveness has been determined in conjunction with other methods of treatment.

Keywords: mandibular fracture, damage to the inferior alveolar nerve, physiotherapy treatment.

Введение

В настоящее время повреждение нижнего альвеолярного нерва при травмах нижней челюсти является актуальной и до конца не изученной проблемой. За последние годы наблюдается увеличение числа пациентов с переломами нижней челюсти и утяжеления характера травматических повреждений [1].

Основное внимание уделяется данным по этиологии, клинической картине, основным патогенетическим звеньям, диагностике и лечению повреждений нижнего альвеолярного нерва [2]. Физиотерапевтические методы играют огромную роль в лечении пациентов с различными видами травм.

Повреждение нижнего альвеолярного нерва – это возможное неприятное последствие в результате бытовых, спортивных, дорожно-транспортных, производственных, умышленных, военных травм и в том числе после проведения операции по вживлению имплантата на нижней челюсти [3].

Особенностью этого состояния является глобальное и довольно глубокое нарушение функции нерва, приводящее к физическим и психическим расстройствам [4].

Среди причин, приводящих к возникновению повреждения нижнего альвеолярного нерва, можно выделить как травмы, так и позднее обращение пациентов за врачебной помощью, плохую иммобилизацию отломков, инфицирование раны, нарушение трофики костной ткани, нарушение нервной проводимости [5].

Патогенез достаточно сложен и представляет собой отдельные патогенетические звенья: острое нарушение кровообращения в артериях и венах, сопровождающих нерв; нарушение лимфотока в периневральных и эндоневральных пространствах; гидронефрит – нарушение метаболизма нервных волокон; дистрофические изменения в собственных волокнах; нарушение функции нерва [6].

Особенностью данного процесса являются проблемы диагностики и лечения, которые определяют значимость патологии в практической медицине [7].

Цели исследования: изучить особенности клинических проявлений повреждений нижнего альвеолярного нерва при переломах нижней челюсти; сравнить эффективность физиотерапевтического лечения у пациентов с переломами нижней челюсти, сопровождающимися повреждениями нижнего альвеолярного нерва.

Материалы и методы

Достижение поставленной цели исследования включало в себя два этапа. В качестве методов были выбраны аналитический, статистический, непосредственное наблюдение и метод организационного эксперимента. Первый этап включал в себя изучение учетной формы № 003/у, проанализировано 136 пациентов с травмами лицевого отдела черепа за 6 месяцев 2018 г., прошедших лечение на базе отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко.

На втором этапе исследования в течение 3 месяцев проводился организационный эксперимент, целью которого являлся анализ результатов лечения

и обследования 30 пациентов, разделенных на три группы по 10 человек. Пациенты первой группы не получали физиотерапевтические процедуры по причине отказа больных и наличия противопоказаний. Вторая группа, в которую вошли 10 человек, получала диадинамофорез с прозерином, остальные 10 пациентов получали электрофорез с прозерином. Для оценки эффективности проведения физиотерапевтического лечения регулярно проводились осмотр и стандартизированный опрос. С целью выявления симптомов невралгии нижнего альвеолярного нерва все пациенты были осмотрены врачами: неврологами, физиотерапевтами и челюстно-лицевыми хирургами. В процессе осмотра проводилось рентгенологическое обследование зубочелюстной системы в прямой и боковой проекции. Для оценки состояния нижнего альвеолярного нерва проведено измерение интенсивности ощущений.

Результаты и обсуждения

Из общего числа пациентов с травмами лицевого отдела черепа (136 человек), находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии, за 6 месяцев 2018 г. на долю пострадавших с травмами нижней челюсти приходится 66 %, верхней челюсти – 21 %. В ходе изучения данной группы пациентов по основным медико-социальным показателям удалось выявить ряд особенностей. Травмы лицевого отдела черепа мужчины получают чаще, чем женщины. Среди госпитализированных в отделение челюстно-лицевой хирургии доля пострадавших мужчин составила 82 %, а женщин 18 %. Данное соотношение определяется во всех группах работоспособного возраста. В результате изучения возрастной структуры выявлено преобладание лиц трудоспособного возраста (30 ± 10 лет). Из числа пациентов с переломами нижней челюсти у 46 % отмечается повреждение нижнего альвеолярного нерва.

Клиническая картина характеризуется возникновением неприятных симптомов: онемение языка, щек, губ, зубов, подбородка, к тому же наблюдались дискомфорт и ряд трудностей при проведении привычных процедур бритья, наложения макияжа, употреблении пищи и даже нарушение мимики лица [7]. Эти симптомы, как правило, проходит самостоятельно при незначительной травме нерва, однако при сильном повреждении и наличии онемения в течение 6 месяцев восстановить функцию нерва невозможно даже хирургическим путем [1].

В настоящее время предложено большое количество методов физиотерапевтического лечения.

Диадинамофорез – электротерапевтический метод, основанный на использовании с лечебно-профилактическими и реабилитационными целями диадинамических токов. ДД-токи оказывают на организм местное сложное рефлекторное действие [8]. На рис. 1 представлен аппарат для проведения ДДТ «ДТ-50-3».

Наиболее характерными эффектами ДДТ являются анальгезирующий, вазоактивный, трофический и миостимулирующий.

Используемые в данном методе диадинамические токи ритмически возбуждают миелинизированные нервные проводники соматосенсорной системы, которые распространяются по направлению к желатинозной субстан-

ции задних рогов спинного мозга и далее активирует эндогенные опиоидные и серотонинергические системы ствола головного мозга и формируют очаг возбуждения в коре. Формируемые в результате активации корковых и подкорковых центров нисходящие эфферентные потоки усиливают скорость кровотока в пораженных органах и тканях, активируют трофические влияния симпатической нервной системы и местные защитные гуморальные механизмы [9].



Рис. 1. Аппарат «ДТ-50-3»

Диадинамические токи восстанавливают нарушенную систему спинального торможения, что ведет к уменьшению повышенного мышечного напряжения [10].

Электрофорез с прозерин

Лекарственный электрофорез – сочетанное воздействие на организм постоянного электрического тока и вводимого с его помощью лекарственного вещества (прозерин). На рис. 2 изображен аппарат для проведения процедуры электрофореза «Поток-1».



Рис. 2. Аппарат «Поток-1»

Постоянный электрический ток обуславливает не только существенные особенности введения лекарственных веществ, но и значимо влияет на их фармакокинетику и фармакодинамику [11, 12].

Лекарственные вещества в растворе диссоциируют на ионы, образующие в дальнейшем заряженные гидрофильные комплексы. При помещении таких растворов в электрическое поле, содержащиеся в них ионы будут перемещаться по направлению к противоположным полюсам. Если на их пути находятся биологические ткани, то ионы лекарственных веществ будут проникать в глубину тканей и оказывать лекарственное воздействие [9].

Прозерин является ингибитором ацетилхолинэстеразы и псевдохолинэстеразы. Оказывает не прямое холиномиметическое действие за счет обратимого ингибирования холинэстеразы и потенцирования действия эндогенного ацетилхолина. Сочетанное воздействие электрического тока и прозерина вызывает улучшение нервно-мышечной передачи.

При данном методе имеется побочный эффект в виде развития аллергической реакции немедленного типа, проявляющейся развитием крапивницы и даже анафилактического шока.

30 пациентов были разделены на три группы. Первую группу, которая не получала физиотерапевтического лечения, в связи с их отказом и наличием противопоказаний, составили 10 пациентов, из них 68 % мужчин и 32 % женщин, средний возраст составил 35 ± 10 лет.

Вторая группа – 10 пациентов, из которых мужчин – 73 %, женщин – 27 %. Средний возраст – 32 ± 10 лет. Пациентам этой группы проводилось физиотерапевтическое лечение в виде диадинамофореза с прозеринном. Перед процедурой проводился осмотр кожных покровов и подготовка гидрофильных прокладок: смачивание их в горячей воде и отжим. Под прокладки накладывали лекарственную прокладку (марлевая салфетка), пропитанную прозеринном. Производили наложение прокладки на кожные покровы в области перелома. Сверху прокладок накладывали свинцовые пластины, соединенные токонесущим проводом с аппаратом. Закрепляли электроды на теле пациента резиновыми бинтами. Устанавливали вид тока (ДН), полярность (+), процедурные часы (2 мин). Затем переключали полярность (–), увеличивали силу тока до ощущений выраженной безболезненной вибрации на 2 мин. По окончании времени переключали вид тока (КП), затем увеличивали силу в зависимости от ощущений пациента, установили время (4 мин). Процедуру повторяли. По окончании процедуры отключали силу тока до 0, выключали кнопку «сеть», сняв электроды с тела пациента. Курс – 10 процедур.

Третья группа, состоящая из 10 человек, получала электрофорез с прозеринном. Средний возраст составил 35 ± 10 лет, из которых мужчин – 81 %, женщин – 19 %. Перед процедурой проводился осмотр целостности кожных покровов, при необходимости обрабатывали кожу спиртом, подготавливали гидрофильные прокладки, соответствующие размеру и форме места перелома. Накладывали теплые прокладки, смоченные 0,1 % раствором прозерина, свинцовую пластину и закрепляли резиновым бинтом. Включали аппарат в сеть и устанавливали силу тока до необходимой величины. Продолжительность процедуры 15 мин. По истечении времени процедуры снимали с тела пациента электроды, проводили осмотр кожных покровов на наличие раздражения или других изменений. Курс – 10 процедур.

Всем пациентам проводились ежедневный осмотр и стандартизированный опрос с целью определения динамики клинических проявлений заболевания на фоне физиотерапии.

При анализе клинических симптомов преобладающее внимание акцентировалось на выявление неврологических признаков.

Характер выраженности клинических проявлений определялся на основании субъективной оценки пациентами собственных ощущений по аналоговой шкале в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 – слабо выраженный признак, 2 – умеренно выраженный признак, 3 – ярко выраженный признак.

Осмотр на 10–14 день лечения

Все пациенты были осмотрены челюстно-лицевым хирургом, неврологом и физиотерапевтом с целью выявления симптомов повреждения нижнего альвеолярного нерва.

Для оценки состояния нижнего альвеолярного нерва проведено измерение чувствительности с помощью неврологической иглы. Нарушением функции нерва считалось отсутствие чувствительности в области его иннервации.

Пациенты первой группы, не получавшие физиотерапевтического лечения, восстанавливались значительно дольше по сравнению с другими группами. У них долгое время наблюдалось онемение языка, щек и губ, что приводило к дискомфорту, ряду трудностей при употреблении пищи и даже к нарушению мимики лица. Все это значительно ухудшало качество жизни пациентов и отрицательно воздействовало на их психическое состояние. У всех пациентов данной группы к моменту окончания лечения в стационаре отсутствовала динамика восстановления чувствительности нерва. При контрольном осмотре через 3 месяца чувствительность частично восстановилась только у 45 % пациентов.

Достижение положительного результата пациентов второй группы, получавших ДДТ-физиотерапию с прозеринумом, наступило сразу после прохождения первой процедуры. Из них у 75 % полное восстановление функций нижнего альвеолярного нерва произошло на 7 день, у остальных 25 % – на 14 день. Полностью восстановилась чувствительность языка, щек, губ, зубов, подбородка за короткий период времени. Благодаря этому сократились сроки реабилитационно-восстановительного периода, что способствовало скорейшему восстановлению трудоспособности.

Несколько дольше исчезали симптомы у третьей группы пациентов, получавших электрофорез с прозеринумом, по сравнению со второй группой. 55 % пациентов восстановились в течение месяца, остальные 45 % – 1,5 месяцев. 43 % пациентов после процедуры отмечали головные боли, у 23 % наблюдались аллергические проявления в виде гиперемии, чувство жжения, зуда и высыпаний различного характера.

Выводы

1. В ходе анализа исследования выявлена общая закономерность частоты и структуры травм лицевого отдела черепа: преобладание переломов нижней челюсти у мужчин наиболее трудоспособного возраста (30 ± 10 лет). Время года при полученных травмах значения не имело. Частота встречаемости повреждения нижнего альвеолярного нерва у пациентов с переломами нижней челюсти – 46 %.

2. Было установлено, что у пациентов, получавших физиотерапевтическое лечение, восстановление функций нижнего альвеолярного нерва произошло в более короткие сроки.

3. В результате данного исследования было выявлено преимущество диадинамофореза с прозерином перед электрофорезом с прозерином, так как положительная динамика наблюдалась после проведения первой процедуры. Это сокращает срок функциональной и эстетической реабилитации и не вызывает дисбаланса в психологической сфере пациентов.

Библиографический список

1. Хирургическая стоматология : учебник / под общ. ред. В. В. Афанасьева. – Москва : GEOTAR-Медиа, 2010. – 880 с.
2. **Бернадский, Ю. И.** Травматология и восстановительная хирургия челюстно-лицевой области / Ю. И. Бернадский. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицинская литература, 2003. – 456 с.
3. **Ластовецкий, А. Г.** Частота и структура травматических повреждений мозгового и лицевого отделов черепа у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях / А. Г. Ластовецкий, М. В. Лебедев, Д. А. Аверьянова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 106–118.
4. **Авдеева, Е. А.** Современные возможности комплексного лечения травматических повреждений периферических ветвей тройничного нерва / Е. А. Авдеева, И. О. Походенько-Чудакова // Новости хирургии. – 2010. – № 2. – С. 125–126.
5. **Бахтеева, Г. Р.** Повреждения нижнего альвеолярного нерва при переломах нижней челюсти / Г. Р. Бахтеева, А. В. Лепилин, Н. Л. Ерокина // Актуальные вопросы стоматологии : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию создания Саратовского одонтологического общества СГМУ. – Саратов, 2005. – С. 125–126.
6. **Ляпидиевский, С. С.** Невропатология : учебник для вузов / С. С. Ляпидиевский. – Москва : Владос, 2005. – С. 123.
7. **Нечаева, Н. К.** Электрофизиологические исследования в диагностике невропатий нижнего альвеолярного нерва / Н. К. Нечаева, С. В. Тарасенко // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 25–27.
8. **Пасынков, Е. И.** Общая физиотерапия / Е. И. Пасынков. – Москва : Медицина, 2016. – 352 с.
9. **Соколова, Н. Г.** Физиотерапия : учебник / Н. Г. Соколова, Т. В. Соколова. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2013. – 350 с.
10. **Гольдблат, Ю. В.** Физиотерапия в неврологии Карманный справочник / Ю. В. Гольдблат. – Санкт-Петербург : Наука и техника, 2011. – 560 с.
11. **Шиманко, И. И.** Физиотерапия хирургических заболеваний и последствий травмы / И. И. Шиманко. – Москва : Гос. изд-во мед. лит-ры, 2016. – 264 с.
12. **Лебедев, М. В.** Совершенствование организации специализированной челюстно-лицевой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / М. В. Лебедев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 4 (40). – С. 94–99.

References

1. *Khirurgicheskaya stomatologiya: uchebnik* [Surgical dentistry: a textbook]. Ed. by V. V. Afanas'ev. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 880 p. [In Russian]
2. Bernadskiy Yu. I. *Travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya chelyustno-litsevoy oblasti* [Traumatology and reconstructive surgery of the maxillofacial area]. 3d ed., rev. and suppl. Moscow: Meditsinskaya literatura, 2003, 456 p. [In Russian]

3. Lastovetskiy A. G., Lebedev M. V., Aver'yanova D. A. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2014, no. 3 (31), pp. 106–118. [In Russian]
4. Avdeeva E. A., Pokhoden'ko-Chudakova I. O. *Novosti khirurgii* [Surgery news]. 2010, no. 2, pp. 125–126. [In Russian]
5. Bakhteeva G. R., Lepilin A. V., Erokina N. L. *Aktual'nye voprosy stomatologii: materialy mezhregion. nauch.-prakt. konf., posvyashch. 100-letiyu sozdaniya Saratovskogo odontologicheskogo obshchestva SGMU* [Topical issues of dentistry: proceedings of the interregional scientific and practical conference dedicated to the centenary of the Saratov Dontology Society of the Saratov State Medical University]. Saratov, 2005, pp. 125–126. [In Russian]
6. Lyapidievskiy S. S. *Nevropatologiya: uchebnik dlya vuzov* [Neuropathology: a textbook for universities]. Moscow: Vldos, 2005, pp. 123. [In Russian]
7. Nechaeva N. K., Tarasenko S. V. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal* [Russian dental journal]. 2014, no. 5, pp. 25–27. [In Russian]
8. Pasyunkov E. I. *Obshchaya fizioterapiya* [General physiotherapy]. Moscow: Meditsina, 2016, 352 p. [In Russian]
9. Sokolova, N. G., Sokolova T. V. *Fizioterapiya: uchebnik* [Physiotherapy: a textbook]. Rostov-on-Don: Feniks, 2013, 350 p. [In Russian]
10. Gol'dblat Yu. V. *Fizioterapiya v nevrologii Karmannyi spravochnik* [Physiotherapy in Neurology: a textbook]. Saint-Petersburg: Nauka i tekhnika, 2011, 560 p. [In Russian]
11. Shimanko I. I. *Fizioterapiya khirurgicheskikh zabolevaniy i posledstviy travmy* [Physiotherapy for surgical diseases and the effects of injury]. Moscow: Gos. izd-vo med. lit-ry, 2016, 264 p. [In Russian]
12. Lebedev M. V. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2016, no. 4 (40), pp. 94–99. [In Russian]

Захарова Ирина Юрьевна

врач челюстно-лицевой хирург,
Пензенская областная клиническая
больница имени Н. Н. Бурденко (Россия,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 28); ассистент,
кафедра челюстно-лицевой хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: izakharova@mail.ru

Zakharova Irina Yur'evna

Maxillofacial surgeon, Penza
Regional Clinical Hospital named
after N. N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia); assistant,
sub-department of maxillofacial surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Лебедев Марат Владимирович

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением челюстно-
лицевой хирургии, Пензенская областная
клиническая больница им. Н. Н. Бурденко
(Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28);
доцент, кафедра челюстно-лицевой
хирургии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: mrtlebedev@rambler.ru

Lebedev Marat Vladimirovich

Candidate of medical sciences, head
of the department of maxillofacial surgery,
Penza Regional Clinical Hospital named
after N. N. Burdenko (28 Lermontova
street, Penza, Russia); associate professor,
sub-department of maxillofacial surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Керимова Карина Исхаковна

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: karina.keri@mail.ru

Kerimova Karina Iskhakovna

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Дикова Марина Игоревна

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: dik.mar1995@mail.ru

Dikova Marina Igorevna

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Акбулатова Регина Зуфьяровна

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: regina.akbylatova@yandex.ru

Akbulatova Regina Zufyarovna

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Образец цитирования:

Физиотерапия в системе реабилитации пациентов с повреждениями
нижнего альвеолярного нерва вследствие перелома нижней челюсти /
И. Ю. Захарова, М. В. Лебедев, К. И. Керимова, М. И. Дикова, Р. З. Акбула-
това // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицин-
ские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 48–57. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-5.

УДК 616.36/.37-007.253-031.75-077.43
DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-6

О. К. Зенин, В. В. Хацко, И. П. Вакуленко,
В. В. Потапов, А. Н. Митрошин, В. М. Фоминов

СПОСОБ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ФИСТУЛОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУЖНЫМ СВИЩОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ОРГАНА

Аннотация.

Актуальность и цели. Цель исследования – ознакомить читателей с современным, безопасным, недорогим и эффективным способом ультразвуковой фистулографии у пациентов с наружным свищом паренхиматозного органа.

Результаты. Подробно описывается способ ультразвуковой фистулографии паренхиматозного органа, который включает введение антисептического раствора в свищевой ход через дренаж с дальнейшим выполнением ультразвукового сканирования. Технология фистулографии, как таковая, мало изменяется в сравнении с традиционными, но описываемый способ отличается тем, что наружный свищ предварительно трехкратно промывают озонированным физиологическим раствором (барботажная концентрация озона 40–60 мг/л), затем после введения (постоянное избыточное давление – 100 мм рт.ст.) этого раствора через дренаж его аспирируют шприцем, измеряют его объем и такой же точно объем озонированного препарата «Ультравист» с барботажной концентрацией озона 40–60 мг/л вводят (постоянное избыточное давление – 100 мм рт.ст.) в ту же дренажную трубку, затем ее пережимают зажимом и выполняют полипозиционное ультразвуковое сканирование в режиме 3D-реконструкции.

Выводы. Представленный способ высокоэффективен, надежен, прост и доступен для выполнения в практической медицине.

Ключевые слова: ультразвуковая фистулография, наружный свищ, паренхиматозный орган.

О. К. Zenin, V. V. Khatsko, I. P. Vakulenko,
V. V. Potapov, A. N. Mitroshin, V. M. Fominov

METHOD OF ULTRASOUND FISTULOGRAPHY IN PATIENTS WITH EXTERNAL PISTACUS OF THE PARENCHYMATIC ORGAN

Abstract.

Background. The aim of the study was to acquaint the readers with the modern, safe, inexpensive and effective method of ultrasonic fistulography in patients with an external fistula of the parenchymatous organ.

Results. The method of ultrasonic fistulography of the parenchymatous organ is described in detail, which involves the administration of an antiseptic solution to the fistulous course through drainage with further ultrasonic scanning. Fistulography

© Зенин О. К., Хацко В. В., Вакуленко И. П., Потапов В. В., Митрошин А. Н., Фоминов В. М., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

technology as such, changes little in comparison with traditional, but the described method is characterized by the fact that the external fistula is first washed three times with ozonized saline (bubbling concentration of ozone of 40–60 mg/l.), then after administration (constant overpressure 100 mm. Hg) of this solution is drained by a syringe through its drain, its volume is measured and the volume of the ozonized preparation "Ultravist" with a bubbling concentration of ozone of 40–60 mg / l is introduced exactly (constant overpressure 100 mm Hg) into the same drain tube, then it is clamped and polipositional ultrasound scanning is performed in the 3D reconstruction mode.

Conclusions. The presented method is highly effective, reliable, simple and affordable for implementation in practical medicine.

Keywords: ultrasound fistulography, external fistula, parenchymatous organs.

Введение

Известны способы фистулографии [1, 2], которые заключаются в медленном введении через дренажную трубку желчного пузыря или общего желчного протока под контролем рентгеноскопии 20–60 мл 15–30 % трийодированного рентгеноконтрастного раствора (триомбраст, урографин и др.) с последующим выполнением динамической рентгенографии в двух проекциях. Меняя положение больного, добиваются заполнения исследуемых отделов желчевыводящих путей. Некоторые авторы [3] применяли сложные контрасты, обладающие бактерицидными и дезинтоксикационными свойствами. По данным литературы [4], известно о бактерицидных и дезинтоксикационных свойствах озонированных растворов, которые успешно применяются для лечения инфицированных свищей [5].

Основные недостатки этих способов: рентгеновская динамическая фистулография приводит к повышенной дозе облучения; невозможно определить необходимый и достаточный объем вводимого контраста и дифференцировать данную патологию с другими заболеваниями; не всегда возможно обнаружить сообщение свищевой полости с протоками или сосудами паренхиматозного органа, брюшной или грудной полостью из-за повышенной вязкости содержимого свища; недостаточная санация свищевого хода и остаточной полости свища.

В абдоминальной хирургии известен способ ультразвуковой фистулографии [6], взятый в качестве прототипа, включающий введение контраста – антисептического раствора в свищевой ход через дренаж с последующим выполнением ультразвукового сканирования.

Недостатками прототипа являются: невозможность определения необходимого и достаточного объема вводимого контрастного вещества; не всегда можно обнаружить сообщение свищевой полости с протоками паренхиматозного органа из-за повышенной вязкости содержимого свища; недостаточная санация свищевого хода и остаточной полости свища.

Цель исследования – усовершенствовать способ ультразвуковой фистулографии у пациентов с наружным свищем паренхиматозного органа, который позволил бы исключить указанные выше недостатки и повысить точность диагностики за счет введения в свищ необходимого и достаточного объема озонированного раствора контрастного вещества с последующим ультразвуковым исследованием в режиме 3D-реконструкции.

Результаты исследования и их обсуждение

Поставленная цель достигается тем, что перед выполнением ультразвуковой фистулографии у пациентов с наружным свищом паренхиматозного органа, свищ предварительно трехкратно промывают озонированным физиологическим раствором (барботажная концентрация озона – 40–60 мг/л). Остатки раствора тщательно аспирируют. Затем еще раз вводят такой же по составу раствор в ту же дренажную трубку под постоянным избыточным давлением 100 мм рт.ст., потом аспирируют его шприцем и измеряют объем вошедшего раствора с точностью 1–2 %. Потом в тот же дренаж вводят (постоянное избыточное давление – 100 мм рт.ст.) такой же объем озонированного препарата «Ультравист» (концентрация йода 240 мг/мл) с барботажной концентрацией озона 40–60 мг/л. После этого дренажную трубку пережимают зажимом и выполняют полипозиционное ультразвуковое сканирование в режиме 3D-реконструкции.

Способ осуществляют следующим образом. После клинического обследования (жалобы, анамнез, объективный осмотр) наружный свищ дренируют при помощи дренажной трубки. Надежно фиксируют ее к коже узловым швом. Затем трехкратно промывают канал, полость и ответвления свища озонированным (барботажная концентрация озона – 40–60 мг/л) физиологическим раствором. Эта процедура обеспечивает санацию канала и полости свища. Антисептические и дезинтоксикационные свойства озонированного физиологического раствора с барботажной концентрацией озона 40–60 мг/л описаны ранее [4]. Кроме того, по нашим данным, 3-кратное промывание озонированным (барботажная концентрация озона – 40–60 мг/л) физиологическим раствором наружного желчного свища приводит к изменению вязкости желчи (вязкость уменьшилась с 4,7–6,68 до 2,8–4,0 мПа·с). Заметно изменяется клеточный состав желчи. При микроскопии желчи количество лейкоцитов уменьшалось с 32–38 до 3–4, а эпителиоцитов – с 22–27 до 2–3. Следовательно, выполнение фистулографии значительно облегчается. Вязкость желчи и содержимого свища уменьшается, это приводит к снижению гидродинамического сопротивления и озонированный физиологический раствор значительно легче и полнее заполняет свищевой ход и его ответвления. После промывания вводят под постоянным избыточным давлением 100 мм рт.ст. озонированный физиологический раствор в свищевой ход и его ответвления через ту же дренажную трубку. Затем его аспирируют шприцем и точно (погрешность 1–2 %) измеряют объем вошедшего раствора. Наши исследования показали, что 3-кратное промывание делает канал, полость и ответвления свища более доступными для исследования и проникновения контраста. Это позволяет определить необходимый и достаточный объем контраста. После аспирации и определения объема в дренажную трубку (не извлекая ее из канала свища) вводят (избыточное давление 100 мм рт.ст.) такой же объем (который определили) озонированного контрастного раствора «Ультравист» (концентрация йода – 240 мг/мл, температура – 36–36 °С) с барботажной концентрацией озона 40–60 мг/л. Затем трубку пережимают зажимом и выполняют полипозиционное ультразвуковое сканирование в режиме 3D-реконструкции.

Необходимый и достаточный объем контрастного вещества соответствует тому объему озонированного физиологического раствора, который ас-

пирируют шприцом из свищевого хода паренхиматозного органа и его ответвлений. Избыточное давление – 100 мм рт.ст. соответствует среднему артериальному физиологическому давлению и не способно нанести дополнительные повреждения.

Заявленная барботажная концентрация озона – 40–60 мг/л признана оптимальной для действия на аэробную, анаэробную микрофлору, синегнойную палочку. По нашим данным, при меньшей концентрации патогенная флора высевалась из дренажей в 37 % случаев, при большей концентрации наблюдалось цитолитическое действие на клетки паренхиматозного органа.

«Ультравист» с содержанием йода 240 мг/мл имеет: осмолярность при 37 °С – 0,48 осм/кг H₂O; вязкость при 20 °С – 4,9 мПа/с, при 37 °С – 2,8 мПа/с; плотность при 20 °С – 1,263 г/мл, при 37 °С – 1,255 г/мл; значение pH 6,5–8,0 [7, 8]. По нашим данным, контрастное вещество с указанными физико-химическими характеристиками лучше всего озонируется и сохраняет барботажную концентрацию озона 40–60 мг/л в течение 6 ч. «Ультравист», подогретый до температуры тела перед введением через дренаж, лучше переносится и его легче вводить вследствие снижения вязкости раствора.

Пример использования способа. Больной Х., 30 лет, поступил в I хирургическое отделение Донецкого клинического территориального медицинского объединения (83003, г. Донецк, пр. Ильича, 14) с диагнозом: неполный наружный внутрипеченочный желчный свищ. Состояние после лапаротомной эхинококэктомии, оментоцистогепатопексии 08.04.2015 по поводу эхинококковой кисты правой доли печени. 21.04.2015 под контролем УЗИ произведено дополнительное дренирование остаточной полости. Был выписан с наружным неполным желчным свищом для продолжения лечения по месту жительства. В клинику поступил повторно 15.08.2015 для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения, удаления дренажа. Общее состояние больного было удовлетворительным. Артериальное давление – 130/90 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезнен при пальпации в правом подреберье. Печень не увеличена. Физиологические отправления – в норме. Анализы крови – без патологических изменений. При компьютерной томографии органов брюшной полости 15.08.2015: печень умеренно увеличена в размерах, контуры ровные, неоднородной структуры за счет наличия в S7 участка пониженной плотности, размерами 4,1 × 2,8 см, с наличием дренажной трубки. В паренхиме левой доли визуализируются единичные мелкие обызвествления до 0,2 см в диаметре. 17.08.2015 была выполнена ультразвуковая фистулография в режиме 3D-реконструкции по предложенному способу. Выявлена связь небольшой остаточной полости в печени с внутрипеченочными желчными протоками. Контрастным веществом «Ультравист» наполнились желчный пузырь, внепеченочные желчные протоки, двенадцатиперстная кишка. При УЗИ печени дополнительных образований не выявлено. В зоне оперативного вмешательства – участки фиброза. После консервативного лечения и санации свища антисептическими растворами 22.08.2015 дренаж удален. 26.08.2015 выписан из клиники в удовлетворительном состоянии. Насыщение растворов озоном проводили с помощью аппарата «ОЗОН УМ-80» (г. Харьков). Применение озона обусловлено как прямым его бактерицидным действием на микробную клетку путем повреждения ее мембраны в процессе озонлиза, так и нарушения функции органелл в процессе действия индуцированных окислителей [4, 5].

Эффективность заявляемого способа была доказана у 11 пациентов с непаразитарной кистой печени, имеющей сообщение с внутрипеченочными желчными протоками, в условиях клиники на базе I хирургического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения. Этим больным ранее было выполнено чрескожное чреспеченочное дренирование кисты. При выполнении фистулографии по стандартной методике [6] не было выявлено сообщений между кистой печени и внутрипеченочными желчными протоками. А при фистулографии по заявляемому способу обнаружено сообщение между кистой печени и внутрипеченочными желчными протоками. Выявление такого сообщения, по нашему мнению, относится к повышению точности диагностики, что важно для прогнозирования объема операции.

Заключение

Представленный способ лишен недостатков прототипа, а именно: невозможность определения необходимого и достаточного объема вводимого контрастного вещества; не всегда можно обнаружить сообщение свищевой полости с протоками паренхиматозного органа из-за повышенной вязкости содержимого свища; недостаточная санация свищевого хода и остаточной полости свища. Он высокоэффективен, надежен, прост и доступен для выполнения в практической медицине.

Библиографический список

1. Береснева, Э. А. Комплексное рентгенологическое исследование больных с наружными свищами / Э. А. Береснева, Н. Ю. Пауткина, Л. В. Шрамко // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1990. – № 2. – С. 11–18.
2. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшева. – Москва : Видар, 2009. – 568 с.
3. Hydrogen peroxide enhanced ultrasound fistulography in the assessment of enterocutaneous fistulas complicating Crohn's disease / G. Maconi et al. // Gut. – 1999. – № 45 (6). – P. 874–878.
4. Масленников, О. В. Озонотерапия. Внутренние болезни : учеб. пособие / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова. – Нижний Новгород, 2003. – 258 с.
5. Озон, активные формы кислорода и методы интенсивной терапии в медицине : VIII Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием (Нижний Новгород, 23–25 сентября 2009). RevistaOzonoterapia. – 2009. – № 1 (3) Suppl. – 222 с.
6. Андреева, И. В. Ультразвуковая фистулография в абдоминальной хирургии / И. В. Андреева, А. А. Виноградов, С. В. Левенец. – URL: <http://ultrasound.net.ua/materiali-konferencii-ta-zjizdiv/III-kongres-Odesa-2008>
7. Ультравист, раствор. Инструкция. – URL: <https://health.mail.ru/drug/ultravist/>
8. Ultravist® (iopromide) injection. – URL: <https://www.radiologysolutions.bayer.com/products/ct/contrast/ultravist>

References

1. Beresneva E. A., Pautkina N. Yu., Shramko L. V. *Vestnik rentgenologii i radiologii* [Bulletin of roentgenology and radiology]. 1990, no. 2, pp. 11–18. [In Russian]
2. Gal'perin E. I., Vetsheva P. S. *Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putey* [Biliary surgery guidance]. Moscow: Vidar, 2009, 568 p. [In Russian]

3. Maconi G. et all *Gut* []. 1999, no. 45 (6), pp. 874–878.
4. Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N. *Ozonoterapiya. Vnutrennie bolezni: ucheb. posobie* [Ozone therapy. Internal diseases: teaching aid]. Nizhniy Novgorod, 2003, 258 p. [In Russian]
5. *Ozon, aktivnye formy kisloroda i metody intensivnoy terapii v meditsine: VIII Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem (Nizhniy Novgorod, 23–25 sentyabrya 2009). RevistaOzonoterapia* [Ozone, reactive oxygen species and intensive care methods in medicine: VIII All-Russian scientific and practical conference with international participation (Nizhny Novgorod, 23-25th of September, 2009)]. 2009, no. 1 (3) Suppl., 222 p. [In Russian]
6. Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Levenets S. V. *Ul'trazvukovaya fistulografiya v abdominal'noy khirurgii* [Ultrasound fistulography in abdominal surgery]. Available at: <http://ultrasound.net.ua/materiali-konferencii-ta-zjizdiv/III-kongres-Odesa-2008> [In Russian]
7. *Ul'travist, rastvor. Instruktsiya* [Ultravist, solution. Instruction]. Available at: <https://health.mail.ru/drug/ultravist/> [In Russian]
8. *Ultravist® (iopromide) injection*. Available at: <https://www.radiologysolutions.bayer.com/products/ct/contrast/ultravist>

Зенин Олег Константинович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: zen.olegz@gmail.com

Zenin Oleg Konstantinovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of human anatomy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Хацко Владимир Власович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра хирургии имени
К. Т. Овнатяна, Донецкий
национальный медицинский университет
имени М. Горького (Донецкая Народная
Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16)

E-mail: hatsko.vv@yandex.ru

Khatsko Vladimir Vlasovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of surgery named after
K. T. Ovnatanyan, Donetsk National
Medical University named after M. Gorky
(16 Ilyicha avenue, Donetsk, Donetsk
People's Republic)

Вакуленко Иван Петрович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой лучевой
диагностики и лучевой терапии,
Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького
(Донецкая Народная Республика,
г. Донецк, пр. Ильича, 16)

E-mail: x3x3x23@rambler.ru

Vakulenko Ivan Petrovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of radiation
diagnostics and radiation therapy,
Donetsk National Medical University
named after M. Gorky (16 Ilyicha avenue,
Donetsk, Donetsk People's Republic)

Потапов Владимир Владимирович

ассистент, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького (Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16)

E-mail: x3x3x23@rambler.ru

Митрошин Александр Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: medsekr@pnzgu.ru

Фоминов Виталий Михайлович

ассистент, кафедра радиологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16)

E-mail: x3x3x23@rambler.ru

Potapov Vladimir Vladimirovich

Assistant, sub-department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine, Donetsk National Medical University named after M. Gorky (16 Ilyicha avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic)

Mitroshin Aleksandr Nikolaevich

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Fominov Vitaliy Mikhaylovich

Assistant, sub-department of radiology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky (16 Ilyicha avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic)

Образец цитирования:

Способ ультразвуковой фистулографии у пациентов с наружным свищом паренхиматозного органа / О. К. Зенин, В. В. Хацко, И. П. Вакуленко, В. В. Потапов, А. Н. Митрошин, В. М. Фоминов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 58–64. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-6.

УДК 572.5

DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-7

О. В. Калмин, Т. Н. Галкина, Д. А. Лукьяненко, Е. М. Фрунзе

СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОССИЙСКИХ И ИНДИЙСКИХ СТУДЕНТОВ

Аннотация.

Актуальность и цели. Данное исследование проводилось с целью определения и сравнения соматометрических параметров индийцев и российских граждан, проживающих в Пензенском регионе.

Материал и методы. В исследование включены 192 студента мужского пола 17–21 лет, разделенные на две группы согласно национальному признаку. Соматометрия проводилась по методике В. В. Бунака (1941) стандартным инструментарием.

Результаты. Для индийских и российских студентов в целом характерна нормальная масса тела (46,8 и 67,7 % соответственно), при этом юноши из Индии отличались недостаточной массой тела почти в 3 раза чаще, чем жители Пензенского региона (20,9 и 7,7 % случаев соответственно). Иностранные студенты были преимущественно астениками (45,2 %) с узкой грудной клеткой (71 %). Среди жителей Пензенской области чаще выявлялись нормостеники (53,1 %) с широкой грудной клеткой (53,1 %).

Выводы. В ходе исследования выявлены достоверные различия между соматометрическими параметрами индийцев и российских граждан, проживающих в Пензенском регионе.

Ключевые слова: антропометрия, соматометрия, тип телосложения, физическое развитие, индийцы, региональные особенности.

O. V. Kalmin, T. N. Galkina, D. A. Luk'yanenko, E. M. Frunze

SOMATOTIPOLOGICAL FEATURES OF THE RUSSIAN AND INDIAN STUDENTS

Abstract.

Background. The purpose of this research was definition and comparison of somatometric parameters of the Indians and Russian citizens living in the Penza region.

Material and methods. The study included 192 male students aged 17–21 years, divided into two groups according to nationality. Somatometry was carried out according to the method of V. V. Bunak (1941) standard tools.

Results. For Indian and Russian students, overall, normal body weight was typical (46.8 % and 67.7 %, respectively), while young men from India were under-

© Калмин О. В., Галкина Т. Н., Лукьяненко Д. А., Фрунзе Е. М., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

weight almost 3 times more often than residents of the Penza region (20.9 % and 7.7 % of cases, respectively). Foreign students were predominantly asthenic (45.2 %) with a narrow chest (71 %). Among the residents of the Penza region, normosteniki (53.1 %) with a wide chest (53.1 %) were detected more often. Conclusion The study revealed significant differences between the somatometric parameters of Indians and Russian citizens living in the Penza region.

Conclusions. During the research reliable differences between somatometrical parameters of the Indians and the Russian citizens living in the Penza region are revealed.

Keywords: anthropometry, somatometry, constitution type, physical development, Indians, regional features.

Введение

Физическое развитие является одним из важнейших признаков, определяющих уровень здоровья. На уровень физического развития влияет комплекс социально-биологических, медико-социальных, организационных, природно-климатических факторов. Немаловажным фактором является миграция населения, приводящая к изменению антропометрического профиля на фоне глобальных процессов акселерации и ретардации. Поэтому одной из актуальных задач современной профилактической медицины является накопление знаний о закономерностях развития организма. Особый интерес представляет комплексное изучение анатомо-антропологических показателей и компонентного состава тела [1].

Для решения этой задачи традиционно применяется определение размеров тела в связи с их объективностью, достаточной простотой и дешевизной исследований [2]. Анализ полученных антропометрических параметров различных расово-этнических групп становится все более актуальным вследствие усиливающейся академической мобильности. Изучение проблемы конституции дает выход антропологическому направлению анатомии человека в клиническую и спортивную практику, а в случае с иностранными гражданами – на международный уровень [3].

Как известно, на здоровье многих студентов, особенно иностранцев из регионов, среда которых существенно отличается от климата средней полосы России, действуют такие дополнительные факторы, как смена климатогеографической и социальной сред, новые микросоциальные и психологические условия [4]. Результаты данных исследований могут быть использованы как в теоретической, так и в практической медицине для выявления таких конституционально значимых признаков, ассоциированных с соматотипом, которые могут послужить маркерами патологических изменений [5, 6].

В связи с этим целью данного исследования было определение и сравнение соматометрических параметров индийцев и российских граждан, проживающих и обучающихся в Пензенском регионе.

Материал и методы

Объектами исследования послужили 192 студента мужского пола в возрасте от 17 до 21 лет, обучающихся в Медицинском институте ПГУ. Юношеский возраст был выбран для исследования в связи с тем, что данный возраст совпадает со стадией онтогенетического развития между подростко-

вым возрастом и достижением взрослого, и, как правило, не обременен хроническими заболеваниями, изменяющими антропометрические параметры исследуемых лиц [5].

Юноши были разделены на две группы согласно национальному признаку. Первую группу составили 62 индийца, в настоящий момент проживающих в г. Пензе и обучающихся в Медицинском институте ПГУ. Вторая группа включила 130 европеоидов – российских студентов, жителей Пензенского региона.

Соматометрия проводилась по методике В. В. Бунака (1941) стандартным инструментарием [5, 7]. Всего было исследовано 27 продольных, поперечных и обхватных показателей. Для оценки антропометрических данных были использованы индексы Рис-Айзенка, Эрисмана и Кетле II (индекс массы тела). Все результаты исследования были занесены в специально разработанный протокол и обработаны вариационно-статистическими методами с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics v25. Все изученные параметры проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе абсолютных соматометрических параметров учитывались линейные антропометрические параметры, дистальные диаметры конечностей и обхватные размеры. У юношей I группы выявлены достоверно большие значения длины предплечья – на 0,92 см (на 3,28 %), длины бедра – 4,02 см (на 8,84 %) и прямого диаметра грудной клетки – на 1,35 см (на 6,83 %). У российских студентов достоверно большими были следующие линейные антропометрические параметры: длина тела – на 3,67 см (на 2,10 %), длина плеча – на 1,88 см (на 5,71 %), длина кисти – на 1,12 см (на 5,85 %), длина голени – 3,23 см (на 7,22 %), длина стопы – на 1,02 см (на 3,92 %), поперечный диаметр грудной клетки – на 1,19 см (на 4,14 %) и диаметр плеч – на 0,9 см (на 2,30 %) (табл. 1).

Различия в величине роста сидя, межгребневого диаметра таза, межостного диаметра таза, межвертельного диаметра, диаметрах предплечья и бедра были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 1

Линейные антропометрические параметры

Показатели, см	Индийцы		Русские		p
	$M \pm m$	Cv (%)	$M \pm m$	Cv (%)	
1	2	3	4	5	6
Длина тела	170,90 ± 0,57	2,65	174,57 ± 0,58	3,80	$p < 0,05$
Рост сидя	88,25 ± 0,33	3,01	87,95 ± 0,60	7,90	$p > 0,05$
Длина плеча	31,00 ± 0,20	4,73	32,88 ± 0,19	6,90	$p < 0,05$
Длина предплечья	28,00 ± 0,13	4,02	27,08 ± 0,19	8,00	$p < 0,05$
Длина кисти	18,00 ± 0,13	12,27	19,12 ± 0,11	6,40	$p < 0,05$
Длина бедра	45,50 ± 0,26	4,68	41,48 ± 0,30	8,40	$p < 0,05$
Длина голени	41,50 ± 0,21	4,01	44,73 ± 0,30	7,80	$p < 0,05$

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Длина стопы	25,00 ± 0,12	3,60	26,02 ± 0,13	5,70	$p < 0,05$
Поперечный диаметр грудной клетки	27,50 ± 0,22	6,55	28,69 ± 0,24	9,60	$p < 0,05$
Прямой диаметр грудной клетки	19,75 ± 0,24	10,08	18,40 ± 0,21	12,90	$p < 0,05$
Диаметр плеч	38,25 ± 0,23	4,69	39,15 ± 0,31	9,00	$p < 0,05$
Межгребневый диаметр таза	26,50 ± 0,31	9,23	26,92 ± 0,23	9,90	$p > 0,05$
Межостный диаметр таза	24,00 ± 0,21	6,77	24,06 ± 0,19	12,90	$p > 0,05$
Межвертельный диаметр	32,00 ± 0,27	6,88	31,60 ± 0,20	7,50	$p > 0,05$
Диаметр плеча	6,45 ± 0,05	6,43	7,43 ± 0,11	13,20	$p < 0,05$
Диаметр предплечья	5,45 ± 0,03	5,40	5,33 ± 0,06	10,10	$p > 0,05$
Диаметр бедра	9,65 ± 0,07	6,03	9,68 ± 0,08	7,20	$p > 0,05$
Диаметр голени	6,60 ± 0,04	5,55	6,97 ± 0,07	9,30	$p < 0,05$

Примечание: p – уровень значимости.

У представителей I группы выявлены достоверно большие значения следующих обхватных размеров: окружности шеи на 1,11 см (2,97 %), окружности плеча на 5,42 см (11,35 %), окружности бедра на 7,12 см (11,87 %), верхней окружности голени на 2,24 см (5,67 %). При этом юноши II группы имели достоверно большие значения окружности грудной клетки в паузе – на 5,21 см (5,70 %) и нижней окружности голени – на 0,94 см (4,01 %) (табл. 2). Различия значений окружности запястья и окружности предплечья были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2

Обхватные размеры

Показатели, см	Индийцы		Русские		p
	$M \pm m$	Cv (%)	$M \pm m$	Cv (%)	
Окружность шеи	37,40 ± 0,29	6,40	36,29 ± 0,25	7,30	$p < 0,05$
Окружность грудной клетки (пауза)	89,50 ± 0,92	8,66	94,71 ± 0,75	9,10	$p < 0,05$
Окружность талии	93,50 ± 1,34	12,65	78,89 ± 0,90	11,70	$p < 0,05$
Окружность плеча	32,24 ± 0,41	11,53	28,58 ± 0,28	11,10	$p < 0,05$
Окружность предплечья	27,00 ± 0,26	8,04	26,82 ± 0,18	7,50	$p > 0,05$
Окружность запястья	16,50 ± 0,12	5,71	17,16 ± 0,70	7,20	$p > 0,05$
Окружность бедра	60,00 ± 0,81	11,60	52,88 ± 0,44	9,30	$p < 0,05$
Окружность голени верхняя	39,50 ± 0,47	10,39	37,26 ± 0,30	9,00	$p < 0,05$
Окружность голени нижняя	22,50 ± 0,19	7,22	23,44 ± 0,17	8,10	$p < 0,05$

Примечание: p – уровень значимости.

По индексу Кетле II среди иностранных студентов юноши с нормальной массой тела встречались в 46,8 %; избыточная масса тела отмечалась у 25,8 %, недостаточный вес – у 20,9 % и ожирение – у 6,5 %. Среди представителей II группы нормальная масса тела определялась в 67,69 %, избыточная масса тела отмечалась у 17,69 %, недостаточный вес – у 7,69 % (в 2,7 раз реже чем в I группе) и ожирение – у 6,93 % обследованных (рис. 1).

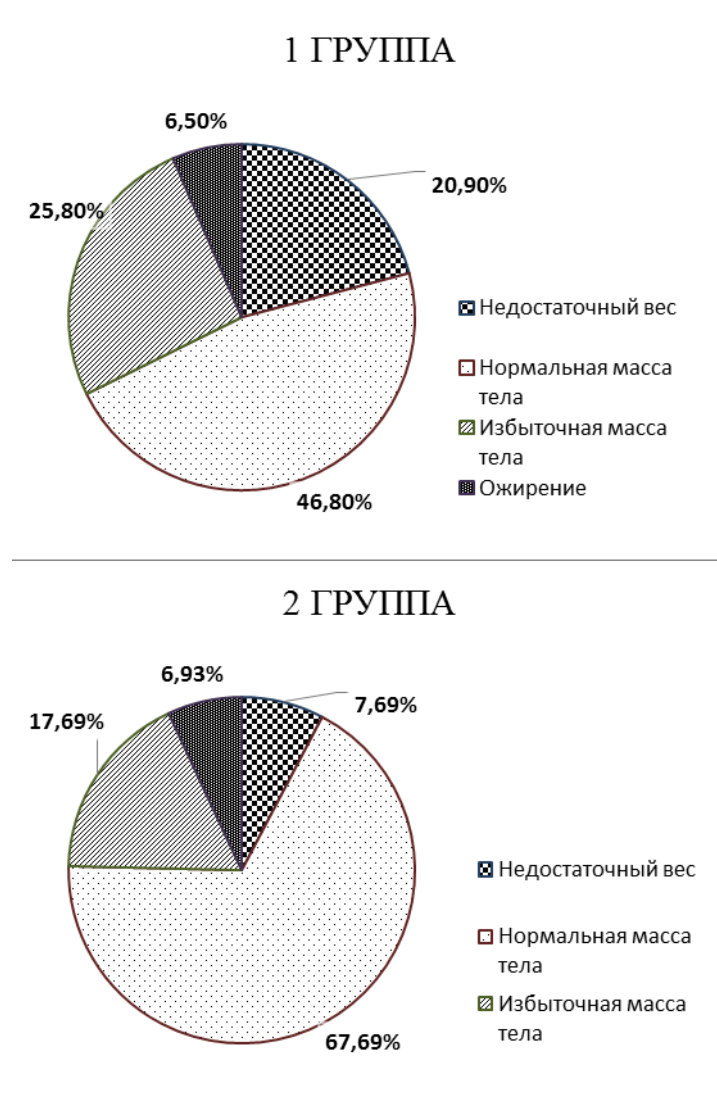


Рис. 1. Распределение юношей по индексу Кетле II (%)

По индексу Эрисмана 71 % обследованных индийских студентов имели узкую грудную клетку, широкую – 19,3 %, пропорциональную – 9,7 %. Среди представителей Пензенского региона, в отличие от индийцев, наиболее часто встречалась широкая грудная клетка – у 53,08 % (в 2,75 раз чаще), реже узкая – у 28,46 % (в 2,5 раза реже), пропорциональная – у 18,46 % (в 1,9 раз чаще) (рис. 2).



Рис. 2. Распределение юношей по индексу Эрисмана (%)

По величине индекса Рис-Айзенка среди индийских юношей астеники и нормостеники встречались примерно с одинаковой частотой (45,2 и 41,9 % соответственно). Пикнический тип телосложения имело наименьшее количество обследованных лиц (12,9 %), что, однако, в 8,8 раз больше, чем среди жителей Пензенской области. Представители II группы были чаще нормостениками (53,07 %). Количество астеников составляло 28,46 %, что в 1,58 раза меньше, чем у иностранных студентов, и пикников – 1,46 % (рис. 3).

Исследование уровня физического развития на основе данных комплексного антропометрического исследования конституциональных, соматотипических и физиологических особенностей лиц юношеского возраста, проживающих в г. Пензе и Пензенской области, актуально в связи с учебной миграцией, в результате которой в регион прибывают лица из развивающихся стран, таких как Индия. Сравнение антропометрических параметров различ-

ных расово-этнических групп приводит к определению уровня физического развития нации, корреляции полученных данных с картиной заболеваемости по региону. В доступной литературе не упоминается о проведении масштабных сомато- и кефалометрических исследований индийских студентов, однако данные исследования проводились применительно к российским студентам г. Пензы и Пензенской области [8].

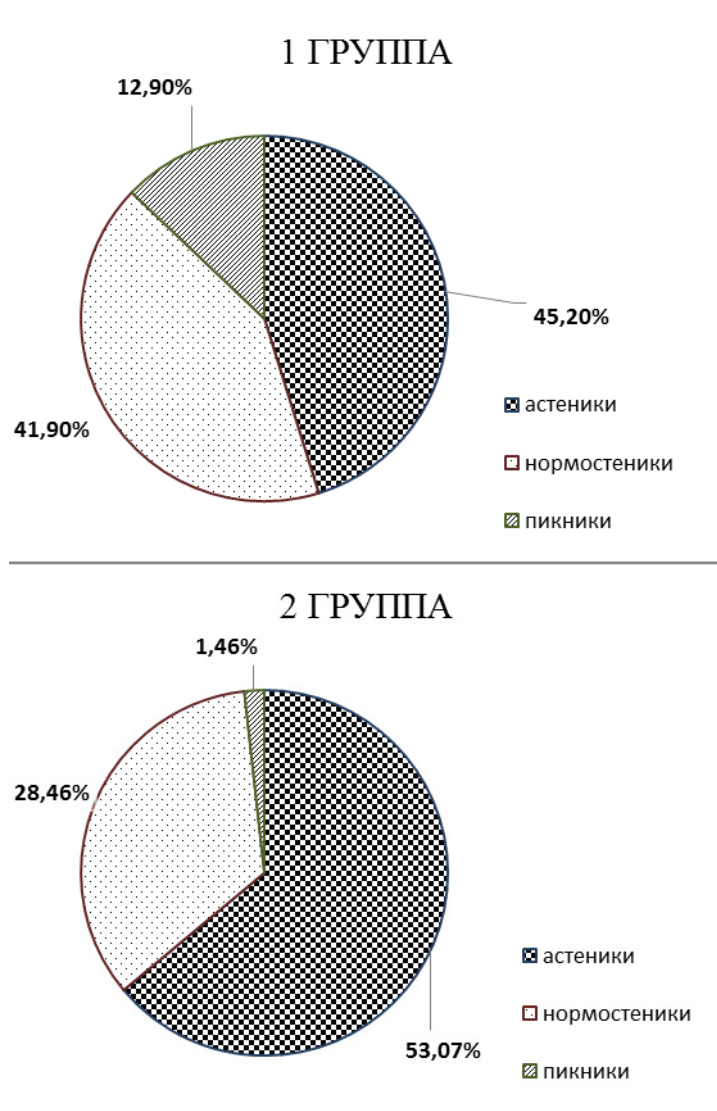


Рис. 3. Распределение юношей по индексу Рис-Айзенка (%)

Заключение

Таким образом, проведенное исследование выявило достоверные различия между соматометрическими параметрами индийцев и российских граждан, проживающих и обучающихся в Пензенском регионе. Для индийских и российских студентов в целом характерна нормальная масса тела (46,8 и 67,7 % соответственно), при этом юноши из Индии отличались

недостаточной массой тела почти в 3 раза чаще, чем жители Пензенского региона (20,9 и 7,7 % случаев соответственно). Иностранцы были преимущественно астениками (45,2 %) с узкой грудной клеткой (71 %). Среди жителей Пензенской области чаще выявлялись нормостеники (53,1 %) с широкой грудной клеткой (53,1 %).

Библиографический список

1. **Мартыросов, Э. Г.** Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартыросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. – Москва : Наука, 2006. – 247 с.
2. **Николаев, В. Г.** Антропологическое обследование в клинической практике / В. Г. Николаев, Н. Н. Николаева, Л. В. Синдеева, Л. В. Николаева. – Красноярск : Версо, 2007. – 173 с.
3. **Николаев, В. Г.** Антропологическое обоснование формирования профилактической среды в практическом здравоохранении / В. Г. Николаев, Л. В. Синдеева, В. Н. Николенко, И. И. Орлова // Проблемы современной морфологии человека : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию проф. Б. А. Никитюка. – Москва, 2013. – С. 23–25.
4. Влияние климатогеографических условий на антропометрические и функциональные показатели у студентов / В. И. Торшин, Е. Б. Якунина, А. Е. Северин, Е. М. Желудова, Т. Е. Батоцыренова // Экология человека. – 2012. – № 9. – С. 23–25.
5. **Бунак, В. В.** Антропология. Краткий курс / В. В. Бунак, М. Ф. Нестурх, Я. Я. Рогинский, Б. В. Бунак. – Москва, 1941. – 376 с.
6. **Никитюк, Б. А.** Новая техника соматотипирования / Б. А. Никитюк, А. И. Козлов // Новости спортивной и медицинской антропологии. – 1990. – № 3. – С. 121–141.
7. **Сапин, М. Р.** Антропологические подходы в анатомии человека / М. Р. Сапин, Б. А. Никитюк // Морфология. – 1992. – № 5. – С. 7–18.
8. **Калмин, О. В.** Оценка уровня физического развития молодого населения Пензенского региона с применением популяционно-центрического метода соматотипирования / О. В. Калмин, Т. Н. Галкина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 38–43.

References

1. Martirosov E. G., Nikolaev D. V., Rudnev S. G. *Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela cheloveka* [Technologies and methods for determining the composition of the human body]. Moscow: Nauka, 2006, 247 p. [In Russian]
2. Nikolaev V. G., Nikolaeva N. N., Sindeeva L. V., Nikolaeva L. V. *Antropologicheskoe obsledovanie v klinicheskoy praktike* [Anthropological examination in clinical practice]. Krasnoyarsk: Verso, 2007, 173 p. [In Russian]
3. Nikolaev V. G., Sindeeva L. V., Nikolenko B. N., Orlova I. I. *Problemy sovremennoy morfologii cheloveka: materialy Mezhdunar. nauch.-prakt. konf., posvyashch. 80-letiyu prof. B. A. Nikityuka* [Problems of modern human morphology: proceedings of International scientific and practical conference dedicated to 80th anniversary of professor B. A. Nikityuk]. Moscow, 2013, pp. 23–25. [In Russian]
4. Torshin V. I., Yakunina E. B., Severin A. E., Zheludova E. M., Batotsyrenova T. E. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2012, no. 9, pp. 23–25. [In Russian]
5. Bunak V. V., Nesturkh M. F., Roginskiy Ya. Ya., Bunak B. V. *Antropologiya. Kratkiy kurs* [Anthropology. Short course]. Moscow, 1941, 376 p. [In Russian]
6. Nikityuk B. A., Kozlov A. I. *Novosti sportivnoy i meditsinskoy antropologii* [Sports and medical anthropology news]. 1990, no. 3, pp. 121–141. [In Russian]

7. Sapin M. R., Nikityuk B. A. *Morfologiya* [Morphology]. 1992, no. 5, pp. 7–18. [In Russian]
8. Kalmin O. V., Galkina T. N. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov scientific and medical journal]. 2008, no. 1, pp. 38–43. [In Russian]

Калмин Олег Витальевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: ovkalmin@gmail.com

Kalmin Oleg Vital'evich

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Галкина Татьяна Нестеровна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: galkinatn@gmail.com

Galkina Tat'yana Nesterovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Лукьяненко Данила Александрович

ассистент, кафедра анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: myromets93@yandex.ru

Luk'yanenko Danila Aleksandrovich

Assistant, sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Фрунзе Елена Михайловна

ассистент, кафедра анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ef2714@yandex.ru

Frunze Elena Mikhaylovna

Assistant, sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Образец цитирования:

Калмин, О. В. Соматотипологические особенности российских и индийских студентов / О. В. Калмин, Т. Н. Галкина, Д. А. Лукьяненко, Е. М. Фрунзе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 65–73. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-7.

УДК 577.112.6

DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-8

И. В. Латынова, М. Г. Федорова, Ж. С. Вишнякова, Д. Г. Чудаева

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ НА МЕЖПОЛУШАРНУЮ АСИММЕТРИЮ У КРЫС С РАЗНЫМ ПРОФИЛЕМ МОТОРНОЙ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕСТРУКЦИИ БАЗАЛЬНО-ЛАТЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА *CORPUS AMYGDALOIDEUM*

Аннотация.

Актуальность и цели. Изучение влияния биологических пептидов семакса и селанка на межполушарную асимметрию у крыс с разным профилем моторной латерализации в условиях деструкции базально-латерального комплекса *corpus amygdaloideum*.

Материалы и методы. Проанализировано изменение степени межполушарной асимметрии у самцов белых беспородных крыс на основе модели пищевого поведения. Деструкция *corpus amygdaloideum* проведена электролитическим путем.

Результаты. Деструкция базально-латерального комплекса *corpus amygdaloideum* вызывает у крыс изменение межполушарных отношений, которое заключается в подавлении моторных навыков на ранее предпочитаемую сторону. Исследуемые пептиды способствуют восстановлению нарушенных функций мозга и изменяют моторную асимметрию у крыс. Показана эффективность влияния семакса на межполушарные отношения у крыс с правосторонней и левосторонней моторной латерализацией, селанк проявлял свои эффекты у крыс с левосторонней моторной латерализацией.

Выводы. Результаты свидетельствуют о том, что селанк и семакс обладают способностью восстанавливать нарушенные функции мозга в условиях разрушения базально-латерального ядра *corpus amygdaloideum* через регуляцию функциональной межполушарной асимметрии.

Ключевые слова: семакс, селанк, пептид, межполушарная асимметрия, *corpus amygdaloideum*, деструкция.

I. V. Latynova, M. G. Fedorova, Zh. S. Vishnyakova, D. G. Chudaeva

INFLUENCE OF SYNTHETIC PEPTIDES ON THE INTER-HEALTH ASYMMETRY IN RATS WITH DIFFERENT PROFILE OF MOTOR LATERALIZATION

© Латынова И. В., Федорова М. Г., Вишнякова Ж. С., Чудаева Д. Г., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

IN CONDITIONS OF DESTRUCTION OF THE BASAL-LATERAL COMPLEX *CORPUS AMYGDALOIDEUM*

Abstract.

Background. The aim of the investigation – to study the influence of Semax and Selank on the interhemispheric asymmetry in rats with different motor lateralization profile under the conditions of destruction of the basal-lateral complex of corpus amygdaloideum.

Materials and methods. The change in the degree of hemispheric asymmetry in males of white mongrel rats is analyzed on the basis of the model of food behavior. Destruction of the corpus amygdaloideum was carried out by electrolytic method.

Results. The destruction of the basal-lateral complex of corpus amygdaloideum causes a change in interhemispheric relations in rats, which consists in suppressing motor skills to the previously preferred side. The studied peptides contribute to the restoration of impaired brain function and change motor asymmetry in rats. The effectiveness of Semax influence on interhemispheric relations in rats with right-side and left-side motor lateralization was shown, Selank showed its effects in rats with left-side motor lateralization.

Conclusions. The results indicate that Selank and Semax have the ability to restore impaired brain function in the conditions of destruction of the basal-lateral complex of corpus amygdaloideum through the regulation of functional interhemispheric asymmetry.

Keywords: Semax, Selank, peptide, interhemispheric asymmetry, corpus amygdaloideum, destruction.

Введение

В современной нейрофизиологии активно исследуются различные факторы, оказывающие влияние на пластичность нервной системы, включая механизмы и закономерности их действия. Изучаются способы регуляции когнитивных и мнестических функций и возможности компенсации при их нарушении.

Решением данной проблемы может явиться обнаружение новых нейротропных средств с выраженным нейропротекторным действием при различных патологиях центральной нервной системы.

Среди нейротропных средств особое место занимают биологически активные вещества пептидной природы, которые обладают множеством преимуществ перед другими лекарственными веществами. Установлено, что регуляторные пептиды оказывают воздействие практически на все физиологические функции организма [1]. Ряд пептидов тесно сопряжен с механизмами обучения и памяти. На основе фрагментов таких соединений отечественными учеными были созданы лекарственные препараты: аналог адренокортикотропного гормона – семакс и производное тафцина – селанк. Был проведен ряд исследований, показавших их стимулирующее действие на мнестические функции мозга, терапевтическую эффективность при патологиях, связанных с изменениями сосудистой стенки. Выраженное воздействие на выработку условных рефлексов было установлено в моделях с положительным подкреплением [2–5].

Пептидные препараты в целом увеличивают адаптационные возможности головного мозга [5].

Однако нейрохимические и нейрофизиологические механизмы нейропротекторного и мнемотропного действия семакса и селанка мало изучены. Не установлены и органы-мишени, через которые опосредуются фармакологические эффекты пептидов.

Известно, что важное место в формировании различных интегративных реакций организма, в первую очередь в мотивационно-эмоциональной сфере, занимают подкорковые ядра, в частности миндалевидное тело (*corpus amygdaloideum*) [5]. Данная структура участвует в развитии мотиваций, связанных с пищедобывательным поведением. Наибольшее влияние на пищевую активность оказывают ядра базально-латерального комплекса миндалевидного тела [5]. В то же время регуляция памяти и обучения осуществляется за счет нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов, где регуляторные пептиды являются непосредственными участниками [1, 6]. Однако значение пептидергической системы в организации функциональных состояний мозга, в том числе функциональное состояние при обучении, недостаточно исследовано.

Связь интегрирующей роли нервной системы и межполушарной асимметрии мозга очевидна. В последнее время значительную роль в процессах межполушарной асимметрии отводят нейропептидным факторам [7]. Имеются сведения о том, что межполушарные нейрохимические различия могут быть искусственно созданы введением биологически активных веществ из поврежденного мозга [8].

Однако систематические данные о роли пептидных веществ в регуляции функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) мозга недостаточны. Работ, показывающих закономерности процессов нарушения и восстановления функций поврежденных структур мозга достаточно много, однако в них уделяется недостаточно внимания асимметрии компенсаторных процессов [3, 8, 9].

Цель исследования: в условиях деструкции базально-латерального комплекса миндалевидного тела провести исследование влияния селанка и семакса на ФМА у крыс с разным профилем моторной латерализации.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись белые беспородные крысы (36 самцов) массой 200–250 г, которые содержались в двенадцатичасовом световом режиме, стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. С животными работали в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» [10].

Интраназально вводили 1 % растворы селанка и семакса в течение трех дней в дозе 250 мкг/кг за 10 мин до начала эксперимента.

Способ определения степени межполушарной асимметрии. Проводился отбор животных по критерию моторной латерализации. Применяли следующую схему эксперимента: в течение 7 сут у животных формировали условный пищедобывательный рефлекс (УПР) по следующей методике [11]:

– животные находились в камере, состоящей из двух отделений: исходного и рабочего, в рабочем отделении находилась платформа с лесенкой с размещенной на ней выдвижной кормушкой;

– крыс с пищевой депривацией помещали в исходное отделение, спустя 30–60 с звучал звуковой сигнал (условный раздражитель) и животные получали доступ к рабочему помещению;

– после звукового сигнала животное должно было подняться на платформу для пищевого подкрепления, выдвинуть за рычаг кормушку и вынуть из нее пищу. В данном случае задача считалась выполненной.

Когда крысы справлялись с поставленной задачей в 80 % случаев, условный рефлекс считался выработанным.

У животных с выработанным условным рефлексом подсчитывали количество манипуляторных движений правой и левой конечностью. Вычисляли так называемый коэффициент асимметрии (Кас):

$$\text{Кас} = (r - l) / (r + l),$$

где r – число правосторонних манипуляторных движений; l – число левосторонних манипуляторных движений.

В зависимости от значения Кас животных разделили на три группы: «правши» ($0,4 < \text{Кас} \leq 1$), «левши» ($-1 \leq \text{Кас} < -0,4$) и амбидекстры ($-0,4 \leq \text{Кас} \leq 0,4$) [11, 12].

Деструкция базально-латерального комплекса миндалевидного тела. Билатеральное разрушение миндалевидного тела совершали электролитически [10]. Для этого крыса помещалась в стереотаксический станок и в подлежащие исследованию ядра *corpus amygdaloideum*, соответственно координатам атласа мозга (AP–3,3 мм, L $\pm$ 4,7 мм, DV $\pm$ 8,7 мм относительно брегмы) [13] последовательно вводили стальной электрод. Затем осуществлялась электрокоагуляция изучаемых структур посредством проведения постоянного тока силой 5 мА в течение 30 с. При хирургическом вмешательстве применяли нембуталовый наркоз (40 мг/кг).

Исследование динамики показателя межполушарной асимметрии проводили на протяжении 5 сут у каждой из групп на фоне введения пептидов.

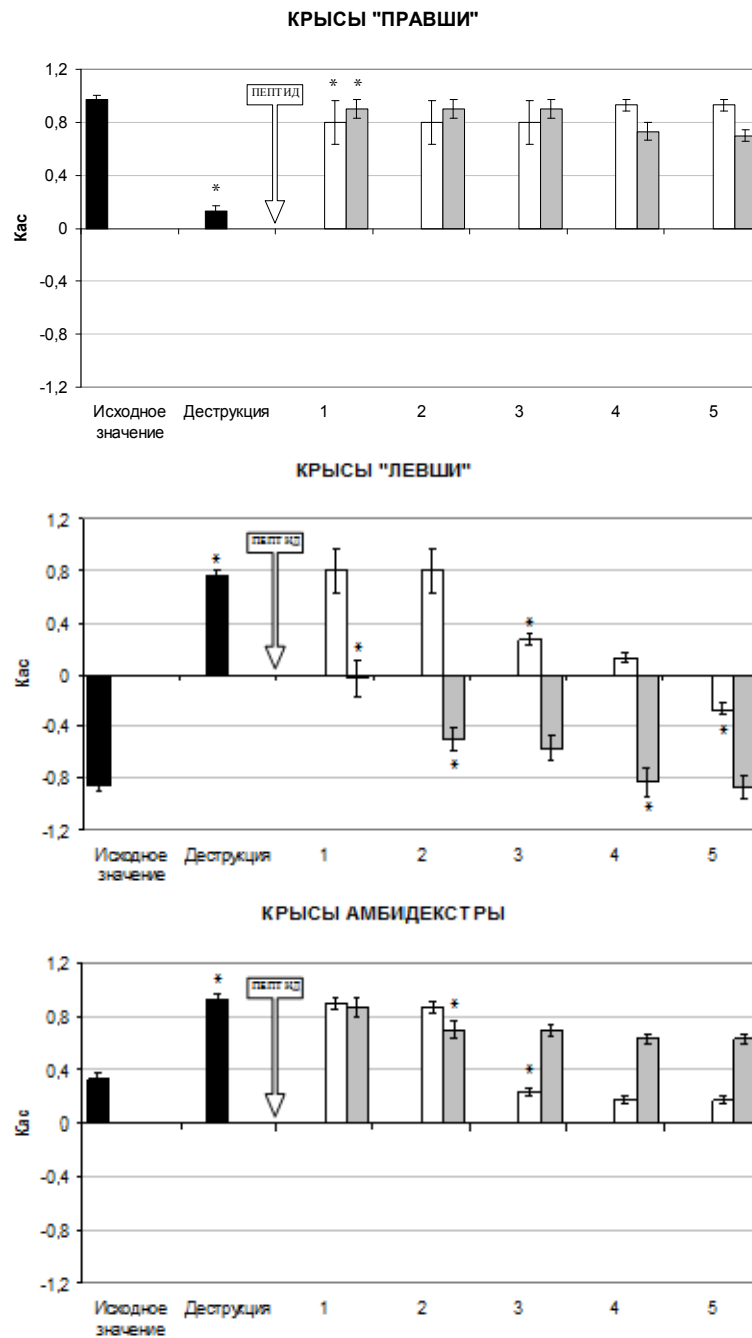
Степень разрушения базально-латерального ядра миндалевидного тела оценивали при световом микроскопировании фронтальных срезов мозга, окрашенных по Нисслю [14].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 6 (StatSoft, USA) с использованием t -критерия Стьюдента и дисперсионного анализа [15].

Результаты исследования и их обсуждение

Было установлено, что разрушение базально-латерального комплекса *corpus amygdaloideum* подавляло у крыс «правшей» моторные навыки на ранее доминирующую сторону: Кас уменьшался на 87 % по отношению к предыдущему значению ($p < 0,05$) (рис. 1). У крыс «левшей» отслеживалось изменение знака коэффициента асимметрии на противоположный, Кас равнялся $0,77 \pm 0,033$. У крыс амбидекстров Кас достоверно повышался в 3 раза по отношению к предыдущему значению ($p < 0,05$).

При этом на фоне селанка у крыс «правшей» фиксировалось восстановление условно-рефлекторных реакций на прежде доминирующую сторону. В первый день эксперимента Кас достоверно вырос на 83 % по отношению к предыдущему значению в условиях деструкции ($p < 0,05$) и был равным $0,8 \pm 0,163$. Моторные реакции производились на правую сторону. Подобная тенденция сохранялась в течение 5 дней опытного воздействия.



■ – исходное значение Кас, □ – введение селанка, ▒ – введение семакса

Рис. 1. Динамика Кас у крыс после разрушения базально-латерального комплекса *corpus amygdaloideum* на фоне введения пептидов ($M \pm m$, $n = 6$): ось абсцисс – дни эксперимента, ось ординат – Кас: * – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением Кас

Влияние селанка на межполушарные отношения (МО) у крыс «левшей» имело отложенный характер.

Так, достоверное снижение Кас на 73 % по отношению к предыдущему значению ($p < 0,05$) отмечалось к третьему дню эксперимента. К пятому опытному дню фиксировалась инверсия знака Кас ($-0,27 \pm 0,042$), однако условно-рефлекторные реакции осуществлялись обеими конечностями.

У крыс амбидекстров под влиянием селанка наблюдалось достоверное уменьшение Кас на 74 % по отношению к предыдущему значению ($p < 0,05$) на третий опытный день. К пятому дню эксперимента изменение знака Кас на противоположный не наблюдалось, данный показатель был равным $0,17 \pm 0,033$.

В условиях введения семакса у крыс «правшей» фиксировалось возобновление правильных ответов на прежде предпочитаемую сторону уже в первый экспериментальный день, Кас был равен $0,9 \pm 0,068$. Подобная тенденция наблюдалась в течение всех дней опытного воздействия.

У крыс «левшей» было отмечено изменение знака Кас на противоположный уже в первый день эксперимента, данный показатель равнялся $-0,03 \pm 0,141$. На второй день опыта Кас уменьшался на 94 % по отношению к предыдущему значению ($p < 0,05$). К пятому экспериментальному дню Кас был равным $-0,87 \pm 0,084$.

Изменения МО у крыс амбидекстров на фоне семакса не фиксировались. После окончания физиологических исследований осуществлялся морфологический контроль участков разрушения (окраска по Ниссли) [14]. У крыс деструкция селективно охватывала базально-латеральный комплекс *corpus amygdaloideum*. Остальные сегменты *corpus amygdaloideum* были сохранены.

Таким образом, в условиях разрушения базально-латерального комплекса *corpus amygdaloideum* регулирующее влияние семакса и селанка на ФМА мозга у крыс с различным профилем моторной латерализации имеет склонность к дифференциации. Эффект селанка значителен у крыс «правшей». Влияние семакса особенно выражено у крыс «правшей» и «левшей», пептидный препарат восстанавливал первоначальный профиль моторного навыка у животных.

Известно, что биохимические реакции, которые протекают в симметричных структурах мозга, отличаются как по количественным, так и по качественным характеристикам [7]. В противоположных участках мозга установлено различное содержание медиаторов, нейrogормонов, нейропептидов, а кроме того, рецепторов к ним [1, 7, 16]. Таким образом, наличие серьезных метаболических различий в коллатеральных структурах мозга позволяет объяснить избирательное действие исследуемых пептидных веществ (семакса и селанка) на деятельность правого и левого полушарий у крыс с разным профилем моторной латерализации. Кроме того, изменение межполушарных отношений в условиях разрушения базально-латерального комплекса миндалевидного тела под влиянием пептидов, вероятно, связано с пластическими перестройками, направленными на компенсацию дисфункции данного отдела мозга.

Заключение

Результаты исследований показали, что селанк и семакс обладают способностью восстанавливать нарушенные функции мозга в условиях разрушения базально-латерального ядра *corpus amygdaloideum* через регуляцию функциональной межполушарной асимметрии. Полученные в работе данные

представляют интерес для дальнейшего исследования агентов и факторов, которые влияют на механизмы пластичности мозга, что будет лежать в основе разработки новых лекарственных средств пептидной природы.

Библиографический список

1. **Хавинсон, В. Х.** Пептидная регуляция основных функций организма / В. Х. Хавинсон, Г. А. Рыжак // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 6. – С. 58–62.
2. Ноотропные и анальгетические эффекты семакса при различных способах введения / А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов, Н. Г. Левицкая, Л. А. Андреева, Н. Ю. Глазова // Российский физиологический журнал. – 2010. – № 10. – С. 1014–1023.
3. О компенсаторных свойствах селанка при мнестических нарушениях функций, вызванных нейротоксическим воздействием на норадренергическую систему мозга крыс / И. И. Козловский, Ф. Ю. Белозерцев, Т. П. Семенова, А. В. Зуйков и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 3–7.
4. Влияние семакса на эмоциональное состояние крыс в норме на фоне действия холецистокинина / Н. Г. Левицкая, Д. А. Виленский, Е. А. Виленский, Е. А. Себенцова, Л. А. Андреева, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов // Известия Российской академии наук. Сер. биологическая. – 2010. – № 2. – С. 231–237.
5. Компенсаторные и антимнестические эффекты гептапептида селанка у обезьян / Т. Н. Соллертинская, М. В. Шорохов, М. М. Козловская, И. И. Козловский, К. В. Судаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2008. – Т. 44, № 3. – С. 1502–1510.
6. **Кравченко, Е. В.** Влияние изменений состояния нейромедиаторных и пептидергических систем мозга на циркадные ритмы и поведение крыс / Е. В. Кравченко, Л. М. Ольгомец // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2012. – Т. 62, № 4. – С. 453–464.
7. Факторы, определяющие динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева, М. В. Кротенкова, Р. Н. Коновалов, М. М. Танашян, О. В. Лагода // Асимметрия. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 5–20.
8. **Бессалова, Е. Ю.** Показатели локомоторной асимметрии белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е. Ю. Бессалова // Асимметрия. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 3–10.
9. **Беленичев, И. Ф.** Современные подходы к терапии острого нарушения мозгового кровообращения, основные стратегии нейропротекции / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Д. А. Середя // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 5 (237). – С. 1–7.
10. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных // Хроника ВОЗ. – 1985. – № 3. – С. 3–9.
11. **Буреш, Я.** Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – Москва, 1991. – 268 с.
12. **Чуян, Е. Н.** Модуляция поведенческих реакций крыс с разным профилем моторной асимметрии под влиянием гипокинетического стресса / Е. Н. Чуян, О. И. Горная // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42, № 3. – С. 247–254.
13. **Paxinos, G.** The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th Edition. – San Diego, California : Academic Press, 2007. – 456 p.
14. **Коржевский, Д. Э.** Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. – 95 с.
15. **Лакин, Г. Ф.** Биометрия / Г. Ф. Лакин. – Москва : Высш. шк., 1990. – 352 с.

16. Влияние семакса на активность карбоксипептидазы Е в лимбических структурах мозга при выработке условного пищедобывательного рефлекса у крыс / И. В. Латынова, М. Т. Генгин, Т. Н. Соллертинская, В. Б. Соловьев, Л. В. Живаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 4 (28). – С. 35–43.

References

1. Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A. *Vestnik Roszdravnadzora* [Bulletin of the Federal Service for Surveillance in Health care]. 2010, no. 6, pp. 58–62. [In Russian]
2. Kamenskiy A. A., Myasoedov N. F., Levitskaya N. G., Andreeva L. A., Glazova N. Yu. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal* [Russian physiological journal]. 2010, no. 10, pp. 1014–1023. [In Russian]
3. Kozlovskiy I. I., Belozertsev F. Yu., Semenova T. P., Zuykov A. V. et al. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. 2008, vol. 71, no. 2, pp. 3–7. [In Russian]
4. Levitskaya N. G., Vilenskiy D. A., Vilenskiy E. A., Sebentsova E. A., Andreeva L. A., Kamenskiy A. A., Myasoedov N. F. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Ser. biologicheskaya* [Bulletin of Russian Academy of Science. Series: Biology]. 2010, no. 2, pp. 231–237. [In Russian]
5. Sollertinskaya T. N., Shorokhov M. V., Kozlovskaya M. M., Kozlovskiy I. I., Sudakov K. V. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii* [Journal of evolutionary biochemistry and physiology]. 2008, vol. 44, no. 3, pp. 1502–1510. [In Russian]
6. Kravchenko E. V., Ol'gomets L. M. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I. P. Pavlova* [Journal of higher nervous activity named after I.P. Pavlov]. 2012, vol. 62, no. 4, pp. 453–464. [In Russian]
7. Fokin V. F., Ponomareva N. V., Krotenkova M. V., Kononov R. N., Tanashyan M. M., Lagoda O. V. *Asimetriya* [Asymmetry]. 2011, vol. 5, no. 1, pp. 5–20. [In Russian]
8. Bessalova E. Yu. *Asimetriya* [Asymmetry]. 2011, vol. 5, no. 2, pp. 3–10.
9. Belenichev I. F., Bukhtiyarova N. V., Sereda D. A. *Novosti meditsiny i farmatsii* [Medicine and pharmacy news]. 2008, no. 5 (237), pp. 1–7. [In Russian]
10. *Khronika VOZ* [Chronicle of World Health Organization]. 1985, no. 3, pp. 3–9. [In Russian]
11. Buresh Ya., Bureshova O., Kh'yuston D. P. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya* [Methods and main experiments on the study of the brain and behavior]. Moscow, 1991, 268 p. [In Russian]
12. Chuyan E. N., Gornaya O. I. *Neyrofiziologiya* [Neurophysiology]. 2010, vol. 42, no. 3, pp. 247–254. [In Russian]
13. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th Edition. San Diego, California: Academic Press, 2007, 456 p.
14. Korzhhevskiy D. E., Gilyarov A. V. *Osnovy gistologicheskoy tekhniki* [Basics of histological technology]. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2010, 95 p. [In Russian]
15. Lakin G. F. *Biometriya* [Biometrics]. Moscow: Vyssh. shk., 1990, 352 p. [In Russian]
16. Latynova I. V., Gengin M. T., Sollertinskaya T. N., Solov'ev V. B., Zhivaeva L. V. *Izve-stiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2013, no. 4 (28), pp. 35–43.

Латынова Ирина Владимировна

кандидат биологических наук, доцент,
кафедра клинической морфологии
и судебной медицины с курсом
онкологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: latynovai@mail.ru

Latynova Irina Vladimirovna

Candidate of biological sciences, associate
professor, sub-department of clinical
morphology and forensic medicine
with a course of oncology, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya Street, Penza, Russia)

Федорова Мария Геннадьевна

кандидат медицинских наук, доцент
заведующий кафедрой клинической
морфологии и судебной медицины
с курсом онкологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Fedorova Mariya Gennad'evna

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of clinical morphology and forensic
medicine with a course of oncology,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya Street, Penza, Russia)

Вишнякова Жанна Сергеевна

кандидат биологических наук, доцент,
кафедра клинической морфологии
и судебной медицины с курсом
онкологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: zhanna_2000@mail.ru

Vishnyakova Zhanna Sergeevna

Candidate of biological sciences, associate
professor, sub-department of clinical
morphology and forensic medicine
with a course of oncology, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya Street, Penza, Russia)

Чудаева Дарья Геннадьевна

ассистент, кафедра клинической
морфологии и судебной медицины
с курсом онкологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: chudaeva91@bk.ru

Chudaeva Dar'ya Gennad'evna

Assistant, sub-department of clinical
morphology and forensic medicine
with a course of oncology, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya Street, Penza, Russia)

Образец цитирования:

Латынова, И. В. Влияние синтетических пептидов на межполушарную асимметрию у крыс с разным профилем моторной латерализации в условиях деструкции базально-латерального комплекса *corpus amygdaloideum* / И. В. Латынова, М. Г. Федорова, Ж. С. Вишнякова, Д. Г. Чудаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 74–82. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-8.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 615.01

DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-9

*М. О. Дудина, Е. В. Блинова, И. Я. Моисеева,
Е. А. Самышина, М. О. Краско, И. Р. Суслова*

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ 4-АЛКИЛ-ЗАМЕЩЕННОГО СОЕДИНЕНИЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Аннотация.

Актуальность и цели. Цели исследования: исследовать острую токсичность соединения АХ-554 при внутривенном введении, а также определить его эффективные цитотоксические концентрацию и дозу

Материалы и методы. Исследование выполнено на 76 белых беспородных лабораторных мышах обоего пола весом 18–22 г, 150 мышах-самцах C₅₇Bl/6, культуре опухолевых клеток LCC. Острая токсичность 4-алкил-замещенного соединения АХ-554 в виде гранулята таблеточной массы изучена при внутривенном введении с анализом результатов по Личфилду и Уилкоксоу. Эффективная доза вещества определена в сингенной опухолевой модели на мышах-самцах C₅₇Bl/6 с перевитой карциномой легкого Льюис, эффективная концентрация – в культуре опухолевых клеток.

Результаты. Исследование острой токсичности АХ-554 при внутривенном введении в виде гранулята таблеточной массы показало, что оно является нетоксичным веществом. В диапазоне доз от 21,2 до 384 мг/кг вещество подавляет рост опухоли у мышей с сингенной карциномой легкого от 20 до 90 %, при этом высшая терапевтическая доза превышает минимально действующую более чем в 18 раз. Полученная закономерность сохраняется и при использовании вещества в культуре опухолевых клеток. Результаты исследования могут быть использованы при создании лекарственного средства на основе соединения АХ-554.

Выводы. Производное 2-амино-4Н-хромена АХ-554 обладает оптимальным профилем безопасности, поскольку является нетоксичным веществом с большой шириной противоопухолевого действия.

Ключевые слова: соединение 2-амино-4Н-хромена, острая токсичность, путь введения, ширина противоопухолевого действия, карцинома легкого Льюис.

*М. О. Dudina, E. V. Blinova, I. Ya. Moiseeva,
E. A. Samyshina, M. O. Krasko, I. R. Suslova*

ON A SAFETY OF 4-ALKYL SUBSTITUTED COMPOUND WITH ANTI-TUMOR ACTION

© Дудина М. О., Блинова Е. В., Моисеева И. Я., Самышина Е. А., Краско М. О., Суслова И. Р., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

Abstract.

Background. To study the acute toxicity of compound AH-554 after intragastric administration, as well as to determine its effective cytotoxic concentration and dose.

Materials and methods. The study was performed on 76 white outbred laboratory mice of both sexes weighing 18–22 g, 150 C₅₇Bl / 6 male mice, and LCC tumor cell culture. The acute toxicity of 4-alkyl-substituted compound AH-554 as granulate tablet mass was studied after intragastric administration by Lichfield and Wilcoxon. The substance effective dose was determined in C₅₇Bl/6 male mice syngeneic tumor model with inoculated Lewis lung carcinoma. AH-554 effective concentration was evaluated in the tumor cell culture.

Results. The study of acute toxicity of AH-554 as granulate of tablet mass administered intragastrically showed that the compound is non-toxic. In the dose range from 21.2 to 384 mg / kg, the substance inhibits tumor growth in mice with syngeneic lung carcinoma from 20 to 90%, while the highest therapeutic dose exceeds the minimum effective more than 18 times. The resulting pattern is the same when cultivating the substance in the culture of tumor cells. The results of the study can be used to create novel medicine based on the compound AH-554.

Conclusions. The 2-amino-4H-chromene AH-554 derivative has an optimal safety profile, since it is a non-toxic substance with a large range of antitumor action.

Keywords: 2-amino-4H-chromene AH-554 derivative, acute toxicity, route of administration, range of therapeutic action, Lewis lung carcinoma.

Введение

Одним из наиболее существенных обстоятельств, ограничивающих клиническое использование противоопухолевых лекарственных средств, является их высокая токсичность и низкая широта терапевтического действия. Низкая безопасность химиопрепаратов диктует необходимость поиска новых молекул, подходов, позволяющих обеспечивать высокую активность и хорошую переносимость при курсовом введении. Одним из перспективных классов веществ с небольшой прямой цитотоксической активностью, селективно подавляющих синтез структурного онкогена в опухолевых клетках – тубулина-бета класса 3 [1], а также ингибирующих внутриклеточные рецепторные киназы [2], является класс производных 2-амино-4Н-хроменов [3]. В нашей стране была разработана экономически обоснованная химическая технология получения веществ рассматриваемой химической природы с высокой степенью выхода конечного продукта [4]. Одним из достоинств представителей 2-амино-4Н-хроменов является их хорошая биодоступность из желудочно-кишечного тракта, что открывает заманчивые перспективы для создания пероральной лекарственной формы. Цели настоящего исследования: изучить острую токсичность 4-алкилзамещенного соединения класса аминохроменов АХ-554 при внутрижелудочном введении, а также определить его эффективные цитотоксические концентрацию и дозу в аспекте анализа безопасности оригинального отечественного вещества.

1. Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными – Федеральным законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 и приказом Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (введен в действие 01.07.2016) и одобрены Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва». Работа выполнена на 76 белых беспородных лабораторных мышах обоего пола весом 18–22 г, полученных из филиала «Андреевка» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, на 150 мышах-самцах C57Bl/6, полученных из питомника SPF-лабораторных животных – филиала ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» Российской академии наук (г. Пущино), и в культуре опухолевых клеток LCC.

Использовали гранулят таблеточной массы (готовая лекарственная форма) вещества АХ-554 производства Всесоюзного научного центра по безопасности биологически активных веществ (Россия). В опытах *in vivo* гранулят вводили животным через зонд G24 в 2 % крахмальном геле. При исследовании в культуре клеток применяли субстанцию соединения (чистота 98,56 %) того же производителя.

Острая токсичность АХ-554 изучена при однократном внутрижелудочном введении беспородным белым лабораторным мышам (по 6 особей обоего пола в группе) в диапазоне доз от 1000 до 7500 мг/кг. Индивидуальный объем вводимой дозы для каждого животного рассчитывался исходя из значения массы тела и корректировался после каждого взвешивания. Наблюдение за животными проводили в течение 14 сут после введения. О токсичности соединений судили по гибели животных и общей картине интоксикации. Расчет показателей ЛД₁₀₀, ЛД₅₀, а также доверительного интервала проводили методом Личфилда и Уилкоксона в соответствии с действующими методическими рекомендациями [5, 6].

Эффективную дозу вещества определяли на сингенной опухолевой модели – карциноме легкого Льюис (LLC) из банка опухолевых штаммов ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Модель воспроизводили трехступенчатой перевивкой клеток опухолевого штамма [7]. Эффективную дозу находили в соответствии с международными рекомендациями [8].

Эффективные концентрации фармацевтической субстанции АХ-554 определяли в культуре клеток LLC при 72-часовой инкубации в среде с добавлением АХ-554 в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-3} М на основе анализа содержания лактатдегидрогеназы в среде культивирования методом количественного ИФА с использованием исследовательского диагностического набора ЛДГ-2 производства «Ольвекс Диагностикум» (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики с использованием дисперсионного и пробит-анализа [9]. Использовали пакет программ по статистике SPSS.

2. Результаты и обсуждение

При внутрижелудочном введении показатель ЛД₅₀ гранулята таблеточной массы АХ-554 составил 5228 ± 115 мг/кг, следовательно, вещество относится к 4 классу токсичности и опасности – нетоксичным соединениям [10].

Для определения диапазона эффективных противоопухолевых доз АХ-554 были использованы дозы, составляющие 0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 7,5 и 10 % от показателя ЛД₅₀, определенного при внутрижелудочном введении мышам. Для каждой дозы определяли максимальный противоопухолевый эффект по индексу торможения роста опухоли (ТРО) на 7-е сут после прекращения введения вещества. С помощью построения графика «доза – эффект» (рис. 1) определяли эффективные дозы (*effective dose*) ЕД₂₀, ЕД₅₀ и ЕД₉₀ – расчетные дозы, вызывающие торможение роста опухоли на 20, 50 и 90 % соответственно.

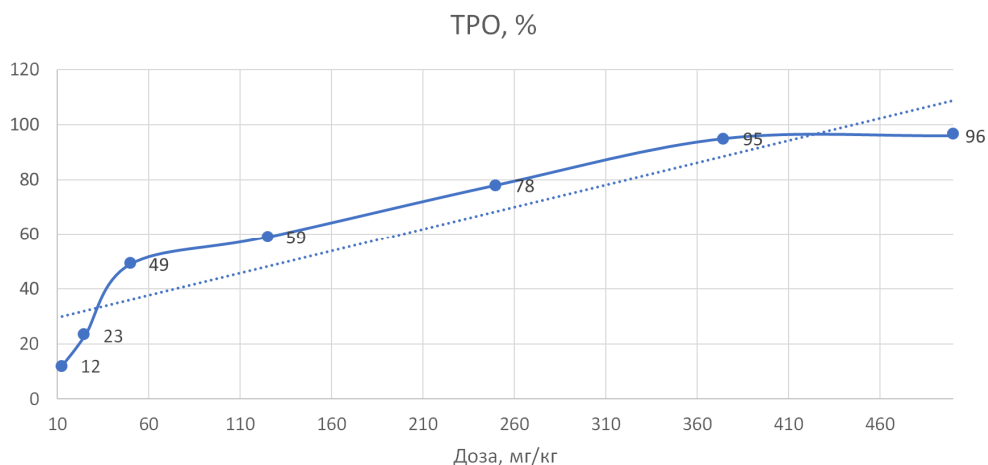


Рис. 1. Кривая «доза – эффект» (по значению индекса ТРО на 7-е сут после завершения внутрижелудочного введения АХ-554 в диапазоне доз от 0,25 до 10 % от ЛД₅₀ мышам С₅₇Вl6 с LLC

При вычислении эффективных доз готовой лекарственной формы АХ-554 ЕД₂₀ составила 21,2 мг/кг, ЕД₅₀ составила 137,6 мг/кг, в то время как ЕД₉₀ равнялась 384,0 мг/кг.

Следовательно, для дальнейшего доклинического исследования специфической противоопухолевой активности и механизмов антибластомного действия необходимо использовать следующие дозы: минимально-действующая – 21,2 мг/кг, среднетерапевтическая – 137,6 мг/кг и высшая терапевтическая – 384,0 мг/кг. Поскольку доза 384 мг/кг соответствует 7,68 % от показателя ЛД₅₀, определенного для данного пути введения у мышей, она соответствует условиям, согласно которым высшая терапевтическая доза не должна превышать 10 % от показателя ЛД₅₀ [7].

При расчете терапевтических индексов (ТИ₂₀, ТИ₅₀ или ТИ₉₀ как соотношение соответствующей летальной и эффективной доз) нами были получены следующие показатели: 94,3; 36,3 и 23,4 соответственно (рис. 2). На основании полученных данных можно судить о широте терапевтического действия исследуемого соединения, в частности, значение высшей терапевтической дозы в 18 раз превышает показатель минимально-действующей дозы.

Исследование эффективных концентраций фармацевтической субстанции АХ-554 определено в культуре клеток карциномы легкого Льюис при их инкубировании в среде с добавлением фармацевтической субстанции АХ-554 в семи концентрациях: 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} М. По результатам

in vitro исследований были вычислены показатели ЭК₂₀, ЭК₅₀ и ЭК₉₀ – расчетные концентрации, вызывающие гибель 20, 50 и 90 % клеточной популяции в культуре соответственно (рис. 3, 4).

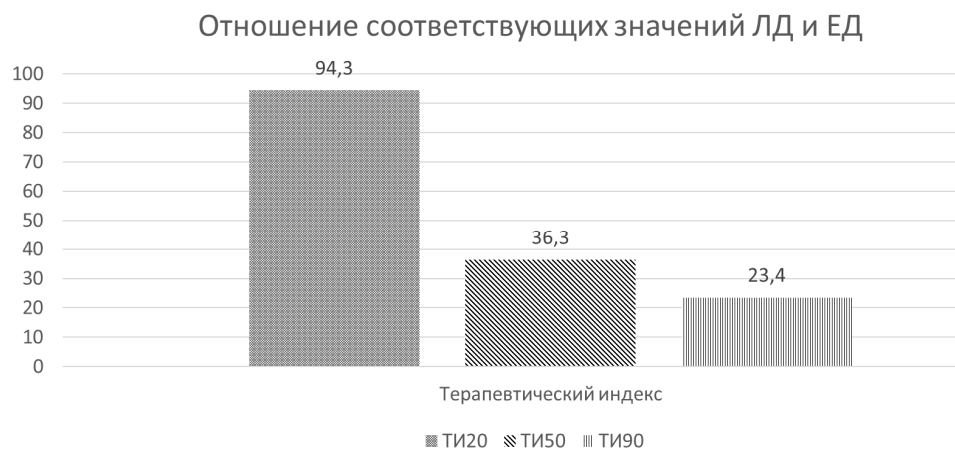


Рис. 2. Значения терапевтических индексов (ТИ) на 7-е сут после завершения внутрижелудочного введения АХ-554 в диапазоне доз от 0,25 до 10 % от ЛД₅₀ мышам С₅₇Вl6 с LLC

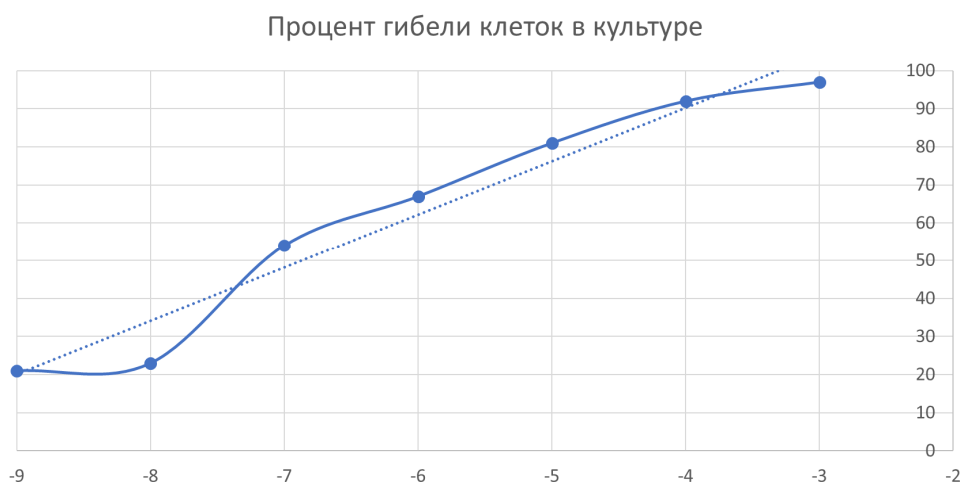


Рис. 3. Кривая «концентрация – эффект» (по значению процента гибели клеток культуры LLC при ее 24-часовом инкубировании с фармацевтической субстанцией АХ-554 в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-3} М (по оси абсцисс – степень концентрации, М)

При вычислении показателей ЭК₂₀, ЭК₅₀ и ЭК₉₀ нами были получены следующие результаты (рис. 4): 10^{-8} , 2×10^{-7} и 10^{-4} М.

Таким образом, диапазон эффективных цитотоксических концентраций в отношении опухолевых клеток карциномы легкого *Lewis* находится в пределах от 10^{-9} до 10^{-4} М, при этом средняя эффективная концентрация составляет 2×10^{-7} М, что сопоставимо с концентрациями фармацевтической субстанции вещества в плазме крови и легочной ткани при ее внутрижелудочном введении нелинейным мышам в ЕД₂₀, ЕД₅₀ и ЕД₉₀ и внутривенном введении

в ED_{50} в рамках проведения фармакокинетических исследований фармацевтической субстанции.

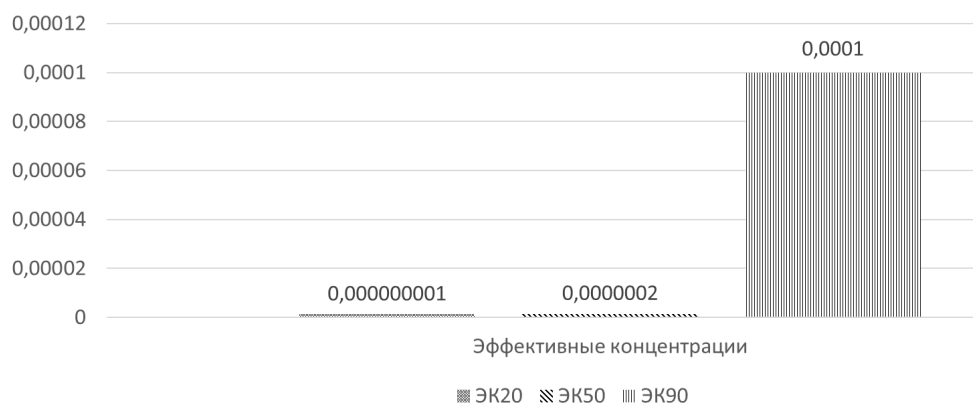


Рис. 4. Значения показателей эффективных концентраций фармацевтической субстанции АХ-554, определенных по цитотоксическому действию в культуре клеток LLC

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемое вещество в виде готовой лекарственной формы и фармацевтической субстанции обладает оптимальным профилем безопасности, характеризующимся крайне низкой острой токсичностью, большой шириной терапевтического действия и высокой противоопухолевой активностью в отношении сингенной опухоли легких мышей.

Выводы

1. При исследовании острой токсичности готовой лекарственной формы 4-алкил-замещенного производного 2-амино-4Н-хромена при внутрижелудочном введении гранулята таблеточной массы установлено, что вещество является нетоксичным.
2. В диапазоне доз от 21,2 до 384 мг/кг и концентраций от 10^{-9} до 10^{-4} М АХ-554 подавляет соответственно рост опухоли в модельной системе у мышей и вызывает гибель злокачественных клеток карциномы легкого Льюиса в опытах *in vitro* от 20 до 90 %.
3. Высшая терапевтическая доза АХ-554 превышает минимально действующую более чем в 18 раз, что свидетельствует о большой широте терапевтического действия вещества.

Библиографический список

1. Seve, P. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? / P. Seve, C. Dumontet // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 168–175.
2. 4-Aryl-4H-chromene-3-carbonitrile derivatives: evaluation of Src kinase inhibitory and anticancer activities / A. Fallah-Tafti, R. Tiwari, A. N. Shizari, T. Akbarzadeh, D. Mandel, A. Shafiee et al. // *Med. Chem.* – 2011. – Vol. 6. – P. 11–22.
3. Patil, S. A. Chromenes: potential new chemotherapeutic agents for cancer / S. A. Patil, R. Patil, L. M. Pfeffer, D. D. Miller // *Future Med. Chem.* – 2013. – Vol. 5, № 14. – P. 1647–1660.

4. **Bardashov, I. N.** One-pot synthesis of 4-alkyl-2-amino-4H-chromene derivatives / I. N. Bardashov, A. U. Alekseeva, O. V. Ershov, D. A. Grishanov // *Heterocycl. Commun.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 175–177.
5. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств / Е. В. Арзамасцев, И. В. Березовская, О. Л. Верстакова, Т. А. Гуськова, А. Д. Дурнев // *Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств* / под ред. А. Н. Миронова. – Москва : Гриф и К°, 2012. – С. 13–51.
6. *Animal models in toxicology* / ed. by S. C. Gad. – Second ed. – New York : Taylor and Francis, 2007. – 950 p.
7. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств / Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова и др. // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I.* – Москва : Гриф и К°, 2012. – С. 640–654.
8. *Protocols for screening chemical agents and natural products against tumor and other biological systems* / R. I. Geran, N. H. Greenberg, M. M. MacDonald, A. M. Schumacher, B. J. Abbott // *Cancer Chemother. Rep.* – 1972. – Vol. 3. – P. 1–103.
9. **Гланц, С.** Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва : Практика, 1999. – 467 с.
10. **Березовская, И. В.** Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И. В. Березовская // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32–34.

References

1. Seve P., Dumontet C. *Lancet Oncol.* 2008, vol. 9, no. 2, pp. 168–175.
2. Fallah-Tafti A., Tiwari R., Shizari A. N., Akbarzadeh T., Mandel D., Shafiee A. et al. *Med. Chem.* 2011, vol. 6, pp. 11–22.
3. Patil S. A., Patil R., Pfeffer L. M., Miller D. D. *Future Med. Chem.* 2013, vol. 5, no. 14, pp. 1647–1660.
4. Bardashov I. N., Alekseeva A. U., Ershov O. V., Grishanov D. A. *Heterocycl. Commun.* 2015, vol. 21, no. 3, pp. 175–177.
5. Arzamastsev E. V., Berezovskaya I. V., Verstakova O. L., Gus'kova T. A., Durnev A. D. *Rukovodstvo po doklinicheskomu izucheniyu lekarstvennykh sredstv* [Guidance for pre-clinical study of drugs]. Moscow: Grif i Ko, 2012, pp. 13–51. [In Russian]
6. *Animal models in toxicology*. Ed. by S. C. Gad. Second ed. New York: Taylor and Francis, 2007, 950 p.
7. Treshchalina E. M., Zhukova O. S., Gerasimova G. K. et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. I.* [Guidance for conducting preclinical studies of drugs. Part 1]. Moscow: Grif i Ko, 2012, pp. 640–654. [In Russian]
8. Geran R. I., Greenberg N. H., MacDonald M. M., Schumacher A. M., Abbott B. J. *Cancer Chemother. Rep.* 1972, vol. 3, pp. 1–103.
9. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika, 1999, 467 p. [In Russian]
10. Berezovskaya I. V. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical pharmaceutical journal]. 2003, vol. 37, no. 3, pp. 32–34. [In Russian]

Дудина Марина Олеговна

соискатель, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: a5pfvvis@yandex.ru

Dudina Marina Olegovna

Applicant, National Research
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Блинова Екатерина Валериевна

доктор медицинских наук, доцент,
профессор, кафедра факультетской
хирургии, заведующий лабораторией
специфической фармакологической
активности Центра перспективных
исследований инновационных
лекарственных средств, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарёва (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: bev-saransk@yandex.ru

Blinova Ekaterina Valerievna

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor, sub-department
of faculty surgery, head of laboratory
specific pharmacological activities
of the Center for Advanced Studies
of innovative medicines, National
Research Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Моисеева Инесса Яковлевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей
и клинической фармакологии, декан
лечебного факультета, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru

Moiseeva Inessa Yakovlevna

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of general
and clinical pharmacology, dean
of the faculty of medicine, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Самышина Елена Александровна

кандидат медицинских наук, старший
научный сотрудник, лаборатория
специфической активности Центра
перспективных исследований
инновационных лекарственных средств,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарёва
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: Samy-elena@yandex.ru

Samyshina Elena Aleksandrovna

Candidate of medical sciences, senior
staff scientist, of laboratory specific
pharmacological activities of the Center
for Advanced Studies of innovative
medicines, National Research
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Краско Мария Олеговна

аспирант, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: mary.shum-13@mail.ru

Krasko Mariya Olegovna

Postgraduate student, National
Research Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Суслова Ирина Рудольфовна

соискатель, кафедра факультетской
хирургии, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: irina.suslova1@inbox.ru

Suslova Irina Rudol'fovna

Applicant, sub-department of faculty
surgery, National Research
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Образец цитирования:

К вопросу о безопасности 4-алкил-замещенного соединения с противо-
опухолевым действием / М. О. Дудина, Е. В. Блинова, И. Я. Моисеева,
Е. А. Самышина, М. О. Краско, И. Р. Суслова // Известия высших учебных
заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). –
С. 83–91. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-9.

*А. А. Ерещенко, Н. В. Иванова,
Е. Е. Потякина, А. А. Виденин, И. А. Бородина*

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация.

В статье приведены данные последних лет о распространенности сахарного диабета в мире и в Российской Федерации. Выделены корректируемые и не корректируемые факторы риска развития сахарного диабета. Рассмотрены особенности механизма реализации гипогликемического эффекта инсулина в мышечной, жировой ткани, печени. Приведены молекулярные и патобиохимические факторы развития сахарного диабета 1 и 2 типов. Описаны наиболее часто встречающиеся мутации в гене инсулина и в гене инсулинового рецептора. Подробно рассмотрены возможные механизмы действия некоторых веществ (триглицериды, свободные жирные кислоты и такие адипокины, как резистин, фактор некроза опухолей- α и интерлейкин-6, адипонектин), избыток или недостаток которых характерен для ожирения, и может привести к формированию инсулинорезистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, инсулинорезистентность, ожирение, факторы риска.

*A. A. Ereshchenko, N. V. Ivanova,
E. E. Potyakina, A. A. Videnin, I. A. Borodina*

PATHIOCHEMICAL RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF SUGAR DIABETES (LITERATURE REVIEW)

Abstract.

The article presents recent data on the prevalence of diabetes mellitus in the world and in the Russian Federation. Modifiable and unmodifiable risk factors of the development of diabetes mellitus have been identified. The peculiarities of the mechanism of realization of hypoglycemic effect of insulin in muscles, adipose tissue, liver was investigated. Molecular and biochemical pathology factors of development of type 1 and type 2 diabetes mellitus are presented. The most common mutations in the insulin gene and in the gene of the insulin receptor are described. Possible mechanisms of action of substances (triglycerides, free fatty acids and such adipokines as resistin, tumor necrosis factor- α and interleukin-6, adiponectin), which may lead to the formation of insulin resistance are described in detail.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, insulin resistance, obesity, risk factors.

Распространенность сахарного диабета. Факторы риска

В современном мире наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД). По данным Всемирной организации здравоохра-

© Ерещенко А.А., Иванова Н.В., Потякина Е.Е., Виденин А.А., Бородина И.А., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

ния, число людей с этим заболеванием возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г., а глобальная распространенность диабета среди людей старше 18 лет за этот период увеличилась с 4,7 до 8,5 % (рис. 1) [1]. Причем на данный момент отмечается тенденция увеличения заболеваемости среди благополучного населения с доходом выше среднего уровня. В Российской Федерации показатель распространенности СД составляет 10,3 % среди женщин и 8 % среди мужчин, что превышает среднее значение по миру [2].

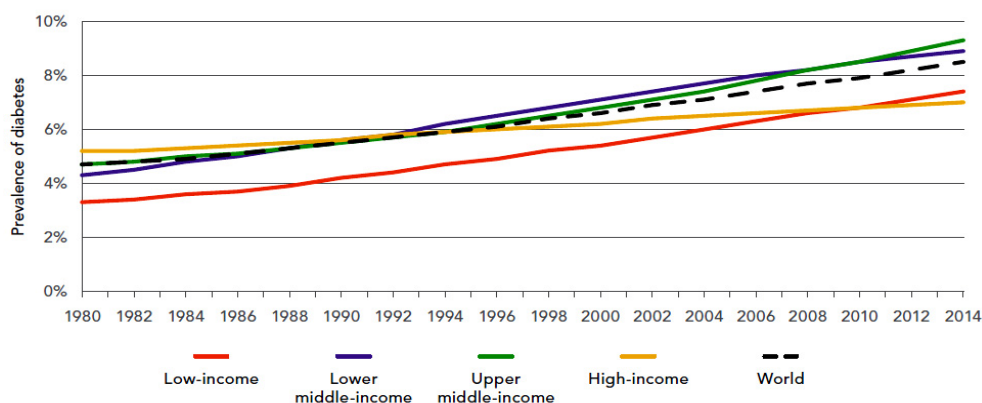


Рис. 1. Тенденции распространения сахарного диабета в странах с различным уровнем дохода за период 1980–2014 гг. (2016)

Доказана связь развития СД с факторами риска, среди которых различают некорректируемые и корректируемые. Некорректируемые ассоциированы с наследственной предрасположенностью, полом, возрастом, наличием аутоиммунных заболеваний. Корректируемые факторы преимущественно связаны с образом жизни и сопутствующими патологиями. К ним относятся наличие избыточного веса, ожирение, недостаточная физическая активность, вредные привычки, дислипидемия, артериальная гипертензия (табл. 1). Корректируемые факторы риска представляют наибольший интерес для разработки профилактических мер [3].

Таблица 1

Распространенность сахарного диабета и сопутствующих факторов риска в РФ

	Мужчины	Женщины	Всего
Наличие диабета	8,0 %	10,3 %	9,3 %
Избыточный вес	62,8 %	61,2 %	62,0 %
Ожирение	21,3 %	30,4 %	26,2 %
Низкая физическая активность	10,1 %	12,0 %	11,1 %

Различают СД 1 и 2 типа. СД 1 типа (инсулинозависимый) и его проявления возникают вследствие нарушения секреции инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. При СД 2 типа нарушается чувствительность рецепторов к инсулину, развивается инсулинорезистентность, что приводит к нарушению утилизации глюкозы тканями [4].

Механизм реализации гипогликемического эффекта инсулина в мышечной, жировой ткани, печени

Инсулин представляет собой полипептид, состоящий из двух цепей, соединенных дисульфидными мостиками [5], реализация гормонального сигнала осуществляется по мембранно-опосредованному механизму. Инсулин способствует проникновению глюкозы в цитозоль миоцитов и адипоцитов. Данные клетки содержат множество белков-транспортёров глюкозы 4 типа (ГЛЮТ4) [6] инсулин способствует их активации и выстраиванию на клеточной мембране, что приводит к проникновению глюкозы в клетки. В миоцитах эта глюкоза затрачивается на синтез гликогена, а в адипоцитах она подвергается процессу гликолиза, промежуточные продукты которого являются субстратами для синтеза липидов [7].

Инсулин действует и на клетки печени. В них он также стимулирует гликогенез и синтез липидов. Однако, в отличие от жировой ткани, печень синтезирует липиды и экспортирует их в другие ткани посредством транспортных форм липидов – липопротеинов [8]. В клетках печени отсутствуют ГЛЮТ4-белки, соответственно механизм действия инсулина на них реализуется иначе, и связан он не с регуляцией поступления глюкозы в клетки, а с регуляцией активности ферментов трех ключевых метаболических процессов [9]. Во-первых, инсулин подавляет активность гликогенфосфорилазы, что приводит к замедлению гликогенолиза и усилению гликогенеза в печени и миоцитах [10]. Во-вторых, он стимулирует действие ферментов гликолиза и способствует распаду глюкозы до ацетил-коэнзима А, что обеспечивает субстратами процесс синтеза жирных кислот. Одновременно инсулин подавляет ферменты глюконеогенеза, тормозя синтез глюкозы из неуглеводных компонентов. В-третьих, инсулин активирует ацетил-КоА-карбоксилазу, которая является ключевым ферментом в синтезе жирных кислот, что приводит к активации синтеза малонил-КоА. Помимо этого, инсулин снижает активность липазы, что приводит к замедлению расщепления триацилглицеринов и активации их синтеза из жирных кислот. Из этого следует, что действие инсулина на тропные ткани сводится к стимуляции утилизации глюкозы на синтез гликогена и жиров [11].

Наиболее часто встречающиеся мутации генов инсулина и инсулинового рецептора

Чаще всего причиной развития СД 1 типа является повреждение β -клеток островков поджелудочной железы вследствие панкреатита или аутоиммунного процесса [12]. Возникновение аутоиммунного воспаления опосредовано генетической предрасположенностью.

Мутации в гене инсулина INS снижают его сродство к рецептору, тем самым уменьшая чувствительность к нему. У пациентов с СД преимущественно встречаются 3 типа мутаций:

- 1) замена фенилаланина на серин в положении B24;
- 2) замена фенилаланина на лейцин в положении B25;
- 3) замена дипептида «лизин-аргинин» в составе C-пептида [13].

Данные мутации до недавнего времени были малоизучены. Большинство из них приводит к гиперпроинсулинемии и течению СД в легкой форме. Большое количество новых данных было получено при изучении мутации

в гене INS у пациентов с перманентным неонатальным СД, манифестация которого происходит в первые месяцы жизни ребенка. Частота патологии составляет не менее 1 на 500 тыс. новорожденных [14]. В большинстве случаев одним из лидирующих молекулярных механизмов развития данного заболевания является инактивирующая мутация генов KCNJ11 и ABCC8, приводящая к нарушению функционирования субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток островков поджелудочной железы с последующей деполяризацией мембраны, что приводит к избыточному проникновению кальция в клетку и, как следствие, гиперсекреции инсулина [15]. Другой механизм развития этой патологии связан с активирующими мутациями в генах GCK и GLUD1, принимающих участие в регуляции внутриклеточных процессов метаболизма глюкозы. К редким генетическим причинам относятся мутации генов HADH, HNF4A, SLC16A1, INSR, UCP2. Более чем в 40 % случаев молекулярно-генетический механизм формирования патологии остается неизвестным [16].

Инсулиннезависимый СД 2 типа развивается вследствие инсулинорезистентности, которая представляет собой снижение чувствительности тканей, главным образом жировой, мышечной и ткани печени, к действию инсулина [17]. Причиной этого может являться генетическая предрасположенность, однако чаще всего инсулинорезистентность выявляется у лиц с ожирением [18].

Потенциально причиной инсулинорезистентности может стать мутация в гене любого белка, который в роли сигнальной молекулы, фермента, субстрата или фактора участвует в процессе передачи инсулинового сигнала или опосредует его гипогликемическое действие [19]. Основным звеном в цепи передачи гормонального сигнала является рецептор к инсулину. Он представляет собой гликопротеин-гетеродимер, субъединицы которого соединены дисульфидными мостиками. Его α -субъединицы почти полностью расположены на внешней стороне плазмалеммы и связывают инсулин, а β -субъединицы располагаются трансмембранно, они обладают тирозинкиназной активностью и участвуют в передаче гормонального сигнала, фосфорилируя субстрат инсулинового рецептора [20].

Выделяют 5 групп мутаций инсулинового рецептора, различающихся по механизму воздействия. В зависимости от этого мутации могут приводить к снижению скорости биосинтеза; дефектам посттрансляционной модификации и внутриклеточного транспорта; дефектам связывания с инсулином; снижению тирозинкиназной активности; ускоренному разрушению белка-рецептора [21].

Гипогликемический эффект инсулина реализуется с помощью сигнального пути Ras, представляющего собой комплекс белков (GRB 2 – growth factor receptor bound protein 2, Ras-белок), активирующих факторов (GAP – GTP-ase Activating Factor, GEF – GTP Exchange Factor; SOS – Son Of Sevenless) и ферментов (Raf-1-киназа; МАПК-киназа; протеинкиназа pp90S6; протеинфосфатаза; гликогенсинтаза; киназа гликогенфосфоорилазы и др.), активация которых по каскадному принципу обеспечивает основные процессы реализации гипогликемического эффекта инсулина – стимуляцию синтеза гликогена и подавление гликогенолиза [22, 23]. На любом этапе этого сложного пути может произойти сбой, обусловленный ингибированием одного из перечисленных ферментов или мутацией в его гене, приводящий к развитию инсулинорезистентности (табл. 2) [24].

Мутации генов ферментов и метаболитов,
участвующих в активации синтеза гликогена

Участник Ras-пути	Локус гена	Биологическая роль
GRB 2 (growth factor receptor bound protein 2)	17q25.1	Образует комплекс с субстратом инсулинового рецептора, индуцирует активацию RAS-белка.
RAS p21	11p15.5	В неактивной форме связан с гуанозиндифосфатом (ГДФ), в активной – с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). В активной форме соединяется с протеинкиназой Raf-1, активируя ее
GAP (GTP-ase Activating Factor)	17q24.2	Фактор, активирующий ГТФ-азу
GEF (GTP Exchange Factor)	7q35	Факторы, способствующие отделению от RAS-белка ГДФ и присоединению к нему ГТФ
SOS (Son Of Sevenless)	2p22.1	
Протеинкиназа Raf-1	3p25.2	Фосфорилируя, активирует MAPK-киназу 1
MAPK-киназа 1	15q22.31	Фосфорилируя, активирует MAPK 1
MAPK 1 (mitogen-activated protein kinase 1)	22q11.22	Фосфорилируя, активирует p90RSK6-киназу
p90RSK6-киназа	Xq21.1	Фосфорилируя, активирует протеинфосфатазу
Протеинфосфатаза	11q13.2	Активирует гликогенсинтетазу и ингибирует киназу гликогенфосфорилазы, дефосфорилируя их
Гликогенсинтетаза	19q13.33	Катализирует синтез гликогена

Также инсулинорезистентность может быть опосредована нарушением работы транспортера глюкозы ГЛЮТ4 [25]. Он представляет собой трансмембранный белок, четвертичная структура которого включает 12 трансмембранных доменов, а N- и С-концевая части располагаются внутри цитоплазмы [26]. Это единственный инсулинзависимый переносчик глюкозы. Как было отмечено ранее, он локализуется в клетках скелетной и сердечной мышечной, а также жировой ткани и переносит глюкозу путем облегченной диффузии [27]. В отсутствие инсулинового сигнала ГЛЮТ4 располагается в цитоплазме, а при получении этого сигнала – встраивается в плазмалемму. Нарушения, приводящие к инсулинорезистентности, возможны на этапах передачи сигнала инсулина о перемещении ГЛЮТ4 к плазматической мембране, его перемещении в цитоплазме, включении его в состав плазмалеммы [28].

**Патобиохимические механизмы влияния ожирения
на развитие инсулинорезистентности**

Негативное влияние ожирения и избыточной массы тела на чувствительность к инсулину обусловлено рядом факторов. Среди них важную роль играет увеличение потребности в инсулине вследствие увеличения массы жи-

ровой ткани [29], а также действие веществ, избыток которых характерен для ожирения. К последним относятся триглицериды, свободные жирные кислоты и такие адипокины, как резистин, фактор некроза опухолей- α и интерлейкин-6, адипонектин [30].

Триглицериды являются негормональными антагонистами инсулина. Также их влияние на инсулинорезистентность заключается в нарушении работы и снижении количества переносчиков глюкозы GLUT-4. Избыток свободных жирных кислот приводит к активации глюконеогенеза, ингибированию процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а также к нарушению передачи сигнала инсулина в скелетных мышцах. Также жирные кислоты оказывают липотоксический эффект на поджелудочную железу [31].

Резистин ингибирует липогенез, уменьшает способность инсулина подавлять глюконеогенез в печени [32], а также вызывает экспрессию маркеров воспаления в гипоталамусе [33].

Фактор некроза опухолей- α секретируется макрофагами, инфильтрированными в жировой ткани. Он снижает чувствительность жировой ткани к инсулину и замедляет проведение инсулинового сигнала [34]. Кроме того, он тормозит экспрессию гена транспортера GLUT4 и угнетает секрецию адипонектина, а также стимулирует липогенез, рост адипоцитов и синтез жирных кислот [35].

Интерлейкин 6 является противовоспалительным цитокином. Он способствует гликогенолизу, снижает чувствительность к инсулину жировой ткани и ткани печени [36], а также стимулирует липолиз и угнетает секрецию адипонектина.

Концентрация адипонектина, в отличие от предыдущих адипокинов, при инсулинорезистентности снижается. Он стимулирует фосфорилирование рецептора инсулина по тирозину, тем самым повышая чувствительность к инсулину скелетной мышечной и печеночной тканей [37]. Кроме того, адипонектин снижает поступление жирных кислот в печень, стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, а также ингибирует глюконеогенез и синтез липопротеидов очень низкой плотности [38].

Особого внимания также заслуживает лептин. Главной функцией этого адипокина является предотвращение развития ожирения. Он формирует чувство насыщения, воздействуя на клетки дугообразного ядра гипоталамуса [39]. Кроме того, лептин активирует синтез анорексигенных пептидов [40], активирует липолиз и термогенез, уменьшает размеры адипоцитов, а также играет важную роль в предотвращении накопления триглицеридов вне жировой ткани.

В норме лептин препятствует снижению чувствительности к инсулину [41]. Однако при инсулинорезистентности часто наблюдается повышенная концентрация этого адипокина, что объясняется резистентностью к нему. Лептин является связующим звеном между адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина [42]. Также он участвует в регуляции обмена глюкозы и жиров, активируя фермент АМФ-киназу и ингибируя ацетил-СоА-карбоксилазу, стеарил-СоА-дегидрогеназу-1 и синтетазу жирных кислот. АМФ-киназа играет важную роль в повышении чувствительности к инсулину. [43]. Она стимулирует проведение инсулинового сигнала, воздействуя на особый механизм ингибирования субстрата IRS. Ингибитор

mTOR (mammalian target of rapamycin) фосфорилирует IRS по серину, снижая его активность. Сам mTOR активируется TSC, на который и направлено ингибирующее действие АМФ-киназы. Таким образом, в результате ее действия mTOR остается в неактивном состоянии и ничто не препятствует проведению инсулинового сигнала. Кроме того, АМФ-киназа способствует снижению концентрации глюкозы в крови. Она ингибирует глюконеогенез и активирует транспорт глюкозы в клетки, гликолиз в мышцах и печени; а также процессы катаболизма, синтез АТФ и окисление жирных кислот.

Заключение

Таким образом, проблема СД остается актуальной как в мире, так и в Российской Федерации. Хотя и принято считать, что к развитию данного заболевания приводит либо недостаток инсулина, либо нарушение проведения гормонального сигнала, все же вопрос следует рассматривать значительно шире, так как механизм реализации гипогликемического эффекта инсулина является сложным тканеспецифичным многоэтапным и многокомпонентным процессом. Следовательно, сбои, возникающие на различных стадиях передачи гормонального сигнала (мутации генов, нарушение рецепции, инактивация ферментов) могут приводить к нетипичной клинике и усложнять терапию гипергликемических состояний и их осложнений.

Библиографический список

1. Глобальный доклад по диабету. Резюме, апрель 2016. – URL: <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru> (дата обращения: 20.06.2018).
2. Данные ВОЗ по заболеваемости диабетом, 2016. – URL: http://www.who.int/diabetes/country-profiles/rus_ru.pdf?ua=1 (дата обращения: 20.06.2018).
3. **Мусорин, Е. Д.** К вопросу о профилактике сахарного диабета / Е. Д. Мусорин, Ю. Ю. Шамаева, А. В. Старшинов, Н. Н. Пичугина // Бюллетень медицинских интернет-конференций – 2015. – № 5 (12). – С. 1653–1654.
4. **Заводник, И. Б.** Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс / И. Б. Заводник, И. К. Дремза, Е. А. Лапшина, В. Т. Чещевик // Биологические мембраны. – 2011. – № 28 (2). – С. 83–94.
5. **Ефимов, С. В.** Структурные исследования значимых в медицине полипептидов методом ЯМР / С. В. Ефимов, Ю. О. Згадзай, О. Г. Михеева, В. В. Клочков // Структура и динамика молекулярных систем : сб. тезисов докладов XXIV Всерос. конф. – Йошкар-Ола, 2017. – С. 50.
6. **Титов, В. Н.** Биологическая функция трофологии, биологические реакции экзо- и эндотрофии. Патогенез метаболического синдрома, лептин и адипонектин (лекция) / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 59 (6). – С. 27–40.
7. **Дедов, И. И.** Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – Москва : Рид Элсивер, 2010. – 437 с.
8. **Звенигородская, Л. А.** Роль модифицированных липопротеинов в развитии атерогенной дислипидемии / Л. А. Звенигородская, А. А. Чурикова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 11. – С. 73–78.
9. **Samuel, V. T.** Lipid-induced insulin resistance: Metabolism the mechanism / V. T. Samuel, K. F. Petersen, G. I. Shulman // The Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9733). – P. 2267–2277. – DOI 10.1016/S0140-6736(10)60408-4.
10. **Литвицкий, П. Ф.** Расстройства углеводного обмена у детей: гипогликемия, гипергликемия, гликогеноз, агликогеноз, гексоземия / П. Ф. Литвицкий,

- Л. Д. Мальцева // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16 (5). – С. 362–369.
11. **Ткачук, В. А.** Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В. А. Ткачук, А. В. Воротников // Сахарный диабет. – 2014. – № 229. – С. 29–40. – DOI 10.14341/DM2014229-40.
12. **Харлашина, Е. А.** Сахарный диабет, возникший вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита / Е. А. Харлашина, И. В. Кононенко, О. М. Смирнова, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 121–125.
13. Моногенный сахарный диабет, обусловленный мутацией в гене инсулина (INS) / Ю. В. Тихонович, Е. Е. Петрайкина, И. Г. Рыбкина, И. В. Гаряева, А. Н. Тюльпачков // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 2. – С. 45–48.
14. **Панков, Ю. А.** Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета / Ю. А. Панков // Молекулярная биология. – 2013. – № 47 (1). – С. 38–49. – DOI 10.1134/s0026893313010135.
15. **Панков, Ю. А.** Сахарный диабет и другая патология у пациентов с мутациями в генах INS или INSR / Ю. А. Панков // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 11–16. – DOI 10.14341/2072-0351-5532.
16. Гипогликемические состояния у грудных детей: врожденный гиперинсулинизм / Е. Б. Храмова, И. Н. Лыкасова, Л. Ю. Степанова, Д. М. Хайретдинова, М. М. Панасюк // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 2. – С. 58–61.
17. **Титов, В. Н.** Становление в филогенезе, этиология и патогенез синдрома резистентности к инсулину. Отличия от сахарного диабета второго типа / В. Н. Титов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 4. – С. 65–73.
18. **Бондарь, И. А.** Генетические основы сахарного диабета 2 типа / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 11–14.
19. **Майоров, А. Ю.** Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Вопросы патогенеза / А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 35–43.
20. Анализ аналогов инсулина и стратегия их дальнейшей разработки / О. М. Селиванова, С. Ю. Гришин, А. В. Глякина, А. С. Садгян, Н. И. Ушакова, О. В. Галзитская // Успехи биологической химии. – 2018. – Т. 58. – С. 313–346.
21. **Таранушенко, Т. Е.** Нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность при ожирении у детей / Т. Е. Таранушенко, У. С. Ооржак, А. Б. Салмина, Н. Г. Киселева // Эндокринология. – 2017. – Спецвыпуск. – С. 37–45.
22. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л. С. Литвинова, Е. В. Кириенкова, И. О. Мазунин, М. А. Василенко, Н. С. Фаттахов // Биомедицинская химия. – 2015. – № 16 (1). – С. 70–82. – DOI 10.1134/s1990750814030093.
23. **Kim, J.** Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance / J. Kim, Y. Wei, J. R. Sowers // Circulation Research. – 2008. – Vol. 102. – С. 401–414.
24. Перспективные фармакологические мишени для лечения заболеваний, сопряженных с дефектом сигнального пути рецептора инсулина / Е. А. Горбунов, А. А. Бригадирова, Е. В. Качаева, М. А. Путиловский, С. А. Тарасов // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 6. – С. 44–54.
25. Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to serum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction / M. Cree-Green, A. Gupta, G. V. Coe, A. D. Baumgartner, L. Pyle, J. E. Reusch, M. S. Brown, B. R. Newcomer, K. J. Nadeau // Diabetes Complications. – 2017. – № 31 (1). – С. 141–148. – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.014.
26. **Дедов, И. И.** Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.

27. **Демидова, Т. Ю.** Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2 / Т. Ю. Демидова // Фарматека. – 2010. – № 16. – С. 18–24.
28. **Шагалова, Н. Я.** Инсулинорезистентность – польза или вред? / Н. Я. Шагало-ва // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 89.
29. **Джавахишвили, Т. Ш.** Динамика массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа в течение первого года инсулинотерапии / Т. Ш. Джавахишвили, Т. И. Ро-манцова, О. В. Роик // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 4. – С. 13–19.
30. **Пашенцева, А. В.** Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14 (2). – С. 9–17. – DOI 10.14341/omet201729-17.
31. **Аметов, А. С.** Глюколипотоксичность в дебюте сахарного диабета 2-го типа / А. С. Аметов, Е. А. Тертычная // Лечение и профилактика. – 2014. – № 3 (11). – С. 32–38.
32. **Ковалева, Ю. В.** Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормо-нального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю. В. Ко-валева // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21 (4). – С. 356–370.
33. **Вербовой, А. Ф.** Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А. Ф. Вербовой, И. А. Цанав, Н. И. Вербовая, Р. А. Галкин // Ожирение и мета-болизм. – 2017. – № 14 (4). – С. 5–9. – DOI 10.14341/OMET201745-9.
34. **Драпкина, О. М.** Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О. М. Драпкина, Ю. О. Шифрина // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 16 (5). – С. 436–440.
35. **Белоусова, О. Н.** Молекулярные и генетические механизмы патогенеза са-харного диабета 2 типа / О. Н. Белоусова, С. С. Сиротина, Т. И. Якунченко, Н. И. Жернакова // Научные ведомости Белгородского государственного универ-ситета. – 2015. – Т. 31, № 16 (213). – С. 12–19.
36. **Сагирова, Р. И.** Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го ти-па / Р. И. Сагирова, А. Ф. Вербовой // РМЖ. – 2017. – № 14. – С. 1039–1042.
37. **Солнцева, А. В.** Эндокринные эффекты жировой ткани / А. В. Солнцева // Медицинские новости. – 2009. – № 3. – С. 7–11.
38. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной, А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, Т. В. Кветная, Г. Н. Совенко, В. И. Бессарабов // Молекулярная медицина. – 2013. – № 2. – С. 3–12.
39. **Jung, C. H.** Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity / C. H. Jung, M. S. Kim // Archives of Pharmacal Research. – 2013. – Vol. 36. – С. 201–207.
40. **Morrison, C. D.** Implications of cross-talk between leptin and insulin signaling during the development of diet induced obesity / C. D. Morrison, P. Huypens, L. K. Stewart, T. W. Gettys // Biochimica et Biophysica Acta. – 2009. – Vol. 1792. – С. 409–416.
41. **Боева, Л. Н.** Лептин и адипонектин натощак и после глюкозной нагрузки у женщин с гипертиреозом / Л. Н. Боева, М. В. Екимова, С. А. Догadin // Сибир-ское медицинское обозрение. – 2012. – № 1 (73). – С. 11.
42. **Ковалева, О. Н.** Адипокины: биологические, патофизиологические и метабо-лические эффекты / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова, Т. В. Ащеулова, Е. А. Гет-ман // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3. – С. 18–26.
43. Роль лептина в регуляции нейроэндокринных функций / Т. А. Митюкова, С. В. Маньковская, Н. М. Окулевич, Т. Ю. Платонова, С. Б. Кохан // Весці На-цьянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. медыцынскіх навук. – 2014. – № 1. – С. 91.

References

1. *Global'nyy doklad po diabetu. Rezyume, aprel' 2016* [Global diabetes report. Summary, April 2016]. Available at: <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru> (accessed Jun. 20, 2018). [In Russian]
2. *Dannye VOZ po zabolevaemosti diabetom, 2016* [WHO data on diabetes incidence]. Available at: http://www.who.int/diabetes/country-profiles/rus_ru.pdf?ua=1 (accessed Jun. 20, 2018). [In Russian]
3. Musorin E. D., Shamaeva Yu. Yu., Starshinov A. V., Pichugina N. N. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* [Bulletin of medical internet-conference]. 201, no. 5 (12), pp. 1653–1654. [In Russian]
4. Zavodnik I. B., Dremza I. K., Lapshina E. A., Cheshchevik V. T. *Biologicheskie membrany* [Biological membranes]. 2011, no. 28 (2), pp. 83–94. [In Russian]
5. Efimov S. V., Zgadzay Yu. O., Mikheeva O. G., Klochkov V. V. *Struktura i dinamika molekulyarnykh sistem: sb. tezisev dokladov XXIV Vseros. konf.* [Structure and dynamics of molecular systems: proceedings of XXIV All-Russian conference]. Yoshkar-Ola, 2017, p. 50. [In Russian]
6. Titov V. N. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnosis]. 2014, no. 59 (6), pp. 27–40. [In Russian]
7. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A. *Sakharnyy diabet i narusheniya uglevodnogo obmena* [Diabetes and carbohydrate metabolism disorders]. Moscow: Rid Elsevier, 2010, 437 p. [In Russian]
8. Zvenigorodskaya L. A., Churikova A. A. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2011, no. 11, pp. 73–78. [In Russian]
9. Samuel V. T., Petersen K. F., Shulman G. I. *The Lancet*. 2010, vol. 375 (9733), pp. 2267–2277. DOI 10.1016/S0140-6736(10)60408-4.
10. Litvitskiy P. F., Mal'tseva L. D. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Questions of modern pediatrics]. 2017, vol. 16 (5), pp. 362–369. [In Russian]
11. Tkachuk V. A., Vorotnikov A. V. *Sakharnyy diabet* [Diabetes]. 2014, no. 229, pp. 29–40. DOI 10.14341/DM2014229-40. [In Russian]
12. Kharlashina E. A., Kononenko I. V., Smirnova O. M., Mayorov A. Yu. *Sakharnyy diabet* [Diabetes]. 2011, no. 2, pp. 121–125. [In Russian]
13. Tikhonovich Yu. V., Petryaykina E. E., Rybkina I. G., Garyaeva I. V., Tyul'pakov A. N. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems]. 2013, no. 2, pp. 45–48. [In Russian]
14. Pankov Yu. A. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology]. 2013, no. 47 (1), pp. 38–49. DOI 10.1134/s0026893313010135. [In Russian]
15. Pankov Yu. A. *Sakharnyy diabet* [Diabetes]. 2012, no. 4, pp. 11–16. DOI 10.14341/2072-0351-5532. [In Russian]
16. Khramova E. B., Lykasova I. N., Stepanova L. Yu., Khayretdinova D. M., Panasyuk M. M. *Universitetskaya meditsina Urala* [Ural university medicine]. 2016, no. 2, pp. 58–61. [In Russian]
17. Titov V. N. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of Russian Academy of medical sciences]. 2012, no. 4, pp. 65–73. [In Russian]
18. Bondar' I. A., Shabel'nikova O. Yu. *Sakharnyy diabet* [Diabetes]. 2013, no. 4, pp. 11–14. [In Russian]
19. Mayorov A. Yu. *Sakharnyy diabet* [Diabetes]. 2011, no. 1, pp. 35–43. [In Russian]
20. Selivanova O. M., Grishin S. Yu., Glyakina A. V., Sadgyan A. S., Ushakova N. I., Galzitskaya O. V. *Uspekhi biologicheskoy khimii* [Advances in biological chemistry]. 2018, vol. 58, pp. 313–346. [In Russian]
21. Taranushenko T. E., Oorzhak U. S., Salmina A. B., Kiseleva N. G. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. 2017, pp. 37–45. [In Russian]

22. Litvinova L. S., Kirienkova E. V., Mazunin I. O., Vasilenko M. A., Fattakhov N. S. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry]. 2015, no. 16 (1), pp. 70–82. DOI 10.1134/s1990750814030093. [In Russian]
23. Kim J., Wei Y., Sowers J. R. *Circulation Research*. 2008, vol. 102, pp. 401–414.
24. Gorbunov E. A., Brigadirova A. A., Kachaeva E. V., Putilovskiy M. A., Tarasov S. A. *Problemy endokrinologii* [Issues of endocrinology]. 2015, no. 6, pp. 44–54. [In Russian]
25. Cree-Green M., Gupta A., Coe G. V., Baumgartner A. D., Pyle L., Reusch J. E., Brown M. S., Newcomer B. R., Nadeau K. J. *Diabetes Complications*. 2017, no. 31 (1), pp. 141–148. DOI 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.014.
26. Dedov I. I., Shestakova M. V. *Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011, 808 p. [In Russian]
27. Demidova T. Yu. *Farmateka* [Pharmacy]. 2010, no. 16, pp. 18–24. [In Russian]
28. Shagalova N. Ya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2016, no. 2, p. 89. [In Russian]
29. Dzhavakhishvili T. Sh., Romantsova T. I., Roik O. V. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolist]. 2010, no. 4, pp. 13–19. [In Russian]
30. Pashentseva A. V., Verbovoy A. F., Sharonova L. A. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolist]. 2017, no. 14 (2), pp. 9–17. DOI 10.14341/omet201729-17. [In Russian]
31. Ametov A. S., Tertychnaya E. A. *Lechenie i profilaktika* [Treatment and prevention]. 2014, no. 3 (11), pp. 32–38. [In Russian]
32. Kovaleva Yu. V. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2015, no. 21 (4), pp. 356–370. [In Russian]
33. Verbovoy, A. F., Tsanova I. A., Verbovaya N. I., Galkin R. A. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolist]. 2017, no. 14 (4), pp. 5–9. DOI 10.14341/OMET201745-9. [In Russian]
34. Drapkina O. M., Shifrina Yu. O. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2010, no. 16 (5), pp. 436–440. [In Russian]
35. Belousova O. N., Sirotina S. S., Yakunchenko T. I., Zhernakova N. I. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Belgorod State University]. 2015, vol. 31, no. 16 (213), pp. 12–19. [In Russian]
36. Sagiroya R. I., Verbovoy A. F. *RMZh* [Russian medical journal]. 2017, no. 14, pp. 1039–1042. [In Russian]
37. Solntseva A. V. *Meditsinskie novosti* [Medical news]. 2009, no. 3, pp. 7–11. [In Russian]
38. Pal'tsev M. A., Kvetnoy I. M., Il'nitskiy A. N., Proshchaev K. I., Kvetnaya T. V., Sovenko G. N., Bessarabov V. I. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular medicine]. 2013, no. 2, pp. 3–12. [In Russian]
39. Jung C. H., Kim M. S. *Archives of Pharmacal Research*. 2013, vol. 36, pp. 201–207.
40. Morrison C. D., Huypens P., Stewart L. K., Gettys T. W. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009, vol. 1792, pp. 409–416.
41. Boeva L. N., Ekimova M. V., Dogadin S. A. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2012, no. 1 (73), p. 11. [In Russian]
42. Kovaleva O. N., Ambrosova T. N., Ashcheulova T. V., Getman E. A. *Vnutrennyaya meditsina* [Internal medicine]. 2009, no. 3, pp. 18–26. [In Russian]
43. Mityukova T. A., Man'kovskaya S. V., Okulevich N. M., Platonova T. Yu., Kokhan S. B. *Vesti Natsyyanal'nay akademii navuk Belarusi. Ser. medytsynskikh navuk* [Bulletin of National Academy of Belarus. Series: Medical sciences]. 2014, no. 1, p. 91. [In Russian]

Ерещенко Алена Анатольевна

ассистент, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет (Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Ereshchenko Alena Anatol'evna

Assistant, sub-department of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics, Samara State Medical University (89 Chapaevskaya street, Samara, Russia)

Иванова Наталья Вячеславовна

ассистент, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет (Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Ivanova Natal'ya Vyacheslavovna

Assistant, sub-department of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics, Samara State Medical University (89 Chapaevskaya street, Samara, Russia)

Потякина Елена Евгеньевна

ассистент, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет (Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Potyakina Elena Evgen'evna

Assistant, sub-department of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics, Samara State Medical University (89 Chapaevskaya street, Samara, Russia)

Виденин Арсений Андреевич

студент, Самарский государственный медицинский университет (Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Videnin Arseniy Andreevich

Student, Samara State Medical University (89 Chapaevskaya street, Samara, Russia)

Бородин Инееса Анатольевна

студент, Самарский государственный медицинский университет (Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Borodina Inessa Anatol'evna

Student, Samara State Medical University (89 Chapaevskaya street, Samara, Russia)

Образец цитирования:

Патобиохимические факторы риска развития сахарного диабета / А. А. Ерещенко, Н. В. Иванова, Е. Е. Потякина, А. А. Виденин, И. А. Бородин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 92–103. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-10.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ГРУППЫ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА И МЕКСИДОЛА НА ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Аннотация.

Актуальность и цели. Эксперты Всемирной организации здравоохранения оценивают сахарный диабет как эпидемию неинфекционного заболевания. У многих пациентов, обращающихся за помощью в медицинские учреждения, уже выявляются клинические признаки осложнений. Своевременное назначение инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов способствует улучшению качества жизни, однако частота осложнений данного заболевания не снижается. В связи с этим продолжается поиск новых лекарственных соединений, корректирующих патогенетические нарушения при сахарном диабете, способных существенно снизить частоту осложнений, а следовательно, снизить риск инвалидизации и смертности.

Материалы и методы. Для проведения экспериментального исследования были выбраны белые крысы мужского и женского пола, достигшие половозрелости, массой 185–230 г, содержащиеся в помещении вивария в стандартных условиях; у которых был искусственно вызван сахарный диабет. Использовали аллоксан 135 мг на килограмм веса (данное вещество разрушает β -клетки поджелудочной железы и приводит к резкому снижению выработки инсулина), в качестве средств коррекции были выбраны фумарат 3-Гидроксипиридина (3-ГП), никотинат 3-ГП и мексидол.

Результаты. Никотинат 3-ГП и фумарат 3-ГП снижают уровень глюкозы крови на фоне индуцированного диабета. Фумарат 3-ГП усиливает и удлиняет действие инсулина, а также снижает уровень адреналовой гликемии.

Выводы. В результате проведенного исследования было доказано гипогликемическое действие фумарата 3-ГП и никотината 3-ГП, а также инсулинпотенцирующее и антиадренергическое действие фумарата 3-ГП на подопытных крыс, что сопровождалось отсутствием летальности.

Ключевые слова: сахарный диабет, фумарат 3-ГП, никотинат 3-ГП.

T. V. Ulanova, E. A. Tuzhilkina, N. S. Ruseykin

COMPARISON OF THE EFFECT OF NEW CONNECTIONS FROM THE GROUP 3-HYDROXYPYRIDINE AND MEXIDOL ON THE EXCHANGE PROCESS IN DIABETES-INDUCED DIABETES

Abstract.

Background. WHO experts evaluate type diabetes mellitus as a non-communicable disease epidemic. Clinical signs of complications are already being

identified in many patients who seek help from medical institutions. Timely administration of insulin therapy and oral hypoglycemic agents helps to improve the quality of life, but the frequency of complications of this disease does not decrease. In this regard, the search for new medicinal compounds continues, corrective pathogenetic disorders in diabetes mellitus, able to significantly reduce the frequency of complications and, consequently, reduce the risk of disability and mortality.

Materials and methods. For the study used white rats of male and female sexually mature, weighing 185-230g, kept in the vivarium room in standard conditions; who have been artificially caused by diabetes. Used: alloxan 135 mg. per kilogram of weight (this substance destroys the pancreatic β -cells and leads to a sharp decrease in insulin production), fumarate 3-hydroxypyridine (3-GP), nicotinate 3-GP and mexidol were chosen as means of correction.

Results. Nicotinate 3-GP and Fumarate 3-GP reduces the blood glucose level against the background of induced diabetes. Fumarate 3-GP enhances and prolongs the effect of insulin, and also reduces the level of adrenal glycemia.

Conclusions. As a result of the study, the hypoglycemic effect of fumarate 3-GP and nicotinate 3-GP, as well as the insulin potentiation and antiadrenergic effect of fumarate 3-GP on experimental rats, which was accompanied by the absence of mortality, was proved.

Keywords: diabetes, fumarate 3-GP, nicotinate 3-GP.

Введение

Диабет является наиболее распространенным хроническим заболеванием среди лиц работоспособного возраста не только на территории России, но и в большинстве стран мира. Одним из клинических проявлений данной патологии является повышенный уровень сахара в крови. Поджелудочная железа меньше вырабатывает инсулина или инсулин используется организмом малоэффективно, это ведет к формированию инсулинорезистентности. Ресурсы поджелудочной железы со временем истощаются, так как инсулин вырабатывается в большом количестве, и она перестает вырабатывать необходимое количество гормона [1].

У пациентов с данным недугом чаще, чем у остальных групп населения, развиваются патологии в сердечно-сосудистой системе, являющиеся основной причиной инвалидизации и смертности.

У пациентов с сахарным диабетом в 3 раза чаще встречается ишемическая болезнь сердца, чем у пациентов без данной патологии того же возраста, такие больные подвержены в 2 раза больше острым нарушениям мозгового кровообращения. Через 9 лет после установления данного диагноза у многих пациентов развиваются макрососудистые осложнения, а у каждого десятого – осложнения, связанные с поражением микроциркуляторного русла. На современном этапе диабет остается основным источником слепоты и терминальных стадий болезни почек [2].

Выяснено, что у людей без диабета атеросклерозу подвергаются крупные сосуды, например аорта в зоне бифуркации, а у лиц с нарушением выработки инсулина в процесс вовлекаются и более мелкие артерии.

Изменчивость уровня глюкозы в организме здоровых людей в обычных условиях находится в очень узком интервале, характерны низкая вариабельность, высокая стабильность и низкая экспозиция гипергликемии.

Важно, что в физиологических условиях концентрация сахара в плазме зависит от относительной скорости, с которой глюкоза поступает в циркуляцию крови, а также от скорости снижения глюкозы и распределения ее на уровне клеток-мишеней. У лиц, страдающих диабетом, развиваются патогенетические нарушения, приводящие к стабильно высокому уровню глюкозы в крови [3]. По данным ряда исследований установлено позитивное влияние производных 3-ГП на обменные процессы [4], в связи с этим было продолжено изучение фумарата 3-ГП и никотината 3-ГП на модели индуцированного аллоксанового диабета.

Цель работы: исследовать метаболическую активность фумарата 3-ГП и никотината 3-ГП на фоне индуцированного диабета.

Исходя из цели, поставлены **задачи**:

1. Проанализировать литературу по данной теме.
2. Изучить действие соединений и препаратов сравнения на уровень гликемии крыс при аллоксановом диабете.
3. Изучить стимулирующее действие фумарата 3-ГП, никотината 3-ГП на выработку инсулина.
4. Изучить метаболическую антиадренергическую активность фумарата 3-ГП, никотината 3-ГП.

Объект исследования: белые нелинейные крысы массой 185–230 г обоего пола, достигшие половозрелости, содержащиеся в условиях стандартного вивария.

Предмет исследования: кровь подопытных животных с индуцированным сахарным диабетом без терапии (контрольная группа) и на фоне терапии изучаемыми соединениями.

Гипотеза исследования: фумарат 3-ГП, никотинат 3-ГП оказывают сахароснижающее действие при диабете.

Методы исследования

При исследовании использовались практические методы: все данные получены опытным путем. Манипуляции, в которых использовали лабораторных животных, проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». С целью имитирования аллоксанового сахарного диабета белым крысам вводили аллоксан в дозе 135 мг/кг внутривенно. Фумарат 3-ГП и никотинат 3-ГП и мексидол вводили через 12 дней после введения аллоксана внутримышечно в дозе 50 мг/кг в течение 10 дней. Мексидол приобретали в ближайшей аптеке. Фумарат 3-ГП и никотинат 3-ГП были синтезированы в Институте физики и химии Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарёва. По истечении эксперимента животных выводили из эксперимента путем декапитации после предварительного использования фторотана. Значение глюкозы в крови находили с помощью глюкометра «Акку чек». Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета статистических программ «Excel» на персональном компьютере. Статистическая обработка результатов включала расчеты средних арифметических значений (M), ошибок средних ($\pm m$), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t -критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В контрольной группе после введения аллоксана уровень сахара в крови крыс был достоверно ($p^* < 0,001$) больше, чем у крыс из группы, в которой не вызывали искусственный диабет. У животных из группы, в которой вводили фумарат 3-ГП, уровень глюкозы был достоверно ($p < 0,05$) ниже – почти в 2 раза, чем у крыс из контрольной группы. В сыворотке крови крыс, получавших мексидол, уровень глюкозы ниже на 36 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Введение никотината 3-ГП приводило к снижению уровня гликемии, но изменения были недостоверны ($p > 0,05$) (рис. 1).

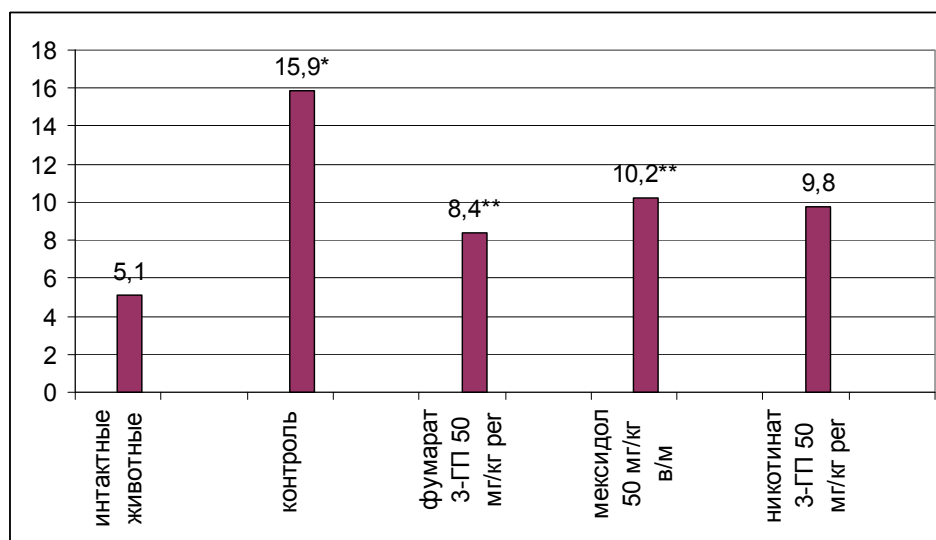


Рис. 1. Гистограмма. Показатели глюкозы крови крыс

Примечание: степень достоверности: $p^* < 0,001$ по отношению к интактным крысам; $p^{**} < 0,05$ по отношению к группе контроля.

После изучения стимулирующего действия фумарата 3-ГП, никотината 3-ГП и мексидола на выработку инсулина получили следующие результаты:

- Через 1 ч введения 1 ЕД инсулина базала глюкоза сыворотки крови крыс из контрольной группы достоверно снизилась на 27 % по отношению к исходному значению; уровень глюкозы снизился на 24 % при введении фумарата 3-ГП и мексидола ($p < 0,05$) (рис. 2).

- Через 5 ч значение глюкозы сыворотки крови животных из группы контроля составило 7,5 ммоль/л. В группах никотината 3-ГП, фумарата 3-ГП, мексидола уровень сахара крови животных находился в норме (рис. 3).

В контрольной группе после использования инсулина базала через 10 ч препарат терял свое действие, уровень сахара был 16,8 ммоль/л. У белых крыс в группе, в которой применяли фумарат 3-ГП и мексидол, сахароснижающий эффект 1 ЕД инсулина базала сохранялся – уровень глюкозы в пределах нормы (рис. 4).

Сравнение данных показало, что введение фумарата 3-ГП в дозе 50 мг на килограмм веса в течение 10 дней потенцирует и удлиняет действие инсулина, вводимого экзогенно.

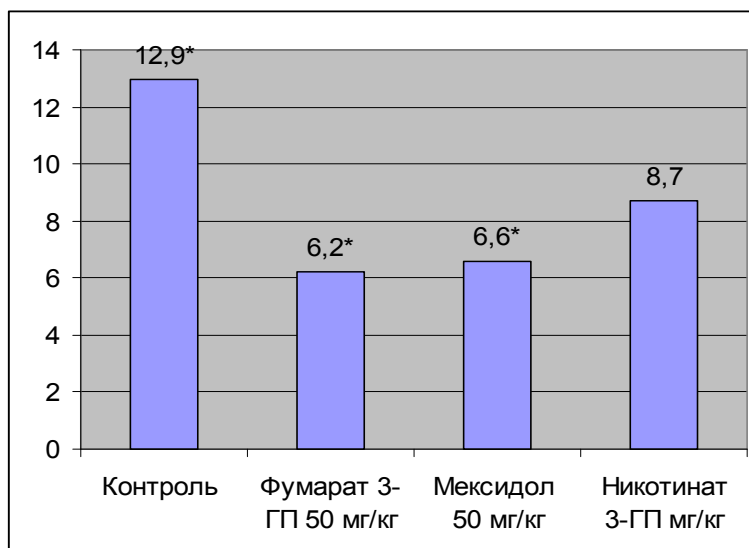


Рис. 2. Действие препаратов на выработку инсулина через 1 ч после использования экзогенного инсулина (инсумана базала)

Примечание: степень достоверности: $p^* < 0,001$ по отношению к интактным крысам.

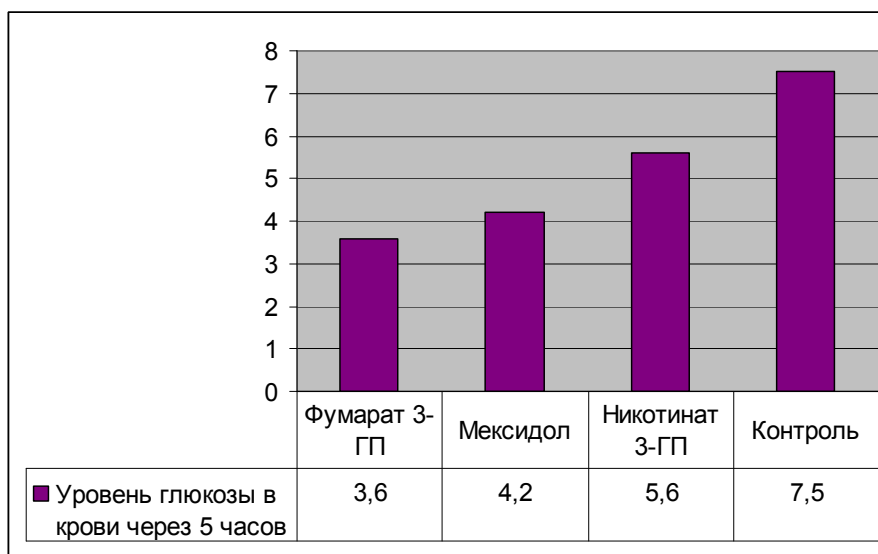


Рис. 3. Действие никотината 3-ГП, фумарата 3-ГП и мексидола на выработку инсулина через 5 ч после использования экзогенного инсулина (инсумана базала)

На крысах изучено антиадренергическое действие фумарата 3-ГП, никотината 3-ГП. Антиадренергическое действие определяли по способности блокирования у сытых животных гипергликемизирующего действия адреналина (рис. 5).

Медленное увеличение уровня сахара в крови животных наблюдается в группе, в которой применяли фумарат 3-ГП, к концу 3 ч после адреналино-

вой нагрузки отмечался регресс уровня глюкозы к первоначальным значениям. В группе, в которой применяли мексидол, отмечено увеличение уровня глюкозы через 30 мин на 0,6 ммоль/л. В группе контроля уровень глюкозы повысился быстро и увеличился еще на 30 % после введения адреналина. В группе крыс, получавших никотинат 3-ГП, достоверных изменений не выявлено.

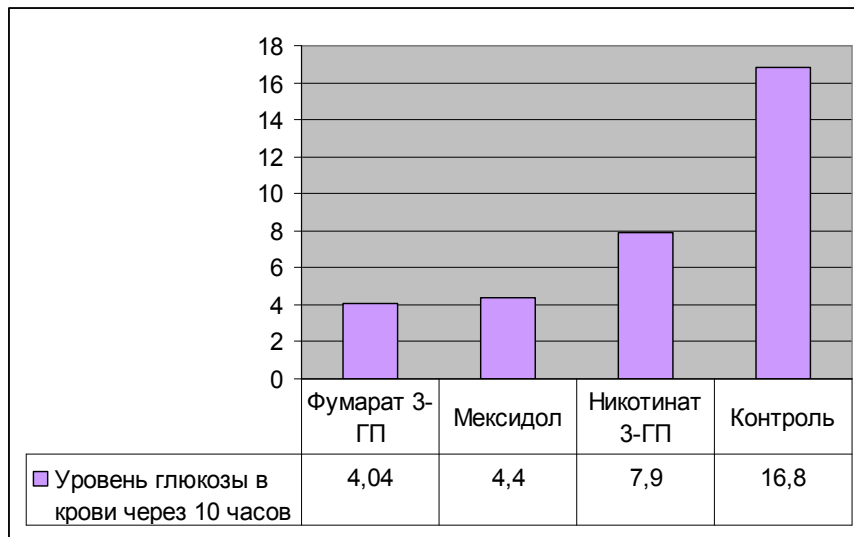


Рис. 4. Гистограмма. Действие никотината 3-ГП, фумарата 3-ГП и мексидола на выработку инсулина через 10 ч после использования экзогенного инсулина (инсумана базала)

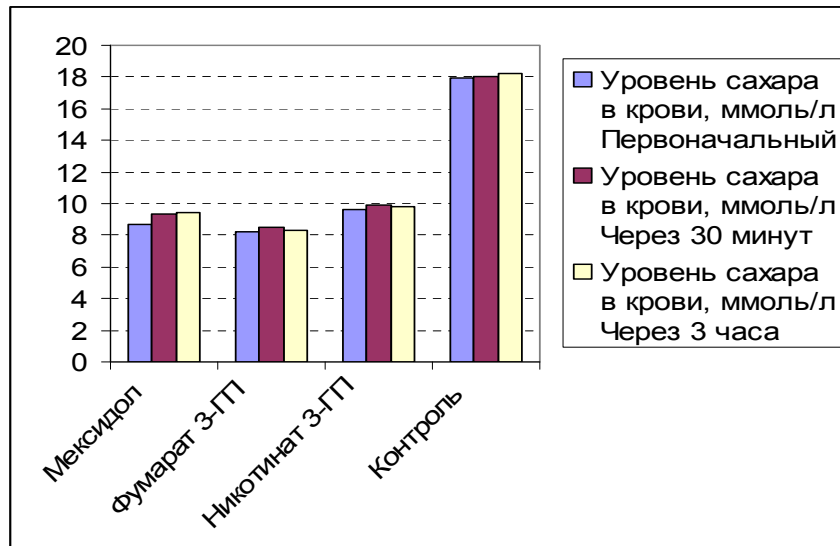


Рис. 5. Антиадренергическое действие никотината 3-ГП, мексидола, фумарата 3-ГП

Из данных, которые были получены на модели искусственно вызванного диабета, следует, что фумарат 3-ГП обладает антиадренергической ак-

тивностью, а также способен усиливать и удлинять действие введенного инсулина.

Выводы

1. Фумарат 3-ГП в дозе 50 мг/кг проявляет метаболическое антиадренергическое действие на модели аллоксанового диабета.
2. Фумарат 3-ГП обладает инсулинопотенцирующим действием.
3. На искусственно вызванной модели сахарного диабета установлено гипогликемическое действие новых производных 3-ГП (фумарата 3-ГП и никотината 3-ГП).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование на белых крысах доказало высокую фармакологическую активность препаратов из группы производных 3-ГП. Гипогликемическую активность никотината 3-ГП и фумарата 3-ГП, антиадренергическую и инсулинопотенцирующую активность фумарата 3-ГП можно активно использовать с целью лечения больных, страдающих метаболическими нарушениями. Полученные нами результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения препаратов из группы 3-Гидроксипиридина с последующим включением их в схему терапии диабета.

Библиографический список

1. **Шуварова, Е. А.** Сахарный диабет 2 типа: белый сахар не при чем / Е. А. Шуварова, А. А. Кива, Л. И. Маркво // Молодой ученый. – 2016. – № 26-2. – С. 50–52.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Вып. 4. – Москва, 2009. – С. 101.
3. **Аметов, А. С.** Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 278 с.
4. Исследование влияния новых производных 3-Гидроксипиридина и препаратов сравнения на выживаемость и некоторые биохимические показатели крови белых крыс при экспериментальном диабете / Т. В. Уланова, В. И. Инчина, Н. С. Русейкин, С. В. Худойкина, Э. В. Романова // Вестник Мордовского университета. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 180–191.

References

1. Shuvarova E. A., Kiva A. A., Markvo L. I. *Molodoy uchenyy* [Young scientist]. 2016, no. 26-2, pp. 50–52. [In Russian]
2. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nyim sakharnym diabetom: klinicheskie rekomendatsii* [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical guidance]. Eds. I. I. Dedov, M. V. Shestakova. Issue 4. Moscow, 2009, p. 101. [In Russian]
3. Ametov A. S. *Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya* [Type 2 diabetes. Problems and Solutions]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015, 278 p. [In Russian]
4. Ulanova T. V., Inchina V. I., Ruseykin N. S., Khudoykina S. V., Romanova E. V. *Vestnik Mordovskogo universiteta* [Bulletin of Ogarev Mordovia University]. 2016, vol. 26, no. 2, pp. 180–191. [In Russian]

Уланова Татьяна Вячеславовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра нормальной и патологической
физиологии с курсом гигиены,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарёва
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: tatyana_304@mail.ru

Ulanova Tat'yana Vyacheslavovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of normal
and pathological physiology with a course
of hygiene, National Research Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Тужилкина Екатерина Алексеевна

студентка, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: tuzhilkinacatherine@yandex.ru

Tuzhilkina Ekaterina Alekseevna

Student, National Research
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Русейкин Николай Сергеевич

кандидат медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нормальной
и патологической физиологии с курсом
гигиены, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарёва (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: nsruseikin@yandex.ru

Ruseykin Nikolay Sergeevich

Candidate of medical sciences, professor,
head of the sub-department of normal
and pathological physiology with
a course of hygiene, National Research
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Образец цитирования:

Уланова, Т. В. Сравнение влияния новых соединений из группы 3-гидроксипиридина и мексидола на обменные процессы при индуцированном сахарном диабете / Т. В. Уланова, Е. А. Тужилкина, Н. С. Русейкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 104–111. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-11.

УДК 618.3

DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-12

А. Ф. Штах, Ю. А. Новикова, М. В. Ишкова, В. О. Медведев

ОЦЕНКА СВЯЗИ АБОРТОВ В АНАМНЕЗЕ, УРОВНЯ PAPP-A В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ И СРОКА РОДОВ

Аннотация.

Актуальность и цели. Цель исследования: изучить изменения содержания PAPP-A в сыворотке крови беременных при наличии хирургической травмы эндометрия в анамнезе и связь этих изменений со сроком последующего родоразрешения.

Материалы и методы. У 153 родильниц ретроспективно были оценены возраст, наличие медицинских аборт, самопроизвольных аборт, замерших беременностей с выскабливанием полости матки в анамнезе, уровень PAPP-A в сыворотке крови при первом этапе пренатального скрининга и срок родоразрешения. Сравнения показателей проведено между группами пациенток. В основную группу вошли 108 пациенток, роды у которых произошли при сроке беременности до 37 полных недель, группу сравнения составили 45 пациенток, родоразрешенных при доношенной беременности.

Результаты. Содержание PAPP-A в сыворотке крови беременных на первом этапе пренатального скрининга было значительно ниже в основной группе, чем в группе сравнения ($p = 0,001$). Выскабливания слизистой оболочки матки в анамнезе встречались чаще в основной группе, чем в группе сравнения, но различия не были статистически значимы ($p = 0,078$). Не обнаружено связи между уровнем PAPP-A в крови беременных на первом этапе пренатального скрининга при текущей беременности и наличием и количеством выскабливаний слизистой оболочки матки в анамнезе.

Выводы. Содержание PAPP-A в сыворотке крови при первом этапе пренатального скрининга достоверно ниже в группе беременных, которые будут родоразрешены раньше доношенного срока. Наличие аборт в анамнезе не приводило к значимому снижению PAPP-A в крови при последующей беременности. Увеличение числа аборт в анамнезе не сопровождалось прогрессирующим снижением PAPP-A при последующей беременности.

Ключевые слова: аборт, продукция PAPP-A, преждевременные роды, прогноз.

A. F. Shtah, Y. A. Novikova, M. V. Ishkova, V. O. Medvedev

EVALUATION OF THE CONNECTION OF ABORTS IN ANAMNESIS, THE LEVEL OF PAPP-A IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN AND TERM OF CHILDBIRTH

Abstract.

Background: to study changes in the level of PAPP-A in the blood serum of pregnant women in the presence of a surgical trauma of the endometrium in the history and the effect of these changes to term of subsequent delivery.

© Штах А. Ф., Новикова Ю. А., Ишкова М. В., Медведев В. О., 2019. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

Material and methods. In 153 postpartum retrospectively, age, history of medical abortions, miscarriages, missed pregnancies, with curettage of the uterus, PAPP-A level in serum at the first stage of prenatal screening, and the term of delivery were estimated. Comparison of indicators conducted between groups of patients. The main group consisted of 108 patients whose births occurred at gestational age up to 37 weeks, the control group consisted of 45 patients given delivery at full-term pregnancy.

Results. The level of PAPP-A in the serum of pregnant women at the first stage of prenatal screening was significantly lower in the main group than in the control group ($p = 0,001$). A curettage of the uterine mucosa in anamnesis was more common in the main group than in the control group, but the differences were not statistically significant. ($p = 0,078$). No association was found between the level of PAPP-A in the blood of pregnant women at the first stage of prenatal screening during the current pregnancy and the presence and count of curettage of the uterine mucosa in anamnesis.

Conclusions. The level of PAPP-A in the blood serum at the first stage of prenatal screening is significantly lower in the group of pregnant women who will be delivered before the full term. The presents of abortions in anamnesis did not lead to a significant reduction in serum level of PAPP-A during subsequent pregnancy. An increase of abortions in anamnesis was not accompanied by a progressive decrease in serum level of PAPP-A during subsequent pregnancy.

Keywords: abortion, PAPP-A production, preterm delivery, prognosis.

Введение

Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A) – гликопротеин, относящийся к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам). С начала беременности он в больших количествах вырабатывается синцитиотрофобластом и децидуальной оболочкой и обнаруживается в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции. С увеличением срока беременности концентрация PAPP-A в норме постоянно повышается [1, 2].

PAPP-A – фермент, который отщепляет от инсулиноподобного фактора роста белковые фрагменты и повышает его биологическую активность, благодаря чему обеспечивается полноценный рост и развитие плаценты (рис. 1) [2, 3].

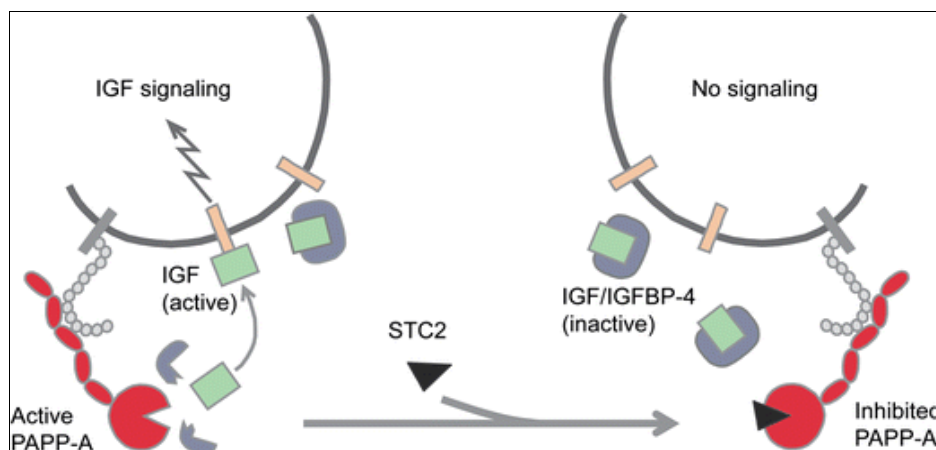


Рис. 1. Механизм действия PAPP-A [3]

Отмечается значимая корреляция между уровнем РАРР-А в крови беременной и продукцией эстрадиола плацентой начиная с 7-й недели гестации. В этот период происходит наиболее интенсивный рост и формирование плаценты. К концу 14-й недели беременности, когда плацента полностью сформирована, данная корреляция пропадает. После родов содержание РАРР-А в крови быстро снижается в течение нескольких дней до нуля [4, 5]. Продукция РАРР-А существенно не зависит от таких параметров, как пол и масса ребенка.

Клиническое значение определения уровня РАРР-А в сыворотке крови беременных на сегодня состоит в том, что на основании данных его содержания можно оценить риск развития хромосомных aberrаций у плода [6].

При их наличии концентрация РАРР-А в крови беременной значительно уменьшается при проведении анализа с 8-й по 14-ю недели беременности. Наиболее резкое снижение отмечается при трисомиях по 21, 18, 13 хромосомам. При синдроме Дауна показатель РАРР-А на порядок ниже, чем при норме. Еще более резко уровень РАРР-А в сыворотке крови матери падает при наличии у плода генетической патологии с множественными пороками развития – синдроме Корнелии де Ланге [6, 7].

Кроме РАРР-А, для оценки риска наличия хромосомных аномалий у плода проводится определение концентрации свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) и толщины воротникового пространства (ТВП) у плода. Исследование носит название первого пренатального скрининга и проводится в первом триместре беременности (рекомендованные сроки – 10–14-я недели) [7].

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Преждевременные роды – один из аспектов этой проблемы, значительно повышающий риск перинатальной заболеваемости и смертности. На долю недоношенных детей приходится до 70 % ранней неонатальной смертности и 65–75 % детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз выше, чем при своевременных родах [8]. На современном этапе практически невозможно прогнозировать преждевременные роды.

Учитывая тот факт, что РАРР-А модулирует рост и развитие плаценты, логично предположить, что его количество в крови должно коррелировать с возможными осложнениями процесса гестации, связанными с нарушениями формирования плаценты, в частности с развитием фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного роста (ЗВУР), преэклампсии, эклампсии, невынашивания беременности. Нормальное содержание РАРР-А в 1-м триместре беременности ассоциировано с благоприятными перинатальными исходами в 99 % случаев, значительное снижение продукции РАРР-А без наличия хромосомных аномалий у плода, выявлено при осложнениях беременности, таких как фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного роста [2, 9, 10]. В связи с тем что биохимические маркеры, определяемые при проведении пренатального скрининга, имеют плодовое происхождение и, в частности, продуцируются цитотрофобластом, изменение их синтеза может свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты, следовательно, служить предиктором возможного развития осложнений беременности [10, 11].

В то же время развитие трофобласта зависит от его взаимодействия с эндометрием. Структурные и функциональные нарушения эндометрия – причина 70 % неудач ЭКО, независимый фактор бесплодия и невынашивания беременности. Патофизиологической основой этих состояний могут быть эндокринные, инфекционные и аутоиммунные расстройства. При этом гораздо чаще, чем абсолютная недостаточность прогестерона, причиной невынашивания беременности, в первую очередь привычного, бывает дефицитность рецепторного поля эндометрия. Такие изменения эндометрия наиболее типичны для женщин, перенесших кюретаж стенок полости матки по поводу самопроизвольного аборта, замершей беременности, искусственного аборта. [12]. Гистологическое исследование выявляет недостаточность плацентарного ложа у 64 % пациенток с привычным невынашиванием против общепопуляционного значения 25 %.

Цель исследования: изучить изменения содержания РАРР-А в сыворотке крови беременных при наличии хирургической травмы эндометрия в анамнезе и связь этих изменений со сроком последующего родоразрешения.

Задачи исследования:

- 1) сравнить уровни РАРР-А в сыворотке крови при первом этапе пренатального скрининга у беременных, родоразрешенных при доношенной беременности и досрочно;
- 2) оценить содержание РАРР-А в сыворотке крови беременных на первом этапе пренатального скрининга у пациенток с наличием и с отсутствием выскабливаний слизистой полости матки в анамнезе;
- 3) исследовать содержание РАРР-А в крови беременных в зависимости от количества внутриматочных вмешательств в анамнезе;
- 4) определить необходимость дифференцированной оценки продукции РАРР-А в хориальной и децидуальной ткани при текущей беременности.

1. Материалы и методы

Проводился анализ клинических и лабораторных данных, полученных из диспансерных книжек беременных (форма 113/у) и историй родов (форма 096/у) пациенток Пензенского городского родильного дома и Пензенской областной клинической больницы (ПОКБ) имени Н. Ф. Филатова.

Критериями включения в исследование были:

- постановка беременной на учет в женской консультации до срока 10 недель беременности;
- наличие в диспансерной книжке беременной данных о результатах первого этапа пренатального скрининга с отражением уровня РАРР-А в МоМ;
- родоразрешение в течение 2017–2018 гг.

Срок беременности рассчитывался в днях и в неделях гестации. В первом случае за срок беременности принимали количество дней, во втором – количество полных недель, прошедших с первого дня последней нормальной менструации.

Есть несколько способов представления результатов определения РАРР-А в сыворотке крови беременных, однако для сравнимости показателей, полученных на разных сроках беременности, в разных лабораториях при использовании разных наборов реагентов их принято представлять в кратных

медиане величинах (multiple of median, MoM). MoM представляет собой отношение конкретной величины показателя к медиане данного показателя для данного срока беременности. Такая форма представления позволяет оценить, насколько результаты анализов конкретной женщины отклоняются от медианного значения. MoM не имеет собственной единицы измерения. Нормальным диапазоном колебания результата считается величина от 0,5 до 2 MoM.

Критериями исключения были:

- наличие врожденных уродств у новорожденных;
- нерегулярный менструальный цикл до наступления беременности;
- отсутствие данных о первом дне последней нормальной менструации в первичной медицинской документации;
- несоблюдение сроков первого этапа пренатального скрининга;
- наличие доказанных хромосомных аберраций у плода в течение данной беременности;
- прекращение беременности по медицинским показаниям;
- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Дизайн исследования: ретроспективное исследование.

Оценивались следующие показатели: возраст пациенток, наличие медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей с выскабливанием полости матки в анамнезе, уровень PAPP-A в сыворотке крови беременной и срок беременности на момент выполнения первого этапа пренатального скрининга, срок родоразрешения.

Были проанализированы данные из 153 диспансерных книжек беременных и соответствующих им историй родов. Обследованные были разделены на две группы. Основную группу составили 108 пациенток ПОКБ имени Н. Ф. Филатова, беременность у которых завершилась преждевременно. Срок родоразрешения составил 35,4 (34; 36) недели беременности. В группу сравнения вошли 45 пациенток Пензенского городского родильного дома, родоразрешенных при доношенной беременности. Срок родоразрешения в данной группе составил 39 (38; 40) недель.

Возраст пациенток в основной группе был равен 29 (25; 34) годам, в группе сравнения – 28 (22,5; 31,5) годам. Различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Группы не различались по частоте встречаемости первобеременных (в основной группе 30 человек, в группе сравнения – 16) и повторнобеременных (78 и 29 пациенток соответственно) ($\chi^2 = 0,914$, $p = 0,339$). Первородящих в основной группе было 46 пациенток, повторнородящих – 62. В группе сравнения – 21 и 24 пациентки соответственно. Статистически значимых различий не обнаружено ($\chi^2 = 0,214$, $p = 0,643$).

Статистический анализ данных выполнялся с помощью программы SPSS Statistics v.20. Применялись методы дескриптивной статистики, сравнительного и корреляционного анализов. Данные представлены в виде Me(Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили соответственно. Различия в величинах показателей между группами оценивались при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия в частотах встречаемости каких-либо признаков оценивались при помощи критерия хи-квадрат (χ^2). Различия считались достоверными при величине вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$). Наличие корреляционных связей оценивалось при по-

мощи непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. При величине коэффициента корреляции более 0,8 связь считалась сильной, 0,5 – 0,8 – умеренной и менее 0,5 – слабой. Наличие связи считалось достоверным при величине вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

2. Результаты и обсуждение

С целью доказательства отсутствия зависимости между содержанием РАРР-А в сыворотке крови беременных, выраженным в МоМ, и сроком выполнения первого этапа пренатального скрининга, который может быть выражен в неделях или в днях гестации, был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена между этими показателями. Величина коэффициента была равна для содержания РАРР-А и срока беременности, выраженного в днях гестации $-0,016$, $p = 0,873$, для содержания РАРР-А и срока беременности в неделях гестации $-0,071$, $p = 0,466$. Таким образом, результаты определения РАРР-А при первом этапе пренатального скрининга, выраженные в МоМ, не зависят от срока выполнения скрининга и могут анализироваться без учета этого срока.

С целью определения наличия связи между возрастом беременной и содержанием РАРР-А в сыворотке крови был применен корреляционный анализ. Величина коэффициента Спирмена оказалась равна $-0,16$, $p = 0,845$. Поскольку не обнаружено связи возраста пациенток с концентрацией РАРР-А в крови, дальнейший анализ может быть проведен без учета возраста беременных.

Уровни РАРР-А в сыворотке крови беременных в основной группе и группе сравнения представлены в табл. 1. Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,001$). Этот результат был ожидаем и соответствовал данным литературы [8, 9].

Таблица 1
Уровни РАРР-А в сыворотке крови беременных

Группа	Перцентили		
	0,25	0,5	0,75
Основная группа ($n = 108$)**	0,72	1,02	1,48
Группа сравнения ($n = 45$)	1,00	1,28	1,81

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Предположим, различия между анализируемыми группами в величине РАРР-А связаны с тем, что при беременности, завершившейся преждевременно, хорион развивается в худших условиях, чем при беременности, которая будет выношена до срока. Это может сопровождаться снижением выработки РАРР-А, который является модификатором развития плаценты. Нарушение формирования и, в дальнейшем, функции плаценты, возможно, является основной причиной преждевременного прерывания беременности.

Поскольку основной причиной невынашивания беременности, по мнению большинства ученых, является предшествующая хирургическая травма эндометрия, мы рассчитали частоту встречаемости выскабливаний полости матки в анамнезе у пациенток основной группы (53 из 108 пациенток (49,1%)), и группы сравнения (15 из 45 пациенток (33,3 %)), $\chi^2 = 3,188$, $p = 0,078$.

Таким образом, имеется тенденция к различиям в частоте встречаемости выскабливаний слизистой оболочки полости матки у беременных в основной группе и группе сравнения, что можно рассматривать в качестве подтверждения мысли о влиянии исходного состояния эндометрия на последующее вынашивание беременности.

Учитывая статистически значимым более низкий уровень РАРР-А у беременных основной группы, мы предположили, что хирургическая травма эндометрия (артифициальный хирургический аборт, выскабливание слизистой полости матки по поводу самопроизвольного выкидыша или замершей беременности) в анамнезе могла быть причиной и снижения содержания РАРР-А в сыворотке крови беременных при первом пренатальном скрининге, и последующего прерывания данной беременности. Для подтверждения этого предположения был предпринят поиск различий в величине содержания РАРР-А при первом пренатальном скрининге у беременных основной группы и группы сравнения при отсутствии и наличии в анамнезе хирургической травмы эндометрия. Величины РАРР-А для основной группы представлены в табл. 2, для группы сравнения – в табл. 3.

Таблица 2

Уровень РАРР-А в основной группе в зависимости от наличия выскабливаний полости матки в анамнезе

Анамнез	Перцентили		
	0,25	0,5	0,75
Нет выскабливаний полости матки ($n = 55$)	0,72	1,12	1,60
Есть выскабливания полости матки ($n = 53$)	0,69	1,00	1,24

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 3

Уровень РАРР-А в группе сравнения в зависимости от наличия выскабливаний полости матки в анамнезе ($p = 0,791$)

Анамнез	Перцентили		
	0,25	0,5	0,75
Нет выскабливаний полости матки ($n = 30$)	0,97	1,36	1,85
Есть выскабливания полости матки ($n = 15$)	1,01	1,28	1,65

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Статистически значимых различий не выявлено ни в основной группе ($p = 0,259$), ни в группе сравнения ($p = 0,791$).

Между тем различия в уровне РАРР-А между основной группой и группой сравнения сохранялись как для пациенток без предшествующей хирургической травмы эндометрия ($p = 0,041$), так и для пациенток с наличием выскабливаний в анамнезе ($p = 0,021$).

Таким образом, на данном этапе исследования подтвердить отрицательное влияние хирургической травмы эндометрия в анамнезе на величину

РАРР-А при первом пренатальном скрининге и на вынашивание следующей беременности не удалось.

Можно предположить, что лишь многократный кюретаж полости матки и, как следствие, повторная травма эндометрия, могли ухудшать условия имплантации blastocysts и последующего формирования плаценты. Для проверки данного предположения рассчитаны частоты встречаемости однократного и многократного выскабливания слизистой полости матки и величины РАРР-А в этих случаях в обеих анализируемых группах пациенток. Результаты представлены на рис. 2.

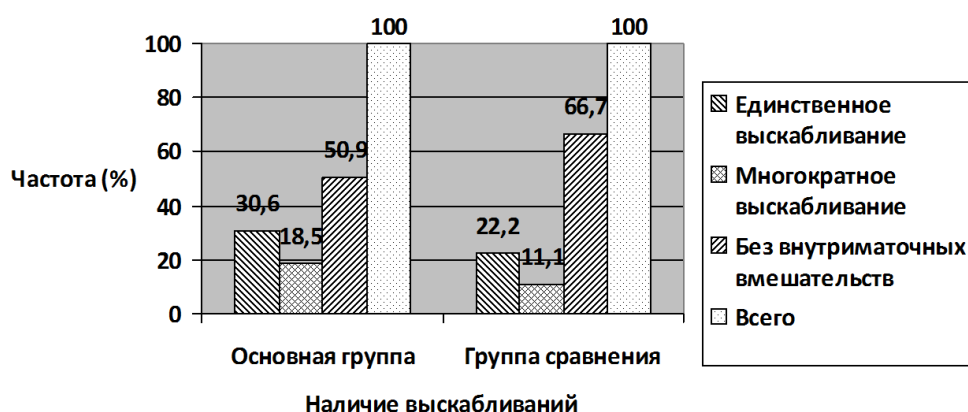


Рис. 2. Частота встречаемости выскабливаний полости матки у пациенток обеих групп в анамнезе

Различий в частотах встречаемости пациенток с повторными внутриматочными вмешательствами и с отсутствием выскабливаний слизистой полости матки между группами не обнаружено ($\chi^2 = 2,083$, $p = 0,222$).

Содержание РАРР-А в сыворотке крови беременных основной группы представлено в табл. 4, группы сравнения – в табл. 5.

Таблица 4

Содержание РАРР-А в сыворотке крови беременных основной группы в зависимости от числа выскабливаний полости матки в анамнезе

Анамнез	Перцентили		
	0,25	0,5	0,75
Нет выскабливаний полости матки ($n = 55$)	0,72	1,12	1,60
Одно выскабливание полости матки ($n = 33$)	0,77	0,94	1,15
Несколько выскабливаний полости матки ($n = 20$)	0,63	1,09	1,49

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Статистически значимых различий не обнаружено как при сравнении величины РАРР-А у беременных с однократными и многократными выскабливаниями слизистой полости матки между собой ($p = 0,317$), так и с паци-

ентками без внутриматочных вмешательств в анамнезе ($p = 0,164$ для пациенток с однократным выскабливанием полости матки и $p = 0,792$ для пациенток с многократным кюретажем).

Таблица 5

Содержание РАРР-А в сыворотке крови беременных группы сравнения в зависимости от числа выскабливаний полости матки в анамнезе

Анамнез	Перцентили		
	0,25	0,5	0,75
Нет выскабливаний полости матки ($n = 30$)	0,97	1,36	1,85
Одно выскабливание полости матки ($n = 10$)	1,06	1,32	1,70
Несколько выскабливаний полости матки ($n = 5$)	0,79	1,02	2,20

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Аналогично, статистически значимых различий не обнаружено как при сравнении величины РАРР-А у беременных с однократными и многократными выскабливаниями слизистой полости матки между собой ($p = 0,371$), так и с пациентками без внутриматочных вмешательств в анамнезе ($p = 0,914$ для пациенток с однократным выскабливанием полости матки и $p = 0,506$ для пациенток с многократным кюретажем).

Не обнаружено различий в величине РАРР-А между пациентками основной группы и группы сравнения, у которых имела место повторная хирургическая травма эндометрия в анамнезе ($p = 0,838$).

Неожиданным оказалось обнаружение статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения в величине РАРР-А в сыворотке крови беременных при наличии единственного выскабливания полости матки: 0,94 (0,77; 1,15) МоМ, и 1,32 (1,06; 1,70) МоМ, $p = 0,007$. Логичным было бы предположить, что увеличение количества внутриматочных вмешательств в анамнезе должно приводить к прогрессирующему ухудшению состояния эндометрия и, соответственно, к ухудшению условий для имплантации и последующего развития плодного яйца со снижением продукции хорионом специфических фетальных белков, в том числе РАРР-А. Однако согласно полученным данным при единственном выскабливании слизистой полости матки в анамнезе имеются различия в содержании РАРР-А в сыворотке крови при последующей беременности между основной группой и группой сравнения, а при повторных травмах эндометрия таких различий нет.

Данный факт можно попытаться объяснить разницей в исходном состоянии эндометрия. Предположим, существуют группы пациенток с различной степенью резистентности эндометрия к повреждающему воздействию. Тогда при изначально устойчивом к повреждению эндометрии нанесение хирургической травмы не влечет значимого нарушения его функций, что позволяет пациентке повторно беременеть и нормально вынашивать беременность за счет нормальных условий для развития хориона, и продукции РАРР-А и факторов роста. В противоположность этому у пациенток с легко повреждаемым эндометрием первое выскабливание слизистой полости матки приводит

к резкому ухудшению ее функций, что сопровождается или последующим бесплодием (и такие пациентки не могли принять участия в нашем исследовании), или неадекватной имплантацией со сниженной продукцией РАРР-А, недостаточным ростом плаценты и последующим невынашиванием беременности. Поскольку на данном этапе развития медицины не существует методики определения резистентности эндометрия к хирургической травме, мы полностью разделяем точку зрения, что любое внутриматочное хирургическое вмешательство является угрозой для репродуктивного потенциала пациентки.

Другим возможным объяснением обнаруженного противоречия в содержании РАРР-А у беременных с единственной и повторной травмой эндометрия в анамнезе может быть предположение об изначально различных свойствах хориона. Если он способен адаптироваться к изменившимся в результате предшествующей травмы эндометрия условиям существования, то продукция РАРР-А не страдает, что ведет к нормальному развитию плаценты и, соответственно, к нормальному прогрессированию беременности. При сниженных способностях хориона к адаптации продукция РАРР-А падает, развитие плаценты замедляется, беременность прерывается досрочно, даже если предшествующее повреждение эндометрия было однократным и/или несущественным.

Кроме того, возможно, справедливыми являются оба предположения. Учитывая крайнюю важность процессов маточно-хориального взаимодействия для обеспечения нормального развития плаценты и, соответственно, питания плода и нормального развития беременности, трудно представить, чтобы при нарушении продукции факторов роста в плодном звене маточно-плацентарного комплекса не наблюдалось компенсаторных реакций со стороны децидуальной оболочки матки и наоборот. На данном этапе исследования вопрос о том, в какой ткани произошло снижение продукции РАРР-А в основной группе пациенток (хорион или децидуальная оболочка), остается открытым. Дело в том, что при первом этапе пренатального скрининга определяется суммарный РАРР-А в сыворотке крови беременных, источником которого являются одновременно и хориальная, и децидуальная ткани. Какой источник факторов роста плаценты является определяющим для нормального ее развития на сегодня также неизвестно. В то же время понятно, что использование суммарного содержания РАРР-А в сыворотке крови не позволит строить достоверный индивидуальный прогноз течения беременности. Возможно, разработка способа дифференцированного определения хориальной и децидуальной фракции РАРР-А в сыворотке крови беременных окажется результативным для решения этой задачи.

Выводы

1. Содержание РАРР-А в сыворотке крови при первом этапе пренатального скрининга достоверно ниже в группе беременных, которые будут родоразрешены раньше доношенного срока.

2. Не обнаружено различий в содержании РАРР-А в сыворотке крови беременных при первом этапе пренатального скрининга у пациенток с наличием и с отсутствием предшествующих выскабливаний слизистой оболочки матки ни в основной группе, ни в группе сравнения.

3. Не обнаружено прогрессирующего снижения продукции РАРР-А при увеличении количества выскабливаний полости матки ни в основной группе, ни группе сравнения.

4. Требуются дополнительные исследования, которые позволят дифференцированно оценивать продукцию РАРР-А в хориальной и децидуальной ткани при текущей беременности.

Библиографический список

1. Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) Concentration in Population of Healthy Young People: Interactions with Tobacco Smoke and Anti-oxidative Status / M. Szumska, Damasiewicz, A. Bodzek, A. Krywult, J. Synowiec Czubilińska, M. Długaszek, K. K. Gawlik, T. Wielkoszyński, K. Tyrcień-Golder // *Cardiovasc Toxicol.* – 2018. – Vol. 18. – P. 1–9.
2. Ассоциированный с беременностью протеин-А и другие макроглобулины как белковые маркеры перинатальной патологии / В. С. Горин, В. Н. Серов, С. Г. Жабин, Л. В. Ренге, Н. Н. Семенов, О. Б. Дубленников // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 1998. – Т. 4. – С. 18–24.
3. **Monget, P.** PAPP-A and the IGF system / P. Monget, C. Oxvig // *Annales d'Endocrinologie.* – 2016. – May. – P. 90–96.
4. **Баранов, В. С.** Лабораторные методы в пренатальной диагностике / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. Э. Иващенко, Т. К. Кашеева // *Основы пренатальной диагностики.* – Москва : РАВУЗДПГ, Реальное Время, 2002. – С. 122–152.
5. **Brügger-Andersen T.** The activity of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as expressed by immunohistochemistry in atherothrombotic plaques obtained by aspiration thrombectomy in patients presenting with a ST-elevation myocardial infarction: a brief communication / T. Brügger-Andersen, L. Bostad, J. Thromb et al. // *Thrombosis Journal.* – 2010. – Vol. 8 (1), iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/1477-9560-8-1>.
6. **Сидельникова, В. М.** Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – Москва : МИА, 2011. – 536 с.
7. **Шевченко, О. П.** Перспективы определения ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А) в диагностике и оценке прогноза нестабильной стенокардии / О. П. Шевченко, Ю. С. Слесарева, А. О. Шевченко // *Роль неотложной кардиологической помощи в снижении сердечно-сосудистой смертности : материалы II Всерос. конф. «Неотложная кардиология 2009»* (г. Москва, 25–26 марта 2009 г.). – Москва, 2009. – С. 138.
8. **Заманская, Т. А.** Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности / Т. А. Заманская, З. П. Евсеева, А. В. Евсеев // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2009. – № 3. – С. 14–18.
9. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра / И. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова, И. В. Мартынова, Е. И. Кирпикова // *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 18–21.
10. **Некрасова, Е. С.** Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы за 4 года / Е. С. Некрасова, Ю. А. Николаева, Т. К. Кашеева, Т. В. Кузнецова, В. С. Баранов // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2007. – № 1. – С. 28–34.
11. **Николаева, Ю. А.** Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного / Ю. А. Николаева, Т. К. Кашеева, В. С. Баранов // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2012. – № 3. – С. 94–103.

12. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / сост. В. Е. Радзинский и др. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 48 с.

References

1. Szumska M., Damasiewicz, Bodzek A., Krywult A., Synowiec Czubińska J., Długaszek M., Gawlik K. K., Wielkoszyński T., Tyrpień-Golder K. *Cardiovasc Toxicol.* 2018, vol. 18, pp. 1–9.
2. Gorin V. S., Serov V. N., Zhabin S. G., Renge L. V., Semen'kov N. N., Dublennikov O. B. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian bulletin of perinatology and pediatrics]. 1998, vol. 4, pp. 18–24. [In Russian]
3. Monget P., Oxvig C. *Annales d'Endocrinologie.* 2016, May, pp. 90–96.
4. Baranov B. C., Kuznetsova T. V., Ivashchenko T. E., Kashcheeva T. K. *Osnovy prenatal'noy diagnostiki* [Basics of prenatal diagnosis]. Moscow: RAVUZDPG, Real'noe Vremya, 2002, pp. 122–152. [In Russian]
5. Brügger-Andersen T., Bostad L., Thromb J. et al. *Thrombosis Journal.* 2010, vol. 8 (1), iss. 1. Available at: <https://doi.org/10.1186/1477-9560-8-1>.
6. Sidel'nikova V. M., Sukhikh G. T. *Nevynashivanie beremennosti. Rukovodstvo dlya prak-tikuyushchikh vrachev* [Miscarriage of pregnancy. A guidance for practitioners]. Moscow: MIA, 2011, 536 p. [In Russian]
7. Shevchenko O. P., Slesareva Yu. S., Shevchenko A. O. *Rol' neotlozhnoy kardiologicheskoy pomoshchi v snizhenii serdechno-sosudistoy smertnosti: materialy II Vseros. konf. «Neotlozhnaya kardiologiya 2009» (g. Moskva, 25–26 marta 2009 g.)* [The role of emergency cardiac care in reducing cardiovascular mortality: proceedings of II All-Russian conference “Emergency cardiology 2009” (Moscow, 25-26th of March, 2009)]. Moscow, 2009, p. 138. [In Russian]
8. Zamanskaya T. A., Evseeva Z. P., Evseev A. V. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa* [Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist]. 2009, no. 3, pp. 14–18. [In Russian]
9. Makarov I. O., Yudina E. V., Borovkova E. I., Martynova I. V., Kirpikova E. I. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya* [Obstetrics. Gynecology. Reproduction]. 2011, vol. 5, no. 1, pp. 18–21. [In Russian]
10. Nekrasova E. S., Nikolaeva Yu. A., Kashcheeva T. K., Kuznetsova T. V., Baranov V. S. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases]. 2007, no. 1, pp. 28–34. [In Russian]
11. Nikolaeva Yu. A., Kashcheeva T. K., Baranov V. S. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases]. 2012, no. 3, pp. 94–103. [In Russian]
12. *Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdisciplinarnoy assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoy meditsiny)* [Undeveloped pregnancy. Guidance of Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Professionals]. Comp. by V. E. Radzinskiy et al. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2015, 48 p. [In Russian]

Штах Александр Филиппович

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: alexstach@mail.ru

Shtakh Aleksandr Filippovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of obstetrics and gynecology, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Новикова Юлия Андреевна

ассистент, кафедра акушерства
и гинекологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: novikova10l@mail.ru

Novikova Yuliya Andreevna

Assistant, sub-department of obstetrics
and gynecology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Ишкова Марина Венедиктовна

старший преподаватель, кафедра
акушерства и гинекологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: marina195905@mail.ru

Ishkova Marina Venediktovna

Senior lecturer, sub-department
of obstetrics and gynecology, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Медведев Владислав Олегович

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: vladmedvedev96@yandex.ru

Medvedev Vladislav Olegovich

Student, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Образец цитирования:

Штах, А. Ф. Оценка связи аборт в анамнезе, уровня РАРР-А в крови беременных и срока родов / А. Ф. Штах, Ю. А. Новикова, М. В. Ишкова, В. О. Медведев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 112–124. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-12.

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 (тип файла – RTF, DOC).

Необходимо представить статью в электронном виде (VolgaVuz@mail.ru) 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 полупетельный интервал. Статья **обязательно** должна содержать индекс УДК, ключевые слова и развернутую аннотацию объемом от 100 до 250 слов, имеющую четкую структуру **на русском** (Актуальность и цели. Материал и методы. Результаты. Выводы) **и английском языках** (Background. Materials and methods. Results. Conclusions).

Обращаем внимание авторов на то, что в соответствии с этическим кодексом журнала для обеспечения единообразия перевод фамилии, имени, отчества каждого автора на английский язык (в сведениях об авторах и списке литературы) осуществляется автоматически с использованием программы транслитерации в кодировке BGN (сайт translit.ru).

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 подрисуночными подписями.

Формулы в тексте статьи **обязательно** должны быть набраны в редакторе формул Microsoft Word Equation (версия 3.0) или MathType. 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. **Требования к оформлению списка литературы** на русские и иностранные источники: **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, страницы; **для материалов конференций** – фамилия и инициалы автора, название статьи, название конференции, город, издательство, год, страницы.

К материалам статьи **должна** прилагаться следующая информация: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание и должность, место и юридический адрес работы (на русском и английском языках), e-mail, контактные телефоны (желательно сотовые).

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается. Рукопись, полученная редакцией, не возвращается. Редакция оставляет за собой право проводить редакционную 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.

Уважаемые читатели!

Для гарантированного и своевременного получения журнала **«Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки»** рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по тематике:

- ***внутренние болезни***
- ***травматология и ортопедия***
- ***хирургия***
- ***анатомия человека***
- ***патологическая анатомия***
- ***патологическая физиология***

Стоимость одного номера журнала – 500 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс/тел. (841-2) 36-84-87. E-mail: VolgaVuz@mail.ru

Подписку можно также оформить по объединенному каталогу «Пресса России» тематические разделы «Здоровье. Медицина», «Научно-технические издания. Известия РАН. Известия ВУЗов». Подписной индекс – 36965.

ЗАЯВКА

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 20__ г.

№ 1 – _____ шт., № 2 – _____ шт., № 3 – _____ шт., № 4 – _____ шт.

Наименование организации (полное) _____

ИНН _____ КПП _____

Почтовый индекс _____

Республика, край, область _____

Город (населенный пункт) _____

Улица _____ Дом _____

Корпус _____ Офис _____

ФИО ответственного _____

Должность _____

Тел. _____ Факс _____ E-mail _____

Руководитель предприятия _____
(подпись) (ФИО)

Дата «____» _____ 20__ г.