

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 616.151.511/618.3-06

Оригинальная статья

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ТРОМБОГЕННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Т. П. Бондарь — ФГБОУ ВПО Ставропольский государственный университет, медико-биолого-химический факультет, заведующая кафедрой физико-химических основ медицины и клинической лабораторной диагностики, профессор, доктор медицинских наук; **А. Ю. Муратова** — ФГБОУ ВПО Ставропольский государственный университет, медико-биолого-химический факультет, кафедра физико-химических основ медицины и клинической лабораторной диагностики, доцент, кандидат медицинских наук; **Е. О. Цатурян** — ФГБОУ ВПО Ставропольский государственный университет, медико-биолого-химический факультет, кафедра физико-химических основ медицины и клинической лабораторной диагностики, аспирант.

DYNAMICS OF PLASMA HEMOSTASIS IN WOMEN WITH THROMBOGENIC PREGNANCY AND DELIVERY COMPLICATIONS

T. P. Bondar — Stavropol State University, Faculty of Medical Biology and Chemistry, Head of Department of Physicochemical Principles of Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science; **A. Y. Muratova** — Stavropol State University, Faculty of Medical Biology and Chemistry, Department of Physicochemical Principles of Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E. O. Tsaturyan** — Stavropol State University, Faculty of Medical Biology and Chemistry, Department of Physicochemical Principles of Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Post-graduate.

Дата поступления — 25.01.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Бондарь Т. П., Муратова А. Ю., Цатурян Е. О. Динамика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 720–723.

Цель: изучить динамику показателей плазменного звена системы гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности и с проявлениями тромбофилии в III триместре беременности до начала родовой деятельности и в послеродовом периоде. **Материал и методы.** Изучение показателей плазменного гемостаза проведено у 408 женщин. Обследованные условно были разделены на группы: А — женщины без патологии гемостаза (n=152), Б — женщины с клиническими проявлениями тромбофилии (n=256). Женщины впервые обследовались в III триместре беременности на 38–39-й неделе беременности, через 3 часа после родов и на пятые сутки. **Результаты.** У женщин с тромбофилией отмечены достоверные изменения показателей коагуляционного потенциала, характеризующиеся гиперкоагуляцией, тромбинемией и снижением резерва естественных антикоагулянтов, а также снижением активности фибринолиза. Изменения наблюдались в дородовой период, усиливались в первые сутки после родов. **Заключение.** Установленные показатели можно использовать как контрольные для оценки риска возникновения тромбогенных осложнений, обоснования для проведения терапии.

Ключевые слова: беременные женщины, плазменный гемостаз, тромбофилия, гиперкоагуляция.

Bondar T. P., Muratova A. Y., Tsaturyan E. O. Dynamics of plasma hemostasis in women with thrombogenic pregnancy and delivery complications // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012. Vol. 8, № 3. P. 720–723.

Purpose: to study the dynamics of plasma hemostasis in women with uncomplicated pregnancies and with the manifestations of thrombophilia in the III trimester of pregnancy to the onset of delivery and the postpartum period. **Materials and methods.** Study of plasma parameters of hemostasis has been performed in 408 women. The surveyed patients have been divided into groups: A — Women with no abnormalities of hemostasis (n=152), B — Women with symptomatic thrombophilia (n=256). The women have been examined for the first time in the III trimester of pregnancy 38–39 weeks' gestation, 3 hours after birth and on the fifth day. **Results.** Women with thrombophilia have suffered significant changes in coagulation potential, characterized by hypercoagulability, thrombinemia and reduced reserve of natural anticoagulants, as well as decreased activity of fibrinolysis. The changes observed in the prenatal period, have intensified on the first days after birth. **Conclusion.** The indices can be used for control the risk of thrombogenic complications, rationale for therapy.

Key words: pregnant women, plasma hemostasis, thrombophilia, hypercoagulability.

Введение. Система гемостаза — одна из основополагающих систем организма, которая обеспечивает функционирование всех органов.

Во время беременности происходят адаптационные изменения в системе гемостаза. С одной стороны, создаются необходимые условия для поддержания нормального функционирования фетоплацентарного комплекса и остановки кровотечения из сосудов плацентарной площадки после отделения последа, с другой — определенные условия для раз-

вития ДВС-синдрома и осложненного течения беременности [1].

В последние годы изучению показателей системы гемостаза придается большое значение как важнейшему звену в развитии осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде. При этом особая роль отводится тромбоцитам, в которых содержатся тромбопластические и антигепариновые факторы, фибриназа, фибринолитические агенты, сократительные белки, необходимые для расщепления, адгезии, агрегации и реакции высвобождения тромбоцитов [2, 3].

Состояние системы гемостаза определяет течение и исход беременности для матери и плода. В основе

Ответственный автор — Муратова Анна Юрьевна.
Адрес: г. Ставрополь, ул. Артема, 5, кв. 11.
Тел.: +79624549042.
E-mail: anna.murato@yandex.ru

многих акушерских осложнений лежат тромбофилические врожденные и приобретенные нарушения: внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты, раннее начало токсикоза второй половины беременности, задержка внутриутробного развития, привычная потеря беременности [4].

Помимо физиологических изменений гемостаза во время беременности, особую роль в повышении риска развития тромбозов играют врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза, которые потенцируют состояние гиперкоагуляции с тенденцией к развитию тромбозов. Целый ряд таких нарушений, которые могут вызывать клиническую симптоматику тромбозов, обуславливают состояние тромбофилии [5, 6].

Цель: изучить динамику показателей плазменного звена системы гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности и с проявлениями тромбофилии в III триместре беременности до начала родовой деятельности и в послеродовом периоде.

Методы. Изучали показатели гемостаза 408 женщин, находящихся в период родоразрешения в родильном отделении Городской больницы г. Ставрополя. Возраст рожениц колебался от 20 до 35 лет, в среднем $25,2 \pm 0,6$ года. Взятие крови проводилось с согласия лечащего врача при соблюдении правил преаналитического этапа исследования.

Обследованные условно были разделены на группы: А — женщины без патологии гемостаза ($n=152$), Б — женщины с клиническими проявлениями тромбофилии ($n=256$).

Женщины впервые обследовались в III триместре беременности на 38–39-й неделе беременности, через 3 часа после родов и на пятые сутки.

Критериями включения в исследование явились: данные личного и семейного анамнеза с указанием на различные симптомы тромбофилических осложнений у пациенток и их родственников, синдром потери плода, тяжелые гестозы при предыдущих беременностях. Лабораторными критериями отбора служили данные гемостазиологических исследований, свидетельствующие о тромбофилических и гиперкоагуляционных нарушениях.

Критерии исключения из исследования. Из нашего исследования были исключены пациентки с пороками развития матки, внутриматочными синехиями, с диагностированными вирусными инфекциями, генетическими нарушениями у женщины либо ее партнера.

Показатели гемостаза исследовались на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 7000 фирмы Instrumentation Laboratory (США).

Методы исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза включали следующие тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Саен, активированного времени рекальцификации (ABP) по Л.И. Идельсон, протромбинового индекса (ПТИ) и протромбиновое время (ПВ) по Quick с тромбопластином; концентрация фибриногена (Ф) в плазме по Clauss, определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым методом количественно, XIIa-зависимый лизис эуглобулинов по Г.Ф. Еремин и А.Г. Архипову (ХЗФ).

Для лабораторной оценки звена естественных ингибиторов свертывания крови использовались следующие методы: определение активности анти-тромбина III (AT III) и протеина С методом хромогенного субстрата.

Результаты. В результате анализа полученных данных у здоровых беременных выявлено увеличение концентрации Ф в плазме до родов и в первые сутки после родов на 80% и постепенное снижение к пятому дню. Отмечается незначительное укорочение ПВ и повышение ПТИ до родов, в первые и пятые сутки после родов в сравнении с показателями в III триместре беременности, что свидетельствует об активации внешнего пути свертывания крови во время родов. Параллельно повышению концентрации Ф и активности внешнего пути коагуляции повышается и активность внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение в укорочении параметров ABP и АЧТВ. К пятому дню после родов эти показатели удлин timer. Активность AT III и протеина С не выходила за рамки референсных границ, но после родов наблюдалось снижение активности AT III на 10%, а протеина С на 20%. Уровень D-димера существенно не менялся до родов и в послеродовом периоде. Отмечена тенденция к снижению ХЗФ в конце беременности и в процессе родов, на пятые сутки активность фибринолиза возвращалась к норме (таблица).

В результате сравнения данных плазменного гемостаза у женщин с клиническими проявлениями тромбофилии выявлено 2-кратное увеличение концентрации Ф в плазме перед родами по сравнению с данными здоровых женщин. В первые сутки после родов концентрация фибриногена повышалась до 6,51 г/л, а к пятому дню наблюдалось снижение

Изменение показателей плазменного гемостаза в группах пациенток в III триместре беременности ($\bar{X} \pm m$)

Срок	Показатель	Группа А ($n=152$)	Группа Б ($n=256$)
До родов	Ф, г/л	$2,8 \pm 0,21$	$5,8 \pm 0,14^*$
	АЧТВ, с	$27,9 \pm 0,69$	$23,9 \pm 0,24^*$
	ABP, с	$62,2 \pm 0,64$	$57,5 \pm 0,33^*$
	ПТИ, %	$99,8 \pm 0,65$	$109,4 \pm 0,98^*$
	ПВ, с	$11,3 \pm 0,32$	$9,5 \pm 0,23^*$
	РФМК, мкг/мл	$4,2 \pm 0,0,26$	$6,3 \pm 0,28^*$
	D-димер, мг/дл	$0,44 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,09$
	AT III, %	$95,3 \pm 0,71$	$78,4 \pm 0,81^*$
	Протеин С, %	$112,7 \pm 0,74$	$85,2 \pm 0,76^*$
	ХЗФ, мин	$10,1 \pm 2,16$	$18,2 \pm 3,21^{***}$

Окончание табл.

Срок	Показатель	Группа А (n=152)	Группа Б (n=256)
1-й день	Ф, г/л	5,0±0,29	6,51±0,13*
	АЧТВ, с	25,2±0,39	22,1±0,21*
	АВР, с	59,0±0,67	53,2±0,49*
	ПТИ, %	106,8±0,68	126,5±0,9*
	ПВ, с	10,4±0,25	8,7±0,25*
	РФМК, мкг/мл	4,5±0,21	6,5±0,22*
	D-димер, мг/дл	0,43±0,08	0,91±0,09*
	АТ III, %	86,7±0,72	75,6±0,85*
	Протеин С, %	91,5±0,65	73,5±0,66*
5-й день	ХЗФ, мин	9,7±2,12	19,7±4,15***
	Ф, г/л	4,2±0,18	5,5±0,13*
	АЧТВ, с	26,7±0,52	23,6±0,34*
	АВР, с	61,0±0,57	54,6±0,4*
	ПТИ, %	104,5±0,79	119,2±0,72*
	ПВ, с	10,8±0,27	8,9±0,26*
	РФМК, мкг/мл	3,0±0,4	4,2±0,15**
	D-димер, мг/дл	0,47±0,08	0,83±0,09**
	АТ III, %	85,6±0,65	76,5±0,79*
	Протеин С, %	92,2±0,66	75,4±0,64*
	ХЗФ, мин	7,5±2,11	18,7±3,17**

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с группой А ($p \leq 0,001$); ** – различия достоверны по сравнению с группой А ($p \leq 0,01$); *** – различия достоверны по сравнению с группой А ($p \leq 0,05$).

этого показателя до уровня, соответствующего дородовому периоду. Ф является основным субстратом тромба, поэтому гиперфибриногенемия в группе Б следует рассматривать как фактор высокого риска возникновения тромбоза в родах и послеродовом периоде.

Отмечается достоверное увеличение ПТИ и укорочение ПВ ($p \leq 0,001$) на всех этапах обследования у пациенток группы Б. В III триместре беременности у женщин с тромбофилией показатель ПТИ был выше на 9,6%, а ПВ укорочено на 16% по отношению к показателям здоровых женщин. В первый день после родов эти показатели отличались на 18 и 16% соответственно, а на пятые сутки ПТИ был выше на 14%, а ПВ укорочено на 18%. Изменения ПТИ и ПВ свидетельствуют об усилении активности факторов внешнего пути коагуляции.

Определение активности факторов внутреннего пути свертывания крови проводили методами АЧТВ и АВР. Показатели не выходили за референсные пределы, но у женщин группы Б отмечается их достоверное укорочение ($p \leq 0,001$), что свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге и рассматривается как фактор риска развития тромбозов. Укорочение показателя АВР свидетельствует об активации плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания крови. К пятому дню после родов эти показатели незначительно удлинялись, но не достигали таких значений, как в группе женщин без патологии гемостаза.

В группе женщин с тромбофилией обнаружено повышение концентрации РФМК до родов на 50% относительно нормы, в первые сутки после родов на 44%, на пятый день этот показатель приблизился

к норме, но в сравнении с группой А был увеличен на 40%. РФМК — это фибрин-мономеры и олигомеры, а также их комплексы с продуктами деградации фибрина, которые отражают активность тромбина *in vivo*. Благодаря количественному выражению результатов тест позволил произвести динамический контроль за содержанием РФМК в плазме и наблюдение за эффективностью лечебных мероприятий.

Уровень D-димера указывает на интенсивность процессов тромбообразования и фибринолиза. В группе женщин с тромбофилией в III триместре беременности отмечено увеличение D-димера до 0,65 мг/дл ($p > 0,05$), в первый день после родов отмечалось достоверное увеличение этого показателя до 0,91 мг/дл ($p \leq 0,001$), на пятые сутки показатель был несколько ниже — 0,83 мг/дл ($p \leq 0,01$).

У женщин с тромбофилией наряду с гиперкоагуляцией отмечено достоверное снижение резерва естественных антикоагулянтов ($p \leq 0,001$): активность АТ III до родов была снижена на 17% по сравнению с данными здоровых женщин, активность протеина С — на 27%. Обследование в первые сутки после родов показало, что дефицит АТ III и протеина С составил 11 и 18% соответственно, а на пятые сутки после родов 9 и 17% соответственно.

У пациенток с тромбофилией не прослеживается четкой динамики изменения ХЗФ, но отмечено достоверное угнетение на всех этапах обследования ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$).

Обсуждение. Анализ данных гемостаза здоровых женщин указывает на активизацию внешнего и внутреннего пути свертывания крови до родов и в послеродовом периоде. Возможно, это связано с потре-

блением на инактивацию активированных факторов свертывающей системы крови в родах. Также отмечается незначительное угнетение фибринолиза в III триместре беременности и во время родов, что является основной причиной сдвига гемостатического баланса к гиперкоагуляции. Выявленные изменения показателей системы гемостаза носят компенсаторно-приспособительный характер, способствующий общим механизмам адаптации к родам, и соответствуют данным ряда отечественных и иностранных авторов [1, 7].

У женщин с тромбофилиями отмечены достоверные изменения показателей коагуляционного потенциала, характеризующиеся гиперкоагуляцией, тромбоинемией и снижением резерва естественных антикоагулянтов, а также снижением активности фибринолиза. Изменения наблюдались в родовом периоде, усиливались в первые сутки после родов.

Установленные показатели плазменного гемостаза можно использовать как контрольные для оценки риска возникновения тромбогенных осложнений, обоснования целенаправленного применения противотромботических препаратов и антикоагулянтов. Результаты проведенных исследований системы гемостаза у женщин с тромбофилиями имеют прогностическое значение и подтверждают клиническую картину тромбогенных осложнений.

Заключение. Таким образом, у пациенток с тромбофилиями выявлено усиление активности плазменных факторов внешнего и внутреннего путей образования протромбиназы, о чем свидетельствовало достоверно увеличение ПТИ и укорочение параметров ПВ, АЧТВ и АВР, по сравнению с данными здоровых женщин.

Отмечена интенсификация процессов тромбообразования, о чем свидетельствует повышение уровня РФМК и D-димера в среднем на 50%.

Повышение коагуляционного потенциала отражалось в 2-кратном увеличении концентрации Ф в плазме до родов и сопровождалось угнетением фибрино-

литической и антитромбиновой активности плазмы на всех этапах обследования.

Конфликт интересов. Работа проведена в рамках диссертационного исследования и не имеет коммерческой или иной заинтересованности физических или юридических лиц.

Библиографический список

1. Мацакария А. Д. Тромбофилитические состояния в акушерской практике. М.: Медицина, 2004 г.
2. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбозоморрагических осложнений / О. С. Алуятдинова [и др.] // Акушерство и гинекология. 1999. № 2. С. 18–23.
3. Beller F., Ebert C. Thromboembolic complication in pregnancy // The Thromboembolic Disorders. Stuttgart, 1980.
4. Halbmayer W. M. Molecular diagnostics in thrombophilia-screening // Österreichische gesellschaft für laboratoriusmedizin. 2003. Vol. 11. 3 p.
5. Баринов Е. А. Тромбозмблизм и беременность: лабораторно-диагностические аспекты // Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 17. С. 33–38.
6. Сидельникова В. М., Кирыуенков П. А. Гемостаз и беременность. М.: Триада-Х, 2004, 208 с.
7. Mufson D. Pathophysiology: Pretest Self-Assessment & Review. Hill, 2008.

Translit

1. Macakarija A. D. Trombofiiliticheskie sostojanija v akusher-skoj praktike. M.: Medicina, 2004 g.
2. Znamenie issledovanija sistemy gemostaza pri neoslozh-nennom techenii beremennosti i prognozirovanii trombogemor-ragicheskikh oslozhnenij / O. S. Alujatdinova [i dr.] // Akusherstvo i ginekologija. 1999. № 2. S. 18–23.
3. Beller F., Ebert C. Thromboembolic complication in pregnancy // The Thromboembolic Disorders. Stuttgart, 1980.
4. Halbmayer W. M. Molecular diagnostics in thrombophilia-screening // Österreichische gesellschaft für laboratoriusmed-izin. 2003. Vol. 11. 3 p.
5. Barinov E. A. Trombojembolizm i beremennost': labora-torno-diagnosticheskie aspekty // Kliniko-laboratornyj konsilium. 2007. № 17. S. 33–38.
6. Sidel'nikova V. M., Kirjuwenkov P. A. Gemostaz i beremen-nost'. M.: Triada-H, 2004, 208 s.
7. Mufson D. Pathophysiology: Pretest Self-Assessment & Review. Hill, 2008.

УДК 616.34–007.272–035.2–055.26-07-089

Оригинальная статья

ФАКТОРЫ РИСКА КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ

Н. Ф. Хворостухина — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС, доцент, кандидат медицинских наук. **И. А. Салов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук. **И. Е. Рогожина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС, доцент, доктор медицинских наук. **У. В. Столярова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, кандидат медицинских наук.

RISK FACTORS OF INTESTINAL OBSTRUCTION IN PREGNANCY

N. F. Khvorostukhina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **I. A. Salov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Professor, Doctor of Medical Science; **I. E. Rogozhina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **U. V. Stolyarova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 01.08.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Хворостухина Н. Ф., Салов И. А., Рогожина И. Е., Столярова У. В. Факторы риска кишечной непроходимости у беременных // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 723–728.

Цель: изучение факторов риска возникновения и вариантов клинического течения острой кишечной непроходимости при беременности. **Материал и методы.** Проведено детальное изучение анамнеза, клинического течения, особенностей диагностики и лечения острой кишечной непроходимости у 79 беременных. **Результаты.** Установлено, что сочетание кишечной непроходимости и беременности более характерно для II и III триместров гестации (88,5%), при этом чаще развивается механическая непроходимость, обусловленная спа-

ечным процессом (77,2%). Выявлены факторы риска кишечной непроходимости у беременных: хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и длительное применение гестагенов при беременности. Трудности диагностики связаны с отсутствием классических симптомов заболевания, что обусловлено изменениями топографических соотношений органов брюшной полости, увеличенными размерами матки, а также недостаточным иммунным ответом организма на возникновение патологического процесса. **Заключение.** Формирование группы риска беременных по развитию кишечной непроходимости и проведение профилактических мероприятий, направленных на устранение нарушений моторной функции кишечника, могут снизить риск заболевания. Предложен алгоритм врачебной тактики при подозрении на острую кишечную непроходимость у беременных, позволяющий сократить сроки постановки диагноза и оказания лечебной помощи.

Ключевые слова: кишечная непроходимость, беременность.

Khvorostukhina N. F., Salov I. A., Rogozhina I. E., Stolyarova U. V. Risk factors of intestinal obstruction in pregnancy // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 723–728.

Objective: to study risk factors and options for clinical course of acute intestinal obstruction in pregnancy. **Materials and methods.** A detailed study of history, clinical course, diagnosis and treatment characteristics of acute intestinal obstruction in 79 pregnant women was undertaken. Results: It was determined that a combination of intestinal obstruction, and pregnancy is more common for II and III trimester of gestation (88,5%), with more likely to develop mechanical obstruction caused by the adhesive process (77,2%). Risk factors for intestinal obstruction in pregnancy are: chronic diseases of gastrointestinal tract, surgery of abdominal cavity and pelvis, burdened obstetric and gynecological history and long-term use of progestogens during pregnancy. Difficulties in diagnosis are associated with absence of classical symptoms of disease that is caused by changes in topographical relations of abdominal cavity, increasing size of uterus, as well as lack of immune response to the emergence of a pathological process. **Conclusion.** Formation of pregnant women at risk for development of intestinal obstruction and preventive measures to address violations of intestinal motor function can reduce the risk of disease. Algorithm of medical tactics for suspected acute intestinal obstruction in pregnancy, allowing to reduce time of diagnosis and provision of medical care.

Key words: intestinal obstruction, pregnancy.

Введение. Проблема охраны здоровья матери и ребенка является одним из приоритетных направлений современного здравоохранения. В настоящее время отмечена тенденция к росту экстрагенитальной патологии при беременности, в том числе хирургической, что оказывает негативное влияние не только на течение и исход гестационного процесса, но и на динамику показателей материнской и перинатальной смертности. В структуре причин материнской смертности соматическая патология лидирует с 2006 г. (23,5%), а к 2009 г. ее удельный вес составил уже 52,7% [1]. Диагностика хирургической патологии при беременности более сложна и ответственна, чем у небеременных женщин, поскольку от точности постановки диагноза в конечном итоге зависит прогноз для матери и будущего ребенка. К самым грозным хирургическим заболеваниям органов брюшной полости относится острая кишечная непроходимость (ОКН). Увеличение ОКН в последние годы многие авторы связывают с возрастающей оперативной активностью при диагностике и лечении заболеваний хирургического профиля, а также развитием спаечной болезни [2–4]. Несмотря на невысокую частоту заболевания при беременности (один случай на 40 000–50 000 родов), материнская смертность при развитии кишечной непроходимости достигает 35–50%, а мертворождаемость — 60–75% [5]. Трудности диагностики urgentных заболеваний у беременных связаны с изменениями топографических соотношений органов брюшной полости, что не позволяет четко определить наиболее характерные симптомы. Анамнез в большинстве случаев является ключом к правильному диагнозу [6].

Целью настоящей работы явилось изучение факторов риска возникновения и вариантов клинического течения острой кишечной непроходимости при беременности.

Методы. Под нашим наблюдением находились 79 беременных с кишечной непроходимостью, которые поступили на лечение в акушерско-гинекологические

и хирургические отделения МУЗ «1-я Городская клиническая больница» в 1992–2010 гг. С учетом вида ОКН было выделено две группы. 1-ю группу составили беременные с механической кишечной непроходимостью (n=61), во 2-й группе (n=18) имела место динамическая непроходимость кишечника. Контрольная группа была представлена 35 женщинами с аналогичными сроками гестации и физиологическим течением беременности. Критерием включения в исследование стало сочетание беременности и кишечной непроходимости. Критериями исключения являлись другие хирургические заболевания с клиникой «острого живота», врожденные тромбофилии, онкологические заболевания. Обследование беременных включало тщательный сбор анамнестических данных, результаты осмотра, лабораторных и дополнительных методов диагностики. Всем пациенткам выполнялось комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате HITACHI-5500 с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 МГц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц. По показаниям были использованы рентгенологические методы (обзорная рентгенография органов брюшной полости) и мониторинговая лапароскопия на оборудовании Karl Storz (Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой «STSC Inc.», с выведением M±m, процентов, логарифмических средних (x) с 95%-ным доверительным интервалом и достоверностью различий (P) по критерию Стьюдента, Фишера.

Результаты. Срок гестации при поступлении больных в стационар варьировал от 16 до 34 недель. В большинстве наблюдений у беременных имела место механическая непроходимость кишечника (77,2%), при этом странгуляционная ОКН диагностирована у 18 беременных, обтурационная — у 2, а смешанная форма — у 41 пациентки (рис. 1). Динамическая кишечная непроходимость констатирована лишь в 18 случаях (22,8%), из них спаечная ОКН выявлена у 3 женщин (16,7%), паралитическая — у 15 (83,3%).

Ответственный автор — Хворостухина Наталия Федоровна.
Адрес: 410009, г. Саратов, пр. 50 лет Октября, 20/32, кв. 201.
Тел.: +79272777935.
E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

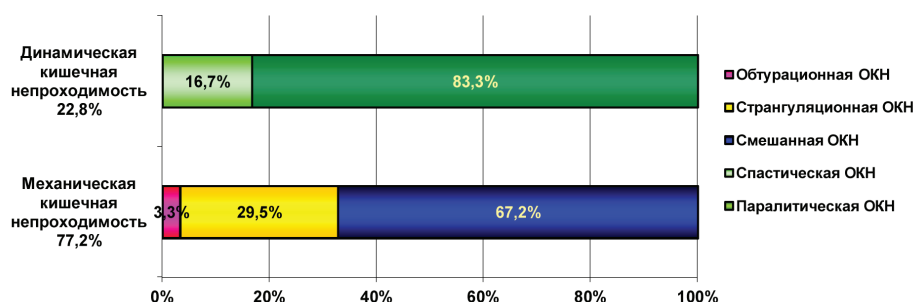


Рис. 1. Варианты острой кишечной непроходимости при беременности

Детальный анализ анамнестических данных показал, что возраст беременных при развитии ОКН находился в пределах от 25 до 37 лет и в среднем составил $31,1 \pm 4,8$ года. Учитывая многообразие причин возникновения непроходимости кишечника, па-

циентки были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли беременные с механической ОКН, во 2-ю — с динамической ОКН. Первые роды предстояли 48 женщинам (78,7%) 1-й группы, 16 (88,9%) — 2-й группы и 28 (80%) — контрольной группы (таблица).

Общая характеристика групп обследованных женщин

Характеристика	1-я группа (n=61)		2-я группа (n=18)		Контрольная группа (n=35)	
Средний возраст, лет	31,9±4,7*		30,3±4,9*		22,1±3,2	
Акушерско-гинекологический анамнез						
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Роды	13	21,3	2	11,1	7	20,0
Аборты	28	45,9	4	22,2	5	14,3
Выкидыши	43	70,5	16	88,9	-	-
Внематочная беременность	22	36,1	3	16,7	-	-
Бесплодие	37	60,7	15	83,3	-	-
Нарушения менструальной функции	28	45,9	12	66,7	1	2,9
Фоновые заболевания шейки матки	37	60,7	5	27,8	7	20,0
Хронический сальпингоофорит	52	85,2	14	77,8	2	5,7
Эндометриоз	24	39,3	8	44,4	-	-
Миома матки	6	9,8	2	11,1	-	-
Опухоли яичников	31	50,8	1	5,6	-	-
Экстрагенитальная патология						
Заболевания желудочно-кишечного тракта	61	100	18	100	9	25,7
Дискинезия толстого кишечника	61	100	13	72,2	9	25,7
Аппендицит	51	83,6	6	33,3	-	-
Хронический энтероколит	48	78,7	7	38,9	-	-
Хронический гастрит	39	63,9	9	50,0	6	17,1
Хронический панкреатит	16	26,2	3	16,7	-	-
Хронический холецистит	35	57,4	2	11,1	1	2,9
Дисбактериоз	10	16,4	8	44,4	-	-
Артериальная гипертензия	2	3,3	-	-	-	-
Вегетососудистая дистония	31	50,8	11	61,1	4	11,4
Варикозная болезнь					-	-
Ожирение	26	42,6	4	22,2	-	-
Увеличение щитовидной железы	13	21,3	12	66,7	2	5,7
Хронический пиелонефрит	34	55,7	5	27,8	-	-
Хронический бронхит	29	47,5	2	11,1	1	2,9
Отсутствие патологии	-	-	-	-	22	62,9

Окончание табл.

Характеристика	1-я группа (n=61)		2-я группа (n=18)		Контрольная группа (n=35)	
Средний возраст, лет	31,9±4,7*		30,3±4,9*		22,1±3,2	
Оперативные вмешательства						
Аппендэктомия	51	83,6	6	33,3	-	-
Кесарево сечение/ малое кесарево сечение	23	37,7	2	11,1	-	-
Консервативная миомэктомия	6	9,8	1	5,6	-	-
Тубэктомия	22	36,1	3	16,7	-	-
Резекция яичников, удаление придатков матки	31	50,8	1	5,6	-	-
Лапароскопия лечебно-диагностическая	27	44,3	8	44,4	1	2,9

Примечание: * — различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,05$.

Срок беременности при механической непроходимости в период госпитализации соответствовал 16–22 неделям у 28 больных (45,9%); 23–28 неделям — у 26 (42,6%); 29–34 неделям — у 7 (11,5%). Динамическая кишечная непроходимость чаще диагностировалась при сроках гестации 16–22 недели ($n=12$; 66,7%), что, по нашему мнению, связано с приемом больших доз гестагенов в эти сроки для пролонгирования беременности. Акушерский анамнез у многих пациенток и в 1-й, и во 2-й группах был отягощен абортми соответственно у 45,9 и 22,2% пациенток, самопроизвольными выкидышами (70,5 и 88,9%), внематочной беременностью (36,1 и 16,7%). В контрольной группе искусственные аборты в анамнезе отмечены лишь у 5 беременных (14,3%). Из гинекологических заболеваний у беременных с ОКН чаще встречались хронические воспалительные процессы органов малого таза (85,2 и 77,8%), нарушения менструального цикла (45,9 и 66,7%), эрозии шейки матки (60,7 и 27,8%), генитальный эндометриоз (39,3 и 44,4%), опухоли яичников (50,8 и 5,6%) и миома матки (9,8 и 11,1%). Лечение по поводу вторичного бесплодия получали 37 пациенток 1-й группы (60,7%) и 15 пациенток 2-й группы (83,3%). У двух женщин с механической и трех с динамической непроходимостью кишечника беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. Гормональные препараты (дюфастон, утрожестан, прогестерон) с ранних сроков гестации получали 35 беременных 1-й группы (57,4%) и 17 из 2-й группы (94,4%).

Из соматической патологии преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (см. таблицу). У беременных с ОКН в анамнезе значительно выше процент хронических гастритов, панкреатитов, холе-

циститов, энтероколитов, аппендицитов в сравнении с контрольной группой. Вместе с тем частота встречаемости данных нозологий в 1,3–5 раз была выше у больных с механической кишечной непроходимостью. Дискинезия толстого кишечника имела место у 25,7% беременных с физиологическим течением гестации, у 72,2% пациенток 2-й группы и всех больных 1-й группы. Удельный вес дисбактериоза кишечника у беременных с динамической непроходимостью в 3 раза превышал аналогичный показатель 1-й группы. Другие экстрагенитальные заболевания были представлены вегетососудистой дистонией (в 1-й группе 50,8%; во 2-й группе 61,1%); увеличением щитовидной железы соответственно 21,3 и 66,7%; хроническим пиелонефритом (55,7 и 27,8%); хроническим бронхитом (47,5 и 11,1%). Ожирение I степени констатировано у 26 беременных с механической ОКН (42,6%) и у четырех пациенток с динамической ОКН (22,2%).

Необходимо отметить высокую частоту различных хирургических вмешательств в анамнезе беременных с ОКН, при этом большинство пациенток 1-й группы ($n=55$; 90,2%) перенесли две и более операции.

Вариабельность и стертость клинических проявлений заболевания при беременности создавали определенные сложности в постановке правильного диагноза. Из клинических симптомов при развитии механической ОКН преобладала рвота (рис. 2). Боль в эпигастральной области или распространенная у 50,8% женщин носила схваткообразный характер, в остальных случаях отмечались непостоянные болевые ощущения. Вздутие живота, задержка стула и газов выявлены у 42 беременных 1-й группы (68,9%), усиление кишечных

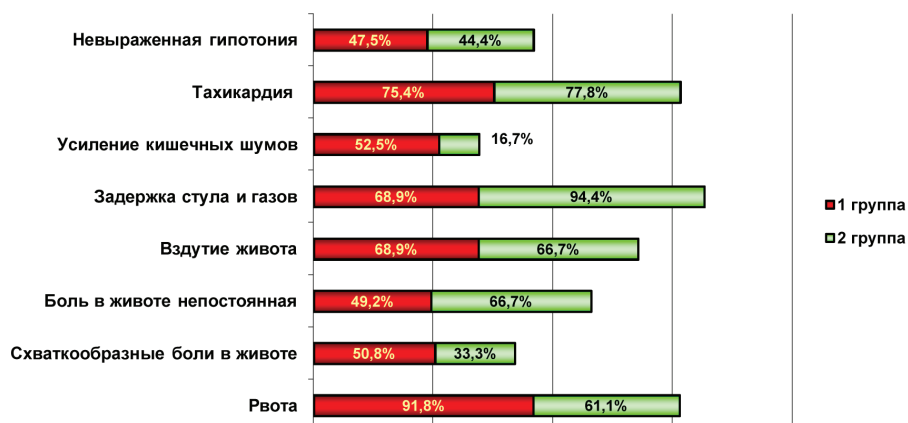


Рис. 2. Клинические симптомы механической и динамической кишечной непроходимости при беременности

шумов — у 32 (52,5%). При динамической ОКН на первый план выступали: задержка стула и газов у 17 больных (94,4%), непостоянный характер боли и вздутие живота у 12 (66,7%). Рвота (61,1%) и усиление кишечных шумов (16,7%) наблюдалась у меньшего процента беременных в сравнении с 1-й группой. Тахикардия и невыраженная гипотония встречались у пациенток обеих групп с одинаковой частотой.

Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по модифицированной формуле Я.Я. Кальфа-Калифа (1941) показал достоверное увеличение показателя с $0,9 \pm 0,42$ усл. ед. при физиологическом течении беременности до $2,68 \pm 0,21$ усл. ед. при развитии ОКН у беременных ($P < 0,05$). Динамический анализ гемограммы и определение ЛИИ (через 2 часа с момента поступления больных) позволил выявить его дальнейший рост в группе беременных с механической непроходимостью кишечника (до $3,94 \pm 0,37$ усл. ед.; $P < 0,05$). Во 2-й группе в динамике ЛИИ соответствовал $2,83 \pm 0,18$ усл. ед., при этом достоверной разницы значений показателя в этой группе не отмечено ($P > 0,05$).

Существенную помощь при проведении дифференциальной диагностики urgentных заболеваний органов брюшной полости у беременных оказывают дополнительные методы исследования. Проведение комплексного УЗИ позволило выявить косвенные признаки ОКН (наличие симптома внутрипросветного депонирования жидкости с анэхогенными включениями, увеличение диаметра кишки свыше 3 см, грубый рельеф слизистой и утолщение стенки кишки) у 54 женщин 1-й группы (88,5%). Наличие выпота в брюшной полости констатировано у 23 беременных (37,7%). Во 2-й группе по данным сонографии визуализировались расширенные петли кишечника, с отсутствием перистальтических движений у 10 пациенток (55,6%). Рентгенологическое исследование выполнялось во всех случаях при подозрении на механическую кишечную непроходимость. Характерные проявления непроходимости кишечника: (расширенные чаши Клойбера) обнаружены у 43 больных 1-й группы (70,5%), в остальных наблюдениях интерпретация обзорных рентгенограмм была затруднена в связи с увеличенными размерами матки. У 6 беременных из 1-й группы (9,8%) при сроках гестации 18–22 недели для уточнения диагноза использовалась мониторинговая лапароскопия.

Несмотря на сложности дифференциальной диагностики, диагноз ОКН в 100% наблюдений поставлен в 1-е сутки стационарного лечения. При поступлении всем беременным, параллельно с проведением диагностических мероприятий, назначалась консервативная дезинтоксикационная, спазмолитическая терапия на фоне паранефральной блокады и назогастральной интубации. Показанием к операции являлось отсутствие эффекта консервативной терапии в течение 2–3 часов. В 1-й группе оперативное лечение ОКН выполнено во всех случаях. У 18 беременных (29,5%) объем хирургического вмешательства заключался в проведении кесарева сечения, резекции участка кишки, рассечении межпетельных спаек, илеоасцендоанастомоза, интубации кишечника, дренирования брюшной полости. При этом у 12 женщин (19,7%) объем операции расширен до ампутации матки, в связи с явлениями перитонита. Необходимо отметить, что расширение объема оперативного вмешательства до гистерэктомии проводилось в клинике до 2002 г. Последние 10 лет, благодаря своевременной диагностике и лечению кишечной не-

проходимости, а также массивной антибактериальной терапии, проводимой интраоперационно и после хирургического вмешательства, удалось сократить выполнение радикальных операций на матке, сохранив репродуктивный потенциал женского организма. У 43 пациенток (70,5%) оперативное лечение было ограничено рассечением межпетельных спаек. При динамической кишечной непроходимости (2-я группа) проведение консервативных мероприятий дало положительный эффект у всех беременных.

Многолетний опыт совместной работы хирургов и акушеров-гинекологов МУЗ «1 Городская клиническая больница» г. Саратова позволил разработать алгоритм врачебных мероприятий у беременных с подозрением на ОКН (рис. 3). Использование алгоритма в практической работе хирургов и акушеров-гинекологов позволит сократить сроки постановки диагноза, улучшить результаты лечения и снизить процент выполнения радикальных операций на матке.



Рис. 3. Алгоритм врачебной тактики у беременных с подозрением на острую кишечную непроходимость

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что сочетание ОКН и беременности характерно для II и III триместров гестации, при этом чаще развивается механическая непроходимость кишечника (77,2%), обусловленная спаечным процессом в брюшной полости. Полученные данные согласуются с мнением большинства авторов [5–8]. Детальное изучение анамнеза позволило выявить высокую частоту заболеваний желудочно-кишечного тракта и хирургических вмешательств у беременных с ОКН. Согласно данным литературы, возникновение адгезивного процесса в брюшной полости после лапаротомии отмечается в 64–93% наблюдений [9]. Немаловажное значение в развитии заболевания имеет отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и длительное применение больших доз гестагенов при беременности. Повышение концентрации прогестерона и его метаболитов при беременности вызывает активацию ингибирующего гастроинтестинального гормона, способствуя развитию гипокинетического типа моторики толстой кишки. Кроме того, сдавление кишечника маткой во второй половине беременности приводит к венозному застою, частичному нарушению кровообращения кишечника, что отражается на его перистальтике и эвакуаторной функции [5–7]. Дискинезия толстого кишечника и запоры отмечены у всех беременных с механической непроходимостью, а при динамической ОКН — более чем у 70% женщин.

Диагностика ОКН при беременности крайне сложна и ответственна, так как от точности и своевременности постановки диагноза зависит не только здо-

ровые, но и жизнь женщины и ее будущего ребенка. Отсутствие классических клинических симптомов заболевания обусловлено изменениями топографических соотношений органов брюшной полости, увеличенными размерами матки, а также недостаточным иммунным ответом организма на возникновение воспалительного процесса, что связано с состоянием физиологической иммуносупрессии и недостаточностью полимодальной активности моноклеарно-фагоцитирующей системы клеток [5–8]. Результаты лабораторных методов исследования не всегда способствуют своевременной постановке правильного диагноза. Однако динамическое определение ЛИИ можно использовать в качестве дополнительного маркера в диагностике механической непроходимости кишечника. По нашим данным, при этом варианте ОКН у беременных отмечается рост показателя в 1,5 раза в течение двух часов проведения консервативных лечебно-диагностических мероприятий.

Весомая роль в диагностике ОКН принадлежит дополнительным методам. Широкое применение рентгенологических методов при беременности ограничено в связи с его негативным влиянием на плод. Информативность обзорной рентгенографии при механической кишечной непроходимости в сочетании с беременностью составила 70,5%. Целесообразно проведение диагностики у беременных начинать с комплексного УЗИ, позволяющего выявить косвенные признаки ОКН в 88,5% наблюдений. К преимуществам этого метода относится возможность его многократного и безопасного применения для определения динамики клинической картины заболевания и оценки состояния плода. При возникновении сложностей дифференциальной диагностики у беременных возможно использование мониторинговой лапароскопии при сроках гестации до 24 недель. В то же время необходимо помнить, что выполнение лапароскопии при беременности сопряжено с техническими сложностями из-за увеличенных размеров матки, опасностью ее повреждения, неудобствами осмотра брюшной полости и риском осложнений после вмешательства [10].

Лечение беременных с ОКН следует проводить совместно хирургам и акушерам-гинекологами, с соблюдением алгоритма врачебной тактики на фоне протонирования беременности. При механической кишечной непроходимости консервативные мероприятия не должны продолжаться более двух часов, так как в кишечной стенке могут наступить глубокие изменения, вплоть до некроза кишки и развития перитонита, что непременно приведет к усугублению клинической ситуации [3, 6, 7]. Трудности диагностики, вариативность и стертость клинических симптомов ОКН при беременности, запоздалое обращение за медицинской помощью, а также нередко непрофильная госпитализация беременных способствуют прогрессированию заболевания, приводят к декомпенсации важных жизненных функций, метаболическим нарушениям, развитию обезвоживания и эндотоксикоза. Прогноз в данной ситуации становится крайне неблагоприятным как для матери, так и для плода. Зачастую ключом к правильному диагнозу и определению тактики ведения беременной с подозрением на ОКН является грамотный сбор анамнеза и выявление факторов риска развития заболевания, позволяющие сократить сроки постановки диагноза и оказания квалифицированной лечебной помощи данной категории больных.

Заключение. Таким образом, к факторам риска развития ОКН при беременности следует отнести возраст женщин старше 30 лет, II и III триместр гестации, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и дискинезии толстого кишечника, хирурги-

ческие вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, длительное применение больших доз гестагенов во время беременности. Формирование группы риска беременных по развитию ОКН и проведение профилактических мероприятий с ранних сроков гестации, направленных на ликвидацию нарушений моторной функции кишечника, позволят предотвратить заболевания в более поздние сроки беременности.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России.

Библиографический список

1. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. 688 с.
2. Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany / R. Kube, D. Granowski, P. Stübs [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. 2010. Vol. 36 (1). P. 65–71.
3. Лечебно-диагностические аспекты острой спаечной тонкокишечной непроходимости / И. С. Малков, В. Д. Еминов, И. И. Хамзин, В. Н. Гараев // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 2. С. 193–197.
4. Шеянов С. Д., Харитонов Е. А., Зухраева З. И. Диагностика острой спаечной кишечной непроходимости методом измерения внутрибрюшного давления // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11: Медицина. 2010. № 2. С. 146–160.
5. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Сидельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 958–961.
6. Особенности диагностики и акушерской тактики при острой кишечной непроходимости / И. А. Салов, И. Е. Рогожина, Н. Г. Балабанов, Н. Ф. Хворостухина // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006. № 3. С. 7–10.
7. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Трида, 1999. С. 356–364.
8. Perdue P. W., Johnson H. W., Jr, Stafford P. W. Intestinal obstruction complicating pregnancy // Amer. J. Surg. 1992. Vol. 164. P. 384–388.
9. Histologic study of peritoneal adhesions in children and in a rat model / M. Torre, A. Favre, Pini Prato [et al.] // Pediatr. Sug. Int. 2002. Vol. 18. P. 673–676.
10. Короткевич А. Г., Злобина Л. А., Ревикская Ю. Ю. Техника диагностической лапароскопии у беременных // Endosc. Hir. 2010. № 2. С. 37–41.

Translit

1. Radzinskij V. E. Akusherskaja agressija. M.: Izd-vo zhurnal Status Praesens, 2011. 688 s.
2. Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany / R. Kube, D. Granowski, P. Stübs [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. 2010. Vol. 36 (1). P. 65–71.
3. Lechebno-dagnosticheskie aspekty ostroj spaечноj tonkokishechnoj neprohodimosti / I. S. Malkov, V. D. Jeminov, I. I. Hamzin, V. N. Garaev // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2009. T. 90, № 2. S. 193–197.
4. Shejanov S. D., Haritonova E. A., Zuhraeva Z. I. Diagnostika ostroj spaечноj kishechnoj neprohodimosti metodom izmerenija vnutribryushnogo davlenija // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 11: Medicina. 2010. № 2. S. 146–160.
5. Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo / pod red. Je. K. Ajlamazjana, V. I. Kulakova, V. E. Radzinskogo, G. M. Sidel'nikovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2007. S. 958–961.
6. Osobennosti diagnostiki i akusherskoj taktiki pri ostroj kishechnoj neprohodimosti / I. A. Salov, I. E. Rogozhina, N. G. Balabanov, N. F. Hvorostuhina // Zhurnal Rossijskogo obvestva akusherov-ginekologov. 2006. № 3. S. 7–10.
7. Shehtman M. M. Rukovodstvo po ekstrakgenital'noj patologii u beremennyh. M.: Triada, 1999. S. 356–364.
8. Perdue P. W., Johnson H. W., Jr, Stafford P. W. Intestinal obstruction complicating pregnancy // Amer. J. Surg. 1992. Vol. 164. P. 384–388.
9. Histologic study of peritoneal adhesions in children and in a rat model / M. Torre, A. Favre, Pini Prato [et al.] // Pediatr. Sug. Int. 2002. Vol. 18. P. 673–676.
10. Korotkevich A. G., Zlobina L. A., Revickaja Ju. Ju. Tehnika diagnosticheskoy laparoskopii u beremennyh // Endosc. Hir. 2010. № 2. S. 37–41.

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕНОЗНОГО КРОВотоКА В НИЖНЕМ СЕГМЕНТЕ И ШЕЙКЕ МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ПРЕЛИМИНАРНОГО ПЕРИОДА

М.Л. Чехонацкая — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор, доктор медицинских наук; **Н.Е. Яннаева** — ГУЗ Перинатальный центр, врач ультразвуковой диагностики, кандидат медицинских наук; **Л.А. Гришаева** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии; **И.Е. Рогожина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, доцент, кандидат медицинских наук; **Е.В. Проданова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС; **В.О. Бахмач** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии.

ALTERATIONS IN VENOUS BLOOD FLOW OF LOWER UTERUS SEGMENT AND CERVIX OF UTERUS AT PHYSIOLOGICAL COURSE OF PRELIMINARY PERIOD

M. L. Chekhonatskaya — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Radial Diagnostics and Therapy, Professor, Doctor of Medical Science; **N. E. Yannaeva** — Perinatal Centre, Ultrasound Diagnostician, Candidate of Medical Science; **L. A. Grishaeva** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Radial Diagnostics and Therapy, Post-graduate; **I. E. Rogozhina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E. V. Prodanova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant; **V. O. Bakhmach** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Radial Diagnostics and Therapy, Post-graduate.

Дата поступления — 11.07.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е., Гришаева Л.А., Рогожина И.Е., Проданова Е.В., Бахмач В.О. Изменения венозного кровотока в нижнем сегменте и шейке матки при физиологическом течении прелиминарного периода // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 729–733.

Цель: изучить показатели венозного кровотока в нижнем сегменте и шейке матки при физиологическом течении прелиминарного периода. **Материал и методы.** Изучено течение прелиминарного периода у 90 пациенток со срочными физиологическими родами. **Результаты.** Отмечается увеличение скоростей венозного кровотока в нижнем сегменте и в шейке матки, как в покое, так и на высоте схватки. **Заключение.** В процессе физиологического течения прелиминарного периода происходит трансформация вен в лакуноподобные структуры, отмечается рост скоростей венозного кровотока в нижнем сегменте и в шейке матки, что приводит к депонированию крови и, по-видимому, является одним из механизмов, способствующих раскрытию шейки матки.

Ключевые слова: венозный кровоток, шейка матки, нижний сегмент, доплерометрия, прелиминарный период.

Chekhonatskaya M. L., Yannaeva N. E., Grishaeva L. A., Rogozhina I. E., Prodanova E. V., Bakhmach V. O. Alterations in venous blood flow of lower uterus segment and cervix of uterus at physiological course of preliminary period // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 729–733.

Research objective. The objective of this research is the study of venous blood flow parameters of lower uterus segment and cervix of uterus at the physiological course of preliminary period. **Material and methods.** The study was based on the investigation of the course of preliminary period of 90 patients with physiological delivery at term. **Results.** There is a growing rate of venous blood flow of lower uterus segment and cervix of uterus at rest as well as at peak of contractions. **Conclusion.** Veins are transformed into structures similar to lacunae at the physiological course of preliminary period. There is a growing rate of venous blood flow of lower uterus segment and cervix of uterus which results in blood storage and seems to be one of the mechanisms leading to cervical dilatation.

Key words: venous blood flow, cervix of uterus, lower uterus segment, Dopplerometry, preliminary period.

Введение. В современном акушерстве большое внимание уделяется прелиминарному периоду, который по своему течению, клиническим проявлениям и последствиям для матери и плода может быть физиологическим или патологическим [1].

Накопленный в настоящее время опыт позволяет полагать, что от того, как протекает прелиминарный период, во многом зависит, как будут протекать ожидаемые роды [2]. Известно, что патологическая сократительная деятельность матки в подготовительном периоде, как правило, трансформируется в различного рода аномалии родовой деятельности [3].

Трудности изучения сократительной деятельности матки в период вхождения в роды обусловлены недостаточностью знаний о физиологии всего подготовительного периода. По выражению некоторых исследователей, «мы только предугадываем то, что происходит на самом деле» [4].

ПРЕЛИМИНАРНЫЙ ПЕРИОД — это время, в течение которого неэффективная схватка беременной трансформируется в эффективную родовую схватку благодаря тому, что к моменту этой трансформации завершаются адаптивные морфологические процессы в организме женщины в целом и в шейке матки в частности. В этот период ощутимо возрастает тонус миометрия, возникает феномен силового депонирования крови в сосудистые резервуары тела и шейки матки, завершается процесс формирования в ее срединном слое уникального сосудистого образования с принципиально новой морфологией и гемодинамикой [4–6].

Внедрение в клиническую практику ультразвукового метода исследования с использованием доплерометрии дает возможность оценить гемодинамическую перестройку, происходящую в матке и шейке матки в процессе подготовки к родам, и получить более точное представление о физиологии прелиминарного периода.

Цель: изучить показатели венозного кровотока в нижнем сегменте и шейке матки при физиологическом течении прелиминарного периода.

Методы. Изучено течение прелиминарного периода у 90 пациенток со срочными физиологическими

Ответственный автор — Гришаева Лиана Анатольевна.
Адрес: 410000, г. Саратов, ул. Горюла, 130, кв. 68.
Тел.: (8452) 43-80-45.
E-mail: liana-naumova@mail.ru

родами. Основаниями для включения в данное исследование являлись: головное предлежание плода, нормальное расположение плаценты, отсутствие предлежания и низкого ее прикрепления, показатели доплерометрии в маточных артериях и в артерии пуповины в пределах нормы, физиологическое течение прелиминарного периода и родов, отсутствие аномалий развития половых органов, рубцовых изменений матки и шейки матки.

Средний возраст женщин составил $24,4 \pm 0,17$ года, из них первородящих — 39 (43,3%), повторнородящих 51 (56,7%). Угроза прерывания беременности наблюдалась у 25 (27,8%) пациенток, токсикоз I половины беременности встречался у 27 (30,0%) женщин, гестоз II половины — у 28 (31,1%). Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались нарушения жирового обмена — у 30,0% (27), заболевания органов пищеварения — у 27,8% (25), анемия беременных — у 23,3% (21), заболевания органов зрения — у 21,1% (19).

Во всех наблюдениях роды произошли через естественные родовые пути. Масса тела новорожденных составила $3515,44 \pm 53,05$ г, оценка по шкале Апгар: $8,9 \pm 0,07$ балла.

Ультразвуковое исследование проводили на ультразвуковом приборе Toshiba «Aplio-XG SSA 790A» (Япония) в следующей последовательности: трансабдоминальная и трансвагинальная 2D-эхография, затем трансвагинальная направленная энергетическая доплерография с последующей спектральной импульсно-волновой доплерометрией.

Эхоструктура шейки матки оценивалась в В-режиме, при этом образцом средней эхогенности считался неизменный миометрий. При исследовании сосудов нижнего сегмента и шейки матки использовался метод направленной энергетической доплерографии. Изучали максимально возможное количество цветовых локусов, в которых определялся характер кровотока (артериальный или венозный). По количеству цветовых локусов оценивали выраженность васкуляризации шейки матки: скудная — количество визуализируемых сосудов в пределах от 1 до 5; умеренная — 6–10 цветовых локусов, выраженная — количество локусов более 10.

Венозный кровоток шейки матки оценивался на трех уровнях по методике, предложенной М. Н. Булановым [7]. Первый уровень — сосуды периферической зоны, второй — вены стромы (парацентральная зона), третий уровень — субэндоцервикальные вены (центральная зона). Гемодинамика нижнего сегмента матки изучалась по методике, описанной Н. И. Поленовым [8]. При этом за верхнюю границу нижнего сегмента принимали условную точку, располагающуюся на расстоянии 7 см над областью внутреннего зева, что, по данным литературы, является его верхней анатомической границей. После этого область нижнего сегмента условно делили на три части: дистальную (наиболее удаленную от внутреннего зева), среднюю и проксимальную (примыкающую к внутреннему зеву матки). Кровоток в венах изучался в обозначенных зонах нижнего сегмента матки. Исследование проводили при среднем наполнении мочевого пузыря.

Оценивали значения минимальной, максимальной и средней венозных скоростей кровотока, как в покое, так и на высоте маточного сокращения. Изучение кровотока в нижнем сегменте и шейке матки проводили в динамике: в начале прелиминарного периода, то есть при появлении жалоб на нерегу-

лярные боли схваткообразного характера различной интенсивности внизу живота или поясничной области и при наличии при наружной токографии 1–2 схваток в течение 10–20 мин. При этом исходили из того, что физиологический прелиминарный период длится не более 6 часов. Пациентки, у которых родовая деятельность развивалась в течение 6 часов от начала исследования, были отнесены к группе с физиологическим течением прелиминарного периода.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. Рассчитывались Me [25; 75], где Me — медиана, [25; 75] — интерквартильный размах, или $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение. Для подтверждения гипотезы о нормальности распределения выборки применялись тесты Смирнова — Колмогорова и Шапиро — Уилка, а также визуальный анализ гистограмм распределения. Для оценки значимости отличий между зависимыми выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался парный критерий Стьюдента (показатель t). Для непрерывных зависимых данных в случае отклонения гипотезы о нормальности распределения использован критерий Вилкоксона (показатель Z).

Результаты. Проведенные исследования показали, что при физиологическом течении прелиминарного периода происходят выраженные изменения в венозном русле нижнего сегмента и шейки матки. На момент начала физиологического прелиминарного периода миометрий нижнего сегмента матки в В-режиме по эхогенности соответствует эхогенности миометрия в теле и дне матки, толщина его в среднем составляет $3,98 \pm 0,04$ мм. Сосуды нижнего сегмента в энергетическом режиме выглядят как единичные точные локусы, в которых при импульсно-волновой доплерографии определяется венозный характер кровотока. Артериальные сосуды практически не визуализируются. Диаметр вен нижнего сегмента колеблется в пределах от 1 до 2,5 мм со средними значениями $1,8 \pm 0,07$ мм.

При сокращении миометрия отмечается уменьшение толщины нижнего сегмента матки до $2,9 \pm 0,02$ мм ($p < 0,05$), а количество визуализируемых в нем сосудов увеличивается. На высоте маточного сокращения вены прослеживаются на всем протяжении — от дистальной части нижнего сегмента до внутреннего зева. Появляются сосуды с артериальным характером кровотока. Диаметр вен нижнего сегмента на фоне сокращения увеличивается до $2,35 \pm 0,04$ [2,23; 2,81] мм ($p < 0,05$), а диаметр артерий равняется $2,2 \pm 0,02$ [1,42; 2,84] мм.

Детальная оценка показателей кровотока позволила установить выраженный рост скоростей венозного кровотока в нижнем сегменте матки в процессе течения физиологического прелиминарного периода (табл. 1). В венах проксимальной части нижнего сегмента средняя венозная скорость увеличивается с 2,65 [2,05; 3,20] (в начале прелиминарного периода) до 3,20 [2,65; 4,55] см/сек (на момент начала родовой деятельности) ($p < 0,05$), в средней части — с 2,35 [1,75; 3,0] до 3,0 [2,25; 4,20] см/сек соответственно ($p < 0,05$) и в дистальной части нижнего сегмента — с 2,0 [1,65; 2,4] до 2,55 [2,0; 3,50] см/сек, ($p < 0,05$).

Шейка матки на момент начала физиологического прелиминарного периода имеет пониженную, реже среднюю эхогенность. Кровоснабжение шейки обильное, количество цветовых локусов составляет

10 и более. При этом число визуализируемых вен превышает число артерий в 2,3 раза. Вены представлены как мелкими точечными цветовыми локусами, так и структурами, имеющими вид объёмных лакуноподобных образований (рис. 1). Следует отметить, что в начале прелиминарного периода данные сосудистые лакуны находятся, как правило, в периферической зоне шейки матки.

При сокращении миометрия количество сосудов в шейке матки возрастает до 15 и более, при этом диаметр лакуноподобных структур увеличивается от 2,27 [1,15; 3,45] мм в покое до 3,75 [2,54; 5,20] мм на высоте сокращения ($p < 0,05$).

Происходят изменения показателей скоростей венозного кровотока в шейке матки в течение прелиминарного периода. Результаты полученных данных представлены в табл. 2 с учетом величины Ме (медиана) и интерквартильного размаха. В начале прелиминарного периода средняя скорость венозного кровотока в периферической зоне шейки матки вне схватки составляет 2,65 [1,95; 3,25], а к моменту начала структурных изменений шейки матки увеличивается до 3,75 [2,95; 4,8] см/сек ($p < 0,05$). В парацентральной зоне шейки матки скорости кровотока в венах увеличиваются с 2,15 [1,85; 2,85] до 3,21 [2,85; 3,17] см/сек соответственно ($p < 0,05$), а в центральной зоне — с 1,90 [1,50; 2,45] до 2,45 [1,90; 2,85] см/сек ($p < 0,05$).

При сокращении миометрия происходит увеличение скоростей кровотока в венах шейки матки по сравнению с данными показателями в тех же сосудах при нормальном тоне миометрия. При этом в начале прелиминарного периода в периферической зоне скорости венозного кровотока вырастают с 2,65 см/сек [1,95; 3,25] в покое до 3,85 см/сек [2,75; 5,0] на фоне маточного сокращения (45,2%). В парацентральной зоне данные показатели увеличиваются на 60,4%: с 2,15 [1,85; 2,85] см/сек при нормотонусе матки до 3,45 [2,75; 4,5] см/сек на высоте

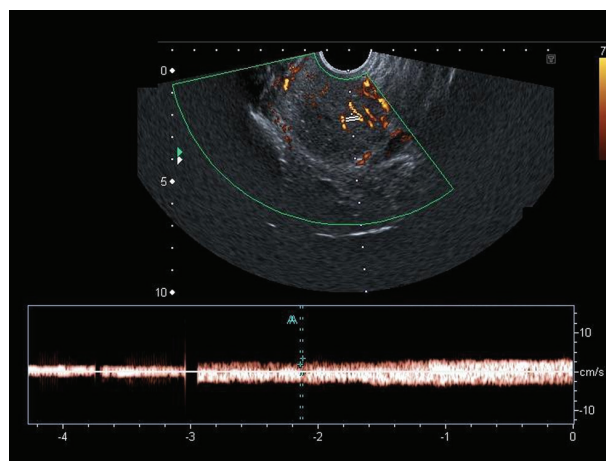


Рис. 1. Изменение скоростей венозного кровотока в шейке матки на высоте схватки в начале физиологического прелиминарного периода

сокращения миометрия. В центральной зоне также венозные скорости на высоте схватки вырастают на 63,2% (с 1,9 [1,5; 2,45] см/с до 3,1 [2,55; 3,9] см/сек соответственно).

К концу прелиминарного периода средняя скорость кровотока в периферической зоне шейки матки в покое составила 3,75 [2,95; 4,8] см/сек, на высоте сокращения миометрия была равна 5,05 [4,15; 6,65] см/сек, что свидетельствует об увеличении скорости венозного кровотока на фоне схватки в среднем на 34%.

В парацентральной зоне венозные скорости увеличиваются с 3,21 [2,85; 3,32] см/сек в покое до 4,75 [4,05; 6,0] см/сек на фоне маточного сокращения (в среднем на 47,9%). В центральной зоне возрастают с 2,45 [1,9; 2,85] см/сек до 4,15 [3,25; 4,8] см/сек соответственно (в среднем на 69,3%).

Таблица 1

Изменение скоростей венозного кровотока в нижнем сегменте матки при физиологическом течении прелиминарного периода

Показатели скоростей венозного кровотока (см/с) в различных зонах шейки матки	Начало прелиминарного периода			Через 6 часов от начала прелиминарного периода				
	медиана	интерквартильный размах		медиана	интерквартильный размах		Z	P-level
	Me	25%	75%	Me	25%	75%		
Показатели скоростей венозного кровотока вне схватки								
Проксимальная часть								
Vmax	3,4	2,4	4,1	4	3,5	5,4	2,74	0,05
V min	1,8	1,5	2,2	2,4	1,8	3,3	3,77	0,05
V mean	2,65	2,05	3,2	3,2	2,65	4,55	3,4	0,05
Средняя часть								
Vmax	2,9	2,2	3,6	3,7	2,8	5,2	2,8	0,05
V min	1,8	1,3	2,2	2,6	1,7	2,9	3,81	0,05
V mean	2,35	1,75	3	3	2,25	4,2	3,1	0,05
Дистальная часть								
Vmax	2,4	2,1	3,1	3,4	2,3	4,5	3,61	0,05
Vmin	1,5	1,1	1,9	2	1,3	2,6	3,47	0,05
V mean	2	1,65	2,4	2,55	2	3,5	4,06	0,05

При сравнительном анализе скоростей венозного кровотока на фоне маточного сокращения в начале и в конце прелиминарного периода был выявлен также достоверный рост показателей во всех исследуемых зонах (табл. 2). Так, при появлении первых жалоб на регулярные тянущие боли внизу живота, подтвержденные данными наружной токографии, средняя скорость кровотока на фоне сокращения миометрия в венах периферической зоны была равна 3,85 см/сек [2,75; 5,0]. На момент начала раскрытия шейки матки эти показатели уже вырастают до 5,05 см/сек [4,15; 6,75]. В венах парацентральной зоны скорости кровотока на высоте маточного сокращения увеличиваются с 3,45 см/сек [2,75; 4,5] в начале прелиминарного периода до 4,75 [4,05; 6,0] на момент начала родовой деятельности и в венах центральной зоны — с 3,1 см/сек [2,55; 3,9] до 4,15 см/сек [3,25; 4,8] соответственно. Различия статистически достоверны во всех наблюдениях ($p < 0,05$).

В результате описанных изменений к концу физиологического прелиминарного периода в В-режиме шейка матки выглядит как кавернозное тело с эхонегативными включениями ленточного типа. Кровос-

набжение обильное, преобладает венозный компонент, который представлен в виде лакуноподобных структур, переходящих или соединяющихся одна с другой, располагающихся во всех зонах шейки матки, их количество увеличивается до 15 и более. На высоте сокращения миометрия данные лакуны заполняются кровью (рис. 2). При этом диаметр лакуноподобных структур увеличивается от 2,27 [1,15; 3,45] мм в покое до 3,75 [2,54; 5,20] мм на высоте маточного сокращения.

Обсуждение. Состоянию шейки матки придается огромное значение при оценке биологической готовности организма к родам. Шейка матки является одним из структурных элементов так называемого «периферического звена» родовой доминанты, и ее «созревание» достаточно точно отображает состояние «центрального звена» родовой доминанты — центральной нервной системы. Ряд исследователей считают, что основным действующим компонентом схватки является движение тока крови в среднем слое миометрия, которое сопровождается растяжением стенок нижнего сегмента и шейки мат-

Таблица 2

Изменение скоростей венозного кровотока в шейке матки при физиологическом течении прелиминарного периода

Показатели скоростей венозного кровотока (см/с) в различных зонах шейки матки	Начало прелиминарного периода			Через 6–8 часов от начала прелиминарного периода				
	медиана	интерквартильный размах		медиана	интерквартильный размах		Z	P-level
	Me	25%	75%	Me	25%	75%		
Показатели скоростей венозного кровотока вне схватки								
Периферическая зона								
V max	3,5	2,7	4,4	5,2	3,3	5,9	4,18	0,05
V min	1,7	1,2	2,2	2,7	2	3,2	5,05	0,05
V mean	2,65	1,95	3,25	3,75	2,95	4,8	5,14	0,05
Парацентральная зона								
V max	2,7	2,2	3,7	3,8	3,3	4,6	5,04	0,05
V min	1,6	1,3	2	2,2	1,5	2,8	5,54	0,05
V mean	2,15	1,85	2,85	3,21	2,85	3,17	5,6	0,05
Центральная зона								
V max	2,4	2	3,2	3,1	2,3	3,8	2,91	0,05
V min	1,3	1,1	1,7	1,8	1,4	2,2	3,14	0,05
V mean	1,9	1,5	2,45	2,45	1,9	2,85	2,96	0,05
Показатели скоростей венозного кровотока на высоте схватки								
Периферическая зона								
V max	5,3	3,5	6,8	7	5,3	9,3	4,1	0,05
V min	2,3	2	2,9	3,7	2,9	4,7	5,71	0,05
V mean	3,85	2,75	5	5,05	4,15	6,75	5,51	0,05
Парацентральная зона								
V max	4,6	3,4	5,8	6,2	5,4	7,6	5,79	0,05
V min	2,2	1,8	2,9	3,4	2,6	4,3		
V mean	3,45	2,75	4,5	4,75	4,05	6	5,88	0,05
Центральная зона								
V max	3,8	3,1	4,9	5,3	4,2	6,7	3,6	0,05
V min	2,2	1,7	2,9	2,8	2,4	3,4	3,25	0,05
V mean	3,1	2,55	3,9	4,15	3,25	4,8	4,2	0,05

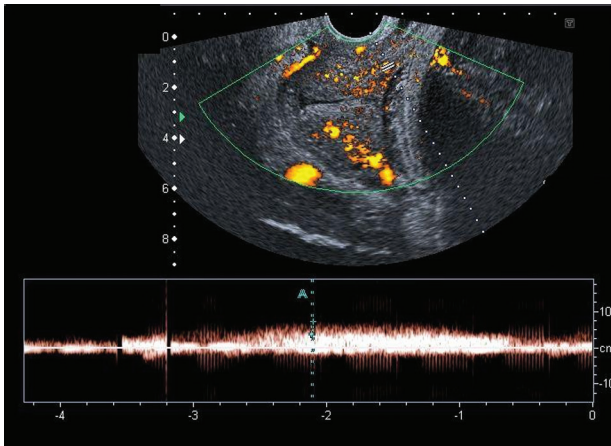


Рис. 2. Изменение скоростей венозного кровотока в шейке матки на высоте схватки через 3 часа от начала физиологического прелиминарного периода

ки. Согласно представлениям этих авторов полезная внешняя работа, производимая маткой во время родовой схватки, является интегральной производной совместного взаимодействия миометриальной и гемодинамической систем матки, причем гемодинамическая система шейки матки непосредственно участвует в процессе ее дилатации [4–6, 9].

Исследования последних лет показали, что в процессе «созревания» шейки матки, помимо изменений цервикальных соединительнотканых структур, происходит выраженная кавернозноподобная трансформация ее венозных сосудов в виде сосудистой «губки» [9, 10]. В шейке матки начинает формироваться и разворачиваться мощное венозное депо, имеющее прямые артериально-венозные шунты, в ее тканях нарастает процесс деградации коллагенового остова, что к началу родов приводит к значительному снижению модуля упругости тканей [4, 6, 10].

Результаты проведенного исследования показали, что при физиологическом течении прелиминарного периода венозное русло шейки матки подвергается существенным преобразованиям. Кровоснабжение шейки матки усиливается, что проявляется в большей степени в увеличении количества венозных сосудов и их кавернозноподобной трансформации. Вены из мелких, точечных превращаются в объемные, лакуноподобные структуры, количество которых увеличивается в два и более раз во всех зонах шейки матки. К концу прелиминарного периода шейка выглядит как губчатое тело с эконегативными включениями ленточного типа, которые являются результатом кавернозноподобной трансформации вен.

При изучении кровотока в течение физиологического прелиминарного периода выявлено увеличение скоростей венозного кровотока в нижнем сегменте матки. Установлено, что в проксимальной части средняя венозная скорость вне схватки увеличивается с 2,65 в начале прелиминарного периода до 3,20 см/сек на момент начала родовой деятельности, в средней части возрастает с 2,35 до 3,0 см/сек и в дистальной части — с 2,0 до 2,55 см/сек соответственно.

Исследования показали, что в венах шейки матки средняя скорость кровотока при нормальном тоне миометрия увеличивается по мере приближения начала родовой деятельности. При этом в венах периферической зоны показатели скорости кровотока возрастают с 2,65 см/сек в начале прелиминарного периода до 3,75 см/сек к началу родов; в парацентральной зоне — с 2,15 до 3,21 см/сек и в центральной — с 1,90 до 2,45 см/сек соответственно.

Отмечается выраженный рост венозных скоростей на высоте сокращения миометрия, причем чем

ближе роды, тем выше показатели скорости кровотока. Средняя скорость кровотока на высоте схватки в начале прелиминарного периода в венах периферической зоны составила 3,85 см/сек, а в конце прелиминарного периода была равна 5,05 см/сек. В венах парацентральной зоны данный показатель увеличивается с 3,45 см/сек до 4,75 см/сек и в венах центральной зоны возрастает с 3,1 до 4,15 см/сек соответственно ($p < 0,05$).

Закключение. В процессе физиологического течения прелиминарного периода происходит трансформация вен в лакуноподобные структуры, отмечается увеличение скоростей венозного кровотока в нижнем сегменте и в шейке матки, как в покое, так и на высоте схватки, что приводит к депонированию крови и, по-видимому, является одним из механизмов, способствующих раскрытию шейки матки.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования аспиранта кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Л. А. Гришаевой.

Библиографический список

1. Абрамченко В. В. Патологический прелиминарный период. СПб.: Элби, 2006. 287 с.
2. Раскुरатов Ю. В. Аномалии родовой деятельности (особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1995. 32 с.
3. Сидорова И. С. Физиология и патология родовой деятельности. М.: Мед. информ. агентство, 2006. 240 с.
4. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. СПб.: Элби, 2003. 287 с.
5. Воскресенский С. Л. Ультразвуковая диагностика в родах // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 1993. № 2. С. 110–119.
6. Воскресенский С. Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория. Минск: ПолиБиГ, 1996. 185 с.
7. Буланов М. Н. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 207 с.
8. Поленов Н. И. Функциональное состояние нижнего сегмента матки у беременных после кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 24 с.
9. Чехонацкая М. Л., Рогожина И. Е., Яннаева Н. Е. Характеристика изменений маточного кровотока накануне родов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 2. С. 67–70.
10. Забозлаев Ф. Г. Патоморфология матки, плацентарного ложа и плаценты при нарушении родовой деятельности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 39 с.

Translit

1. Abramchenko V. V. Patologicheskij preliminarjnyj period. SPb.: Jelbi, 2006. 287 s.
2. Raskurатов Ju. V. Anomalii rodovoj dejatel'nosti (osobennosti patogeneza, kliniki i terapii v zavisimosti ot haraktera preliminar'nogo perioda): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 1995. 32 s.
3. Sidorova I. S. Fiziologija i patologija rodovoj dejatel'nosti. M.: Med. inform. agentstvo, 2006. 240 s.
4. Savickij G. A., Savickij A. G. Biomehanika fiziologicheskoi i patologicheskoi rodovoi shvatki. SPb.: Jelbi, 2003. 287 s.
5. Voskresenskij S. L. Ul'trazvukovaja diagnostika v rodah // Ul'trazvukovaja diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii. 1993. № 2. S. 110–119.
6. Voskresenskij S. L. Biomehanizm rodov: diskretno-volnovaja teorija. Minsk: PoliBiG, 1996. 185 s.
7. Bulanov M. N. Ul'trazvukovaja diagnostika patologii shejki матки: dis. ... d-ra med. nauk. M., 2004. 207 s.
8. Polenov N. I. Funkcional'noe sostojanie nizhnego segmenta матки u beremennyh posle kesareva sechenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2008. 24 s.
9. Chehonackaja M. L., Rogozhina I. E., Jannaeva N. E. Harakteristika izmenenij matochnogo krovotoka nakanune rodov // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2008. № 2. S. 67–70.
10. Zabozlaev F. G. Patomorfologija матки, placentarnogo lozha i placenty pri narushenii rodovoj dejatel'nosti: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2007. 39 s.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

В. Ю. Ульянов — ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **С. П. Бажанов** — ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **Е. А. Конюченко** — ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел фундаментальных и клинично-экспериментальных исследований, младший научный сотрудник; **В. В. Щуковский** — ФГБУ Саратовский НИИТО Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, главный научный сотрудник, профессор, доктор медицинских наук.

DYNAMICS OF PROCESSES OF FREE LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION WHEN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN ACUTE AND EARLY PERIODS OF SPINAL CORD TRAUMATIC DISEASE

V. Yu. Ulianov — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **S. P. Bazhanov** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **E. A. Konyuchenko** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Fundamental and Clinico-experimental Studies, Junior Research Assistant; **V. V. Shchukovsky** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Chief Research Assistant, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 24.07.2012 г

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Ульянов В. Ю., Бажанов С. П., Конюченко Е. А., Щуковский В. В. Динамика показателей процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при развитии инфекционно-воспалительных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 734–737.

Цель: изучение динамики отдельных показателей процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга при развитии инфекционно-воспалительных осложнений. **Материал и методы.** Проведен анализ отдельных показателей свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при развитии инфекционно-воспалительных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга. В исследуемых группах состояние процессов липопероксидации оценивали по содержанию малонового диальдегида, антиоксидантной защиты — по уровню церулоплазмينا и супероксиддисмутазы. **Результаты.** У пациентов с травматической болезнью спинного мозга при отсутствии инфекционно-воспалительных осложнений выявлено монофазное увеличение концентрации исследуемых показателей в 1–4-е сутки с момента получения травмы с последующим постепенным снижением их к 30-м суткам. При развитии травматической болезни спинного мозга отмечена двухфазная активация как механизмов липопероксидации, так и деятельности ферментных антиоксидантных систем, происходящая на 1–4-е и 14-е сутки с момента получения травмы с последующим снижением их к 30-м суткам. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о различиях метаболического ответа в зависимости от отсутствия или наличия инфекционно-воспалительного процесса.

Ключевые слова: спинной мозг, травматическая болезнь, перекисно-антиоксидантный баланс, осложнения.

Ulianov V. Yu., Bazhanov S. P., Konyuchenko E. A., Shchukovsky V. V. Dynamics of processes of free lipid peroxidation and antioxidant protection when the development of infectious-inflammatory complications in acute and early periods of spinal cord traumatic disease // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 734–737.

Objective: to study the dynamics of individual indicators of free radical lipid peroxidation and antioxidant defense in acute and early periods of traumatic disease of the spinal cord during the development of infectious and inflammatory complications. **Material and methods.** An analysis of selected indicators of free radical lipid peroxidation and antioxidant protection in the development of infectious-inflammatory complications in the acute and early periods of traumatic disease of the spinal cord. In the state of the studied groups of lipid peroxidation was evaluated on the content of malonaldehyde, antioxidant protection — at the level of ceruloplasmin and superoxidedismutase. **Results.** In patients with traumatic spinal cord disease in the absence of infectious and inflammatory complications revealed monophasic increase in the concentrations of the studied parameters in the 1-4th day after injury, followed by a gradual decrease in its 30th day. With the development of traumatic disease of the spinal cord is marked as a two-phase activation of the mechanisms of lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities of systems occurring in the 1-4th and 14th day from the date of injury with a subsequent decrease in their 30th day. **Conclusion.** The findings suggest that differences in the metabolic response depending on the absence or presence of infectious-inflammatory process.

Key words: spinal cord, traumatic disease, peroxide-antioxidant balance, complications.

Введение. Основу возникновения и развития патогенетических механизмов травматической болезни

спинного мозга составляют нарушения базисного метаболизма, обусловленные длительным перенапряжением реактивных процессов в живом организме, ответственных за срочную компенсацию в период травматического шока [1–3]. Ведущим компонентом

Ответственный автор — Ульянов Владимир Юрьевич.
Адрес: 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148.
Тел.: 8 (8452) — 39-31-91.
E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com.

этой дезадаптации в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга на метаболическом уровне становится гипоксия, которая наиболее выражена при осложненной травме шейного отдела позвоночника, особенно в случаях развития инфекционно-воспалительных осложнений [4, 5]. Она реализуется в ряде характерных биохимических нарушений, среди которых одно из ведущих мест принадлежит нарастающей интенсификации процессов перекисного окисления липидов в условиях выраженного подавления активности антиоксидантных систем [6–9]. В итоге развивается универсальная недостаточность биологических мембран, приводящая к расстройствам жизнедеятельности клеток организма, которая клинически проявляется снижением неспецифической резистентности организма пострадавшего, а также синдромом полиорганной дисфункции / недостаточности [10].

Цель: изучение динамики отдельных показателей процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга при развитии инфекционно-воспалительных осложнений.

Методы. Объектом исследования стали 90 обследуемых обоего пола в возрасте от 17 до 60 лет, которые были распределены на 3 группы. 1-ю группу составили 30 условно здоровых лиц (доноры крови); 2-ю — 30 пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника, не имеющие инфекцион-

но-воспалительных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга; 3-ю — пациенты с осложненной травмой шейного отдела позвоночника, имеющие инфекционно-воспалительные осложнения в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга (30 наблюдений). Состояние процессов липопероксидации оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в реакции с тиобарбитуровой кислотой по стандартной методике (Стальная И. Д., Гаришвили Т. Т., 1977), а антиоксидантной защиты — по концентрации церулоплазмина (ЦП), определяемого турбодиметрической специфической реакцией и по уровню супероксиддисмутазы (Cu/ZnSOD), определяемой иммуноферментным методом. Оценку перекисно-антиоксидантного баланса у практически здоровых лиц проводили однократно, а у пациентов с травматической болезнью спинного мозга — в динамике на 1–4, 7, 14, 21 и 30-е сутки после получения травмы.

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

Результаты. Исходя из данных табл. 1, у больных 2-й группы концентрация МДА резко возраста-

Таблица 1

Динамика концентраций малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и церулоплазмина в сыворотке крови больных, не имеющих инфекционно-воспалительных осложнений

Показатель	Контрольная группа, n=30	Больные без инфекционно-воспалительных осложнений, n=30				
		1–4-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	30-е сутки
Малоновый диальдегид, (мкмоль/л)	1,13 (0,88;1,48)	5,98 (5,87;6,03) Z1=6,65; p1=0,000001	4,98 (4,89;5,02) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=5,65; p2=0,000001	3,49 (3,45;3,58) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,29; p3=0,000001	2,51 (2,34;2,65) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,18; p4=0,000001	1,78 (1,58;1,96) Z1=5,45; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z5=6,15; p5=0,000001
Супероксиддисмутаза, нг/мл	36,0 (32,0;38,4)	187,0 (127,4;256,1) Z1=6,65; p1=0,000001	78,2 (70,0;81,1) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001	58,1 (54,1;62,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,60; p3=0,000001	43,6 (41,3;46,0) Z1=6,07; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001	33,2 (27,1;37,8) Z1=1,61; p1=0,105471; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001; Z5=6,43; p5=0,000001
Церулоплазмин, мг/дл	24,0 (22,0;25,0)	36,5 (34,0;38,0) Z1=6,65; p1=0,000001	35,0 (33,0;38,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=1,08; p2=0,277190	35,0 (32,0;37,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=1,73; p2=0,082358; Z3=0,54; p3=0,579295	32,0 (30,0;34,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=4,79; p2=0,0000002; Z3=3,65; p3=0,000253; Z4=3,23; p4=0,001236	23,0 (21,0;25,0) Z1=1,28; p1=0,198359; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001; Z5=6,61; p5=0,000001

Примечание: в каждом случае приведены медиана, нижний и верхний квартили (25%; 75%) из 30 измерений; Z₁, p₁ — по сравнению с группой контроля, Z₂, p₂ — по сравнению с 1–4-и сутками после травмы, Z₃, p₃ — по сравнению с 7-и сутками после травмы; Z₄, p₄ — по сравнению с 14-и сутками после травмы, Z₅, p₅ — по сравнению с 21-и сутками после травмы; n — количество наблюдений.

ла в 5,29 раза ($p=0,000001$) уже на 1–4-е сутки по сравнению с практически здоровыми лицами и оставалась повышенной в сравнении с показателями практически здоровых лиц вплоть до 30-х суток с момента травмы. Максимальное значение показателя было отмечено в 1–4-е сутки после травмы, а затем наблюдалось его снижение вплоть до 30-х суток ($p=0,000001$). К 30-м суткам уровень МДА снижался в 1,41 раза по сравнению с 21-и сутками, но не достигал контрольных значений ($p=0,000001$).

Происходило повышение в 1,5 раза по сравнению с нормальными показателями концентрации ЦП в сыворотке крови уже на 1–4-е сутки травматической болезни ($p=0,000001$) и оставалось на одном и том же уровне вплоть до 14-х суток. К 21-м суткам наблюдалось некоторое снижение показателя по сравнению с 1–4-и сутками ($p=0,001236$), а к 30-м суткам — снижение практически до нормальных значений.

Уже на 1–4-е сутки травматической болезни обнаруживалось значительное повышение в 4,5 раза ($p=0,000001$) концентрации Cu/ZnSOD в сыворотке крови по сравнению с показателями практически здоровых лиц. В дальнейшем наблюдалось прогрессирующее снижение показателя вплоть до конца периода наблюдения. К 30-м суткам снижение абсолютного значения показателя по сравнению с практически здоровыми лицами было статистически не достоверно.

По данным табл. 2, у больных 3-й группы во все сроки исследования нами было зафиксирова-

но существенное увеличение уровня МДА, причем резкое возрастание этого показателя в 5,027 раза ($p=0,000001$) по сравнению с практически здоровыми лицами отмечалось в 1–4-е сутки с момента травмы. В дальнейшем наблюдалось увеличение уровня МДА к 7-м суткам и еще более выраженное увеличение — к 14-м суткам, когда выявляли максимально высокое значение данного показателя. Достоверное снижение уровня МДА наблюдали к 21-м суткам по сравнению с 14-и сутками травматической болезни в 1,86 раза ($p=0,000001$). К 30-м суткам отмечали дальнейшее снижение уровня МДА, который, однако, статистически достоверно превышал контрольный показатель ($p=0,006378$).

При изучении динамики концентрации ЦП в этой группе больных отмечали достоверное повышение показателя ЦП во все сроки наблюдения (с 1–4-х суток по 30-е сутки) по сравнению с его уровнем у практически здоровых лиц. К 14-м суткам наблюдали незначительное повышение данного показателя по сравнению с 7-ми сутками. Максимальное повышение концентрации ЦП происходило к 21-м суткам в 1,47 раза ($p=0,000001$). К 30-м суткам наблюдали статистически достоверное снижение показателя по сравнению с 21-и ($p=0,000001$), однако изучаемый параметр оставался достоверно выше контрольного значения ($p=0,000114$).

В период наблюдения до 21-х суток отмечали существенное увеличение уровня СОД, причем максимальное значение было отмечено на 1–4-е

Таблица 2

Динамика концентраций малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и церулоплазмينا в сыворотке крови больных с инфекционно-воспалительными осложнениями

Показатель	Контрольная группа n=30	Больные с инфекционно-воспалительными осложнениями, n=30				
		1–4-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	30-е сутки
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,13 (0,88;1,48)	5,68 (5,38;5,99) Z1=6,65; p1=0,000001	6,98 (6,68;7,37) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,49; p2=0,000001	8,95 (8,79;9,07) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001	4,82 (4,71;4,98) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,05; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001	1,45 (1,27;1,56) Z1=2,72; p1=0,006378; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001; Z5=6,65; p5=0,000001
Супероксиддисмутаза, нг/мл	36,0 (32,0;38,4)	312,3 (199,4;400) Z1=6,65; p1=0,000001	98,7 (94,6;100,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001	167,2 (145,9;189,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=5,08; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001	76,7 (67,9;78,9) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001	33,6 (25,6;38,9) Z1=0,91; p1=0,359335; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001; Z5=6,65; p5=0,000001
Церулоплазмин, мг/дл	24,0 (22,0; 25,0)	34,0 (32,0;36,0) Z1=6,65; p1=0,000001	31,0 (30,0;32,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=5,04; p2=0,000001	32,0 (30,0;35,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=2,07; p2=0,037783; Z3=1,36; p3=0,173778	47,0 (44,0;51,0) Z1=6,65; p1=0,000001; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001	26,0 (25,0;28,0) Z1=3,85; p1=0,000114; Z2=6,65; p2=0,000001; Z3=6,65; p3=0,000001; Z4=6,65; p4=0,000001; Z5=6,65; p5=0,000001

Примечание: в каждом случае приведены медиана, нижний и верхний квартили (25%; 75%) из 30 измерений; Z₁, p₁ — по сравнению с группой контроля, Z₂, p₂ — по сравнению с 1–4-и сутками после травмы, Z₃, p₃ — по сравнению с 7-и сутками после травмы; Z₄, p₄ — по сравнению с 14-и сутками после травмы, Z₅, p₅ — по сравнению с 21-и сутками после травмы; n — количество наблюдений.

сутки и на 14-е сутки травматической болезни по сравнению с показателями у практически здоровых лиц. На 7-е сутки травматической болезни выявлялись значительные (более чем в 3 раза) снижение показателя по сравнению с 1–4-ми сутками. На 21-е сутки по сравнению с 14-ми отмечали статистически достоверное снижение показателя, однако его значение достоверно превышало значение показателя у практически здоровых лиц. Отмечаемое на 30-е сутки снижение концентрации Cu/ZnSOD было статистически недостоверное по сравнению с нормальными значениями.

Обсуждение. У всех обследованных больных в изучаемые сроки наблюдения при травматической болезни спинного мозга обнаруживается повышение уровня МДА, что свидетельствует об активации процессов липопероксидации [1, 2]. Существенные различия степени их выраженности зависят от особенностей протекания травматической болезни и гипоксии [3, 4].

При благоприятном течении травматической болезни (отсутствие инфекционно-воспалительных осложнений), начиная с 7-х суток имелось статистически достоверное прогрессивное снижение концентрации МДА, по сравнению с 1–4-и сутками. При неблагоприятном течении травматической болезни (наличие инфекционно-воспалительных осложнений) уровень МДА достоверно повышался ($p=0,000001$) вплоть до 14-х суток, когда отмечалось максимально высокое значение показателя, что клинически соответствовало манифестации инфекционно-воспалительных осложнений. Снижение уровня МДА начиналось постепенно с 21-х суток, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности процессов перекисного окисления липидов и соответствовало литературным данным.

Развитие травматической болезни характеризовалось также изменением состояния ферментного звена антиоксидантной системы. При благоприятном течении максимальное повышение как ЦП, так и Cu/ZnSOD наблюдали на 1–4-е сутки после травмы с постепенным плавным снижением значений указанных показателей вплоть до 30-х суток. При неблагоприятном течении травматической болезни изменение активности сывороточного (ЦП) и внутриклеточного (Cu/ZnSOD) антиоксидантных ферментов претерпевало двухфазный характер: первоначальный подъем в 1–4-е сутки сменялся некоторым снижением к 7-м суткам и повторным увеличением показателей к 14-м суткам. Причем максимальное значение ЦП отмечалось на 21-е сутки, а Cu/ZnSOD уже на 14-е сутки после травмы. Следует подчеркнуть, что скорость изменения активности Cu/ZnSOD является наиболее лабильным показателем в адаптационных механизмах, чем ЦП.

Выводы:

1. У больных в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга развивается перекисно-антиоксидантный дисбаланс с относительной недостаточностью ферментного звена антиоксидантной системы, что проявляется увеличением содержания малонового диальдегида, несмотря на повышение церулоплазмينا и супероксиддисмутазы.

2. Инфекционно-воспалительные осложнения, развивающиеся в остром и раннем периодах трав-

матической болезни, сопровождаются более выраженным перекисно-антиоксидантным дисбалансом по сравнению с благоприятным течением.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР ФГБУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России «Вертебрология. Разработка методов профилактики, диагностики, лечения травм и заболеваний позвоночника, спинного мозга, периферической нервной системы». Номер государственной регистрации 01201168616.

Библиографический список

1. Патогенез типовых реакций организма на травму / П. В. Глыбочко, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков [и др.]; под ред. Н. П. Чесноковой. Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. 224 с.
2. Щуковский В. В., Ульянов В. Ю., Бажанов С. П. Изменение системы гемостаза, свободнорадикального перекисного окисления липидов при травматической болезни спинного мозга в условиях действия гипербарической оксигенации // Международный журнал экспериментального образования. 2012. № 7. С. 84–85.
3. Полищук Н. Е., Корж Н. А., Фищенко В. Я. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). Киев: КНИГА-плюс, 2001. 388с.
4. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 457 с.
5. Селезнев С. А., Багненко С. Ф. Травматическая болезнь и ее осложнения. СПб.: Политехника, 2002. 414 с.
6. Сидоркина А. Н., Сидоркин В. Г. Биохимические аспекты травматической болезни. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2007. 120 с.
7. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. 656 с.
8. Котельников Г. П., Труханова И. Г. Травматическая болезнь. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 272 с.
9. Биохимические методы исследования в клинко-диагностических лабораториях: практ. пособие / О. А. Тимин, Т. К. Климентьева, В. Ю. Серебров [и др.]. Томск: STT, 2002. 244 с.
10. Уиллер А., Марини Д. Медицина критических состояний. М.: Медицина, 2002. 992 с.

Translit

1. Patogeneza tipovych reakcij organizma na travmu / P. V. Glybochko, N. P. Chesnokova, V. Ju. Barsukov [i dr.]; pod red. N. P. Chesnokovoj. Saratov: Izd-vo SGMU, 2011. 224 s.
2. Wukovskij V. V., Ul'janov V. Ju., Bazhanov S. P. Izmenenie sistemy gemostaza, svobodnoradikal'nogo perekisnogo oksisenija lipidov pri travmaticheskoj bolezni spinnogo mozga v uslovijah dejstvija giperbaricheskoj oksigenacii // Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija. 2012. № 7. S. 84–85.
3. Poliwuk N. E., Korzh N. A., Fiwenko V. Ja. Povrezhdenija pozvonocznika i spinnogo mozga (mekhanizmy, klinika, diagnostika, lechenie). Kiev: KNIGA-pljus, 2001. 388s.
4. Kryzhanovskij G. N. Obwaja patofiziologija nervnoj sistemy. M.: Medicina, 1997. 457 s.
5. Seleznev S. A., Bagnenko S. F. Travmaticheskaja bolezni' i ee oslozhnenija. SPb.: Politehnika, 2002. 414 s.
6. Sidorkina A. N., Sidorkin V. G. Biohimicheskie aspekty travmaticheskij bolezni. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2007. 120 s.
7. Zajchik A. Sh., Churilov L. P. Obwaja patofiziologija s osnovami immunopatologii. SPb.: JeLBI-SPb., 2008. 656 s.
8. Kotel'nikov G. P., Truhanova I. G. Travmaticheskaja bolezni'. M.: Gjeotar-Media, 2009. 272 s.
9. Biohimicheskie metody issledovanija v kliniko-diagnosticheskij laboratorijah: prakt. posobie / O. A. Timin, T. K. Kliment'eva, V. Ju. Serebrow [i dr.]. Tomsk: STT, 2002. 244 s.
10. Uiller A., Marini D. Medicina kriticheskij sostojanij. M.: Medicina, 2002. 992 s.

НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В ГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛОЙ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР)

Е.Е. Зеулина — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, ассистент; **Д.В. Садчиков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, профессор, доктор медицинских наук; **Е.О. Блохина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, ассистент.

NONGASEOUS EXCHANGE FUNCTIONS OF LUNGS IN COMMON SEVERE VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA GENESIS (REVIEW)

E. E. Zeulina — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Emergency, Anaesthesiology and Resuscitation, Assistant; **D. V. Sadchikov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Emergency, Anaesthesiology and Resuscitation, Professor, Doctor of Medical Science; **E. O. Blokhina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Emergency, Anaesthesiology and Resuscitation, Assistant.

Дата поступления — 21.05.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Зеулина Е.Е., Садчиков Д.В., Блохина Е.О. Негазообменные функции легких в генезе тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 738–744.

В обзоре представлены современные определения, классификации, критерии тяжести распространенной вирусно-бактериальной пневмонии. Изучение литературы о роли метаболических функций легких в генезе тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонии позволило сформулировать новое направление в интенсивной терапии на основе изучения норадреналина ингибирующей функции легких.

Ключевые слова: тяжелая пневмония, воспаление, метаболические функции легких, гемодинамика, катехоламины.

Zeulina E. E., Sadchikov D. V., Blokhina E. O. Nongaseous exchange functions of lungs in common severe viral-bacterial pneumonia genesis (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 738–744.

The review presents modern definitions, classifications and criteria of severity of common viral-bacterial pneumonia. The study of literature about the role of metabolic functions of the lungs in the genesis of severe common viral-bacterial pneumonia has allowed the formulations of anew period in the intensive care based on the study of noradrenalin inactivating functions of the lungs.

Key words: severe pneumonia, inflammation, metabolic function of the lungs, hemodynamics, catecholamine.

Острая пневмония — одно из самых распространенных и потенциально опасных острых инфекционных заболеваний человека. Возникая в любом возрасте, она имеет особенности течения и представляет собой комплекс патологических процессов, развивающихся в дистальных отделах легочной ткани [1]. Существует множество определений пневмонии, и с клинических позиций понятие «пневмония» определяется как группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [2, 3]. Независимо от стилистических привязанностей авторов определение пневмонии в большинстве случаев включает следующие ключевые слова: инфекция, воспаление, альвеолы, экссудат. Однако газообменные нарушения, а тем более нарушения негазообменных функций легких (НФЛ) в качестве причин смерти больных отсутствуют в содержании понятия пневмонии, при этом суть тотальной распространенной пневмонии — именно тяжелые нарушения газообмена, составляющие серьезную проблему для анестезиолога-реаниматолога.

В структуре бронхолегочных заболеваний РФ острая пневмония занимает третье место, вызывая большие экономические потери, связанные с длительной утратой трудоспособности работающих [4]. Острая пневмония характеризуется устойчиво высокой заболеваемостью с тенденцией к дальнейшему росту, в том числе и среди лиц молодого возраста, увеличением числа тяжелых форм и развитием фа-

тальных осложнений [5]. Летальность при пневмонии оказывается наименьшей (1–3%) у лиц среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет с сопутствующей патологией, а также в случаях тяжелого течения внебольничной пневмонии (ВП) летальность достигает 15–30%. Пневмония сказывается и на последующем периоде жизни. Исследования, проведенные B. Roson et al., показали, что среди лиц старше 65 лет, госпитализированных с диагнозом «пневмония», в течение первого года после выписки умирают 33%, что значительно больше, чем в контрольной группе больных, находившихся в стационаре по другим причинам [6].

Таким образом, во всем мире, несмотря на активно развивающиеся новые технологии в диагностике, интенсивной терапии, и в частности разнообразие антибактериальных препаратов, проблема пневмонии, в особенности тяжелого течения, сохраняет свою высокую актуальность.

В проведении интенсивной терапии тяжелой острой распространенной пневмонии (ОРП) нередки ситуации, когда всю тяжесть патологии органов дыхания невозможно объяснить только нарушением газообмена или гемодинамики в легких. В таких случаях отмечается несоответствие между тяжестью состояния больных и нарушением параметров внешнего дыхания. И признание в последние годы существования НФЛ послужило поводом к расширению исследований отдельных сторон обмена веществ, протекающих в них [7]. Однако в исследуемой литературе не отражено участие НФЛ в генезе ОРП, а значит, они не учтены в диагностике, критериях тяжести и интенсивной терапии.

В результате воспаления легочной ткани происходит образование обильного количества промежу-

Ответственный автор — Зеулина Екатерина Евгеньевна.

Адрес: 410008, Саратов, ул. 1-й Детский проезд, 16.

Тел.: +79063062872.

E-mail: blokhina-ee@mail.ru

точных и конечных эндотоксинов, вызывающих глубокие нарушения гомеостатических и функциональных расстройств важнейших систем организма. Высокая летальность при тяжелой ОРП обусловлена прогрессирующей и труднокорректируемой острой дыхательной недостаточностью (ОДН), что связано с перегрузкой газообменных и несостоятельностью газообменных функций легких. Несмотря на современные методы интенсивной терапии процент летальных исходов от тяжелой пневмонии высок, что делает планируемое исследование, направленное на изучение НФЛ в генезе тяжелой ОРП, актуальным и фактически значимым для здравоохранения.

Острую пневмонию традиционно подразделяли по этиологии, в силу значимости микробного фактора в генезе пневмоний, по морфологии и течению. Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, должна быть построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в МКБ X пересмотра (1992 г.) В зависимости от возбудителя выделяют: первичную — гриппозную пневмонию; вторичную — как правило, бактериальную; смешанную — вирусно-бактериальную.

Под первичной пневмонией понимается прямое вовлечение легких в патологический процесс, вызванный высоковирулентным вирусом гриппа, развивающийся в течение первых трех дней, характеризующийся тяжелой интоксикацией и высокой смертностью больных [8]. Подавляющее большинство исследователей [8, 9] утверждают, что вирус гриппа отличается тропностью к эндотелию легочных капилляров. Эндотелиальная дисфункция проявляется в увеличении продукции эндотелием эндотелина и ростом экспрессии тромбогенного потенциала эндотелиоцитов. Следствием последнего обстоятельства является гиперкоагуляция с повышенным тромбообразованием, что в совокупности приводит к развитию ОДН паренхиматозного типа и стремительному формированию синдрома множественной органной дисфункции (СМОД).

Вторичная бактериальная пневмония — одно из наиболее частых осложнений гриппа. Она развивается на пятые-шестые дни заболевания, смертность от нее составляет около 25% из всех грипп-ассоциированных смертей.

Микст-инфекция приводит к более тяжелому течению пневмонии и изменению клинической картины заболевания [10]. Занимая ведущее положение, острая вирусно-бактериальная пневмония (ОВБП) выявляется примерно у половины госпитализированных больных, преимущественно с тяжелыми и крайне тяжелыми формами гриппа. По мнению ряда авторов [11, 12], смешанная пневмония может развиваться в любом периоде заболевания. Однако у лиц молодого возраста в 60% случаев преобладают первичные пневмонии, возникающие в первые дни заболевания, что значительно затрудняет своевременную диагностику тяжелых осложнений [13, 14]. Выделяют также пневмонию тяжелого течения, к которым относятся следующие клинические ситуации:

- двусторонняя, многодолевая и/или абсцедирующая пневмония;
- быстрое прогрессирование процесса (увеличение зоны инфильтрации на 50% в течение двух-трех суток);

— тяжелая ОДН, требующая респираторной поддержки;

- острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- лейкопения менее 4,0 или гиперлейкоцитоз более $20,0 \pm 1000/\text{мкл}$ с количеством незрелых нейтрофилов более 10%;

— СМОД [15].

Недостаточная информативность и значительная продолжительность традиционных микробиологических исследований ввиду отсутствия у 20–30% больных продуктивного кашля, невозможности выделения культуры внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов, выделение культуры возбудителя лишь спустя 48–72 часа от момента взятия материала, трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», распространенной практики приема антибактериальных препаратов до госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) объясняют отсутствие этиологического диагноза у 50–70% больных, что снижает значимость практического использования этиологической классификации пневмонии, особенно при тяжелом течении заболевания и в условиях ОРИТ.

Таким образом, ОРВБП отличается тяжелым повреждением легких с нарушением газообмена и тяжелым характером гнойных осложнений, а также в крайне тяжелых случаях формированием СМОД, с высоким риском летального исхода.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация пневмонии, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани, состояние иммунологической реактивности больного, а также характера предшествующей терапии:

— *внебольничная* (приобретенная вне лечебного учреждения) пневмония (синонимы: домашняя, амбулаторная);

— *нозокомиальная* (приобретенная в лечебном учреждении) пневмония (синонимы: госпитальная, внутрибольничная);

— *аспирационная* пневмония;

— *пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета* (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).

Наиболее диагностически значимым для реаниматологии является деление пневмоний на внебольничные и нозокомиальные. Такое разграничение связано не только с тяжестью течения заболевания, но и со средой, в которой развилась пневмония, а также характером и временем проведения терапии на догоспитальном этапе. Кроме того, в клинической практике у больных с пневмонией, требующих госпитализации в ОРИТ, часто возникают сочетанные и взаимоотношающиеся механизмы острого повреждения легких [16].

В основу классификации острой пневмонии заложены клинико-морфологические признаки, без учета топографо-анатомического деления легких, при котором единичным элементом может быть объем органа, выполняющий функции, аналогичные целому легкому. Можно обратить внимание на опыт классификаций распространения перитонита в брюшной хирургии, согласно которому форма распространения перитонита согласуется с топографо-анатомическим делением брюшной полости. Именно этот подход и положен в основу классификации степени ОРП с учетом топографо-анатомического деления легких. Согласно этому подходу, к ОРП относятся три формы:

— диффузная острая пневмония (воспалительный процесс выходит за пределы одной доли, но не охватывает легкое в целом);

— односторонняя острая пневмония (воспалительный процесс охватывает целое легкое);

— тотальная острая пневмония (воспалительный процесс охватывает оба легких) [17].

Большое значение имеет группировка пневмоний по степени тяжести, которая позволяет выделить больных, нуждающихся в интенсивной терапии, наметить наиболее рациональную терапию, оценить прогноз. Традиционно к случаям тяжелых пневмоний относят те формы течения заболевания, которые требуют госпитализации в ОРИТ. Основными клиническими критериями тяжести пневмонии являются степень ОДН, выраженность интоксикации, наличие осложнений и декомпенсации сопутствующих заболеваний. Критерии тяжести пневмонии, разработанные профильными медицинскими обществами, значительно отличаются в разных странах. В настоящее время в международной практике используются преимущественно критерии тяжести пневмонии по модифицированной шкале Британского торакального общества (British Thoracic Society), а также прогностическим шкалам Американского общества специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America; IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society; ATS). Применение шкал оценки тяжести пневмоний и рекомендаций респираторных сообществ позволяет значительно уменьшить расходы на лечение и частоту неудач терапии [18]. Все перечисленные критерии в шкалах можно отнести к двум группам: группе показателей, отражающих газообмен, и группе показателей, отражающих острую системную воспалительную реакцию (СВР) и СМОД. В существующих шкалах оценки тяжести и прогноза нет единого мнения о ОРВБП, отсутствует оценка НФЛ и причинно-следственных отношений с типами гемодинамики большого и малого кругов кровообращения (МКК), что затрудняет интенсивную терапию, особенно в части кардиотропной и респираторной поддержки. Кроме того, критерии оцениваются только по отклонению их от средних физиологических норм ОРВБП и, как правило, не оценивается их взимоотношение.

В 2009 г. A. Liapikou et al. были опубликованы результаты ретроспективного анализа применения критериев IDSA/ATS у 2102 госпитализированных больных с тяжелой пневмонией и их связь с прогнозом заболевания. Авторы доказали, что пациенты, имевшие разный набор малых критериев IDSA/ATS — до шести одновременно, не отличались по семи- и 30-дневной летальности, где бы они ни лечились — в ОРИТ или общесоматических отделениях. В то же время больные с нетяжелой ВП, госпитализированные в ОРИТ, имели наименьшую летальность, чем те, кто находился в обычных терапевтических отделениях.

Таким образом, было подвергнуто сомнению использование малых критериев IDSA/ATS для оценки тяжести пневмонии, показаний к интенсивному лечению, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Шкала диагностики и оценки пневмонии (ДОП) более целесообразна для динамического наблюдения за больными, а также для оценки эффективности проводимой интенсивной терапии. По некоторым данным [19, 20], чувствительность шкалы составляет 92%, специфичность — 88%. Оценка шесть-семь баллов соответствует умеренной тяже-

сти пневмонии, восемь-девять — тяжелой, десять и более — крайней степени тяжести. Причем во всех прогностических шкалах отсутствуют сопряженные клинико-биохимические показатели гомеостатического и НФЛ, что противоречит взаимосвязи вентиляционно-перфузионных и перфузионно-метаболических отношений.

К особенностям клинического течения ОРВБП относится сопровождающая ее тяжелая ОДН. Как считают большинство авторов [21, 22], ОДН зависит от степени распространения пневмонии, что также должно быть отражено в классификации. В нашей стране используется определение тяжелой ОРП, данное С. В. Яковлевым (2002 г.), как формы заболевания, проявляющейся ОДН и признаками тяжелого сепсиса и/или септического шока (СШ), характеризующейся неблагоприятным прогнозом и требующей проведения интенсивной терапии. Подобное определение требует уточнения, поскольку в терапевтической среде современные критерии ОДН недостаточно известны, а критерии сепсиса и СШ не являются устоявшимися и общепризнанными. Между тем, имея дело с больными тяжелой ОРВБП с признаками ОДН и сепсиса, всегда должен ставиться вопрос о назначении адъювантной терапии и методов респираторной поддержки, которые в рамках определения пневмонии как инфекционного заболевания обсуждаются не всегда.

Вопросу об участии легких в генезе СВР посвящена обширная литература. Однако основное внимание исследователей обращалось на расстройства газообменной функции: острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Основными эффектами медиаторов воспаления при ОРВБП являются: повышение кровенаполнения капилляров и увеличение их проницаемости, усиленная миграция лейкоцитов через эндотелий в направлении воспалительного очага. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах [23, 24]. Эта реакция отличается от обычного ответа инфицированного организма включением дополнительных патологических механизмов, таких, как эндотелиальная дисфункция, выход клеточных элементов крови в ткани, гиперкоагуляция, нарушение регуляции сосудистого тонуса и др., приводящих к нарушению микроциркуляции в легочных капиллярах с расстройствами их функций, к тяжелой гипоксемии — ключевому моменту в запуске СМОД. В этих условиях подавление инфекции уже не всегда может повлиять на восстановление жизненно важных функций [25]. Это обстоятельство послужило основанием для проведения настоящего исследования, направленного на изучение роли НФЛ в возникновении и прогрессировании системного воспалительного ответа (СВО) при ОРВБП.

В последние десятилетия активно ведется поиск биологических молекул, которые могли бы отражать тяжесть течения пневмонии и использоваться в качестве критериев эффективности лечения и прогноза. Наиболее исследованными в данном направлении являются биомаркеры: прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ). Маркеры воспаления, такие, как фактор некроза опухоли, ИЛ-6, ИЛ-10, а также прогормоны: проатриальный натрийуретический пептид и провазопрессин — также демонстрируют связь с тяжестью течения и прогнозом у больных с ОРВБП [26]. Однако их определение имеет в боль-

шей степени научное, чем клиническое значение, что требует внедрения в оценочные шкалы тяжести пневмонии в качестве маркера эндогенной интоксикации артериовенозной разницы биологически активных веществ (БАВ), инактивирующихся в легких, как показателя адекватной интенсивной терапии.

Характеризуя НФЛ в целом, можно сказать, что их роль заключается в том, чтобы подвергнуть воздух, поступающий в организм, механической, физической и биохимической обработке и, конечно же, кровь, циркулирующую в нем [27]. Сведения о НФЛ при тяжелой ОРВБП уместны не только потому, что их перегрузка приводит к тяжелой ОДН, а неучет их несостоятельности при интенсивной терапии значительно затрудняет обеспечение нормального газообмена. До настоящего времени сведений о нарушениях НФЛ при ОРВБП недостаточно, и практические врачи не располагают полной информацией о тяжести нарушения НФЛ у больных ОРВБП в зависимости от степени, формы и причин, приводящих к ОДН, что затрудняет разработку комплексной интенсивной терапии с учетом НФЛ. Поэтому изучение состояния НФЛ у больных с ОРВБП, выявление степени их нарушения и разработка способов интенсивной терапии ОДН с участием НФЛ является актуальной задачей.

По данным российских ученых [27], при ОРДС ОДН возникает в результате перенапряжения НФЛ: оседание механических примесей, сладжирование форменных элементов крови, выпадение фибрина, выход БАВ, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, шунтированию, гипоксии, нарушению питания легочной ткани, снижению продукции сурфактанта, микроателектазированию, увеличению объема внесосудистой воды, затоплению альвеол и, как следствие, сокращению дыхательной поверхности. Данный факт описан, но в направлениях терапии описанной нозологии не встречается.

Многие авторы [28, 29] выделяют основные НФЛ, нарушение которых усугубляет ОДН. К ним относят функцию наружного фильтра, выполняемую альвеолярными макрофагами. Альвеолярные макрофаги участвуют в воспалительных реакциях и секретируют модуляторы иммунных реакций [30]. Перегрузка и несостоятельность этой функции ведет к прогрессированию отечно-воспалительного и спастического процесса в легких, усугубляя ОДН.

Альвеолоцитами второго типа, их часто называют секреторными, активно синтезируются белки, фосфолипиды, углеводы, образующие поверхностные активные вещества, входящие в состав сурфактантного альвеолярного комплекса. При ОРВБП, вследствие нарушения функций альвеолоцитов второго типа, возникает вторичный дефицит сурфактанта, обусловленный изменениями в его количественном и качественном составе [31], что ведет к снижению эластичности легких, нарушению механики дыхания и утрате защитных механизмов сурфактанта по отношению к альвеолярным структурам.

Роль дыхательных путей как кондиционера легких, согревающего, увлажняющего и очищающего дыхательную смесь, хорошо известна [32]. Степень согревания кислородо-воздушной смеси в дыхательных путях зависит от ее температуры и режима вентиляции. При ее несостоятельности возникает изменение секреторной деятельности альвеолярных и бронхиальных клеток, риск прогрессирования ОДН повышается [33].

Легочные альвеолы также играют роль своеобразного коллоидно-осмотического барьера. Чрез-

вычайно важно предохранить легочный интерстиций от отека, что увеличивает регидность легких, снижает вентиляцию альвеол и сопровождается прогрессированием ОДН. Возникающее на этом фоне повреждение эндотелия, с увеличением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, влечет за собой развитие некардиогенного отека легких. Измерение содержания в легких внесосудистой жидкости значительно повышает качество диагностики нарушений вентиляционно-перфузионных отношений и эффективности терапии в целом.

Эндотелий МКК играет важную роль в гемостазе, что обуславливается рядом факторов [34]. Во-первых, нормальный эндотелий изнутри покрыт слоем гликокаликса. Гликокаликс состоит из гликопротеинов, обладающих антиадгезивными свойствами. Во-вторых, заряд стенки сосуда отрицательный, что также препятствует сближению тромбоцитов, имеющих положительный заряд. В-третьих, эндотелий вырабатывает факторы свертывания крови и факторы противосвертывания. В-четвертых, эндотелий адсорбирует из плазмы многочисленные противосвертывающие вещества [35]. В физиологических условиях образование в эндотелии атромбогенных веществ преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Различие гидродинамических характеристик объемной и линейной скоростей кровотока в сосудах МКК определяет в значительной степени уровень их тромбогенности и тромборезистентности. Увеличение продукции и выделение тромбогенных веществ — неспецифическая реакция на повреждение и активацию прежде всего эндотелия [36]. Если же легочный метаболический фильтр истощается из-за массивного поступления эндотоксина, продуктов воспаления и коагуляции или за счет инактивации ферментных систем легких на фоне нарушений микроциркуляции в самих легких, происходит чрезмерное поступление в большой круг кровообращения БАВ, активированных факторов свертывания, продуктов коагуляции и фибринолиза, микротромбов и клеточных агрегатов. В результате происходит генерализация процесса с развитием СВР и СМОД [37–39].

Таким образом, в нормальных физиологических условиях эндотелий капилляров МКК препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов, коагуляции крови и спазмированию сосудов. Приведенные данные позволяют представить роль легких в регуляции гемостаза.

Капиллярное русло легких (самая большая среди органических сосудистых сетей) имеет площадь около 70 м². Оно покрыто метаболически активным эндотелием, который составляет почти половину всех эндотелиальных клеток организма и около 30% легочной паренхимы. Активность эндотелия в норме обеспечивает трофику органов и выполняет защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции. Легкие участвуют во многих метаболических процессах, которые принято считать прерогативой других систем организма, и выполняют ряд функций, лишь косвенно связанных с газообменом или вообще не связанных с ним [40]. Учитывая анатомические особенности расположения и то обстоятельство, что вся циркулирующая кровь проходит через легкие, имеющие огромную эндотелиальную поверхность, они оказывают существенное корректирующее влия-

ние на проходимые через них БАВ [41]. В то же время судьба большинства клинически значимых БАВ после прохождения через легкие до сих пор мало изучена. Поэтому легкие, особенно при первичном их поражении очень быстро вовлекаются в тяжелый патологический процесс, при котором нарушаются как дыхательные, так и газообменные функции.

В физиологических условиях существует оптимальное соотношение выработки легкими вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, которое полностью соответствует метаболическим и гемодинамическим потребностям организма. Важная роль в трансформации БАВ принадлежит эндотелию легочных капилляров. Наличие ферментативных систем обеспечивает реализацию метаболических и функциональных эффектов БАВ, в частности катехоламинов, как непосредственно в легких (состояния гемодинамики, интенсивность гликолиза, липолиза, водного обмена и др.), так и регуляцию концентрации их в артериальном русле, последнее определяет системный характер реакции организма на изменение концентрации катехоламинов в крови.

Исследователями [42] было установлено, что в легких присутствуют ферменты четырех путей метаболизма аминов. Имеется в виду следующее: поглощение веществ с последующим их включением во внутриклеточный обмен; ферментативный гидролиз; смешанный путь, состоящий как из гидролиза, так и из внутриклеточного транспорта.

Выбор норадреналина для оценки метаболических функций легких не случаен. Следует отметить, что задержке в легких подвергается только 40% норадреналина за счет ферментативного расщепления, в то время как дофамин и адреналин в большей части проходят через легкие транзитом. Сведений о роли норадреналина в формировании системных нарушений гемодинамики скудны. В экспериментах при введении большого количества препарата возникала острая легочная гипертензия, с последующим нарушением вентиляционно-перфузионных отношений [42]. По мнению других исследователей [43, 44], повышение концентрации норадреналина в крови имеет большее патологическое последствие, чем повышение концентрации адреналина или дофамина, что связано с биологической активностью норадреналина и широким спектром действия. Норадреналин не имеет себе равных по вазоконстрикторному действию на сосуды МКК и бронхоспастическому эффекту. Естественно предположить, что изменения метаболизма норадреналина в легочной ткани может существенно влиять на функции других органов и систем. Полиэтиологичность повреждения легочной ткани при ОРВБП предполагает и нарушения в регуляции уровня норадреналина в системном кровотоке. Сегодня эти факторы практически не учитываются в практической медицине, хотя могли бы составить отдельное перспективное направление в анестезиологии-реаниматологии, несмотря на трудодоступность в исследовательском плане.

По современным представлениям, пневмонию целесообразнее рассматривать не как ограниченный процесс воспаления, а как системную реакцию на воспаление легочной ткани, которая проявляется дисфункцией нейрогуморальных механизмов, в частности инактивации БАВ [45, 46]. Это положение особенно верно при распространенном процессе в легких, однако возникают сложности с определением системообразующего фактора, без которого нет системы.

Практически отсутствуют исследования норадреналинаинактивирующей функции легких у больных ОРВБП, также не обсуждаются возможные причины и следствия ее нарушения. Однако воспалительный процесс всегда протекает при параллельном активировании симпатической нервной системы и увеличении функциональной активности мозгового слоя надпочечников, которые могут обладать как противовоспалительными эффектами, так и увеличивать зону деструктивных изменений в легких [47]. Есть основания предполагать, что при ОРВБП, в условиях гипоксемии, нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями приводит к нарушению обмена катехоламинов в легких, что характеризуется системными нарушениями гемодинамики и тканевой перфузии [48]. Гемодинамические расстройства, варьирующие от субклинических до развернутого СШ, связаны как со снижением венозного тонуса, вплоть до полной вазомоторной атонии, так и с функциональными изменениями миокарда. В последующем дисфункция миокарда проявляется снижением фракции выброса, дилатацией желудочков, ухудшением контртактильного ответа на нагрузку объемом и низким соотношением пикового систолического давления / конечного систолического объема [49]. Изменения гемодинамики при ОРВБП происходят по изолированному гипотензивному и/или диссоциированному гипотензивно-гипердинамическому типу [50], и применение норадреналина в качестве кардиотропного препарата патогенетически обусловлено.

Таким образом, по современным представлениям острую вирусно-бактериальную пневмонию целесообразнее рассматривать не как ограниченный процесс воспаления, а как системную реакцию на воспаление легочной ткани, которая проявляется несостоятельностью газообменных и негазообменных функций легких, в частности инактивации норадреналина, с развитием тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности. Определение артериовенозной разницы по норадреналину, как раннего критерия несостоятельности негазообменных функций легких, а именно инактивации катехоламинов — принципиально новое направление в интенсивной терапии больных тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонией, ориентированное на восстановление нарушенных вентиляционно-перфузионных и перфузионно-метаболических отношений, которые рассматривать по отдельности немыслимо.

Библиографический список

1. Сильвестров В.П. Пневмония: исторические аспекты и современность // Терапевтический архив. 2003. Т. III, № 9. С. 63–69.
2. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. P. 1730–1754.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С. В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. Смоленск, 2003. 53 с.
4. Логвиненко Н.И. Тяжелые пневмонии: состояние проблемы // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 3. С 86–89.
5. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза. М.: Изд-во РАМН, 2003. 287 с.
6. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. Roson, K.Z. Vardakas, I.I. Siempp [et al.] // CMAJ. 2008. Vol. 179 (12). P. 1269–1277.

7. Сыромятникова Н.В., Кошенко Т. В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких. СПб.: Интермедика, 1997. С. 35–47.
8. Чучалин А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы // Пульмонология: науч.-практ. журн. 2009. № 5. С. 5–7.
9. Александрова М.А. Пневмония как осложнение гриппа // Рус. мед. журн.. 2006. № 2. С. 90–94.
10. Новиков Ю.К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии // Русский медицинский журнал. 2006. № 7. С. 537–543.
11. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia / S. Ewig, T. Bauer, E. Hasper [et al.] // Eur. Respir. J. 1995. Vol. 8. P. 392–397.
12. Ноников В.Е. Внебольничная пневмония: эмпирическая антибактериальная терапия // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 22. С. 34–38.
13. Ошибки диагностики пневмоний на догоспитальных этапах / А.В. Фесенко, А.Е. Москалева, Т.В. Науменко [и др.] // Пульмонология: сб. резюме XII Нац. конгр. по бол. органов дыхания. М., 2009. 225 с.
14. Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. Practice guidelines for the management of community — acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 25. P. 347–348.
15. Аргунова А.Н., Макаров В.М. Особенности течения внебольничных пневмоний. // Пульмонология: сб. резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2002. 213 с.
16. Дворецкий Л.И. Особенности ведения больных с внебольничной пневмонией в пожилом возрасте // Consilium Medicum. 2002. Экстра-вып. С. 13–15.
17. Столярова Н.А. Интенсивная терапия распространенной пневмонии на основе гемодинамической разгрузки малого круга кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2007. 22 с.
18. Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 4. С. 330–336.
19. Мороз В.В., Закс И.О., Мещеряков Г.Н. Шкалы оценки тяжести и прогноза в клинике интенсивной терапии // Вест. интенсивной терапии: науч.-практ. журн. 2004. № 4. С. 3–6.
20. Гельфанд Б.Р. Сепсис: современное состояние проблемы // Инфекции и антимикробная терапия. 2003. Т. 3, № 3. С. 69–70.
21. Бурковская Е.Н., Боева И.А., Ситникова Е.А. Внебольничная пневмония тяжелого течения: причины и осложнения // XV Нац. конгр. по бол. органов дыхания: сб. тез. М., 2005. № 329. 96 с.
22. Боровская Т. Ф., Курпас Э.Х. Цитотоксические клетки и натуральные киллеры в системном и местном иммунном ответе у больных внебольничной пневмонией в остром периоде болезни // XVI Нац. конгр. по бол. органов дыхания. II Конгр. Евроазиат. Респират. об-ва: сб. тр. СПб., 2006. № 295. 82 с.
23. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on apoptosis induced by ischemia-reperfusion in the intestinal epithelium / A. Bediril, I. Soyuer, S. Muhtaroglu [et al.] // Eur. Surg. res. 2003. Vol. 35, № 4. P. 357–362.
24. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока // Вестн. Кыргыз.-Рос. Славян. ун-та. 2003. № 7. С. 24–30.
25. Куклин В.Н., Киров М.Ю., Совершаев М.А. Эндотелин-1: физиологическое значение и роль в остром повреждении легких // Тез. докл. II съезда Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада РФ. Архангельск, 2003. С. 150–152.
26. Boldt J. Does volume replacement influence inflammatory response and endothelial injury? // Yea book of Intensive Care and Emergency Medicine, 2004. P. 705–713.
27. Гузман А.Б., Ашихмина И.Г., Нефедова В.О., Давыдов В.В. Респираторный дистресс-синдром взрослых при эклампсии и эклампсической коме: вопросы диагностики // Акушерство и гинекология. 1991. № 2. С. 28–34.
28. Садчиков Д.В. Острая дыхательная недостаточность и методы неотложной терапии // Скорая медицинская помощь при неотложных состояниях: сб. тр. науч.-практ. конф. Саратов, 1993. С. 45–50.
29. Apoptosis and epithelial injury of the lung. Proc / T. Martin, N. Hagimoto, M. Nakamura [et al.] // Amer. Thorac. Soc. 2005. Vol. 2. P. 214–220.
30. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 246 с.
31. Whittsett J.A., Weaver T. E. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 2141–2148.
32. Newman V., Gonzales R., Matthay V.A. A novel alveolar type I cell-specific biochemical marker of human acute lung injury // Amer. J. Respir. Care Med. 2000. Vol. 161 (1). P. 990–995.
33. Wright J.R. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 15. P. 243–248.
34. Macnaughton P. D., Braude S., Hunter D.N. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonarybypass // Crit. Care. Med. 1992. Vol. 20. P. 1289–1294.
35. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury / S. Idell [et al.] // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). P. 213–220.
36. Влияние больших доз гепарина на метаболическую и газообменную функцию легких / Д.В. Садчиков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 1987. № 2. С. 18–20.
37. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia / M. J. Schultz, J. J. Haitsma, H. Zhang [et al.] // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34 (3). P. 871–877.
38. Kuzovlev A. N., Golubev A. M., Moroz V. V. Pulmonary microvasculature thrombosis causes acute lung injury // Eur. J. of Med. Res. 2006. Vol. 11 (Suppl. II). P. 26–27.
39. Levy M., Schultz M. J., Rijneveld A. W. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). P. 238–242.
40. Садчикова Г.Д. Интенсивная терапия легочных осложнений на основе активной детоксикации у больных с системной красной волчанкой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2002. 28 с.
41. Дубилей П.В., Уразаева З.В., Хамитов Х.С. Барьерная функция легких и обеспечение гомеостаза. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1987. 192 с.
42. Гончарова В.А., Сыромятникова В.Н., Шаталин Г.И. Биологически активные вещества легочной ткани при воспалительном бронхолегочном процессе у кроликов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. № 4. С. 412–414.
43. Bell S., Boverman A., Levy M.M. Catecholamines intermediary metabolism in cystic fibrosis adults during pulmonary exacerbation / Pediatr. Pulmonol. 2000. № 10. P. 279–283.
44. Бонецкий В.А. Влияние активизации симпатoadrenalовой системы на легочную инактивацию катехоламинов у крыс // Физиология. Журн. им. Сеченова. 1992. № 2. С. 81–86.
45. Гомазков О.А. Метаболическая функция легких // Патологическая физиология. 1997. № 3. С. 88–91.
46. Staudenmayer K. L., Maier R., Jelasik S. Hypertonic saline modulate innate immunity in a model systemic inflammation // Shock 2005. Vol. 23 P. 459–463.
47. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. Провоспалительные цитокины при пневмониях различного генеза // Общая реаниматология: науч.-практ. журн. 2007. Т. 3, № 3. С. 72–76.
48. Kema I. P., de Vreies G. S., Muskiet F. A. J. Catecholamines intermediary metabolism in pneumonia // Amer. J. Respir. Care Med. 2006. Vol. 198. P. 465–478.
49. Суборов Е.В., Кузьков В.В., Сметкин А.А. Гемодинамика у больных септическим шоком и острым повреждением легких // Анестезиология и реаниматология. 2006. № 6, С. 15–20.
50. Елютин Д.В. Периоперационный период при гестозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2001. 31 с.

Translit

1. Sil'vestrov V. P. Pnevmonija: istoricheskie aspekty i sovremennost' // Terapevticheskij arhiv. 2003. T. III, № 9. S. 63–69.
2. Niederman M. S., Mandell L. A., Anzueto A. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. R. 1730–1754.

3. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A. I., Jakovlev S. V. Vneboľ'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike: posobie dlja vrachej. Smolensk, 2003. 53 s.
4. Logvinenko N. I. Tjazhelye pnevmonii: sostojanie problemy // Bjulleten' SO RAMN. 2003. № 3. S. 86–89.
5. Domnikova N.P., Sidorova L.D., Nepomn-jawih G. I. Vnutribol'nicnye pnevmonii: patomorfogenez, osobennosti kliniki i terapii, kriterii prognoza. M.: Izd-vo RAMN, 2003. 287 s.
6. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. Roson, K. Z. Vardakas, I. I. Siempo [et al.] // CMAJ. 2008. Vol. 179 (12). R. 1269–1277.
7. Syromjatnikova N.V., Koshenko T. V., Goncharova V.A. Metabolicheskaja aktivnost' legkih. SPb.: Intermedika, 1997. S. 35–47.
8. Chuchalin A. G. Tjazhelye formy grippa: diagnosticheskie i lechebnye algoritmy // Pul'monologija: nauch.-prakt. zhurn. 2009. № 5. S. 5–7.
9. Aleksandrova M.A. Pnevmonija kak oslozhenie grippa // Rus. med. zhurn. 2006. № 2. S. 90–94.
10. Novikov Ju. K. Jetiologija, stepen' tjazhesti i lechenie vneboľ'nicnoj pnevmonii // Russkij medicinskij zhurnal. 2006. № 7. S. 537–543.
11. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia / S. Ewig, T. Bauer, E. Hasper [et al.] // Eur. Respir. J. 1995. Vol. 8. P. 392–397.
12. Nonikov V.E. Vneboľ'nicnaja pnevmonija: jempiricheskaja antibakterial'naja terapija // Rus. med. zhurn. 2003. T. 11, № 22. S. 34–38.
13. Oshibki diagnostiki pnevmonij na dogospital'nyh jetapah / A. V. Fesenko, A. E. Moskaleva, T. V. Naumenko [i dr.] // Pul'monologija: sb. rezjume XII Nac. kongr. po bol. organov dyhanija. M., 2009. 225 s.
14. Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. Practice guidelines for the management of community — acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 25. R. 347–348.
15. Argunova A. N., Makarov V. M. Osobennosti techenija vneboľ'nicnyh pnevmonij. // Pul'monologija: sb. rezjume 12-go Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhanija. M., 2002. 213 s.
16. Dvoreckij L. I. Osobennosti vedenija bol'nyh s vneboľ'nicnoj pnevmoniej v pozhilom vozraste // Consilium Medicum. 2002. Jekstra-vyp. S. 13–15.
17. Stoljarova N. A. Intensivnaja terapija rasprostranenoj pnevmonii na osnove gemodinamicheskoj razgruzki malogo kru-ga krovoobrawenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2007. 22 s.
18. Rudnov V. A., Fesenko A. A., Drozd A. V. Sravnitel'nyj analiz informacionnoj znachimosti shkal dlja ocenki tjazhesti sos-tojaniya bol'nyh s vneboľ'nicnoj pnevmoniej, gositalizirovannyh v ORIT // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2007. T. 9, № 4. S. 330–336.
19. Moroz V. V., Zaks I. O., Mewerjakov G. N. Shkaly ocenki tjazhesti i prognoza v klinike intensivnoj terapii // Vest. intensivnoj terapii: nauch.-prakt. zhurn. 2004. № 4. S. 3–6.
20. Gel'fand B. R. Sepsis: sovremennoe sostojanie problemy // Infekcii i antimikrobnaja terapija. 2003. T. 3, № 3. S. 69–70.
21. Burkovskaja E. N., Boeva I. A., Sitnikova E. A. Vneboľ'nicnaja pnevmonija tjazhelogo techenija: prichiny i oslozhenija // XV Nac. kongr. po bol. organov dyhanija: sb. tez. M., 2005. № 329. 96 s.
22. Borovskaja T. F., Kurpas Je. H. Citotoksicheskie kletki i natural'nye killery v sistemnom i mestnom immunnom otvete u bol'nyh vneboľ'nicnoj pnevmoniej v ostrom periode bolezni // XVI Nac. kongr. po bol. organov dyhanija. II Kongr. Evroaziat. Respirat. ob-va: sb. tr. SPb., 2006. № 295. 82 s.
23. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on apoptosis induced by ischemia-reperfusion in the intestinal epithelium / A. Bediril, I. Soyuer, S. Muhtaroglu [et al.] // Eur. Surg. res. 2003. Vol. 35, № 4. R. 357–362.
24. Lupinskaja Z. A. Jendotelij sosudov — osnovnoj regulja-tor mestnogo krovotoka // Vestn. Kyrgyz.-Ros. Slavjan. un-ta. 2003. № 7. S. 24–30.
25. Kuklin V. N., Kirov M. Ju., Sovershaev M. A. Jendotelejn-1: fiziologicheskoe znachenie i rol' v ostrom povrezhdenii legkih // Tez. dokl. II s#ezda Asociacii anesteziologov i reanimatologov Severo-Zapada RF. Arhangel'sk, 2003. S. 150–152.
26. Boldt J. Does volume replacement influence inflammatory response and endothelial injury? // Yea book of Intensive Care and Emergency Medicine, 2004. R. 705–713.
27. Guzman A. B., Ashihmina I. G., Nefedova V. O., Davydov V. V. Respiratornyj distress-sindrom vzroslyh pri jeklampsii i jeklampsicheskoj kome: voprosy diagnostiki // Akusherstvo i ginekologija. 1991. № 2. S. 28–34.
28. Sadchikov D. V. Ostraja dyhatel'naja nedostatochnost' i metody neotlozhnoj terapii // Skoraja medicinskaja pomow' pri neotlozhnyh sostojanijah: sb. tr. nauch.-prakt. konf. Saratov, 1993. S. 45–50.
29. Apoptosis and epithelial injury of the lung. Proc / T. Martin, N. Hagimoto, M. Nakamura [et al.] // Amer. Thorac. Soc. 2005. Vol. 2. R. 214–220.
30. Kletochnaja biologija legkih v norme i pri patologii: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. V. V. Erohina, L. K. Romanovoj. M.: Medicina, 2000. 246 s.
31. Whitsett J. A., Weaver T. E. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. R. 2141–2148.
32. Newman V., Gonzales R., Matthay V. A. A novel alveolar type I cell-specific biochemical marker of human acute lung injury // Amer. J. Respir. Care Med. 2000. Vol. 161 (1). R. 990–995.
33. Wright J. R. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 15. R. 243–248.
34. Macnaughton P. D., Braude S., Hunter D. N. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonarybypass // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20. P. 1289–1294.
35. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury / S. Idell [et al.] // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). R. 213–220.
36. Vlijanie bol'shij doz geparina na metabolicheskiju i ga-zoobmennuju funkciju legkih / D. V. Sadchikov [i dr.] // Anestez-iologija i reanimatologija. 1987. № 2. S. 18–20.
37. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia / M. J. Schultz, J. J. Haitsma, H. Zhang [et al.] // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34 (3). R. 871–877.
38. Kuzovlev A. N., Golubev A. M., Moroz V. V. Pulmonary microvasculature thrombosis causes acute lung injury // Eur. J. of Med. Res. 2006. Vol. 11 (Suppl. II). R. 26–27.
39. Levu M., Schultz M. J., Rijneveld A. W. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). P. 238–242.
40. Sadchikova G. D. Intensivnaja terapija legochny oslozhenij na osnove aktivnoj detoksikacii u bol'nyh s sistemnoj krasnoj volchankoj: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2002. 28 s.
41. Dubilej P. V., Urazaeva Z. V., Hamitov H. S. Bar'ernaja funkcija legkih i obespechenie gomeostaza. Kazan': Izd-vo Kazan. un-ta, 1987. 192 s.
42. Goncharova V. A., Syromjatnikova V. N., Shatalin G. I. Biologicheskii aktivnye vewestva legochnoj tkani pri vospalitel'nom bronholegochnom processe u krolikov // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 1981. № 4. S. 412–414.
43. Bell S., Boverman A., Levu M. M. Caticholamines intermediary metabolis in cystic fibrosis adults during pulmonary exacerbation / Pediatr. Pulmonol. 2000. № 10. P. 279–283.
44. Boneckij V. A. Vlijanie aktivizacii simpatoadrenalo-voj sistemy na legochnuju inaktivaciju kateholaminov u krys // Fiziologija. Zhurn. im. Sechenova. 1992. № 3. S. 81–86.
45. Gomazkov O. A. Metabolicheskaja funkcija legkih // Patologicheskaja fiziologija. 1997. № 3. S. 88–91.
46. Staudenmayer K. L., Maier R., Jelas S. Hypertonic saline modulate innate immunity in a model systemic inflammation // Shock 2005. Vol. 23 R. 459–463.
47. Golubev A. M., Smelaja T. V., Moroz V. V. Provospalitel'nye citokiny pri pnevmonijah razlichnogo geneza // Obwaja reanimatologija: nauch.-prakt. zhurn. 2007. T. 3, № 3. S. 72–76.
48. Kema I. P., de Vreies G. S., Muskiet F. A. J. Caticholamines intermediary metabolis in pneumonia // Amer. J. Respir. Care Med. 2006. Vol. 198. P. 465–478.
49. Suborov E. V., Kuz'kov V. V., Smetkin A. A. Gemodinamika u bol'nyh septicheskimi shokom i ostrym povrezhdeniem legkih // Anestez-iologija i reanimatologija. 2006. № 6, S. 5–20.
50. Eljutin D. V. Perioperacionnyj period pri gestoze: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saratov, 2001. 31 s.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.127–005.8–036.22:311 (470.44) (045)

Оригинальная статья

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИС-ТЕХНОЛОГИЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

И. М. Соколов — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **Е. Н. Коровин** — ГБОУ ВПО Воронежский ГТУ, кафедра системного анализа и управления в медицинских системах, заместитель заведующего кафедрой, профессор, доктор технических наук; **Е. Я. Гафанович** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, доцент, кандидат медицинских наук; **Н. А. Железнякова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, ассистент, кандидат медицинских наук.

ANALYSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OCCURANCE IN SARATOV REGION USING GIS-TECHNOLOGIES AND PROGNOSTIC MODELLING

I. M. Sokolov — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy, Professor, Doctor of Medical Science; **E. N. Korovin** — Voronezh State Technical University, Department of System Analysis and Management in Medical Systems, Professor, Doctor of Technical Science; **E. Y. Gafanovich** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **N. A. Zheleznyakova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy, Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 02.04.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Соколов И. М., Коровин Е. Н., Гафанович Е. Я., Железнякова Н. А. Анализ распространенности острого инфаркта миокарда в Саратовской области с использованием ГИС-технологий и прогностического моделирования // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 745–750.

Цель: найти инструменты для оценки прогноза заболеваемости острым инфарктом миокарда на региональном уровне; оптимизировать организационные мероприятия помощи больным с острой коронарной патологией. **Материал.** Используя статистические показатели территориального распределения распространенности острого инфаркта миокарда по районам области и ГИС-технологии, проводили статистический анализ и математическое моделирование пространственно-организационных данных. **Результаты.** На основе полученных результатов сформирована прогностическая модель развития острых коронарных событий и сформулированы выводы для оптимизации организационных мероприятий помощи больным с острой коронарной патологией. **Заключение.** Методы интеллектуальной поддержки врача могут стать эффективным подспорьем при формировании организационной структуры строящейся системы поэтапной квалифицированной и специализированной помощи больным ОКС.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, модель, статистика.

Sokolov I. M., Korovin E. N., Gafanovich E. Y., Zheleznyakova N. A. Analysis of acute myocardial infarction occurrence in Saratov region using GIS-technologies and prognostic modeling // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 745–750.

The research objective: To find estimation tools of incidence of acute myocardial infarction at the regional level and to optimize organization of medical assistance to patients with acute coronary pathology. **Materials.** With the use of statistics of territorial distribution of acute myocardial infarction incidence in the region and GIS-TECHNOLOGIES the statistical analysis and mathematical modelling of the spatially-organizational data has been carried out. **Results.** On the basis of the received results the prognostic model of development of acute coronary pathology has been generated. Measures on optimization of organization of medical assistance to patients with an acute coronary pathology have been stated. **Conclusion.** Methods of intellectual support of the doctor may become effective in formation of organizational structure of the system of stage-by-stage qualified and specialized aid to patients with acute coronary syndrome.

Key words: acute myocardial infarction, model, statistics.

Введение. Современный уровень диагностики и лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) предполагает активную инвазивную стратегию ведения этой категории больных, что требует не только технологической, но и прежде всего структурной перестройки самой системы оказания помощи. Организация региональных и первичных центров для больных ОКС становится одной из первоочередных мероприятий в рамках модернизации системы здравоохранения. Среди положений, учитываемых при выборе местоположения первичного центра, должны быть рассмотрены не только существующая инфраструктура, но и

уровень оказания квалифицированной и специализированной помощи в регионе. С одной стороны, необходимость оказания высокотехнологичной медицинской помощи в случае острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение ограниченного промежутка времени требует обеспечения скоромощной доступности к центрам такой помощи на региональном уровне. С другой — целесообразность выбора диктуется уровнем заболеваемости (распространенность патологии) в конкретных муниципальных образованиях.

Систематизация территориально распределенных статистических данных, характеризующих распространенность ОИМ по районам области с учетом краткосрочного прогноза на ближайшие годы, позволяет решать следующие задачи:

Ответственный автор — Гафанович Елена Яковлевна.
Адрес: 410010, г. Саратов, ул. Шехурдина, 8 А, кв. 47.
Тел.: +7 (927) 223–5331.
E-mail: Lvovicha@mail.ru

— создание условий первоочередной медицинской помощи для районов с повышенным уровнем заболеваемости ОИМ, находящихся в зоне скоромощной доступности к областному центру;

— организация межрайонных центров высокотехнологичной помощи в соответствии с федеральной и региональной программами модернизации здравоохранения для районов с высоким уровнем заболеваемости ОИМ, находящихся вне этой зоны.

Цель: поиск инструментов для оценки сложившейся годами и прогнозируемой заболеваемости острым инфарктом миокарда на региональном уровне.

Методы. Рассмотрим возможность интеллектуальной поддержки решения сформулированных задач с использованием картографической визуализации и статистической обработки данных о распространенности ОИМ в структуре заболеваний системы кровообращения. Для статистического анализа использованы данные за 2004–2009 гг. (табл. 1)

Классифицировать районы Саратовской области по распространенности острого инфаркта миокарда возможно на 3 категории: низкий уровень заболеваний (0,65–1,25 — количество случаев ОИМ на 1 тыс. взрослого населения); средний уровень заболеваний (1,25–2,08 — количество случаев ОИМ на 1 тыс. взрослого населения); высокий уровень заболеваний (2,08–3,13 — количество случаев ОИМ на 1 тыс. взрослого населения).

Взаимодействие статистического моделирования с картографическим анализом предлагается решать с использованием геоинформационных систем (ГИС). ГИС являются современными средствами интеграции статистического анализа и математического моделирования со средствами управления базами данных для исследования пространственно-организационных данных [1].

Использование ГИС позволяет установить новые зависимости между сборами медицинских и географических данных, их пространственного анализа и предоставляет пользователю возможность оптими-

зировать процесс выбора стратегий в составлении плана лечебно-профилактических мероприятий [2]. Геоинформационное моделирование проводилось с использованием пакета ArcView 3.0. Осуществлены ранжирование территориально распределенных статистических данных по интенсивности и интервальной принадлежности исследуемого показателя и картографическая визуализация этих результатов с применением ГИС Arc View 3.0. Проведен статистический анализ временных рядов исследуемого показателя методами цепных коэффициентов и экспоненциального сглаживания с использованием пакета Statistica 5.0. Значимость коэффициентов моделей прогнозирования с 95%-ной достоверностью подтверждена по t-критерию Стьюдента, а ее адекватность по F-критерию Фишера.

Результаты. Применение ГИС-выювера ArcView 3.0 позволило более наглядно представить ситуацию по заболеваниям системы кровообращения по районам Саратовской области (рис. 1).

На карте обозначены зоны, в которые входят районы с высокой и средней распространенностью ОИМ с максимальной концентрацией в Лысогорском, Балтайском и Балаковском районах. Все районы из категории с высокой распространенностью находятся на расстоянии 100–300 км от Саратова, что осложняет транспортировку для оказания высокотехнологичной помощи. Районы можно разделить на территориальные зоны: зону 1 (Балашовский, Романовский, Турковский, Аркадакский, Ртищевский, Екатериновский, Базарно-Калабулакский, Вольский, Балтайский, Хвалынский, Духовницкий, Ивanteevский), зону 2 (Саратовский, Лысогорский, Красноармейский, Энгельсский, Ровенский, Татищевский, Воскресенский), зону 3 (Балтайский, Базарно-Карабулакский, Новобурасский, Вольский, Хвалынский), зону 4 (Балаковский, Марковский, Ершовский, Федоровский, Краснокутский, Питерский, Новоузенский, Алескандрово-Гайский), зону 5 (Пугачевский, Духовницкий, Ивateeвский, Перелюбский, Озинский, Краснопартизанский, Дергачевский). Для продолже-

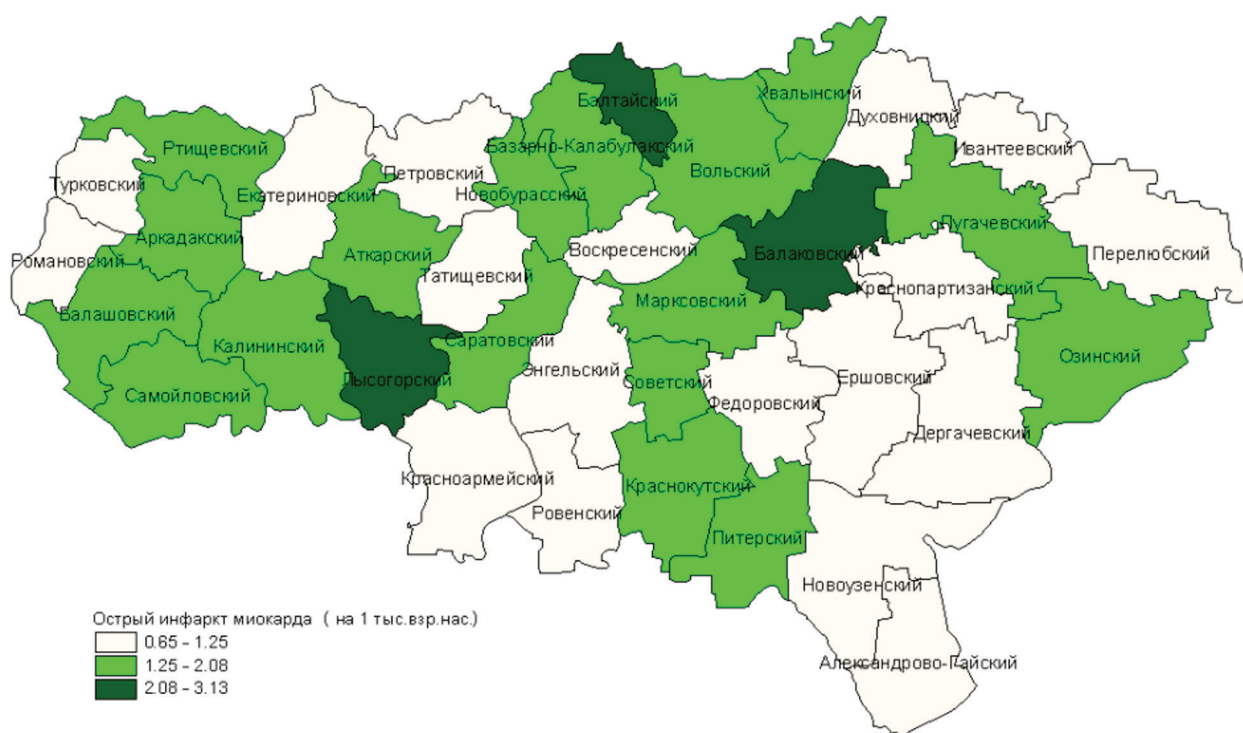


Рис. 1. Классификация районов Саратовской области по распространенности ОИМ (2004–2009 гг.)

Таблица 1

Распространенность ОИМ в районах Саратовской области

Район	Распространенность ОИМ (на 1 тыс. взр. нас.)						
	2004 г	2005 г	2006 г	2007 г	2008 г	2009 г	среднее
Александрово-Гайский	1,40	0,90	1,40	1,50	0,60	0,70	1,08
Аркадакский	1,50	1,70	1,10	1,00	1,60	1,70	1,43
Аткарский	1,30	1,40	1,50	1,80	1,70	1,80	1,58
Базарно-Карабулакский	1,10	1,40	1,70	1,30	1,80	1,70	1,50
Балаковский	3,00	3,30	3,20	3,10	3,30	2,90	3,13
Балашовский	1,40	1,40	1,90	1,10	1,50	1,10	1,40
Балтайский	2,30	2,90	2,80	3,10	2,40	2,00	2,58
Вольский	1,50	1,80	2,27	2,00	1,80	1,80	1,86
Воскресенский	0,80	0,70	0,40	1,20	0,70	1,20	0,83
Дергачевский	0,70	0,90	1,20	0,68	1,06	0,98	0,92
Духовницкий	1,00	1,30	1,10	0,80	1,70	1,60	1,25
Екатериновский	0,60	1,20	1,20	1,10	0,90	1,20	1,03
Ершовский	0,90	0,70	0,80	0,70	0,89	0,80	0,80
Ивантеевский	0,80	1,30	1,40	0,80	0,90	1,20	1,07
Калининский	1,40	1,90	1,60	2,20	2,60	2,40	2,02
Красноармейский	0,90	0,97	0,90	0,90	1,10	1,40	1,03
Краснокутский	1,30	1,20	1,80	1,60	1,30	2,00	1,53
Краснопартизанский	1,03	0,70	1,40	1,10	0,40	0,70	0,89
Лысогорский	1,80	1,60	2,00	2,80	2,70	2,80	2,28
Марковский	1,90	2,20	1,90	1,90	2,10	1,40	1,90
Новобурасский	2,50	1,90	1,50	1,30	3,30	1,60	2,02
Новоузенский	0,20	1,40	0,76	0,95	1,10	0,70	0,85
Озинский	1,50	2,40	2,20	2,10	2,30	2,00	2,08
Перелюбский	0,86	0,86	1,03	0,50	0,90	1,00	0,86
Петровский	0,90	0,80	1,10	1,50	1,20	1,00	1,08
Питерский	1,50	2,30	0,80	1,50	1,40	1,60	1,52
Пугачевский	1,30	1,70	1,40	1,60	1,40	1,00	1,40
Ровенский	0,70	0,90	0,30	1,10	0,30	0,80	0,68
Романовский	1,50	1,20	0,77	1,20	0,70	0,90	1,05
Ртищевский	1,90	1,60	1,80	2,20	1,80	1,70	1,83
Самойловский	1,60	1,90	1,90	1,70	1,80	1,80	1,78
Саратовский	1,10	1,10	1,20	1,20	1,90	1,70	1,37
Советский	1,80	1,50	1,40	1,70	1,30	1,70	1,57
Татищевский	1,30	0,70	0,70	1,10	0,90	1,20	0,98
Турковский	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50	0,60	0,85
Федоровский	0,37	0,50	0,80	0,60	0,78	0,84	0,65
Хвалынский	1,50	1,60	1,60	2,10	1,40	2,80	1,83

ния рассмотрения вопроса об оптимизации высокотехнологичной помощи в Саратовской области необходим учёт уже применяемых мер по лечению ОИМ в районах области: госпитализация пациентов в первые 6 часов, количество тромболитических процедур (ТЛТ) (табл. 2). Возможность проведения экстренных коронарографий с последующей реваскуляризацией имеется только в Саратове.

Оценивая активность специализированной медицинской помощи по госпитализации в первые 6 часов и количеству ТЛТ, можно выделить следующие закономерности: 1) активность медицинской помощи не зависит от распространенности ОИМ в данном регионе, лидеры по активности есть среди всех трех категорий районов, классифицированных по уровню заболеваний; 2) количество больных, поступивших в

Таблица 2

Тромболитическая терапия при ОИМ в 2009 г.

Район	Число ТЛТ	Число ОИМ	Число поступивших в первые 6 часов ОИМ	% ТЛТ от общего числа ОИМ	% ТЛТ от числа поступивших в первые 6 часов
Балаково	96	640	206	14	46,6
Балашов	40	140	47	28,5	85,1
Маркс	2	73	34	2,7	5,9
Пугачев	7	60	8	11,66	87,5
Вольск	8	139	59	5,7	13,5
Энгельс	92 (6 смп)	502	252	18,3	36,5
Петровск	9	40	10	20	20
Саратов	395 (128 смп)	2661	938	14,8	42,1
Итого	687	4560	1625	15	42,3

первые 6 часов колеблется от 13,3 до 65%, в большем количестве районов около 30%; 3) число ТЛТ составляет от 2,7 до 28,5%, в основном 15–20%; 3) при поступлении пациента в первые 6 часов ТЛТ выполняется в 5,9–87,5%, однако в большинстве районов около 40–50%. Таким образом, в большей степени нерешённой представляется задача своевременной госпитализации пациентов ОКС, так как именно в первые 2–6 часов болезни и существует наибольшая вероятность оптимально использовать возможности реперфузионных вмешательств. При анализе выявленных закономерностей перспектива расположения центров по оказанию экстренной помощи при ОИМ становится более наглядной. Кроме того, с позиций вероятной перспективы, несомненно, важным представляется прогнозирование динамики развития ОИМ в отдельных районах Саратовской области, что возможно спроектировать с использованием математических прогностических моделей.

Для оценки динамики распространенности заболеваний системы кровообращения определены цепные коэффициенты роста $T = (Y_t - Y_{t-1}) / Y_{t-1} \times 100$ и базисный прирост $T_6 = (Y_t - Y_0) / Y_0 \times 100$ [3]. Динамика распространенности ОИМ за 6 лет (2004–2009) представлена на рис. 2.

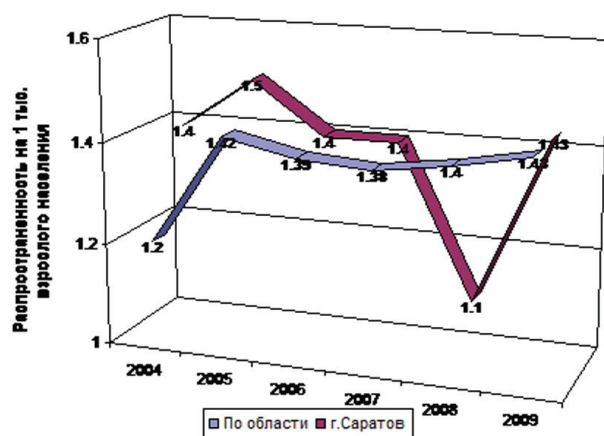


Рис. 2. Динамика распространенности ОИМ

Для построения краткосрочного прогноза развития заболеваний системы кровообращения использована модель экспоненциального сглаживания. Метод применяется для прогнозирования нестационарных временных рядов, имеющих случайные изменения уровня и угла наклона и известен под названием метода Брауна [4].

нарных временных рядов, имеющих случайные изменения уровня и угла наклона и известен под названием метода Брауна [4].

Обсуждение. Результаты краткосрочного прогнозирования показывают, что в целом по Саратовской области и городу Саратову прогнозируется увеличение распространенности ОИМ (табл. 3) На рис. 3 представлены результаты прогнозирования распространенности ОИМ по Саратовской области и г. Саратову.

По данным математических прогнозов, некоторые районы со средней распространенностью ОИМ перейдут в группу с высокой распространенностью, что тоже необходимо учитывать при организации центров высокотехнологичной помощи. Сравнивая реальные данные (табл. 4) и полученные путем прогностического моделирования, можно отметить, что степень увеличения распространенности ОИМ в 44% случаев намного меньше, чем в краткосрочном прогнозе, а в 47% наблюдается уменьшение распространенности патологии и в 9% уровень заболеваемости сохраняется на том же уровне. Различие реальности и прогноза свидетельствует о целесообразности проведения регулярного анализа обстановки на разных уровнях, выявления проблемных зон и проведения всех возможных мероприятий для улучшения ситуации. Таким образом, расширение использования аналитического инструментария приводит к своевременной компенсации процессов, независимое течение которых отрицательно сказывается на здоровье населения.

Заключение. Методы интеллектуальной поддержки врача могут стать эффективным подспорьем при формировании организационной структуры строящейся системы поэтапной квалифицированной и специализированной помощи больным ОКС. Научно обоснованный выбор расположения и профилизации сосудистого (как, впрочем, и любого иного медицинского) центра, опирающийся на использование методов математического прогнозирования, должен прийти на смену интуитивному подходу к принятию организационных решений.

Конфликт интересов. Научное исследование проводилось на кафедре факультетской терапии лечебного факультета в рамках основного направления научно-исследовательской работы кафедры по фундаментальным и клиническим аспектам этиопатогенеза, профилактики, создания новых технологий диагностики, лечения и организации специализированной помощи больным терапевтического профиля, номер государственной регистрации 01200959764.

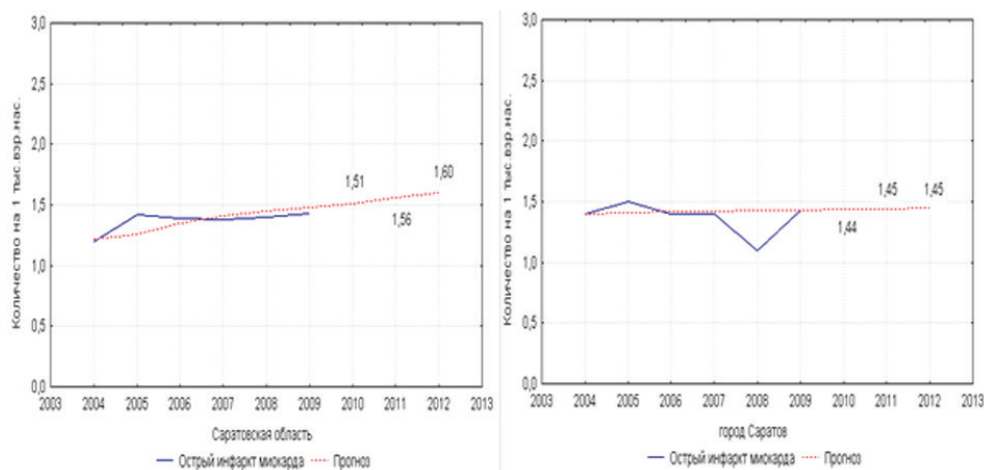


Рис. 3. Краткосрочный прогноз распространенности ОИМ по г. Саратову и Саратовской области

Таблица 3

Результаты краткосрочного прогнозирования распространенности ОИМ по районам Саратовской области

Район	Тренд	y (0)	x (0)	α	Прогноз на 2010 г.	Прогноз на 2011 г.	Прогноз на 2012 г.
Александрово-Гайский	Лин.	1,47	-,014	0	0,49	0,35	0,21
Аркадакский	Эксп.	1,409	1,1133	1	1,93	2,18	2,47
Аткарский	Лин.	1,25	0,1	0	1,95	2,05	2,15
Базарно-Карабулакский	Лин.	1,04	0,12	0	1,88	2,00	2,12
Балаковский	Эксп.	2,86	1,10	0,257	3,12	2,96	2,80
Балашовский	Лин.	1,43	-0,60	0,021	1,10	1,06	1,02
Балтайский	Лин.	2,33	-0,060	1	1,94	1,88	1,82
Вольский	Лин.	1,47	0,06	1	1,86	1,92	1,98
Воскресенский	Эксп.	0,8552	0,875	0,152	0,89	1,056	1,26
Дергачевский	Лин.	0,672	0,056	0	1,064	1,1	1,176
Духовницкий	Лин.	0,94	0,12	0	1,78	1,90	2,02
Екатериновский	Эксп.	0,4243	2	0,4	1,033	0,826	0,660
Ершовский	Лин.	0,91	-0,020	0,385	0,760	0,740	0,720
Ивантеевский	Эксп.	0,6276	1,625	1	1,577	2,073	2,724
Калининский	Лин.	1,30	0,200	0	2,70	2,90	3,10
Красноармейский	Лин.	0,85	0,1	1	1,70	2,00	2,30
Краснокутский	Лин.	1,23	0,14	0,031	2,12	2,24	2,36
Краснопартизанский	Эксп.	1,249	0,6796	0,705	0,4858	0,3866	0,3077
Лысогорский	Лин.	1,70	0,20	0,510	3,049	3,248	3,447
Марковский	Лин.	1,95	0,1	0,479	1,515	1,415	1,315
Новобурасский	Эксп.	2,868	0,76	0,084	1,139	1,177	1,216
Новоузенский	Лин.	0,15	0,1	0,405	1,073	1,173	1,273
Озинский	Лин.	1,45	0,1	0,646	2,238	2,338	2,438
Перелюбский	Лин.	0,846	0,028	0,012	1,019	1,0414	1,063
Петровский	Эксп.	0,9546	0,8889	1	0,889	0,790	0,702
Питерский	Лин.	1,49	0,02	0	1,63	1,65	1,67
Пугачевский	Лин.	1,33	-0,060	0,785	1,017	0,9572	0,897
Ровенский	Лин.	0,69	0,02	0	0,83	0,85	0,87
Романовский	Лин.	1,56	-0,12	0	0,72	0,60	0,48
Ртищевский	Лин.	1,92	-0,040	0	1,64	1,60	1,56

Окончание табл. 3

Район	Тренд	y (0)	x (0)	α	Прогноз на 2010 г.	Прогноз на 2011 г.	Прогноз на 2012 г.
Самойловский	Лин.	1,58	0,04	0,425	1,877	1,917	1,957
Саратовский	Лин.	1,04	0,12	0,180	1,758	1,910	2,061
Советский	Эксп.	1,972	0,833	0,189	1,370	1,461	1,559
Татищевский	Лин.	1,310	-0,020	0,739	1,102	1,082	1,062
Турковский	Лин.	1,040	-0,080	0,023	0,528	0,457	0,385
Федоровский	Лин.	0,323	0,094	0	0,981	1,075	1,169
Хвалынский	Лин.	1,370	0,26	0,057	2,709	2,861	3,015
Энгельсский	Лин.	1,10	0	0,642	1,158	1,158	1,158
П. Светлый	Лин.	0,73	0,14	0,587	1,342	1,482	1,622
г. Саратов	Лин.	1,397	0,006	0	1,439	1,445	1,451
ВСЕГО	Лин.	1,177	0,046	0,287	1,512	1,558	1,604

Таблица 4

Распространенность ОИМ в области в 2010 г. (прогнозируемая и реальная)

Район	2010 г. (по дан-ным прогноза)	2010 г. (реальные значения)	Районы	2010 г. (по дан-ным прогноза)	2010 г. (реальные значения)
Александрово-Гайский	0,49	1,2	Новобурасский	1,139	2,2
Аркадакский	1,93	1,4	Новоузенский	1,073	0,4
Аткарский	1,95	1,7	Озинский	2,238	2,3
Базарно-Карабулакский	1,88	1,7	Перелюбский	1,019	1,3
Балаковский	3,12	2,3	Петровский	0,889	1,5
Балашовский	1,10	1,2	Питерский	1,63	1,6
Балтайский	1,94	1,9	Пугачевский	1,017	0,9
Вольский	1,86	2	Ровенский	0,83	0,8
Воскресенский	0,89	0,9	Романовский	0,72	0,8
Дергачевский	1,064	0,93	Ртищевский	1,64	1,9
Духовницкий	1,78	1,5	Самойловский	1,877	2,3
Екатериновский	1,033	1,0	Саратовский	1,758	1
Ершовский	0,760	1	Советский	1,370	1,8
Ивантеевский	1,577	0,8	Татищевский	1,102	0,7
Калининский	2,70	2,6	Турковский	0,528	1,2
Красноармейский	1,70	1,65	Федоровский	0,981	1,0
Краснокутский	2,12	2,1	Хвалынский	2,709	0,72
Краснопартизанский	0,4858	0,8	Энгельсский	1,158	3,0
Лысогорский	3,049	1,4	П. Светлый	1,342	1,0
Марксовский	1,515	1,6	г. Саратов	1,439	1,5
			ВСЕГО	1,512	2,0

Библиографический список

1. Кошкарёв А.В., Тикунов В.С. Геоинформатика. М.: Картгеоцентр, 1993. 213 с.
2. Кошкарёв А.В., Тикунов В.С., Трофимов А.М. Теоретические и методические аспекты развития географических информационных систем // Информационные технологии. 1998, № 10. С. 36–39.
3. Родионов О.В., Коровин Е.Н., Воронин А.И. Информационные системы: учеб. пособие. Воронеж: ВГТУ, 2002. 173 с.
4. Федорков Е.Д. Моделирование и оптимизация дуальных динамических объектов в медицине. Воронеж: ВГТУ, 1997. 143 с.

Translit

1. Koshkarev A.V., Tikunov V.S. Geoinformatika. M.: Kart-geoctr, 1993. 213 s.
2. Koshkarev A.V., Tikunov V.S., Trofimov A.M. Teoreticheskie i metodicheskie aspekty razvitiya geograficheskikh informacionnykh sistem // Informacionnye tehnologii. 1998, № 10. S. 36–39.
3. Rodionov O.V., Korovin E.N., Voronin A.I. Informacionnye sistemy: ucheb. posobie. Voronezh: VGTU, 2002. 173 s.
4. Fedorkov E.D. Modelirovanie i optimizacija dual'nykh dinamicheskikh ob'ektov v medicine. Voronezh: VGTU, 1997. 143 s.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В. Б. Бородулин — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра биохимии, профессор, доктор медицинских наук; **О. В. Шевченко** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Е. Н. Бычков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и наркологии, кандидат медицинских наук; **О. В. Решетко** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **А. Р. Киселев** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **О. М. Посненкова** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **Н. В. Железинская** — ФКУЗ Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел РФ, кандидат медицинских наук, врач УЗД ЦВМР; **А. В. Саратцев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, отдел биомедицинских исследований, младший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **О. Э. Лосев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития России, отдел инновационной деятельности, интеллектуальной собственности и внедрения, начальник, кандидат медицинских наук.

THE ROLE OF GENETIC MUTATIONS IN DEVELOPMENT OF METABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V. B. Borodulin — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Biochemistry, Professor, Doctor of Medical Science; **O. V. Shevchenko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E. N. Bychkov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Psychiatry and Narcology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **O. V. Reshetko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **A. R. Kiselev** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Senior Research Assistant, Doctor of Medical Science; **O. M. Posnenkova** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **N. V. Zhelezinskaya** — Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Candidate of Medical Science; **A. V. Saratsev** — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, Department of Biomedical Research, Junior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **O. E. Losev** — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of Department of Innovations, Intellectual Property and Introduction, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 15.05.2012.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Бородулин В. Б., Шевченко О. В., Бычков Е. Н., Решетко О. В., Киселев А. Р., Посненкова О. М., Железинская Н. В., Саратцев А. В., Лосев О. Э. Значение генетических мутаций в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 751–756.

Изучение молекулярно-генетических маркеров эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) позволит приблизиться к пониманию патологических механизмов, лежащих в основе этого заболевания, и создать в будущем «генетический паспорт» для каждого пациента. *Цель:* изучение генетических маркеров 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), участвующей в метаболизме гомоцистеина, и N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2), обеспечивающей процесс превращения ацетил-коэнзима А в ацетоацетил-коэнзим А. *Материал и методы.* Обследованы 160 больных эссенциальной АГ 1–3-й стадий европеоидной расы (57,5% жен.) в возрасте 20–59 лет. Изучали полиморфизм генов MTHFR и NAT2 в ДНК лейкоцитов периферической крови с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Результаты. Показано, что среди больных АГ 1-й стадии чаще ($p < 0,05$) встречаются «медленные ацетиляторы» (гомозиготы по мутантному варианту гена NAT2). Выявлена зависимость стадии АГ от наличия мутантных аллелей Т (гетеро- и гомозиготный варианты) в 677-м нуклеотиде гена MTHFR ($r = 0,40$, $p < 0,001$). *Заключение.* Обнаружены закономерности распределения полиморфных вариантов генов MTHFR и NAT2 у больных АГ в зависимости от стадии течения заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболические процессы, генетические маркеры.

Borodulin V. B., Shevchenko O. V., Bychkov E. N., Reshetko O. V., Kiselev A. R., Posnenkova O. M., Zhelezinskaya N. V., Saratsev A. V., Losev O. E. The role of genetic mutations in development of metabolic disturbances in patients with arterial hypertension // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 751–756.

The article stresses on the study of molecular markers of essential arterial hypertension providing insight into the pathological mechanisms underlying the disease and creation of «genetic passport» for every patient in the future. *Objective:* To study genetic markers of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), involved in the metabolism of homocysteine, and N-acetyltransferase 2 (NAT2), ensuring the process of transformation of acetyl-CoA to acetoacetyl-coenzyme A. *Methods:* The study involved 160 patients with essential hypertension I–III stages Caucasian (57.5% female.) aged 20–59 years. MTHFR gene polymorphisms and NAT2 in DNA of peripheral blood leukocytes were studied using a set of Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, USA). *Results:* It was shown that «slow acetylators» (homozygous for a mutant version of the gene NAT2) were more frequently ($p < 0.05$) determined among patients with hypertension stage 1. It was also revealed the dependence on the presence of hypertension stage mutant allele T (hetero- and homozygous variants) in 677 nucleotide gene MTHFR ($r = 0.40$, $p < 0.001$). *Conclusions:* The regularities of the distribution of polymorphic variants of MTHFR and NAT2 gene were found out in hypertensive patients according to the stage of the disease.

Key words: arterial hypertension, metabolic processes, genetic markers.

Введение. Изучение генетических полиморфизмов открывает большие перспективы в более

глубоком понимании механизмов возникновения и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ). К патофизиологическим факторам развития АГ принадлежат: гиперактивность симпатoadренальной системы в ответ на физический и эмоциональный стресс, гиперсекреция гуморальных медиаторов,

Ответственный автор: Шевченко Ольга Валерьевна.
Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 669840.
E-mail: shevchenkoov@inbox.ru

которые задерживают экскрецию ионов Na^+ ; длительное повышенное потребление соли, увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; дефект синтеза вазодилаторов (простаглин, оксид азота); изменение функционирования калликреин-кининовой системы, нарушение функции резистивных артерий мышечного типа и фильтрационной функции почек, сахарный диабет, резистентность к инсулину и ожирение [1]. Единение патогенеза эссенциальной АГ, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения и метаболического синдрома станет более ясным, если к биохимическим параметрам данных состояний добавить молекулярно-генетические маркеры основных метаболических процессов и изучить их в комплексе.

В патогенезе и развитии осложнений АГ важную роль играют биохимические процессы, которые представлены тремя основными метаболическими путями: белковым, углеводным и липидным.

При рассмотрении белкового обмена обращает на себя внимания полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), имеющий важное значение в обмене гомоцистеина. Реакция, катализируемая MTHFR, является ключевым регулирующим звеном в метаболизме фолатов и важным звеном при образовании метионина из гомоцистеина. Гомоцистеин — метаболит, оказывающий одновременно атерогенное и тромбоваскулярное действие. Известны несколько путей участия гомоцистеина в повреждении эндотелия сосудов: усиливается пролиферация гладкомышечных клеток, в мембранах клеток накапливаются липопротеины низкой и очень низкой плотности, снижается эластичность стенки сосудов, активизируется рост атеросклеротических бляшек. Гомоцистеин, как и другие тиоловые соединения, обладает прооксидантной активностью, благодаря наличию в структуре —SH групп. Теория оксидативного повреждения сосудов в условиях гипергомоцистеинемии наиболее изучена. Антиоксиданты эффективно блокируют развитие дисфункции эндотелия при гипергомоцистеинемии, что подтверждает патогенетическую роль оксидативного повреждения гомоцистеином. Наличие оксидативного стресса проявляется увеличением концентрации малонового диальдегида, что отражает усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток и снижение антиоксидантной способности плазмы крови. В результате окисления сульфгидрильных групп гомоцистеина образуются перекисные ионы и перекись водорода, что приводит к нарушению сосудорасширяющей функции эндотелия и образованию окисленных липопротеинов плазмы крови [2]. Перекисные радикалы $\text{O}_2^{\cdot-}$, образующиеся при аутоокислении гомоцистеина, могут переводить оксид азота (NO) в форму пероксинитрила $\text{ONOO}^{\cdot}$, не обладающую вазодилатирующими свойствами (рис. 1). Гомоцистеин понижает биодоступность NO двумя путями: нарушая синтез за счет ингибирования ферментов NO-синтаз и нарушая активность NO [3, 4].

Углеводный обмен осуществляется по аэробному или анаэробному пути. В результате аэробного обмена образуется пируват, принимающий участие в синтезе митохондриального ацетил-коэнзима А. Последний окисляется до углекислого газа и воды с выделением АТФ. Из цистеина образуется пируват, участвующий в процессах глюконеогенеза. Лактат, образующийся из пирувата по анаэробному пути, также участвует в процессах глюконеогенеза. Основ-

ной путь метаболизма пирувата — превращение в цитозольный ацетил-коэнзим А.

Нарушения липидного обмена считаются одним из наиболее важных факторов развития атеросклероза. Обмен холестерина чрезвычайно сложен: только для его синтеза необходимо осуществление около ста последовательных реакций, основными из которых являются: превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту, образование изопентенилдифосфата, образование сквалена, циклизация сквалена в холестерин. Ацетил-коэнзим А — макроэргический продукт конденсации коэнзима А с уксусной кислотой, именно в форме ацетил-коэнзима А уксусная кислота участвует в синтезе холестерина. Кофермент А — кофермент ацетилирования; принимает участие в реакциях переноса ацильных групп.

Процесс превращения ацетил-коэнзима А в ацетоацетил-коэнзим А обеспечивается ферментом N-ацетилтрансферазой и может быть зависим от аллельных вариантов гена NAT (см. рис. 1). Существуют две разновидности N-ацетилтрансферазы: N-ацетилтрансфераза-1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2). NAT1 и NAT2 являются близкими по первичной структуре (79–95% гомологии аминокислотной последовательности, в зависимости от вида). Гены NAT хотя и расположены на одной хромосоме, но регулируются независимо друг от друга [5, 6].

Полиморфизм NAT2 фенотипически проявляется наличием в популяции людей с «быстрым» и «медленным» типом ацетилирования, при этом у представителей европеоидной расы частота «медленных» ацетиляторов составляет 40–60% [7]. Известно около 20 мутантных аллелей гена NAT2, все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу и приводят к «медленному» ацетилированию. Для европеоидной популяции самыми распространенными мутантными аллелями являются NAT2*5B и NAT2*6A. Оба аллеля составляют до 70–75% всех аллелей NAT2 и около 95% всех мутантных аллелей у русских, японцев и испанцев. Частота встречаемости NAT2*5B у представителей европеоидной популяции составляет 40–45%, NAT2*6A — 25–30% [7–9].

Цель: исследовать полиморфизм генов, ответственных за энзиматическую активность ферментов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы и N-ацетилтрансферазы в популяции больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Методы. Группу обследуемых составили 160 больных эссенциальной АГ 1–3-й стадий европеоидной расы (92 женщины и 68 мужчин) в возрасте от 20 до 59 лет, проходящих клинико-инструментальное обследование в кардиологическом стационаре. Пациенты по стадиям АГ были разделены на три группы в зависимости от стадии течения заболевания: 1-я стадия (54 человека); 2-я стадия (50 человек); 3-я стадия (56 человек).

Диагноз АГ устанавливался до включения в исследование на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины заболевания, факторов риска, данных клинического, лабораторного и инструментального методов обследования, согласно рекомендациям ВНОК 2010 г. Всем больным проводились следующие исследования: 12-канальная электрокардиография (цифровой электрокардиограф VSD-804 фирмы «Волжские передовые технологии», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens), определение степени микроальбуминурии с помощью тест-полосок Urine Reagent Strips — IP

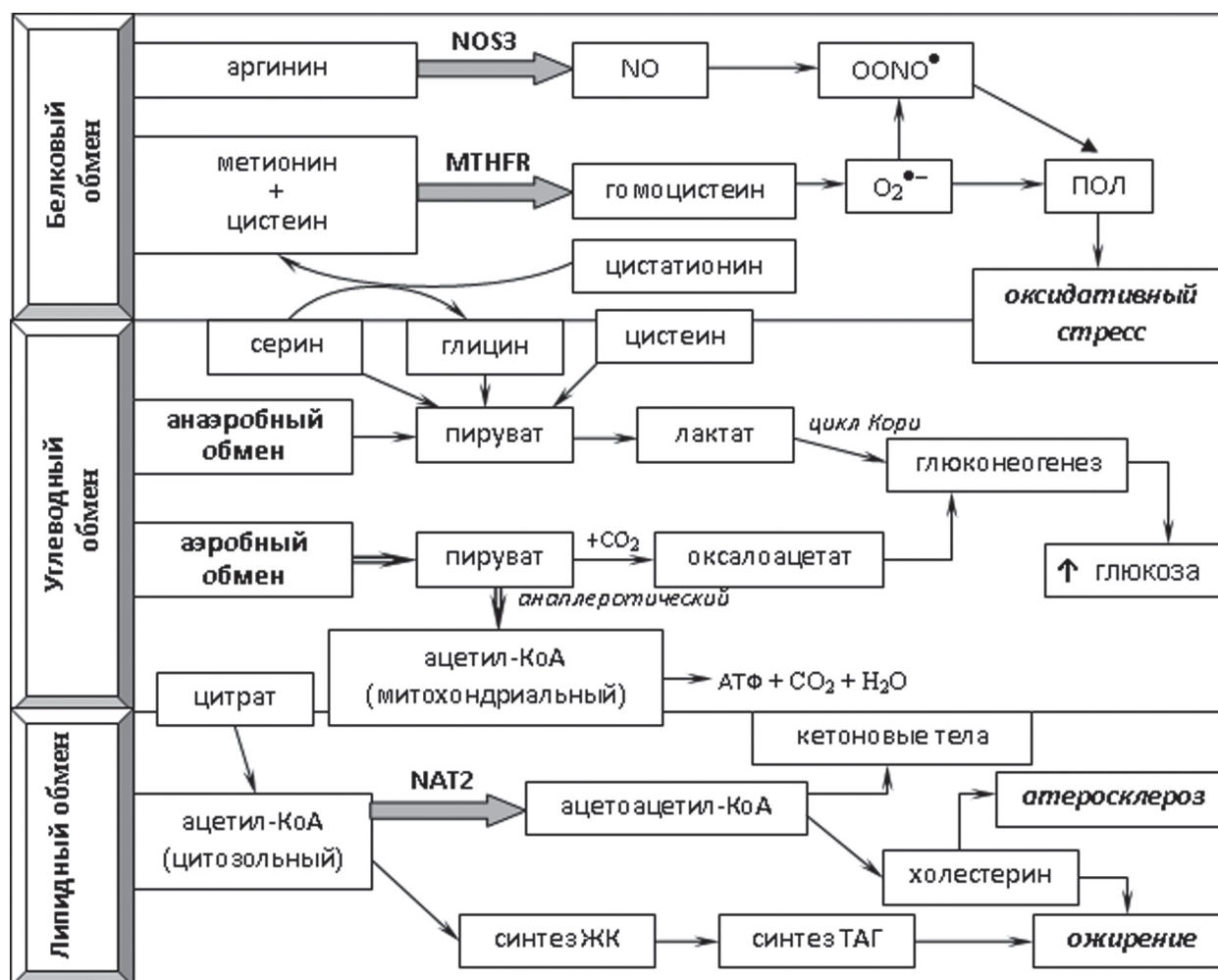


Рис. 1. Метаболические процессы, указывающие на вероятность развития артериальной гипертензии
 Примечание: NOS3 – NO-синтаза III типа; MTHFR – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, NAT2 – N-ацетилтрансфераза-2; ONOO• – пероксинитрил, ПОЛ – перекисное окисление липидов; ТАГ – триацилглицерол; ЖК – жирные кислоты; ацетил-КоА – ацетил- коэнзим А.

(США), определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра, биохимический анализ крови (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии), суточный мониторинг артериального давления (АД), офисное измерение АД по методу Короткова.

В качестве биологического материала для генетических исследований использовалась периферическая кровь. Весь материал был собран с соблюдением процедуры информированного согласия пациентов. Забор крови у каждого из пациентов выполнялся однократно. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Биочипы — массивы ячеек, содержащих различные молекулярные зонды. Биочипы изготовлены методом фотоиндуцируемой совместной полимеризации олигонуклеотидов и компонентов акриламидного геля. Гелевые ячейки микрочипа полусферической формы химически пришиты к твердой поверхности, в каждой ячейке иммобилизованы молекулы зонда одного типа. Зонды нанесены на поверхность микрочипа в определенной последовательности, размер ячеек составляет 150 мкм. Проведение по-

лимеразной цепной реакции осуществлялось в два этапа с добавлением праймеров, специфичных к исследуемым генам. Флуоресцентное мечение продукта полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили на втором этапе реакции с помощью красителя пентаметинового ряда. При этом праймер, содержащий флуоресцентную метку, добавляли в ПЦР-смесь в более высокой концентрации, чем немеченый праймер, таким образом, чтобы преимущественно нарабатывалась одна меченая цепь. В процессе дальнейшей гибридизации на биочипе происходило специфическое взаимодействие молекул-зондов и молекулы-мишени по принципу комплементарности. Гибридизационную смесь полностью денатурировали в течение 5 минут при 95°C, охлаждали во льду, наносили на биочип и инкубировали в течение 10–12 часов при 37°C. После завершения инкубации и удаления гибридизационной смеси поверхность биочипа высушивалась сжатым воздухом, проводилась регистрация флуоресцентных сигналов с помощью портативного анализатора, снабженного программным обеспечением Imagerwer (Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Россия). Картина гибридизации представляет собой распределение сигналов флуоресценции, наиболее ярких в точках специфического связывания зонда и мишени. Метод использования ДНК-чипов высокоинформати-