

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 11
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2016

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 11
№ 1

ASTRAKHAN – 2016

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2016

Том 11

№ 1

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители главного редактора

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор (Астрахань)

А.А. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Д.А. ТЕПЛЫЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

Г.В. ТЫМИНСКИЙ – доктор медицинских наук, президент Европейского научного общества (Германия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор, главный редактор «International Journal of Internal Medicine», профессор Медицинской школы Университета Крагуеваца (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Редакционный совет

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А.В. ВОРОНКОВ – доктор медицинских наук (Пятигорск)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Д.Ш. ДУБИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

Р.С. АРАКЕЛЬЯН – кандидат медицинских наук (Астрахань)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство «ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ», 2015

Сайт <http://www.astmedj.ru>

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

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2016

Volume 11

№ 1

Editorial Board

Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Deputy Editors-in-Chief

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Members of Editorial Board

S.S. AFANASYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor (Astrakhan)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

D.L. TEPLYI – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

G.V. TYMINSKIY – Doctor of Medical Sciences, President of European Scientific Society (Germany)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor, Editor-in-Chief «International Journal of Internal Medicine», Professor of Medical School of Kraguevatsa University (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

Editorial Council

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences (Pyatigorsk)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S. EHRHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

R.S. ARAKELYAN – Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006

(changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher “SBEI HPE ASMU”, 2015

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Д.Э. Джанибекова, В.В. Кутуков

Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при операциях на органах брюшинного пространства, их профилактика и лечение.....8

Е.Г. Овсянникова, Л.А. Щербак, А.Д. Теплый, Е.А. Попов,

И.Л. Давыдкин, Л.В. Заклякова, Б.Н. Левитан

Иммуногенетические аспекты гемобластозов.....20

Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, Бен Мбарек Макрем, А.В. Кокуев, Д.В. Пахнов,

Е.В. Красилова, Л.П. Макухина, Р.А. Такташев, Е.Б. Касьмова

Роль мутаций гена филагтрина

в патогенезе атопического дерматита.....30

Е.О. Рубальский, К.Н. Смирнова, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, С.В. Орлов,

А.В. Караулов, Б.А. Лапин, А.В. Алешкин, О.В. Рубальский, Е.Е. Рубальская,

А.Д. Даудова, М.С. Афанасьев, В.В. Усков

Сравнительная характеристика особенностей

иммуноглобулинового профиля человека и макак резусов.....38

О.Г. Черникина, К.С. Эльдерова, З.М. Цуригова, С.П. Синчихин,

О.Б. Мамиев, В.И. Войнова, К.Б. Адамадзе, Е.Е. Рубальская

«Тинакская» грязь и перспективы ее применения

в гинекологической практике.....48

М.А. Чичкова, О.С. Козлова, Ф.В. Орлов

Особенности сочетания инфаркта миокарда

и острого нарушения мозгового кровообращения.....55

В.В. Шмелев, Л.А. Гончарова, М.Д. Расулов

Современная корсетотерапия в лечении

идиопатического сколиоза.....63

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева,

О.Н. Горева, М.А. Бабаева

Роль антигипоксантной терапии в коррекции гемокоагуляционных нарушений

у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой.....72

П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, О.С. Полунина,

Л.П. Воронина, И.З. Давыдова

Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки

состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения.....81

Н.Н. Мирбабаева, В.В. Белопасов

Профилактика и лечение стрессовых аффективных расстройств

при ишемическом инсульте.....89

Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова,

Л.П. Воронина, Л.В. Заклякова, И.Н. Полунин

Уровень предшественника натрийуретического пептида В-типа и результаты

клинического обследования пациентов с ишемической кардиомиопатией.....96

А.А. Полунин, Р.А. Садретдинов, Л.П. Воронина, Ф.Р. Асфандияров

Роль микроциркуляторных нарушений и передающихся половым путем инфекций

в патогенезе мужского бесплодия.....101

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

М.А. Топчиев, А.Г. Нурмагомедов, Р.С. Паршин,

Д.С. Алибеков, А.М. Топчиев

Отдаленные результаты лечения диастаза прямых мышц живота

в сочетании с вентральными грыжами.....108

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

- Ю.В. Збруева, П.Г. Джувальяков, Д.В. Богомолов, В.А. Путинцев*
Внезапная смерть от специфического аортита,
подтвержденного иммуногистохимически.....116
- О.В. Петрова, Ю.Б. Мартьянова, З.А. Уртаева, Е.В. Панова, А.П. Мотрева,
А.В. Кадыкова, С.А. Шагин, В.А. Зурнаджьянц, Д.Г. Тарасов*
Фармакогенетическое тестирование Варфарина
в кардиохирургической практике: клинический случай.....120

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- И.В. Гладинец, Ю.И. Будул, К.Г. Гуревич*
О.П. Свистунов, О.П. Каражелясков, А.В. Пысиков
Ретроспективный анализ болезней органов дыхания
военнослужащих внутренних войск МВД России.....128
- Б.В. Ковалев, П.Г. Джувальяков, В.К. Татьянченко,
Ю.В. Красенков, Ю.В. Сухая*
Особенности патогенеза при травме грудной клетки.....136

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....144

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

D.E. Dzhanibekova, V.V. Kutukov

Erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract at operations on retroperitoneal organs, their prevention and treatment.....8

E.G. Ovsyannikova, L.A. Shcherbak, A.D. Teplyi, E.A. Popov,

I.L. Davydkin, L.V. Zaklyakova, B.N. Levitan

Immunogenetic aspects of hematological malignancies.....20

L.R. Pakhnova, O.A. Bashkina, Ben Mbarek Macrem, A.V. Kokuev, D.V. Pakhnov,

E.V. Krasilova, L.P. Makukhina, R.A. Taktashev, E.B. Kasymova

Role of filaggrin gene mutations in the pathogenesis of atopic dermatitis.....30

E.O. Rubalskii, K.N. Smirnova, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasiev, S.V. Orlov,

A.V. Karaulov, B.A. Lapin, A.V. Aleshkin, O.V. Rubalsky, E.E. Rubalskaya,

A.D. Daudova, M.S. Afanasiev, V.V. Uskov

Comparative characteristics of human and rhesus macaque immunoglobulin profile features.....38

O.G. Chernikina, K.S. El'derova, Z.M. Tsurigova, S.P. Sinchikhin,

O.B. Mamiev, V.I. Voynova, K.B. Adamadze, E.E. Rubalskaya

Mud «Tinakskaya» and the prospects of its use in gynecological practice.....48

M.A. Chichkova, O.S. Kozlova, F.V. Orlov

Features of the combination of myocardial infarction and acute stroke.....55

V.V. Shmelev, L.A. Goncharova, M.D. Rasulov

Current brace therapy in the treatment of idiopathic scoliosis.....63

ORIGINAL INVESTIGATIONS

N.R. Bedlinskaya, Kh.M. Galimzyanov, E.N. Lazareva,

O.N. Goreva, M.A. Babaeva

The role of anti-hypoxia therapy in the correction of hemocoagulation disorders in patients with Astrakhan rickettsial fever.....72

P.Kh. Gadzhieva, L.V. Dikareva, O.S. Polunina,

L.P. Voronina, I.Z. Davydova

The application of the method of laser doppler flowmetry to assess microcirculation of the fetoplacental complex on the background of tobacco smoking.....81

N.N. Mirbabaeva, V.V. Belopasov

Prophylaxis and treatment of stress affective disorders at ischemic stroke.....89

E.I. Myasoedova, O.S. Polunina, I.V. Sevost'yanova,

L.P. Voronina, L.V. Zaklyakova, I.N. Polunin

The level of the precursor of B-type natriuretic peptide and the results of clinical examination of patients with ischemic cardiomyopathy.....96

A.A. Polunin, R.A. Sadretdinov, L.P. Voronina, F.R. Asfandiyarov

Role of microcirculatory disturbances and sexually transmitted infections in the pathogenesis of male infertility.....101

AID TO PRACTICAL DOCTOR

M.A. Topchiev, A.G. Nurmagedov, D.S. Parshin,

R.S. Alibekov, A.M. Topchiyev

Remote results of treatment of diastasis recti abdominis in combination with ventral hernias.....108

OBSERVATION FROM PRACTICE

Yu.V. Zbruyeva, P.G. Dzhuvallyakov, D.V. Bogomolov, V.A. Putintsev

Sudden death from a specific aortitis,
confirmed immunohistochemically.....116

*O.V. Petrova, Yu.B. Mart'yanova, Z.A. Urtaeva, E.V. Panova, A.P. Motreva,
A.V. Kadykova, S.A. Shashin, V.A. Zurnadzh'yants, D.G. Tarasov*

Pharmacogenetic testing of Warfarin
in cardiosurgical practice: clinical case.....120

INFORMATION MATERIALS

I.V. Gladinets, Yu.I. Budul, K.G. Gurevich,

O.P. Svistunov, O.P. Karazhelyaskov, A.V. Pysikov

Retrospective analysis of respiratory diseases of servicemen
of internal troops of the Russian Ministry of Internal Affairs.....128

B.V. Kovalev, P.G. Dzhuvallyakov, V.K. Tat'yanchenko,

Yu.V. Krasenkov, Yu.V. Sukhaya

Peculiarities of the pathogenesis at chest injury.....136

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....144

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Джанибекова Диана Эдуардовна, аспирант кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-583-95-95, e-mail: Diana_dzhanibekova@mail.ru.

Кутуков Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-613-52-40, e-mail: Kutukov2006@mail.ru.

Представлен анализ литературы, посвященный изучению острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта в раннем послеоперационном периоде. Показан краткий обзор предлагаемых способов профилактики эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде, в том числе при операциях на органах забрюшинного пространства.

Ключевые слова: профилактика, операции, забрюшинное пространство.

EROSIVE AND ULCERATIVE LESIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT AT OPERATIONS ON RETROPERITONEAL ORGANS, THEIR PREVENTION AND TREATMENT

Dzhanibekova Diana E., post-graduate student, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-583-95-95, e-mail: Diana_dzhanibekova@mail.ru.

Kutukov Vladimir V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-613-52-40, e-mail: Kutukov2006@mail.ru.

We have analyzed the literature devoted to the study of acute erosive and ulcerative lesions of the upper-gastrointestinal tract in the early postoperative period. A brief review of the proposed ways of prevention of erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract both in the early postoperative period and during operations on retroperitoneal organs is given in the article.

Key words: prevention, operations, retroperitoneum.

Острые язвы пищеварительного тракта являются симптоматическим поражением и возникают как осложнение тяжелых заболеваний, травм, ожогов, оперативных вмешательств, психоэмоционального и физического переутомления, а также в результате приема алкоголя, лекарственных средств и некоторых других токсических веществ [4, 5, 7, 8, 9, 15, 17, 20, 25, 26, 27, 31].

В зарубежной литературе наибольшую популярность приобрела классификация острых язв [31, 34], в соответствии с которой различают:

- истинные острые изъязвления, развивающиеся после обширных операций или травм, при шоке, почечной, печеночной и легочной недостаточности;
- язвы *Curling*, которые развиваются у больных с ожогами, занимающими не менее 1/3 поверхности тела;
- язвы *Cushing*, возникающие после повреждений головного мозга и нейрохирургических операций;
- медикаментозные изъязвления.

В большинстве случаев острые язвы бывают множественными, хотя в некоторых наблюдениях авторы описывают одиночные поражения [4, 8, 13, 14]. По данным ряда исследователей, острые эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта локализуются в основном в желудке (72 %), реже в двенадцатиперстной кишке и пищеводе, встречается также синхронное поражение этих органов – до 12 % наблюдений [14, 20]. Сочетание дуоденогастрального рефлюкса, рефлюкс-эзофагита I–II степени и атрофических изменений слизистой желудка отмечено в 2,4 % случаев, атрофические изменения слизистой желудка в сочетании с петехиальными кровоизлияниями в слизистой кардиального отдела желудка наблюдались у 1,2 % больных, у 9,4 % пациентов выявлены эрозивные поражения верхних отделов пищеварительного тракта [14].

В морфогенезе острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта признана стадийность – кровоизлияние, эрозия, язва [22, 25, 30]. Кровоизлияния представляют собой начальную стадию острого деструктивного процесса в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и, как правило, наблюдаются в первые часы, реже сутки после операции. Чаще всего они являются множественными и поражают не только желудок и двенадцатиперстную кишку, но и нижнюю треть пищевода. В дальнейшем под влиянием агрессивных факторов отдельные кровоизлияния сливаются или увеличиваются, образуя эрозии, представляющие собой поверхностные дефекты слизистой оболочки. Размеры их весьма вариабельны – от еле заметной точки до крупной эрозии диаметром 2–2,5 см. Дно и края эрозии окрашены в черно-бурый цвет солянокислым гематином, оставшимся после кровоизлияний, поэтому подобные эрозии называют геморрагическими. При продолжающемся воздействии неблагоприятных факторов процесс может трансформироваться в следующую стадию – острую язву. Это более глубокие дефекты слизистой, достигающие до серозной оболочки. Обычно они плоские, имеют округлую или овальную форму, ровные края, без заметного воспаления вокруг, не содержат грануляций, на дне язвы можно увидеть некротические массы, аррозированные сосуды или тромбы [6, 22, 34]. Последовательность морфологических изменений в слизистой оболочке желудка неразрывно связана со сложными патологическими процессами как в самой слизистой, так и на уровне всего организма в целом, запускающимися в результате действия операционной травмы.

В настоящее время считается, что в основе формирования острых гастродуоденальных язв лежит нарушение равновесия между местными факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка, одним из наиболее агрессивных факторов является повышение кислотности желудочного содержимого [17, 20, 22]. В первые 10 дней после операции происходит максимальная стимуляция кислотообразующей функции желудка, а ее «пик» приходится на 3–6 сутки [20]. Именно этот период является наиболее критическим для язвообразования. При этом нередко повышение продукции соляной кислоты наблюдается даже в тех случаях, когда накануне операции регистрировалась ахлоргидрия. В первые сутки после вмешательства у 87 % пациентов в теле желудка регистрируется рН = 1,0 или ниже. В антральном отделе рН повышается и колеблется от 3,5 до 5,8. Подобное гиперацидное состояние сохраняется в течение 1,5–3 суток. В последующем происходит постепенное снижение кислотности желудочного сока [17, 19, 22].

Помимо возрастания кислотности желудочного сока увеличивается продолжительность его агрессивного воздействия на слизистую, а также объем содержимого желудка. Это происходит вследствие послеоперационного пареза и нарушения двигательной функции желудка: в 1 сутки после операции моторика желудка отсутствует у всех больных, на 2 сутки появляются волны низкой амплитуды, на 3 сутки возникает периодическая моторная активность, но амплитуда волн сокращения не достигает уровня предоперационной. Эвакуаторная функция желудка при неосложненном течении послеоперационного периода восстанавливается только к 4–5 суткам [19, 20]. Нарушение моторики желудка стимулирует секрецию соляной кислоты, создает условия для заброса в желудок желчи, которая обладает раздражающим влиянием на слизистую [20, 31].

Устойчивость к действию агрессивных факторов обеспечивается факторами защиты, среди которых важнейшее значение имеет обильное кровоснабжение слизистой желудка, которое изменяется в условиях операционной травмы – развивается ишемия слизистой оболочки [13, 25, 34]. На фоне хирургической агрессии происходят изменения в системе свертывания крови с наклоном к тромбозам [15]. В связи с этим бесспорна роль адекватного анестезиологического обеспечения как одной из причин развития острых гастродуоденальных язв [7, 20, 25, 30]. Изучение описанных механизмов язвообразования позволило напрямую связать характер язвенных поражений с видом оперативного вмешательства и его объемом [23].

Как известно, операционная травма, стресс ведут к изменениям в иммунной системе. Иммунологическое исследование значительного числа больных позволило определить снижение общего ко-

личества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов в количественном и функциональном аспектах, вследствие чего можно сделать заключение об угнетении иммунитета и резистентности организма к гнойной инфекции [8, 17, 24, 29]. При гнойных осложнениях, зачастую сопровождающихся печеночно-почечной и сердечно-сосудистой недостаточностью, как правило, выявляется ахлоргидрия, что позволяет высказать предположение о том, что поражение слизистой оболочки не зависит от кислотно-пептической агрессии и, возможно, обусловлено ишемией тканей и нарушением метаболизма [8, 10, 19]. Системный и тканевой ацидоз в сочетании с повышенным содержанием мочевины обуславливают повреждение лизосомальных мембран клеток слизистой оболочки, внутриклеточную активацию лизосомальных катепсинов и аутолитические процессы с образованием острых язв [2, 6, 12, 22, 33].

Кроме почечной недостаточности, к ведущим факторам риска язвообразования относятся печеночная и дыхательная недостаточности, септические осложнения, пожилой или старческий возраст пациента. Вместе они составляют около 55 % всех факторов риска [20]. Важное значение имеют также гиповолемия, сердечно-сосудистая недостаточность, злокачественные опухоли, истощение, острый панкреатит. Сочетание двух и более названных факторов в несколько раз увеличивает риск язвообразования и возникновения кровотечений [14, 15, 20, 26].

Особый этап в истории представлений о патогенезе эрозивно-язвенных повреждений желудка связан с изучением *Helicobacter pylori*. Идея об инфекционной природе хронического гастрита и язвенной болезни возникла еще в XIX в. Косвенным указанием на наличие бактерий в желудке животных стало обнаружение В. Schmidt в 1852 г. уреазы в желудочном содержимом. Первым бактериологом, изучавшим желудок, был G. Bottcher из Германии, который в 1874 г. обнаружил спиралевидные бактерии в желудке собак. G. Bottcher с французом M. Letulle в 1875 г. впервые продемонстрировали колонии бактерий, полученных из дна и краев язвы желудка. В 1941 г. S. Freedberg и L. Barton впервые описали спирохеты в язве и опухоли резецированного желудка у человека. В 1951 г. J.A. Hende опубликовал монографию об успешном лечении пептических язв пенициллином. H. Steeret и D. Colin-Jones обнаружили в 1975 г. бактерии с муколитическими свойствами и предположили их участие в процессе ульцерогенеза [3, 11]. В 1983 г. В. Marshall, J. Warren установили наличие в желудке больных язвенной болезнью микроорганизма, который первоначально называли *Campylobacter pylori*, а с 1989 г. его стали обозначать как *Helicobacter pylori*, так как он отнесен к отдельному роду [3, 11, 21].

Helicobacter pylori – грамтрицательная микроаэрофильная бактерия изогнутой или спиралевидной формы со множеством (4–6) жгутиков. Длина *Helicobacter pylori* – около 2,9 мкм, диаметр – 0,8 мкм. Бактерия обнаруживается в глубине желудочных ямок и на поверхности эпителиальных клеток, в основном под защитным слоем слизи, выстилающим слизистую оболочку желудка. В последние годы *Helicobacter pylori* обнаруживается в клетках слизистой оболочки желудка. Сохранную слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки *Helicobacter pylori* не колонизирует. При частом закислении луковицы двенадцатиперстной кишки возникают участки желудочной дисплазии, создающие благоприятные условия для *Helicobacter pylori*. Непосредственно около бактерии *Helicobacter pylori* рН окружающей среды составляет примерно 7,0, а содержание питательных веществ вполне достаточно для жизнедеятельности микроба. Микроорганизм в состоянии существовать в условиях различной концентрации соляной кислоты в полости желудка: *Helicobacter pylori* выживает при рН = 4,0–8,0, а при рН = 6,0–8,0 – успешно размножается. Именно при размножении бактерии становятся чувствительны к антибиотикотерапии. Наиболее благоприятное место для обитания *Helicobacter pylori* – антральный отдел желудка, однако при лечении антисекреторными препаратами рН там повышается, бактерия может переселяться в дно и тело желудка. При неблагоприятных условиях, в частности, при антибактериальной терапии, *Helicobacter pylori* может переходить в кокковую форму [28, 32, 35].

При инфицировании *Helicobacter pylori* имеют значение возраст, географическое положение, социально-экономическое положение и профессия пациента. Установлено, что инфицирование *Helicobacter pylori* обычно осуществляется в детстве, при отсутствии лечения бактерия персистирует в организме неопределенно долго. Более чем у половины людей, инфицированных в возрасте до 20 лет, развивается хеликобактерный гастрит. Частота инфекции *Helicobacter pylori* среди детей от 2 до 8 лет в развивающихся странах составляет 10 % в год и достигает почти 100 % к взрослому возрасту. Особенно широко встречается хеликобактерная инфекция в Африке. В развитых странах инфицированность меньше. В западных странах среди бессимптомных носителей моложе 30 лет инфицировано около 20 % населения, к 50 годам – более 50 %. В странах Восточной Европы *Helicobacter pylori*

встречается у 40–70 % населения. Чем ниже социально-экономический статус населения, тем выше риск инфицирования. Возможно, это связано с чистотой питьевой воды и другими гигиеническими условиями, так как основной путь передачи *Helicobacter pylori* – пероральный [1, 11, 32, 35, 36].

Группами риска являются семьи хеликобактерных больных, контингент специнтернатов, психиатрических стационаров, детских домов. Эпидемиология инфекции неразрывно связана с путями ее передачи [3, 11]:

- фекально-оральный – через зараженную питьевую воду (*Helicobacter pylori* способен выжить до 2 недель в холодной воде); при употреблении в пищу сырых овощей, для поливки которых используется загрязненная вода;
- орально-оральный – при попадании слюны инфицированного человека к здоровому, так как *Helicobacter pylori* могут выживать в слюне и зубном налете; через недостаточно продезинфицированные эндоскопы и щипцы для биопсий (ятрогенный путь передачи).

Не исключается также возможность передачи *Helicobacter pylori* с микроаэрозолями, которые образуются при разговоре или кашле [3, 11].

Агрессивное влияние *Helicobacter pylori* на макроорганизм неразрывно связано с наличием факторов патогенности. Спиралевидная форма и наличие жгутиков позволяет микробу хорошо передвигаться в вязкой желудочной слизи, которая покрывает слизистую оболочку желудка. Слизь, покрывающая бактерии *Helicobacter pylori*, сама по себе становится фактором защиты от агрессивных воздействий. Добравшись до клеток слизистой оболочки желудка, *Helicobacter pylori* включает свои факторы патогенности. *Helicobacter pylori* может проникать внутрь клеток слизистой оболочки желудка. Непосредственное разрушающее действие *Helicobacter pylori* на эпителиоциты незначительно. Главным патогенным фактором для слизистой оболочки, в конечном итоге, оказывается несоответственный иммунный и воспалительный ответ макроорганизма на инфекцию *Helicobacter pylori*. Выделяют следующие основные этапы развития воспалительной и иммунологической реакции в желудочном эпителии в ответ на хеликобактерную инфекцию [22]:

- 1) *Helicobacter pylori* вырабатывают вещества, привлекающие лейкоциты;
- 2) непосредственное повреждающее действие *Helicobacter pylori* на эпителиоциты приводит к выработке цитокинов и усугубляет местную лейкоцитарную инфильтрацию;
- 3) лейкоциты, призванные уничтожить инфекцию, не приносят ей существенного вреда, но вызывают значительное повреждение слизистой оболочки.

Острая фаза инфицирования *Helicobacter pylori* регистрируется редко. При этом развивается преимущественно нейтрофильная воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка, сопровождающаяся транзитным периодом ахлоргидрии. В результате контакта с *Helicobacter pylori* эпителиоциты вырабатывают цитокины, привлекающие и активизирующие полиморфноядерные лейкоциты. Такая реакция является стереотипной для организма.

Начальная фаза иммунного ответа *Helicobacter pylori* характеризуется значительной аккумуляцией нейтрофильных лейкоцитов, приводящей к резкому увеличению проницаемости эпителия. В процессе прохождения *Helicobacter pylori* через слизистую оболочку желудка происходит разрушение межклеточных контактов, высвобождение цитотоксических ферментов и свободных радикалов. Хронизация воспаления ассоциируется с мононуклеарной и лимфоцитарной инфильтрацией.

Воспалительная реакция, развивающаяся в результате воздействия *Helicobacter pylori*, создает предпосылки для повреждения желудочного эпителия, но не причиняет существенного вреда *Helicobacter pylori*. Хемотаксические белки, высвобождаемые *Helicobacter pylori*, привлекают большое число нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Таким образом, наличие большого количества нейтрофилов в эпителии желудка является типичным для хеликобактерной инфекции.

Helicobacter pylori инициирует различные механизмы, приводящие к замедлению репарации повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Торможение пролиферации эндотелиоцитов и неоангиогенеза, усиление отложения гидроксипролина и коллагена III типа в дне и краях язвы вызывает формирование хронической язвы при свершившемся повреждении слизистой оболочки. *Helicobacter pylori* тормозит миграцию эпителия для быстрой реституции (закрытия дефекта слизистой оболочки), что беспрепятственно происходит в норме.

Важным механизмом повреждения слизистой оболочки является нарушение апоптоза (программируемой гибели клеток). *Helicobacter pylori* стимулирует процессы апоптоза, то есть усиливает гибель клеток в краях язв и замедляет их заживление. Апоптоз стимулируется вследствие воздействия на эпителиоциты липополисахарида, аммиака *Helicobacter pylori* и активации Fas-рецепторов (CD95) (клеточные рецепторы) под действием *Helicobacter pylori*. Fas-рецепторы называют «рецепто-

рами смерти», так как после присоединения к этому рецептору лиганда наступает гибель клетки. Превращение лигандов в активные формы осуществляется под действием *Helicobacter pylori*. Активируются лиганды лимфоцитов и самих эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка. Последние начинают поставлять свои активированные лиганды для уничтожения эпителиоцитов-соседей. Поэтому в результате действия *Helicobacter pylori* дефект слизистой оболочки, несмотря на усиленное новообразование, не регенерирует. При хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни усилена активность генов, стимулирующих апоптоз, и снижена активность белков с антиапоптотическими свойствами.

Одной из защитных реакций организма на изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки является резкое усиление секреции эпидермального фактора роста (ЭФР) и экспрессия к нему рецепторов эпителиоцитов. Благодаря ЭФР активируется заживление язв и эрозий слизистой оболочки. *Helicobacter pylori* снижает содержание ЭФР и вызывает блокаду рецепторов, способствуя задержке репарации слизистой оболочки. Таким образом, *Helicobacter pylori* тормозит эпителизацию образовавшихся при его участии дефектов слизистой оболочки.

Helicobacter pylori индуцирует выброс тучными клетками эндотелина-1 (ЭТ-1), который является мощным ульцерогенным фактором. В микрососудах слизистой оболочки желудка образуются агрегаты тромбоцитов, а затем обтурирующие пристеночные тромбоцитарные тромбы. Такие тромбы могут стать причиной очаговых инфарктов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В итоге может происходить изъязвление гастродуоденальной слизистой оболочки.

Helicobacter pylori вызывает местные и общие иммунные реакции. Инфицированность слизистой оболочки желудка сопровождается выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Преобладают Т-лимфоциты, среди которых основное значение имеют CD4⁺-клетки, освобождающие ИЛ-6, ИЛ-10, фактор роста опухоли β (ФРО-β), что стимулирует вторичный иммунный ответ В-лимфоцитами. В слизистой оболочке гастродуоденальной зоны значительно увеличивается плотность IgG-плазматических клеток, особенно IgG субкласса 1, причем этот ответ специфичен. Поэтому одним из методов определения инфицированности *Helicobacter pylori* может быть обнаружение антител с использованием нескольких тест-систем [3, 11, 18, 21, 32].

Следующим фактором язвообразования в результате воздействия *Helicobacter pylori* является снижение содержания аскорбиновой кислоты, которая в норме связывает метаболиты кислорода и уменьшает гидрофобность слизистой оболочки желудка. Образующийся под действием уреазы аммиак соединяется с гидрохлорной кислотой (HCl), генерируемой нейтрофилами, вырабатывает ряд цитотоксических продуктов, в том числе гидроксиамин (NH₂OH) и монохлорамин (NH₂Cl).

В результате хеликобактерной инфекции наблюдается повышение желудочной кислотопродукции, обусловленное следующими механизмами:

- при *Helicobacter pylori*-индуцированном гастрите нейтрофилы продуцируют цитокины (ИЛ-1, ФНО), которые стимулируют G-клетки, что вызывает их гиперплазию и увеличение продукции гастрина;
- аммиак, образующийся под воздействием уреазы *Helicobacter pylori*, увеличивает pH слизистого слоя эпителия желудка, вмешиваясь, таким образом, в физиологический механизм обратной связи между секрецией гастрина и соляной кислоты желудка, то есть приводит к гипергастринемии;
- соматостатин, секретируемый D-клетками антрального отдела, тормозит синтез и секрецию гастрина G-клетками в норме. При *Helicobacter pylori*-инфицировании снижается концентрация антрального соматостатина, выделяемого D-клетками. Тормозящее влияние на D-клетки оказывает ИЛ-8, который выделяется под действием *Helicobacter pylori* как эпителиоцитами, так и клетками инфильтрата слизистой оболочки желудка;
- гипергастринемия, вызванная *Helicobacter pylori*, приводит к гиперплазии ECL-клеток, вырабатывающих гистамин, в результате чего усугубляется гиперхлоргидрия.

У больных с хеликобактерным антральным гастритом повышается уровень сывороточного гастрина, что ведет к увеличению секреции кислоты. Содержание пепсиногена в крови больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, с дуоденальными язвами также повышено. Инфекция *Helicobacter pylori* способна влиять на моторику желудка посредством изменения чувствительности рецепторов к холецистокинину, бомбезину и с помощью других механизмов, что приводит к ускорению желудочной эвакуации и закислению содержимого двенадцатиперстной кишки.

Основываясь на вышеописанных механизмах, можно выделить следующие факторы ульцерогенеза, обусловленные *Helicobacter pylori* [20, 36]:

- стойкое повышение кислотопродукции;

- полиморфноядерная инфильтрация слизистой оболочки желудка, вызывающая повреждение эпителиоцитов. Развитие местных иммунных, воспалительных и биохимических реакций, в которых принимает участие *Helicobacter pylori*, вызывает в итоге повреждение слизистой оболочки желудка;
- повреждение эндотелия микрососудов желудка, приводящее к нарушению микроциркуляции и трофики слизистой оболочки;
- качественные и количественные изменения слизи, уменьшение ее гидрофобности, снижение вязкости, уменьшение толщины слоя слизи. Увеличение содержания метаболитов кислорода, повышение обратной диффузии H^+ в слизистой оболочке желудка;
- замедление заживления эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, в результате патологического действия *Helicobacter pylori* усиливаются факторы агрессии и ослабевают факторы защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Описанные механизмы ulcerогенеза характерны для язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. В двенадцатиперстной кишке *Helicobacter pylori* обитает в участках желудочной метаплазии, развившихся в результате «закисления» слизистой кишки. Именно эти островки желудочного эпителия в двенадцатиперстной кишке становятся местом формирования язвы [1, 2, 11].

Сложность патогенеза острых гастродуоденальных язв, многообразие факторов, способствующих их возникновению, частое развитие в ранние сроки послеоперационного периода значительно усложняют диагностику язвенных поражений. Клиника острых гастродуоденальных язв при отсутствии осложнений скудна, а неспецифичность жалоб с учетом операционной травмы приводит к тому, что у большинства пациентов они диагностируются лишь при развитии осложнений [3, 5, 7, 14, 23, 29, 34].

Кровотечения из острых гастродуоденальных язв, как правило, носят массивный, рецидивирующий характер [5, 8]. Такие характерные симптомы, как рвота «кофейной гущей» или мелена зачастую отсутствуют и появляются на поздних стадиях, когда кровопотеря достигает большого объема. Нередко первым и единственным признаком начавшегося кровотечения является коллапс, который ошибочно связывают с инфарктом миокарда или острой сердечно-сосудистой недостаточностью [4, 5, 8, 14, 17, 23, 26, 30].

Несмотря на наличие нескольких вариантов начала заболевания, есть ряд общих черт – развитие осложнения, как правило, в первые 3 суток после операции, внезапность возникновения осложнений, явления сердечно-сосудистой недостаточности, быстрота течения. Если перфорация не распознается в первые часы от начала заболевания, то наблюдаемая клиника может быть расценена как проявления неразрешающегося послеоперационного пареза или вялотекущего перитонита. Еще более сложную задачу представляет собой диагностика перфорации, возникшей на фоне кровотечения из острой гастродуоденальной язвы.

Атипичность течения, схожесть клиники с другими более частыми осложнениями послеоперационного периода, развитие на фоне тяжелого и среднетяжелого состояния больных делают диагностику острых гастродуоденальных язв и их осложнений одной из серьезных задач в клинической практике хирурга. Ведущее место в диагностике эрозивно-язвенных поражений занимает фиброгастродуоденоскопия. При этом тяжесть состояния больного не должна служить противопоказанием к данному исследованию [8, 14, 26], которое может быть использовано не только в диагностике, но и с лечебной целью.

Лечение острых эрозий и язв представляет значительные трудности, особенно при развитии осложнений. Неосложненные острые гастродуоденальные язвы, как правило, не диагностируются, соответствующая терапия не проводится. Необходимость в комплексном и быстром лечении острых гастродуоденальных язв возникает при развитии осложнений. Значительная часть подобных больных лечится консервативными методами. Показанием к операции являются кровотечения, не поддающиеся консервативной терапии, профузные кровотечения, перфоративные язвы [14, 25].

При развитии кровотечения важнейшей задачей является обеспечение устойчивого гемостаза. Ведущее значение в настоящее время имеют методы эндоскопического гемостаза.

1. Медикаментозные:

1.1. Орошение растворами медикаментов:

- гемостатиками;
- сосудосуживающими препаратами;
- денатурирующими препаратами (этиловый спирт и др.).

1.2. Нанесение пленкообразующих препаратов.

1.3. Инфильтрационный гемостаз (инъекционный метод):

- раствором адреналина;
- физиологическим раствором (0,9 % раствор NaCl);
- медицинским клеем (цианакрилаты);
- силиконовыми композициями;
- спирт-новокаиновыми смесями;
- денатурирующими растворами;
- склерозирующими препаратами.

2. Механические:

- клипирование сосуда гемостатическими клипсами;
- лигирование эластическими кольцами;
- лигирование эндопетлей.

3. Физические:

- термовоздействие;
- криовоздействие;
- электрокоагуляция (монополярная, биполярная);
- лазерная фотокоагуляция;
- плазменная коагуляция;
- радиоволновое воздействие.

Важным компонентом лечения является установка желудочного зонда, что позволяет осуществлять аспирацию желудочного содержимого, производить контроль за интенсивностью кровотечения, применять физические методы гемостаза – промывание желудка ледяным изотоническим раствором натрия хлорида с добавлением 50 мл 5 % раствора ϵ -аминокапроновой кислоты. Кроме того, обязательным является внутривенное введение гемостатических препаратов, в том числе свежемороженой донорской плазмы.

Вторым значимым принципом является уменьшение ишемии слизистой оболочки пищеварительного тракта, что достигается массивной инфузионно-трансфузионной терапией, в задачи которой входит стабилизация гемодинамики и кислородотранспортной функции крови. Также широко используется гипербарическая оксигенация. С целью улучшения местного кислородного бюджета слизистой оболочки желудка может применяться эндоскопическое введение оксигенированного перфторана [4, 5].

Следующей задачей в лечении острых гастродуоденальных язв является подавление желудочной секреции. Препараты, которые могут быть использованы в данной ситуации, весьма разнообразны [1, 9, 16]. Одной из наиболее часто используемых групп являются H_2 -гистаминоблокаторы (ранитидин, фамотидин и др.), механизм действия которых основан на способности вытеснять главный медиатор секреции соляной кислоты – гистамин – из связи с H_2 -рецепторами обкладочных клеток слизистой оболочки желудка [1, 9, 16]. Они подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты, не влияя при этом на моторику желудка, а по некоторым данным, увеличивают выработку желудочной слизи. Другой группой антисекреторных препаратов являются ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол и др.). Они блокируют Na^+/K^+ -АТФ-азу секреторной мембраны париетальных клеток, прекращая выход ионов водорода в просвет желудка и препятствуя заключительной фазе секреции соляной кислоты [10, 20, 27]. Следующая распространенная группа – селективные М-холинолитики, которые избирательно блокируют М-холинорецепторы слизистой желудка, угнетают секрецию пепсина, не влияя на моторно-эвакуаторную функцию желудка. Важной особенностью является их цитопротективный эффект, в частности, стимуляция местного образования простагландинов, протективных белков слизи, улучшение кровотока в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Несомненным достоинством современных антисекреторных препаратов является возможность парентерального введения. Их применение позволяет добиться торможения такого важного агрессивного фактора, как соляная кислота, что также замедляет растворение пепсином тромбов в аррозированных сосудах подслизистого слоя, способствует более быстрому их образованию. Однако эти препараты обладают целым рядом побочных эффектов, среди которых наиболее значимым является бактериальное обсеменение пищеварительного тракта и трахеобронхиального дерева, способное привести к развитию тяжелых пневмоний [1, 7, 10].

В последующем при остановке кровотечения и восстановлении желудочно-кишечного пассажа антисекреторные средства целесообразно комбинировать с антацидами в максимальной дозе, которые обладают способностью нейтрализовать соляную кислоту, а также определенной сорбционной

активностью по отношению к пепсину и желчным кислотам. В наиболее тяжелых случаях рекомендуют использовать по 1 лечебной дозе антацида каждые 2 часа, но не более 48 часов из-за опасности гипермагниемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии в результате избыточного действия высоких доз магний-алюмоксидов. Поэтому желательно применять антациды, не содержащие магния [26, 27]. После отмены антацидов целесообразно применение средств, повышающих защитные свойства слизистой оболочки желудка (висмута нитрат, сукральфат). Препараты сукральфата образуют защитную пленку, которая предохраняет поверхность эрозивных поражений от проникновения ионов водорода и пепсина, а также обладает способностью сорбировать пепсин и желчные кислоты [8].

При безуспешности консервативных мероприятий или профузном характере кровотечения возникает вопрос о необходимости экстренного хирургического вмешательства [8, 14, 20]. Выбор объема хирургического вмешательства должен определяться индивидуально с учетом характера основного заболевания, степени тяжести состояния больного, количества и распространенности острых язв в желудке. Большинство авторов считает, что вмешательство должно быть минимальным, объясняя это отсутствием склонности острых язв к рецидивированию на фоне консервативного лечения при устранении факторов, приводящих к их развитию [6, 14, 17, 20, 25]. Использование органосохраняющих операций позволяет применить хирургическое лечение у крайне ослабленных и отягощенных больных и добиться существенного снижения летальности. При одиночных кровоточащих язвах выполняется их ушивание. Ушивание язвы может быть дополнено перевязкой левой желудочной артерии. Кроме того, может быть произведено иссечение язвы с последующей селективной проксимальной ваготомией и пилоропластикой; при множественных язвах и компенсированном состоянии больного возможно выполнение резекции желудка [6, 13, 17, 20].

Перфорация язвы является безусловным показанием к операции. При этом операцией выбора большинство хирургов считают ушивание перфоративного отверстия [29, 30]. Некоторые авторы использовали ушивание перфоративного отверстия с пилоропластикой и ваготомией, однако широкого распространения такие вмешательства не получили [12, 25, 27]. Практически все исследователи считают важным лечебным мероприятием в послеоперационном периоде (наряду с мерами интенсивной терапии) проведение полноценной противоязвенной терапии [8, 14, 20, 27].

Сложность патогенеза острых гастродуоденальных язв, латентность их течения и высокая летальность при развитии осложнений заставляют внимательно рассматривать вопросы их профилактики как одного из важнейших разделов данной патологии. До настоящего времени не решен вопрос о необходимости специального лечения при неосложненных острых язвах пищеварительной системы, поскольку после устранения стрессовых факторов они в течение 1–2 недель бесследно заживают. Поэтому ряд авторов рекомендует ограничиться лечением основного заболевания и динамическим наблюдением за состоянием слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при помощи повторных гастродуоденоскопий [8, 17]. Такой подход оправдывает пассивное выжидание развития осложнений и противоречит формальной логике, поэтому абсолютное большинство хирургов рекомендует проведение профилактического лечения, что позволяет снизить частоту образования острых язв в 12–15 раз [4, 7, 13, 14, 20, 23, 25, 33].

Абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв признаны искусственная вентиляция легких, острая дыхательная недостаточность, гипотензия при септическом шоке, коагулопатия (ДВС-синдром). Основными принципами профилактики кровотечений из острых эрозий и язв являются [7, 8]:

- поддержание желудочного pH более 4,0 (при этом происходит снижение протеолитической активности желудочного сока вследствие ингибирования превращения неактивного пепсиногена в активный пепсин; кроме того, агрегация тромбоцитов осуществляется при $\text{pH} > 5,9$);
- нормализация кровоснабжения и оксигенации слизистой;
- поддержка систем защиты слизистой.

Профилактика острых язв начинается с тщательной подготовки больного к операции, коррекции показателей гомеостаза, нормализации нарушенных функций органов и систем, ликвидации или компенсации осложнений и сопутствующих заболеваний [4, 5, 14, 20].

С 70-х гг. XX столетия для профилактики острых эрозий и язв широко применяются антациды. Нейтрализация свободной соляной кислоты в желудке достигалась частым (каждые 1–2 часа) введением препарата. Необходим мониторинг pH желудка и индивидуальная титрация антацидов для поддержания pH в желудке более 4,0. Значительные побочные эффекты (системный алкалоз) и недостаточное подавление кислотопродукции по сравнению с другими антисекреторными препаратами ограничивают использование антацидов с профилактической целью [16, 31].

В комплекс лечебно-профилактических мероприятий рекомендуют включать: холино- и адренолитические препараты, анаболические стероиды, H₂-блокаторы, блокаторы дофаминовых рецепторов, вазоконстрикторы, гемостатики на фоне адекватной коррекции гиповолемии и водно-электролитных нарушений, нормализации показателей свертывающей системы крови, борьбы с инфекцией, полноценного парентерального питания [14, 16, 31].

Профилактическое лечение целесообразно проводить при постоянной эвакуации желудочного содержимого через назогастральный зонд с определением его pH. Снижение pH до 4,0 и ниже является показанием к назначению антацидов, щелочного питья и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов [6, 7]. В последние годы для лечения острых язв используют ноотропные средства, улучшающие энергетические процессы в тканях, стимулирующие синтез РНК и белка, ускоряющие обмен аминокислот [10, 12, 22].

В.М. Субботин с соавторами (2007) рекомендуют трехкратное введение озонированного физиологического раствора в предоперационном периоде как средства нормализации процессов свободнорадикального окисления и активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы эритроцитов с целью профилактики острых гастродуоденальных язв [23].

В.П. Хохоля и соавторы (1989) средством специфической профилактики острых язв считали церукал (метоклопрамид) [25]. Этот препарат, являясь блокатором дофаминовых рецепторов, обладает выраженным защитным действием при реализации висцеральных эффектов стрессорных состояний. При применении метоклопрамида из 15 больных, перенесших травматичные операции на аорте, у 5 пациентов удалось предотвратить образование острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для стимуляции процессов репарации слизистой оболочки органов пищеварительной системы используют анаболические стероиды и пиримидиновые производные [33].

Таким образом, анализ литературы, посвященной проблеме острых эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта в раннем послеоперационном периоде, свидетельствует об отсутствии единых взглядов на многие вопросы патогенеза, лечения и профилактики этого осложнения. Многообразие предлагаемых способов профилактики указывает на отсутствие единого эффективного способа, позволяющего добиться желаемых результатов, что заставляет рассматривать данный раздел как один из сложных и актуальных в современной хирургии и онкологии, требующий дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Аль-Сабунчи, О. А. Блокаторы протонной помпы в лечении кислотозависимых состояний у хирургических больных / О. А. Аль-Сабунчи, А. А. Щеголев // *Болезни органов пищеварения*. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 14–19.
2. Антонян, В. В. Особенности вегетативной нервной системы у больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. В. Антонян // *Астраханский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 48–55.
3. Аруин, Л. И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни / Л. И. Аруин // *Архив патологии*. – 1990. – № 10. – С. 3–9.
4. Бобкова, А. В. Профилактика послеоперационных острых повреждений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и гастродуоденальных кровотечений у больных, перенесших операции на сердце в условиях искусственного кровообращения : дис. ... канд. мед. наук / А. В. Бобкова. – М., 2006. – 203 с.
5. Бокерия, Л. А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии / Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовский, Е. А. Шипова. – М. : Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, 2004. – 186 с.
6. Вербицкий, В. Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии / В. Г. Вербицкий, С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин. – СПб. : Политехника, 2004. – 248 с.
7. Верхулецкий, И. Е. Лечение и профилактика острых эрозий, язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных острым панкреатитом (обзор литературы) / И. Е. Верхулецкий // *Український журнал хірургії*. – 2008. – № 2. – С. 133–138.
8. Гельфанд, Б. Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях : методические рекомендации / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, О. А. Мамонтова, Ю. В. Василенко, В. А. Гурьянов, И. И. Яковлева, В. С. Прокушев, Н. Ю. Лапшина, О. В. Лукашин; под ред. В. С. Савельева. – М. : Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям, 2010. – 34 с.
9. Голубкина, Е. В. Кислотосупрессивный эффект при проведении поддерживающей терапии у больных язвенной болезнью // Е. В. Голубкина, А. Р. Умерова, Н. В. Камнева, И. А. Метелкин, А. А. Тюрин // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 132–134.

10. Гостищев, В. К. Антисекреторная терапия как составляющая часть консервативного гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях // В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 52–57.
11. Грацианская, А. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*: история изучения и современные подходы к диагностике, комплексной терапии / А. Н. Грацианская, П. А. Татаринцов // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 7. – С. 19–24.
12. Григорьев, П. Я. Практические рекомендации по диагностике и лечению патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / П. Я. Григорьев // Лечащий врач. – 2001. – № 5/6. – С. 4–7.
13. Дегтярева, И. И. Предупреждение стрессовых послеоперационных и медикаментозных эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта / И. И. Дегтярева, Зухейр Хатиб, Е. В. Лодяная, Н. В. Харченко, В. И. Бучнев, В. П. Невструев, А. М. Пилецкий, И. И. Червак // Врачебное дело. – 1995. – № 3–4. – С. 61.
14. Дуйко, В. В. Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного пространства при операциях на органах брюшной полости : дис. ... канд. мед. наук / В. В. Дуйко. – Астрахань, 2011. – 115 с.
15. Зотов, А. С. Острые эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта при хирургическом и комбинированном лечении злокачественных новообразований : дис. ... канд. мед. наук / А. С. Зотов. – Киев, 1998. – 193 с.
16. Ивашкин, В. Т. Основные положения II Маастрихтского соглашения : какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – № 3. – С. 77–83.
17. Калинин, А. В. Симптоматические гастродуоденальные язвы / А. В. Калинин, А. Ф. Логинов // Фарматека. – 2010. – № 2. – С. 38–45.
18. Камнева, Е. В. Диагностическая информативность различных тест систем ИФА для определения *Helicobacter Pylori* при язвенной болезни / Е. В. Камнева, А. С. Умерова, Б. Н. Левитан, Н. В. Камнева // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 80–83.
19. Короткий, В. Н. Изменения секреторной и моторной функции желудка после оперативных вмешательств как возможные факторы образования острых гастродуоденальных язв / В. Н. Короткий, В. П. Хохолья, П. Н. Бурый // Клиническая хирургия. – 1980. – № 8. – С. 29–31.
20. Кубышкин, В. А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин // Хирургия. Consilium Medicum. – 2004. – № 1. – С. 29–32.
21. Морозов, И. А. Цитологическая диагностика инфекции *Helicobacter pylori* в желудке / И. А. Морозов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 2. – С. 7–10.
22. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь : руководство для врачей / С. И. Пиманов. – Н. Новгород : Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2000. – 380 с.
23. Субботин, В. М. Профилактика острых послеоперационных гастродуоденальных язв у больных колоректальным раком / В. М. Субботин, Д. В. Зитта, Н. А. Терехина // Хирургия : журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 3. – С. 4–6.
24. Ханамирова, Л. З. Острые эрозивно-язвенные повреждения желудка у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в раннем послеоперационном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. З. Ханамирова. – Ростов-н/Д., 2002. – 20 с.
25. Хохолья, В. П. Клиника и лечение острых язв пищеварительного тракта / В. П. Хохолья, В. Ф. Саенко, А. П. Доценко, В. В. Грубник. – Киев : Здоровья, 1989. – 166 с.
26. Amit, R. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters / R. Amit, A. R. Patel, S. E. Eggen // Urol. Oncol. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 826–828.
27. Bertini, R. Impact of venous tumour thrombus consistency (solid vs friable) on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma / R. Bertini, M. Roscigno, M. Freschi, E. Strada, D. Angiolilli, G. Petralia, R. Matloob, F. Sozzi, U. Capitano, L. F. Da Pozzo, R. Colombo, G. Guazzoni, A. Cremonini, F. Montorsi, P. Rigatti // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 358–365.
28. Escudier, B. Renal cell carcinoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Escudier, T. Eisen, C. Porta, J. J. Patard, V. Khoo, F. Algaba, P. Mulders, V. Kataja // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23, Suppl. 7. – vii 65–71.
29. Heng, D. Y. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma : results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium / D. Y. Heng, J. C. Wells, B. I. Rini, B. Beuselinck, J. L. Lee, J. J. Knox, G. A. Bjarnason, S. K. Pal, C. K. Kollmannsberger, T. Yuasa, S. Srinivas, F. Donskov, A. Bamias, L. A. Wood, D. S. Ernst, N. Agarwal, U. N. Vaishampayan, S. Y. Rha, J. J. Kim, T. K. Choueiri // Eur. Urol. – Vol. 66, № 4. – P. 704–710.
30. MacLennan, S. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localized renal cancer / S. MacLennan, M. Imamura, M. C. Lapitan, M. I. Omar, T. B. Lam, A. M. Hilvano-Cabungcal, P. Royle, F. Stewart, G. MacLennan, S. J. MacLennan, S. E. Canfield, S. McClinton, T. R. Griffiths, B. Ljungberg, J. N'Dow // Eur. Urol. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 972–993.

31. Morgan, D. G. Utilization of IV ranitidine and IV pantoprazole in the intensive care unit of a university teaching centre / D. G. Morgan, A. Jain, C. Bednarowski // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 120. – P. A1309.
32. Morgan, C. J. Risk factors for and out-comes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery / C. J. Morgan, M. Zappitelli, C. M. Robertson, G. Y. Alton, R. S. Sauve, A. R. Joffe, D. B. Ross, I. M. Rebeyka // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 162, № 1. – P. 120–127.
33. Schiffl, H. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? / H. Schiffl, S. M. Lang // *Mol. Diagn. Ther.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 199–207.
34. Suo, A. Paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with urothelial carcinoma: a case report / A. Suo, T. Abbas // *CRCM*. – 2014. – Vol. 3. – P. 249–252.
35. Vanmassenhove, J. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury : an in-depth review of the literature / J. Vanmassenhove, R. Vanholder, E. Nagler, W. Van Biesen // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 254–273.
36. Yaxley, J. Helicobacter pylori eradication – an update on the latest therapies / J. Yaxley, B. Chakravarty // *Australian Family Physician*. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 301–305.

References

1. Al'-Sabunchi O. A., Shchegolev A. A. Blokatory protonnoy pompy v lechenii kislotozavisimykh sostoyaniy u khirurgicheskikh bol'nykh [A proton pump blockers in the treatment of acid dependent conditions in surgical patients]. *RMZh. Prilozhenie. Bolezni organov pishchevareniya [RMJ. Gastrointestinal Diseases]*, 2006, vol. 8, no. 1, pp. 14–19.
2. Antonyan V. V. Osobennosti vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh yazvennoy boleznyu zheludka i yazvennoy boleznyu dvenadtsatiperstnoy kishki [Features of the autonomic nervous system in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. 48–55.
3. Aruin L. I. Helicobacter pylori v etiologii i patogeneze gastrita i yazvennoy bolezni [Helicobacter pylori in the etiology and pathogenesis of gastritis and peptic ulcer disease]. *Arkhiv patologii [Pathology archive]*, 1990, no. 10, pp. 3–9.
4. Bobkova A. V. Profilaktika posleoperatsionnykh ostrykh povrezhdeniy slizistoy obolochki verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta i gastroduodenal'nykh krovotacheniy u bol'nykh, perenesshikh operatsii na serdtse v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Prevention of post-operative acute mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract, and gastroduodenal bleeding in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 203 p.
5. Bokeriya L. A., Yarustovskiy M. B., Shipova E. A. Ostrye gastroduodenal'nye krovotacheniya v serdechno-sosudistoy khirurgii [Acute gastroduodenal bleeding in cardiovascular surgery]. Moscow, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2004, 186 p.
6. Verbitskiy V. G., Bagnenko S. F., Kurygin A. A. Zheludochno-kishechnye krovotacheniya yazvennoy etiologii [Gastrointestinal bleeding of ulcerative etiology]. Saint Petersburg, Polytechnic, 2004, pp. 70–85.
7. Verkhuletskiy I. E. Lechenie i profilaktika ostrykh eroziy, yazv zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u bol'nykh ostrym pankreatitom (obzor literatury) [Treatment and prevention of acute erosions, gastric ulcers and duodenal ulcers in patients with acute pancreatitis (review)]. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii [Ukrainian Journal of Surgery]* 2008, no. 2, pp. 133–138.
8. Gel'fand B. R., Filimonov M. I., Mamontova O. A., Vasilenko Yu. V., Gur'yanov V. A., Yakovleva I. I., Prokushev B. C., Lapshina N. Yu., Lukashin O. V. Profilaktika stress-povrezhdeniy verkhnego otdela zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh : metodicheskie rekomendatsii [Prevention of stress damage of the upper gastrointestinal tract of patients in critical conditions. Guidelines]. Ed. by V. S. Savel'ev. Moscow, Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov po khirurgicheskim infektsiyam [Russian Association of Specialists in Surgical Infections], 2010, 34 p.
9. Golubkina E. V., Umerova A. R., Kamneva N. V., Metelkin I. A., Tyurin A. A. Kislotosupresivnyy effekt pri provedenii podderzhivayushchey terapii u bol'nykh yazvennoy boleznyu [Acidsuppressive effect in maintaining therapy for patients with duodenal ulcer]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. 132–134.
10. Gostishchev V. K., Evseev M. A. Antisekretornaya terapiya kak sostavlyayushchaya chast' konservativnogo gemostaza pri ostrykh gastroduodenal'nykh yazvennykh krovotacheniyakh [Antisecretory therapy as an integral part of the conservative hemostasis in acute gastroduodenal ulcer bleeding]. *Khirurgiya [Surgery]*, 2005, no. 8, pp. 52–57.
11. Gratsianskaya A. N., Tatarinov P. A. Infection with Helicobacter pylori: the study of history and modern approaches to diagnosis, comprehensive treatment. *International Journal of Medical Practice*, 2000, no. 7, pp. 19–24.
12. Grigor'ev P. Ya. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu patologii zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki, assotsirovannoy s Helicobacter pylori [Practical recommendations for the diagnosis and treatment of gastric and duodenal diseases associated with Helicobacter pylori]. *Lechashchiy vrach [Lechaschi Vrach Journal]*, 2001, no. 5/6, pp. 4–7.

13. Degtyareva I. I., Zukheyra Khatib, Lodyanaya E. V., Kharchenko N. V., Buchnev V. I., Nevstruev V. P., Piletskiy A. M., Chervak I. I. Preduprezhdenie stressovykh posleoperatsionnykh i medikamentoznykh erozivno-yazvennykh porazheniy verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta [Prevention of stress postoperative medicamentous erosive and ulcerative lesions of the upper digestive tract]. *Vrachebnoe delo [Medical practice]*, 1995, no. 3/4, pp. 61–64.
14. Duyko V. V. Profilaktika erozivno-yazvennykh porazheniy zheludochno-kishechnogo prostranstva pri operatsiyakh na organakh bryushnoy polosti. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Prevention of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal space during operations on the abdominal organs. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 115 p.
15. Zotov A. S. Ostrye erozivno-yazvennye porazheniya pishchevaritel'nogo trakta pri khirurgicheskom i kombinirovannom lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Acute erosive and ulcerative lesions of the digestive tract in surgical and combined treatment of malignant neoplasms. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Kiev, 1998, 193 p.
16. Ivashkin V. T. Osnovnye polozheniya II Maastrikhtskogo soglasheniya : kakie rekomendatsii po lecheniyu zabolovaniy, assotsirovannykh s *Helicobacter pylori*, nuzhny v Rossii? [Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2–2000 Consensus Report, 21–22 September 2000]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology]*, 2001, no. 3, pp. 77–83.
17. Kalinin A. V., Loginov A. F. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye yazvy [Symptomatic gastro-duodenal ulcers]. *Farmateka [Pharmateca]*, 2010, no. 2, pp. 38–45.
18. Kamneva E. V., Umerova A. R., Levitan B. N., Kamneva N. V. Diagnosticheskaya informativnost' razlichnykh test sistem IFA dlya opredeleniya *Helicobacter Pylori* pri yazvennoy bolezni [The diagnostic information of different test-systems of IFA for estimation of *Helicobacter Pylori* in ulcer disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. 80–83.
19. Korotkiy V. N., Khokholya V. P., Buryy P. N. Izmeneniya sekretornoy i motornoy funktsii zheludka posle operativnykh vmeshatel'stv kak vozmozhnye faktory obrazovaniya ostrykh gastroduodenal'nykh yazv [Changes in the secretory and motor functions of the stomach after surgical interventions as possible factors of formation of acute gastro-duodenal ulcers]. *Klinicheskaya khirurgiya [Clinical Surgery]*, 1980, no. 8, pp. 29–31.
20. Kubyshkin V. A. Jerozivno-yazvennoe porazhenie verkhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta v ranem posleoperatsionnom periode [Erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract in the early postoperative period]. *Khirurgiya. Consilium Medicum [Surgery. Consilium Medicum]*, 2004, no. 1, pp. 29–32.
21. Morozov I. A. Tsitologicheskaya diagnostika infektsii *Helicobacter pylori* v zheludke [Cytological diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the stomach]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology]*, 2000, no. 2, pp. 7–10.
22. Pimanov S. I. Ezofagit, gastrit i yazvennaya bolezni': rukovodstvo dlya vrachey [Esophagitis, gastritis and peptic ulcer disease: a guide for physicians]. Nizhniy Novgorod, Published by the Nizhniy Novgorod State Medical Academy, 2000, 380 p.
23. Subbotin V. M., Zitta D. V., Terekhina N. A. Profilaktika ostrykh posleoperatsionnykh gastroduodenal'nykh yazv u bol'nykh kolorektal'nym rakom [Prophylaxis of acute postoperative gastro-duodenal ulcers at the patients with colorectal cancer]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Surgery. Journal n. a. N.I. Pirogov]*, 2007, no. 3, pp. 4–6.
24. Khanamirova L. Z. Ostrye erozivno-yazvennye povrezhdeniya zheludka u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziey predstatel'noy zhelezy v ranem posleoperatsionnom periode. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Acute erosive and ulcerative gastric lesions in patients with benign prostatic hyperplasia in the early postoperative period. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Rostov on Don, 2002, 20 p.
25. Khokholya V. P., Saenko V. F., Dotsenko A. P., Grubnik V. V. Klinika i lechenie ostrykh yazv pishchevaritel'nogo trakta [Clinical features and treatment of acute ulcers of the digestive tract]. Kiev, Zdorov'ya, 1989, 166 p.
26. Amit R., Patel A. R., Eggener S. E. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urol. Oncol.* 2011, vol. 29, no. 6, pp. 826–828.
27. Bertini R., Roscigno M., Freschi M., Strada E., Angiolilli D., Petralia G., Matloob R., Sozzi F., Capitanio U., Da Pozzo L. F., Colombo R., Guazzoni G., Cremonini A., Montorsi F., Rigatti P. Impact of venous tumour thrombus consistency (solid vs friable) on cancerspecific survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 2011, vol. 60, no. 2, pp. 358–365.
28. Escudier B., Eisen T., Porta C., Patard J. J., Khoo V., Algaba F., Mulders P., Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2012, vol. 23, Suppl. 7, vii 65–71.
29. Heng D. Y., Wells J. C., Rini B. I., Beuselinck B., Lee J. L., Knox J. J., Bjarnason G. A., Pal S. K., Kollmannsberger C. K., Yuasa T., Srinivas S., Donskov F., Bamias A., Wood L. A., Ernst D. S., Agarwal N., Vaishampayan U. N., Rha S. Y., Kim J. J., Choueiri T. K. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol.*, vol. 66, no. 4, pp. 704–710.

30. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M. C., Omar M. I., Lam T. B., Hilvano-Cabungcal A. M., Royle P., Stewart F., MacLennan G., MacLennan S. J., Canfield S. E., McClinton S., Griffiths T. R., Ljungberg B., N'Dow J. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localized renal cancer. *Eur. Urol.*, 2012, vol. 61, no. 5, pp. 972–993.
31. Morgan D. G., Jain A., Bednarowski C. Utilization of IV ranitidine and IV pantoprazole in the intensive care unit of a university teaching centre. *Gastroenterology*, 2010, vol. 120, pp. A1309.
32. Morgan C. J., Zappitelli M., Robertson C. M., Alton G. Y., Sauve R. S., Joffe A. R., Ross D. B., Rebeyka I. M. Risk factors for and out-comes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J. Pediatr.*, 2013, vol. 162, no. 1, pp. 120–127.
33. Schiffl H., Lang S. M. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol. Diagn. Ther.*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 199–207.
34. Suo A., Abbas T. Paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with urothelial carcinoma: a case report. *CRCM*, 2014, vol. 3, pp. 249–252.
35. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an indepth review of the literature. *Nephrol. Dial Transplant*, 2013, vol. 28, no. 2, pp. 254–273.
36. Yaxley J., Chakravarty B. Helicobacter pylori eradication – an update on the latest therapies. *Australian Family Physician*, 2014, vol. 43, no. 5, pp. 301–305.

УДК 616.155.392.8-036:575.191

14.01.00 – Клиническая медицина

© Е.Г. Овсянникова, Л.А. Щербак, А.Д. Теплый,

14.03.00 – Медико-биологические науки

Е.А. Попов, И.Л. Давыдкин,

Л.В. Заклякова, Б.Н. Левитан, 2016

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Щербак Людмила Александровна, врач-гематолог, консультативная поликлиника, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 26-07-10, e-mail: lenyca@narod.ru.

Теплый Александр Давидович, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: tkleon@mail.ru.

Попов Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с трансфузиологией, директор Научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 264-79-72, e-mail: info@samsmu.ru.

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-07-10, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bolev@mail.ru.

Приведены новые данные о строении и функциях главного комплекса гистосовместимости человека. Обсуждена возможность использования фенотипа HLA для прогнозирования риска развития, течения и исхода гемобластозов. Проанализированы данные международных исследований о роли генов HLA в развитии пред-

расположенности или устойчивости к хроническому миелолейкозу, об использовании иммуногенетических исследований для оценки прогноза течения заболевания и чувствительности к лечению.

Ключевые слова: гемобластоз, хронический миелолейкоз, гены HLA, прогноз, ингибиторы тирозинкиназ.

IMMUNOGENETIC ASPECTS OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Ovsyannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Shcherbak Lyudmila A., haematologist, consultative polyclinic, Aleksandro-Mariinskaya regional clinical hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 26-07-10, e-mail: lenyca@narod.ru.

Tepliy Aleksandr D., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: tkleon@mail.ru.

Popov Evgeniy A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Davydkin Igor' L., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Director of the Scientific-Research Institute of Hematology, Transfusiology and Intensive Care of the Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 264-79-72, e-mail: info@samsmu.ru.

Zaklyakov Lyudmila V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 26-07-10, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Levitan Boleslav N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bolev@mail.ru.

New data on the structure and functions of the major histocompatibility complex of a human is provided in the review. The possibility of use of the HLA phenotype for predicting the risk of developing, clinical course and outcome of hemoblastoses has been discussed. We have analyzed the data of international studies on the role of HLA genes in the development of predisposition or resistance to a chronic myeloid leukemia, on the use of immunogenetic studies for assessing the prognosis of the disease and susceptibility to treatment.

Key words: hemoblastosis, chronic myeloid leukemia, HLA genes, prognosis, tyrosine kinase inhibitors.

Иммуногенетика является одним из развивающихся направлений персонифицированной медицины. Вопрос о роли генов HLA класса II в развитии предрасположенности или устойчивости к хроническому миелолейкозу (ХМЛ) обсуждается в работах исследователей различных стран, полученные данные разноречивы [17, 18, 40]. Фенотип HLA используется не только для прогнозирования риска заболевания, но и в качестве самостоятельного критерия его течения и исхода [8, 13, 16]. При ХМЛ, несмотря на внутриклеточное размещение слитного BCR-ABL гибридного белка, в результате процессинга на клеточной поверхности образуется комплекс пептид-HLA (p-HLA). Данный комплекс p-HLA распознается Т-клетками с развитием иммунного ответа [19]. Носители генов HLA, связывающих пептиды из региона слияния, могут быть устойчивы к развитию ХМЛ.

Главный комплекс гистосовместимости человека – ГКГС, МНС (Major Histocompatibility Complex) или HLA (Human Leukocyte Antigens) – исторически сложившиеся названия, связанные с этапами исследования HLA-системы. Наиболее активно система HLA стала изучаться в период становления трансплантационной иммунологии [7]. На современном этапе развития иммуногенетики не только оценивается антигенный профиль HLA, определяемый методами серологического типирования, но и изучается полиморфизм собственно генов HLA. Совершенно новые и точные данные о строении и функциях системы МНС получены с помощью полимеразной цепной реакции, внедренной KaryMullis в 1985 г. [3, 7].

Функции системы HLA многообразны и еще окончательно не расшифрованы. По имеющимся современным данным, ведущей функцией системы МНС является генетически опосредованный иммунный надзор за сохранением стабильности организма. При возникновении сбоев в работе четкого механизма генетического контроля за распознаванием собственных и чужеродных клеток (ими могут стать также модифицированные собственные клетки), повышается вероятность развития аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Система HLA отвечает за выживание вида в целом за счет высокого полиморфизма и адаптации к видоизменяющимся параметрам окружающей среды обитания [3, 5, 15]. За кодировку молекул HLA ответственны гены, находящиеся на коротком плече хромосомы 6 (p21.3). По последним данным, на этом участке хромосомы картируется более 220 генов [44].

В структуре системы HLA различают три класса генов: класс I, II, III и три функциональные группы генов: с установленной функцией (экспрессирующиеся), псевдогены (неэкспрессирующиеся), гены с неустановленной функцией. Семейство HLA класса I расположено в дистальном отделе комплекса и представлено более 18 генами (HLA-A, -B, -C и HLA-E, -F, -G) и псевдогенами (HLA-H, -J, -X). Область генов HLA класса III расположена между классом I и классом II. Данные гены ответственны за реализацию иммунных реакций при инфекционном, воспалительном процессах, стрессовых реакциях. Гены HLA класса III контролируют продукцию компонентов системы комплемента (ген Bf) и фактора некроза опухоли (TNF). Семейство HLA класса II пространственно расположено ближе к центромере и включает в себя гены HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP [4, 14]. Благодаря молекулярно-генетическим методам исследования в данной области картирован еще ряд генов DM, DO, CLIP, LMP, LNA, TAP [44].

Номенклатура системы HLA обновляется каждые 3 месяца и представляется на официальном сайте IPD-IMGT/HLA. Изменения в базе HLA обсуждаются на рабочих заседаниях Комитета по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ (The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System). Первый публичный доклад IMGT / HLA сделан 16 декабря 1998 г., где были представлены 964 аллеля HLA. В 2003 г. картировано уже 1 620 аллелей HLA. Выявление новых специфичностей HLA связано, в первую очередь, с идентификацией участков ДНК, точно маркирующих аллели HLA. База данных HLA содержит 8 949 аллелей: 6 919 аллелей генов HLA класса I и 1 875 аллелей класса II [35, 44]. Наиболее полиморфным является кластер HLA-DR, с группой высокополиморфных генов HLA-DRB (HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5), включающих в себя 1 386 аллелей, 1 285 из которых приходятся на локус HLA-DRB1 (специфичности DR1-DR18) [44]. Значимость генетического полиморфизма аллелей HLA обусловлена тем, что Т-лимфоцит может идентифицировать аллель по одному аминокислотному остатку. Эта способность Т-лимфоцитов важна в связи с «феноменом ускользания» опухолей от иммунного надзора, реализующегося уменьшением экспрессии молекул HLA на поверхности опухолевых клеток [19].

Продукты генов HLA класса I экспрессируются на поверхностной мембране соматических, ядерных клеток и ответственны за представление внутриклеточных пептидов антигенов CD8+ Т-лимфоцитам. Молекулы генов HLA класса II экспрессируются макрофагами, В-лимфоцитами, дендритными клетками и презентируют внеклеточные пептиды CD4+ Т-лимфоцитам [17]. Пептидсвязывающая бороздка генов HLA класса II более открыта, чем молекула HLA класса I, и способна связывать пептиды более чем с 15 аминокислотными остатками. Таким образом, молекулы HLA класса II инициируют иммунный ответ, а молекулы HLA класса I реализуют его, контактируя с цитотоксическими Т-киллерами. Инициация иммунного ответа на антиген происходит, если антиген-презентирующей клеткой Т-хелперу представлен комплекс: антигенный пептид + молекула HLA II класса [18, 19].

Регистрация отрицательной связи заболевания с определенным геном HLA указывает на повышенную способность молекулы HLA к связыванию антигена и снижению риска развития болезни у данного индивидуума. Положительная ассоциация гена HLA с заболеванием ведет к непродуктивному связыванию данными молекулами HLA антигенного пептида, иммунной ареактивности и повышенному риску развития заболевания [18]. Это один из немногих механизмов ассоциации аллелей HLA с заболеваниями. К их числу также относят: молекулярную мимикрию, неравновесие по сцеплению аллелей HLA, презентацию генов HLA в качестве рецепторов для антигенов; наличие связанных с HLA генов иммунного ответа, ферментов, компонентов комплемента [16].

Ассоциативные связи генов HLA и их продуктов описаны более чем с 40 заболеваниями [1, 2, 3, 6, 30]. Большое количество исследований проведено при гемобластозах [9, 11, 12, 26]. География работ в отношении определения генов-кандидатов и протекторов ХМЛ охватывает все мировое пространство, однако общепринятых маркеров не выявлено.

При ХМЛ, несмотря на внутриклеточное размещение слитного BCR-ABL гибридного белка, в результате процессинга на клеточной поверхности образуется комплекс пептид-HLA (p-HLA). Данный комплекс p-HLA распознается Т-клетками с развитием иммунного ответа [37]. Для иммунной системы большого ХМЛ гибридные белки b3a2 и b2a2 являются новыми. В связи с этим возможна генерация опухоль-специфических цитотоксических Т-клеток. Носители генов HLA, связывающих пептиды из региона слияния, могут быть устойчивы к развитию ХМЛ. Экспериментальные исследования с использованием синтетических пептидов, идентичных BCR-ABL, показали возможность b3a2 связываться с молекулами HLA класса I (HLA-A2, A3, A11, B8 и класса II HLA-DR1, DR3, DR4, DR9 и DR11), тем самым уменьшая риск развития ХМЛ [48]. Молекулы HLA-DR2 презентируют более редкий вариант онкогена b2a2. Данные по специфичностям HLA-A3, -B8, HLA-DR1, DR4 подтвер-

ждены в клинических исследованиях; у носителей этих аллелей ХМЛ регистрировался значительно реже [19].

На основе представленных сведений исследователи различных стран мира проводят поиск маркеров предрасположенности и протекции к развитию ХМЛ. Результаты, полученные несколькими исследовательскими группами, значительно разнятся. Эти различия объяснимы с позиций межрасовых, межэтнических отличий в иммуногенетическом статусе человека [4, 23].

Европейской исследовательской группой показано, что уменьшение риска развития ХМЛ связано с антигенами HLA класса I (HLA-A3 и -B8) и генами HLA класса II (HLA-DR4). Изучение HLA класса II проведено в многоцентровом исследовании, где сравнивали частоты HLA-DR1, -DR2, -DR3, -DR4, -DR11 у пациентов с ХМЛ из базы данных EBMT (N = 1462) и здоровых людей из реестра доноров костного мозга Worldwide (N = 500 596) [42].

С учетом большого разнообразия аллелей HLA и возможности внутриэтнических различий, было проведено изучение генного спектра HLA в отдельно взятой провинции Цзянсу, восточной части Китая (295 больных ХМЛ). Авторами показано, что экспрессия HLA-A*30, DRB1*07 может оказывать защитное действие в отношении развития ХМЛ, в то время как наличие HLA-B*81 связано с повышенным риском ХМЛ в изучаемой китайской популяции [36]. Исследование, проведенное в китайской провинции Хэбэй (142 больных ХМЛ и 212 здоровых донора, метод PCR-SSP), определило в качестве предрасполагающего фактора развития ХМЛ – ген HLA-DRB1*04, в качестве генов протекторов – HLA-A*02, HLA-DRB1*09 [33]. При изучении полиморфизма аллелей HLA-DRB1 у 762 больных ХМЛ и 2264 нормальных образцов пуповинной крови с помощью реакции PCR-SSP выявлено, что аллель HLA-DRB1*08 определяет повышенную чувствительность к развитию ХМЛ в Китае для лиц мужского пола [30]. В более позднем аналитическом китайском исследовании, основанном на поиске данных PubMed, Embase и анализе четырех китайских баз данных (12 исследований) были сделаны выводы, что наличие аллелей HLA-A*11, *74, HLA-B*40, B*47, B*55, B*81 коррелирует с увеличением риска ХМЛ. Специфичность HLA-DRB1*13 обладает протективным эффектом в отношении развития ХМЛ [49].

Развитие ХМЛ связано с особенностями HLA фенотипа, характерными для каждой группы населения. Исследование, проведенное среди больных ХМЛ в монгольской популяции (39 больных ХМЛ и 2 480 здоровых лиц, метод проточной цитометрии – Flow-SSOP), указывает на положительную корреляцию HLA- DRB1*1001, DRB1*16XX с развитием ХМЛ [28].

В турецкой популяции больных ХМЛ исследовали аллели и распределение гаплотипов HLA-A,-B и -DRB1/3/4/5 методом SSP (Sequence Specific Primers). Исследование было проведено у 169 больных. Контрольная группа состояла из 213 здоровых доноров крови из той же географической области. Риск развития ХМЛ в данном исследовании ассоциировался с HLA-B*37; HLA-B*35 и DRB1*11 показали независимый защитный эффект. Защитная ассоциация с HLA-DRB1*11, по мнению авторов, может быть связана с ее участием в презентации общей (b3a2) области слияния генов. Гомозиготность по DRB4 (DR53) маркировала риск ХМЛ, а гомозиготность по DRB3 (DR52) обладала защитной функцией [25, 41].

В индийском исследовании (180 больных ХМЛ и 100 здоровых лиц) отмечалось значительное снижение частоты HLA-A11, HLA-Cw6, HLA-DRB1*13 у больных ХМЛ [24].

В канадском исследовании, где изучались специфичности HLA класса I и II у 31 больного ХМЛ в сравнении с контролем (258 человек), маркерами риска ХМЛ выступали HLA-B*13, HLA-B*55 и HLA-DRB1*16 (OR 4,07) [39]. В более позднем исследовании те же авторы представили результаты мета-анализа опубликованных исследований (поиск Medline) по полиморфизму генов HLA у больных ХМЛ. Значительный риск ХМЛ ассоциирован с аллелем HLA-A*02, а выраженный защитный эффект со специфичностью HLA-B*35. Авторы высказываются в пользу мета-анализа исследований из-за высокой статистической мощности [40]. Данные из исследований по поиску маркеров предрасположенности или устойчивости к ХМЛ, проведенных за последние годы, представлены в таблице.

Таблица

HLA-маркеры риска и устойчивости к развитию ХМЛ

Маркеры риска, HLA-	Маркеры устойчивости, HLA-	Автор	Год
1	2	3	4
–	A3, B8, DR4	E.F.M. Posthuma	1999, 2000
Cw3, Cw7	Cw4	Liu Nan	2011
B*81	A30, DRB1*07	K.R. Miao	2007
DRB1*04	A*02, DRB1*09	Liu Yan-Ping	2009

1	2	3	4
DRB1*08 у мужчин	–	Huo Ming-Rui	2010
A11, A74, B40, B47, B55, B81	DRB1*13	Zhang Min-Yue	2011
DRB1*1001, DRB1*16XX	–	He Li-Xin	2011
B*37, гомозиготность DRB4	B*35, DRB1*11 гомозиготность DRB3	F.S. Oguzl T. Dorak	2003
–	A11, Cw6, DRB1*13	S.U. Chhaya	2006
B13		C. Naugler	2009
A02	B*35	C. Naugler	2010
A33, B51, B49, DQB1*0503, DQB1*0601	A2, B53, B52, DRB1*01, DRB1*04	Е.Г. Хамаганова	2002, 2006
A 9, B5, B21, B35		А.А. Рий, Е.А. Попов, Л.В. Заклякова	2007

В российском исследовании, проведенном Е.Г. Хамагановой, гены HLA были изучены в группе из 64 больных ХМЛ в хронической фазе заболевания. В контрольную группу для специфичностей HLA класса I были включены 274 донора, для локуса DRB1 – 70 доноров, для локуса DQB1 – 49 доноров. Маркерами предрасположенности к ХМЛ в данном исследовании выступили специфичности HLA – A33, B51, B49, DQB1*0503, DQB1*0601; маркерами устойчивости к ХМЛ – B53, 52, DRB1*01, DRB1*04. Определены вариации строения пептидсвязывающей бороздки молекулы HLA-DR. Выявлены ассоциации с предрасположенностью к ХМЛ – Glu 9, Ser 11, Thr 12, Asp 28, Ala 57, Phe 67, Ala 73 В-цепи; с резистентностью к развитию ХМЛ – Trp 9, Gly 11, Lys 12, His 13, Glu 28, Leu 30, Val 57, Gin 70, Gly 73 В-цепи [17].

Опираясь на данные об участии HLA-системы в формировании BCR-ABL T-клеточного иммунного ответа [48], различные исследовательские группы широко обсуждают возможность разработки оригинальной вакцины для иммунотерапии ХМЛ [19, 27]. Химерный белок Bcr-Abl имеет уникальную последовательность аминокислот, которая может быть мишенью для иммунотерапии [18, 19]. В исследовании, проведенном в Северной Америке, определены негативные ассоциации с определенным вариантом строения белка Bcr-Abl (b2a2, b3a2, e1a2) с HLA-A*02, -A*68, -B*14, -B*15, -B*40, -DQB1*0303, -DQB1*0603, -DRB1*0401, -DRB1*070, -DRB1*1101 [37]. В японском исследовании (50 больных ХМЛ) выявлены положительные ассоциации варианта b2a2 с HLA-DRB1*1201 и белка b3a2 с HLA-DRB1*0403, -DRB1*0802, -DRB1*1403, DRB1*1405. Негативные ассоциации зарегистрированы с -DRB1*0405, -DRB1*08032, -DRB1*1502 (b2a2) и -DRB1*08032, -DRB1*1501 (b3a2) [47, 48]. В одном из последних опубликованных исследований (Бразилия, 47 больных ХМЛ без учета этнических различий) сообщается о положительных ассоциациях с HLA-A25 и HLA-B18 (b2a2) и отрицательной связи с HLA-A68. Вариант b3a2 положительно ассоциируется с HLA-B40 и HLA-DRB1*3 [23]. В то же время в более раннем итальянском исследовании не найдено никаких существенных различий между частотами HLA-A и HLA-B аллелей у больных ХМЛ и протеинами b2a2 и b3a2 [43].

Наблюдения по практическому внедрению вакцин при ХМЛ представлены единичными локальными клиническими исследованиями, в которых указывается на эффективность вакцинации с достижением молекулярных ответов, в том числе у пациентов, получающих резистентные к лечению ИТК [21, 31, 32, 38].

Имеются экспериментальные данные, что иматиниб и нилотиниб влияют на презентацию генов HLA класса I. Иматиниб влияет на функции дендритных клеток и Т-лимфоцитов, а также на экспрессию антигенов в лейкозных клетках при ХМЛ. Исследование было проведено на основе анализа протеасомной активности в ХМЛ-клеточных линиях и образцах пациентов. С помощью масс-спектрометрии проанализированы BCR-ABL-пептиды, связанные с HLA-A3/11- и HLA-B8, у больных, получающих терапию иматинибом или нилотинибом. Обнаружено, что лечение иматинибом приводит к снижению HLA класса I в соответствии с ингибированием протеасомной активности. Этот процесс не зависит от BCR-ABL или индукции апоптоза. Эксперименты с использованием очищенных протеасом показали, что эпитоп-предшественники пептидов были значительно изменены в присутствии иматиниба и нилотиниба. Результаты свидетельствовали о том, что иматиниб и нилотиниб влияют на иммуногенность злокачественных клеток [29].

HLA-фенотип используется не только для прогнозирования риска заболевания, но и в качестве самостоятельного критерия течения и исхода [11]. Способность определенных генов HLA предопределять ответ на терапию показана при исследовании различных гемобластозов. При остром

промиелоцитарном лейкозе выявлена связь между антигеном HLA-B*13 и риском рецидива [22]. Установлена связь фенотипа HLA с прогрессированием лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы [10, 12]. Имеются данные о том, что ответ на лечение бортезомибом при множественной миеломе генетически детерминирован [13, 45]. Указывается на использование маркеров HLA класса II в качестве новых дополнительных прогностических факторов выживаемости при хроническом лимфолейкозе [46].

В изучение проблемы «HLA и болезни» с каждым годом включаются все новые направления. Гены HLA класса I являются лигандами для таких рецепторов как KIR (Killer Inhibitory Receptor). В связи с этим широко обсуждается роль сочетаний KIR-HLA в развитии предрасположенности или устойчивости к заболеваниям [20]. Результаты многоцентрового исследования SPIRIT-1 показали новую роль KIR-HLA у больных ХМЛ, получающих иматиниб в первой линии терапии. KIR2DS1 (+) пациенты имели более низкую вероятность достижения полного цитогенетического ответа и общую выживаемость [34].

Проведенный анализ литературных данных указывает на актуальность исследований, направленных на выявление ассоциативной связи HLA-специфичностей с различными вариантами ответа на терапию при гемобластозах. Расшифровка механизмов реализации генетически обусловленной чувствительности к лекарственным препаратам позволит сделать долгосрочный прогноз ответа на терапию, формировать группы риска неудачи лечения, оптимизировать терапию для улучшения долгосрочной выживаемости больных.

Список литературы

1. Абрамов, Д. Д. Сравнение вклада системы HLA и других генов иммунного ответа в формирование генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета 1 типа / Д. Д. Абрамов, И. И. Дедов, Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2012. – № 1. – С. 4–6.
2. Андреева, Е. Е. Особенности иммуногенетического статуса больных поллинозами / Е. Е. Андреева, Б. А. Шамгунова, Л. В. Заклякова, Е. А. Попов // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 19–26.
3. Баранов, А. А. Система HLA и патология человека / А. А. Баранов, Б. С. Каганов, С. А. Шер, А. Е. Богорад. – М. : Издательский дом «Династия», 2003. – 152 с.
4. Болдырева, М. Н. Генодиагностика заболеваний : качественный и количественный подходы / М. Н. Болдырева // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 3. – С. 40–41.
5. Болдырева М. Н. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Н. Болдырева. – М., 2007. – 47 с.
6. Бондаренко, А. Л. HLA и болезни / А. Л. Бондаренко. – Киров, 1999. – 194 с.
7. Зарецкая, Ю. М. Новые антигены тканевой совместимости человека / Ю. М. Зарецкая, В. Ю. Абрамов. – М. : Медицина, 1986. – 165 с.
8. Короткова, И. Ю. Клиническая иммуногенетика заболеваний, злокачественных новообразований и хронических воспалительных процессов : дис. ... д-ра мед. наук. / И. Ю. Короткова – Новосибирск, 2007. – 452 с.
9. Лебедева, Л. Л. Ассоциации антигенов HLA системы с приобретенной апластической анемией и миелодиспластическим синдромом у детей / Л. Л. Лебедева, Т. В. Пухликова, Т. А. Астрелина, А. А. Чумак, М. А. Масчан, М. В. Яковлева // Гематология и трансфузиология – 2012. – Т. 57, № 3 (приложение). – С. 57.
10. Максимов, О. Д. Распределение HLA-маркеров при хроническом лимфолейкозе / О. Д. Максимов, Г. А. Зайцев, Е. В. Бутина // Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 1. – С. 19–22.
11. Попов, Е. А. Современные аспекты клинической иммуногенетики / Е. А. Попов, Б. Н. Левитан. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2004. – 236 с.
12. Сенькина, Е. А. Клиническое значение полиморфизма HLA-специфичностей классов I, II и иммунных нарушений при множественной миеломе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Сенькина. – СПб., 2010. – 22 с.
13. Соколова, Ю. В. Роль полиморфизма генов иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток, их лигандов и генов HLA в патогенезе и прогнозе множественной миеломы : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю. В. Соколова. – СПб., 2012. – 22 с.
14. Тананов, А. Т. Номенклатура системы HLA / А. Т. Тананов // Гематология и переливание крови. – 1986. – № 4. – С. 60–63.
15. Хаитов, Р. М. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 4–12.
16. Хаитов, Р. М. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека / Р. М. Хаитов, И. И. Дедов, М. Н. Болдырева // Молекулярная медицина. – 2006. – № 3. – С. 47–51.
17. Хамаганова, Е. Г. Главный комплекс гистосовместимости у больных гемобластозами : полиморфизм генов HLA класса II : дис. ... д-ра биол. наук / Е. Г. Хамаганова. – М., 2002. – 185 с.

39. Naugler, C. HLA risk markers for chronic myelogenous leukemia in Eastern Canada / C. Naugler, R. Liwski // *Leuk. Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50, № 2. – P. 254–259.
40. Naugler, C. Human leukocyte antigen class I alleles and the risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis / C. Naugler, R. Liwski // *Leukemia & Lymphoma*. – 2010. – Vol. 51, № 7. – P. 1288–1292.
41. Oguz, F. S. HLA system affects the age-at-onset in chronic myeloid leukemia / F. S. Oguz, S. Kalayoglu, A. S. Diler, H. Tozkir, D. Sargin, M. Carin, M. T. Dorak // *Am. J. Hematol.* – 2003. – Vol. 73, № 4. – P. 256–262.
42. Posthuma, E. F. HLA-DR4 is associated with a diminished risk of the development of chronic myeloid leukemia (CML) Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Registry / E. F. Posthuma, J. Falkenburg, J. Apperley, A. Gratwohl, B. Hertenstein, R. Schipper, M. Oudshoorn, J. Biezen, J. Hermans, R. Willemze, E. Roosnek, D. Niederwieser // *Leukemia*. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 859–862.
43. Richiardi, P. The HLA Class I-CML association revisited taking into account the two forms of gene fusions in the Philadelphia chromosome. A multicenter study / P. Richiardi, R. Tosi, G. Martinelli, G. Saglio, R. Conte, M. Barbanti, A. Dall'Omo, P. Farabegoli, B. Favoino, C. Gambelunghe // *Leukemia*. – 1994. – Vol. 8, № 12. – P. 2134–2137.
44. Robinson, J. The IMGT/HLA Database / J. Robinson, J. A. Halliwell, H. McWilliam, R. Lopez, P. Parham, S. G. E. Marsh // *Nucleic Acids Research*. – 2013. – Vol. 41. – P. 1222–1227.
45. Shi, J. Bortezomib down-regulates the cell surface expression of HLA-class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma / J. Shi, G. J. Tricot, T. K. Garg, P. A. Malaviarachchi, S. M. Szmania, R. E. Kellum, B. Storrie, A. Mulder, J. D. Jr. Shaughnessy, B. Barlogie, F. van Rhee // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, № 3. – P. 1309–1317.
46. Souwer, Y. Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presentation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival / Y. Souwer, M. Chamuleau, A. Loosdrecht, E. Tolosa, T. Jorritsma, J. Muris, M. Dinnissen-van Poppel, S. Snel, L. van de Corput, G. Ossenkoppele, C. Meijer, J. Neefjes, S. Marieke van Ham // *Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 145, № 3. – P. 334–343.
47. Yasukawa, M. Analysis of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia / M. Yasukawa, H. Ohminami, K. Kojima, K. Inokuchi, Y. Nishimura, S. Fujita // *Am. J. Hematol.* – 2000. – Vol. 63, № 2. – P. 99–101.
48. Yasukawa, M. HLA class II-restricted antigen presentation of endogenous bcr-abl fusion protein by chronic myelogenous leukemia-derived dendritic cells to CD4+ T lymphocytes / M. Yasukawa, H. Ohminami, K. Kojima, T. Hato, A. Hasegawa, T. Takahashi, H. Hirai, S. Fujita // *Blood*. – 2001. – Vol. 98, № 5. – P. 1498–1505.
49. Zhang, M. Y. Meta-analysis of human leukocyte antigen genetic polymorphisms and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese population / M. Y. Zhang, F. Y. Chen, H. Zhong // *Leuk. Res.* – 2011. – Vol. 35, № 12. – P. 1564–1570.

References

1. Abramov D. D., Dedov I. I., Khaitov R. M. Svravnenie vkladu sistemy HLA i drugikh genov immunnogo otveta v formirovanie geneticheskoy predispozitsionnosti k razvitiyu sakharnogo diabeta 1-go tipa [Comparison of the contribution of the HLA system and other immune response genes to the development of genetic predisposition to type 1 diabetes mellitus]. *Immunologiya [Immunology]*, 2012, no. 1, pp. 4–6.
2. Andreeva E. E., Shamgunova B. A., Zaklyakova L. V., Popov E. A. Osobennosti immunogeneticheskogo statusa bol'nykh pollinozami [The peculiarities of immunogenetic status of patients with pollinosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 19–26.
3. Baranov A. A., Kaganov B. S., Sher S. A., Bogorad A. E. Sistema HLA i patologiya cheloveka [The HLA system and human pathology]. Moscow, Publishing house "Dinastiya", 2003, 152 p.
4. Boldyreva, M. N. Genodiagnostika zabolevaniy: kachestvennyy i kolichestvennyy podkhody [DNA diagnostics of diseases: qualitative and quantitative approaches]. *Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and Inflammation]*, 2005, vol. 4, no. 3, pp. 40–41.
5. Boldyreva M. N. HLA (klass II) i estestvennyy otbor. «Funktional'nyy» genotip, gipoteza preimushchestva «funktional'noy» geterozigotnosti. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [HLA (class II) and natural selection. "Functional" genotype, hypothesis of the advantage of "functional" heterozygosity. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 47 p.
6. Bondarenko A. L. HLA i bolezni [HLA and diseases], Kirov, 1999, 194 p.
7. Zapetskaya Yu. M., Abramov V. Yu. Novye antigeny tkanevoy sovместимости cheloveka [New antigens of human tissue compatibility]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1986, 165 p.
8. Korotkova I. Yu. Klinicheskaya immunogenetika zabolevaniy, zlokachestvennykh novoobrazovaniy i khronicheskikh vospalitel'nykh protsessov. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Clinical immunogenetics of diseases, malignancies and chronic inflammatory processes. Thesis of Doctor of Medical Sciences], Novosibirsk, 2007, 452 p.
9. Lebedeva L. L., Pukhlikova T. V., Astrelina T. A. Chumak A. A., Maschan M. A., Yakovleva M. V. Assotsiatsii antigenov HLA sistemy s priobretennoy aplasticheskoy anemiei i mielodisplasticheskim sindromom u detey [Associations of HLA system antigens with an acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in children]. *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology]*, 2012, vol. 57, no. S3, p. 57.

10. Maksimov O. D., Zaytsev G. A., Butina E. V. Raspredelenie HLA-markerov pri khronicheskom limfoleykoze [Distribution of HLA-markers in chronic lymphatic leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2003, no. 1, pp. 19–22.
11. Popov E. A., Levitan B. N. Sovremennye aspekty klinicheskoy immunogenetiki [Modern Aspects of Clinical Immunogenetics]. Astrakhan', Published by the Astrakhan State Medical Academy, 2004, 236 p
12. Sen'kina E. A. Klinicheskoe znachenie polimorfizma HLA-spetsifichnostey klassov I, II i immunnykh narusheniy pri mnozhestvennoy mielome. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical value of polymorphism of HLA-specificities of classes I, II and immune disorders in multiple myeloma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2010, 22 p.
13. Sokolova, Yu. V. Rol' polimorfizma genov immunoglobulinopodobnykh retseptorov killernykh kletok, ikh ligandov i genov HLA v patogeneze i prognoze mnozhestvennoy mielomy. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [The role of polymorphisms of genes of immunoglobulin-like receptors of killer cells, their ligands and HLA genes in the pathogenesis and prognosis of a multiple myeloma. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Saint Petersburg, 2012, 22 p.
14. Tananov, A. T. Nomenklatura sistemy HLA [The nomenclature of HLA system]. *Gematologiya i perelivanie krovi* [Hematology and blood transfusion], 1986, no. 4, pp. 60–63.
15. Khaitov P. M., Alekseev L. P. Fiziologicheskaya rol' glavnogo kompleksa gistosovmestimosti cheloveka. [The physiological role of human major histocompatibility complex]. *Immunologiya* [Immunology], 2001, no. 3, pp. 4–12.
16. Khaitov P. M., Dedov I. I., Boldyreva M. N. Novye predstavleniya o funktsii glavnogo kompleksa genov immunnogo otveta cheloveka [New ideas about the function of human major immune response gene complex (HLA and natural selection)]. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular medicine], 2006, no. 3, pp. 47–51.
17. Khamaganova E. G. Glavnyy kompleks gistosovmestimosti u bol'nykh gemoblastozami: polimorfizm genov HLA klassa II. Dissertatsiya doktora biologicheskikh nauk [Major histocompatibility complex in patients with hematological malignancies: gene polymorphism of HLA class II. Thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 2002, 185 p.
18. Khamaganova E. G., Zaretskaya Yu. M. Molekulyarnye mekhanizmy assotsiatsii HLA-sistemy s rezistentnost'yu k razvitiyu khronicheskogo mieloleyka [Molecular mechanisms of HLA-system associations with resistance to development of chronic myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2006, vol. 51, no. 1, pp. 12–17.
19. Khamaganova E. G. Aktivnaya vaksinatziya pri khronicheskom mieloleyka [Active vaccination in chronic myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2008, vol. 53, no. 2, pp. 42–49.
20. Khamaganova E. G., Chugreeva T. P., Parovichnikova E. N. KIR-retseptory estestvennykh killernykh kletok i ikh HLA-ligandy u bol'nykh nekotorymi gemoblastozami [KIR-receptors of natural killer cells and their HLA-ligands in patients with some hematological malignancies]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2012, vol. 57, no. S3, p. 85.
21. Apperley J. F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.*, 2007, vol. 8, no. 11, pp. 1018–1029.
22. Bolognesi E., Cimino G., Diverio D., Rapanotti M. C., D'Alfonso S., Fleischhauer K., Migliaretti G., Momigliano-Richiardi P. HLA class I in acute promyelocytic leukemia (APL): possible correlation with clinical outcome. *Leukemia*, 2000, vol. 14, no. 3, pp. 393–398.
23. Carvalho D. L., Barbosa C. D., Carvalho A. L., Beck S. T. Association of HLA antigens and BCR-ABL transcripts in leukemia patients with the Philadelphia chromosome. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2012, vol. 34, no. 4, pp. 280–284.
24. Chhaya S. Human leukocyte antigens in Indian patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 2006, vol. 47, no. 2, pp. 291–295.
25. Dorak M. T., Chalmers E. A., Gaffney D., Wilson D., Galbraith I., Henderson N., Worwood M., Mills K., Burnett A. Human major histocompatibility complex contains several leukemia susceptibility genes. *Leuk. Lymphoma*, 1994, vol. 12, no. 3, pp. 211–222.
26. Dorak M. T., Lawson T., Machulla H. K., Darke C., Mills K., Burnett A. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1999, vol. 94, no. 2, pp. 694–700.
27. Giunta M., Pucillo C. BCR-ABL rearrangement and HLA antigens: a possible link to leukemia pathogenesis and immuno-therapy. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2012, vol. 34, no. 5, pp. 323–324.
28. He L., Yun Y., Cui M., Na Q., Chen A. Study the polymorphisms of HLA-DRB1, alleles in patient's with chronic myelogenous leukemia in Inner Mongolia. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2011, vol. 1. Available at: http://www.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-ZYYA201101010.htm (accessed 20 January 2016).
29. Held S., Duchardt K., Tenzer S., Rückrich T., Schwarzenberg K., Bringmann A., Kurts C., Schild H., Driesen C., Brossart P., Heine A. Imatinibmesylate and nilotinib affect MHC-class I presentation by modulating the proteasomal processing of antigenic peptides. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2012, vol. 62, pp. 715–726.

30. Huo M., Liu H., Yu Yan Y. Association between HLA-DRB1 allele polymorphism and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese Han. *Chinese Journal of Immunology*, 2010, vol. 26, no. 4, pp. 309–311.
31. Jain N., Jain N., Reuben J., Kantarjian H., Li C., Gao H., Lee B., Cohen E., Ebarb T., Scheinberg D., Cortes J. Synthetic tumor-specific breakpoint peptide vaccine in patients with chronic myeloid leukemia and minimal residual disease: a phase 2 trial. *Cancer*, 2009, vol. 115, pp. 3924–3934.
32. Li Y., Lin C., Schmidt C. New insights into antigen specific immunotherapy for chronic myeloid leukaemia. *Cancer Cell International*, 2012, vol. 12, p. 52.
33. Liu Y., He L., Wei Y., Wang Z., Qiao S., Xu S. Relationship between HLA-A, B, DRB1 gene polymorphism in Hebei Chinese Han and chronic myeloid leukemia. *Clinical Focus*, 2009, vol. 17, Available at: http://www.en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-LCFC200917007.htm (accessed 20 January 2016).
34. Marin D., Gabriel I., Ahmad S., Foroni L., de Lavallade H., Clark R., O'Brien S., Sergeant R., Hedgley C., Milojkovic D., Khorashad J., Bua M., Alsuliman A., Khoder A., Stringaris K., Cooper N., Davis J., Goldman J., Apperley J., Rezvani K. KIR2DS1 genotype predicts for complete cytogenetic response and survival in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia*, 2012, vol. 26, no. 2, pp. 296–302.
35. Marsh S. G. E., Albert E. D., Bodmer W. F. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens*, 2010, vol. 75, pp. 291–455.
36. Miao K. R., Pan Q. Q., Xue M., Fan S., Wang X., Pan M., Zhou X., Fei X., Zhao X., Wang C. Human leukocyte antigens in 295 Chinese patients with chronic myeloid Leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2007, vol. 48, pp. 2152–2156.
37. Mundhada S., Luthra R., Cano P. Association of HLA Class I and Class II genes with bcr-abl transcripts in leukemia patients with t(9;22) (q34;q11). *BMC Cancer*, 2004, vol. 4, pp. 25–32.
38. Narita M., Masuko M., Kurasaki T., Kitajima T., Takenouchi S., Saitoh A., Watanabe N., Furukawa T., Toba K., Fuse I., Aizawa Y., Kawakami M., Oka Y., Sugiyama H., Takahashi M. WT1 peptide vaccination in combination with imatinib therapy for a patient with CML in the chronic phase. *J. Med. Sci.*, 2010, vol. 7, no. 2, pp. 72–81.
39. Naugler C., Liwski R. HLA risk markers for chronic myelogenous leukemia in Eastern Canada. *Leuk. Lymphoma*, 2009, vol. 50, no. 2, pp. 254–259.
40. Naugler C., Liwski R. Human leukocyte antigen class I alleles and the risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, 2010, vol. 51, no. 7, pp. 1288–1292.
41. Oguz, F. S., Kalayoglu S., Diler A. S., Tozkir H., Sargin D., Carin M., Dorak M. T. HLA system affects the age-at-onset in chronic myeloid leukemia. *Am. J. Hematol.*, 2003, vol. 73, no. 4, pp. 256–262.
42. Posthuma E. F., Falkenburg J., Apperley J., Gratwohl A., Hertenstein B., Schipper R., Oudshoorn M., Biezen J., Hermans J., Willemze R., Roosnek E., Niederwiese D. HLA-DR4 is associated with a diminished risk of the development of chronic myeloid leukemia (CML) Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Registry, *Leukemia*, 2000, vol. 14, no. 5, pp. 859–862.
43. Richiardi P., Tosi R., Martinelli G., Saglio G., Conte R., Barbanti M., Dall'Omo A., Farabegoli P., Favoino B., Gambelunghe C. The HLA Class I-CML association revisited taking into account the two forms of gene fusions in the Philadelphia chromosome. A multicenter study. *Leukemia*, 1994, vol. 8, no. 12, pp. 2134–2137.
44. Robinson J., Halliwell J. A., McWilliam H., Lopez R., Parham P., Marsh S. G. E. The IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Research*, 2013, vol. 41, pp. 1222–1227.
45. Shi J., Tricot G. J., Garg T. K., Malaviarachchi P. A., Szmania S. M., Kellum R. E., Storrie B., Mulder A., Shaughnessy J. D. Jr., Barlogie B., van Rhee F. Bortezomib down-regulates the cell surface expression of HLA-class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma. *Blood*, 2008, vol. 111, no. 3, pp. 1309–1317.
46. Souwer Y., Chamuleau M., Loosdrecht A., Tolosa E., Jorritsma T., Muris J., Dinissen-van Poppel M., Snel S., van de Corput L., Ossenkoppele G., Meijer C., Neefjes J., Marieke van Ham S. Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presentation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival. *Br. J. Haematol.*, 2009, vol. 145, no. 3, pp. 334–343.
47. Yasukawa M., Ohminami H., Kojima K., Inokuchi K., Nishimura Y., Fujita S. Analysis of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia. *Am. J. Hematol.*, 2000, vol. 63, no. 2, pp. 99–101.
48. Yasukawa M., Ohminami H., Kojima K., Hato T., Hasegawa A., Takahashi T., Hirai H., Fujita S. HLA class II-restricted antigen presentation of endogenous bcr-abl fusion protein by chronic myelogenous leukemia-derived dendritic cells to CD4+ T lymphocytes. *Blood*, 2001, vol. 98, no. 5, pp. 1498–1505.
49. Zhang M. Y., Chen F. Y., Zhong H. Meta-analysis of human leukocyte antigen genetic polymorphisms and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese population. *Leuk. Res.*, 2011, vol. 35, no. 12, pp. 1564–1570.

© Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, Бен Мбарек Макрем,
А.В. Кокуев, Д.В. Пахнов, Е.В. Красилова,
Л.П. Макухина, Р.А. Такташев, Е.Б. Касимова, 2016

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА ФИЛАГГРИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Пахнова Лия Руслановна, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6; заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел.: 8-988-597-80-52, e-mail: pahnova@mail.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Бен Мбарек Макрем, аспирант кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-967-335-21-26, e-mail: dr.makrembenmbarek@gmail.com.

Кокуев Александр Викторович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6; ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел.: 8-988-597-82-16, e-mail: kokmak14061993@mail.ru.

Пахнов Дмитрий Владимирович, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Красилова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением аллергологии, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6, тел.: 8-927-280-88-42, e-mail: el25kv@mail.ru.

Макухина Лия Петровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением педиатрии, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6, тел.: 8-988-597-80-96, e-mail: makuhina.liya@mail.ru.

Такташев Равиль Абдулович, врач-педиатр отделения педиатрии, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6, тел.: 8-961-814-11-93, e-mail: rtaktashev@mail.ru.

Касимова Екатерина Башировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-580-24-88, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru.

Генетическая предрасположенность к аллергии считается ведущим фактором формирования атопического дерматита. Одним из генов, контролирующих различные процессы в коже, является ген FLG (filaggrin). Мутации с потерей функции в гене филаггрина нарушают барьерную функцию кожи, делают ее более чувствительной к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды и могут приводить к возникновению атопического дерматита у детей. Пациентов с атопическим дерматитом, имеющих мутации гена филаггрина, отличает более тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз. Генотипирование может быть использовано для выявления детей-носителей мутаций (в семьях больных атопическим дерматитом), предрасположенных к развитию дерматита, и проведения целенаправленной первичной профилактики. Объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики.

Ключевые слова: атопический дерматит, генетика, филаггрин, мутации, кожный барьер, дети.

ROLE OF FILAGGRIN GENE MUTATIONS IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS

Pakhnova Liya R., postgraduate student, Astrakhan State Medical University; sonologist, Radiology Department, "Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva", 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-988-597-80-52, e-mail: pakhnova@mail.ru.

Bashkina Olga A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Ben Mbarek Macrem, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-967-335-21-26, e-mail: Dr.makrembenmbarek@gmail.com.

Kokuev Aleksandr V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University; Deputy Chief Physician, "Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva", 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-988-597-82-16, e-mail: kokmak14061993@mail.ru.

Pakhnov Dmitry V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-660-27-82, e-mail: pakhnov1@mail.ru.

Krasilova Elena V., Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Allergology, "Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva", 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-927-280-88-42, e-mail: el25kv@mail.ru.

Makuhina Liya P., Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics, "Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva", 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-988-597-80-96, e-mail: makuhina.liya@mail.ru.

Taktashev Ravil A., pediatrician, "Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva", 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-961-814-11-93, e-mail: rtaktashev@mail.ru.

Kasymova Ekaterina B., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-580-24-88, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru.

Genetic predisposition to allergy is considered to be the leading factor in forming the atopic dermatitis. One of the genes controlling different processes in skin is FLG gene (filaggrin). Mutations with the loss of functioning in FLG gene disturb skin barrier function and make it more sensitive to the influence of the adverse factors of the environment. They can also lead to the emergence of atopic dermatitis among children. Patients with atopic dermatitis who have mutations of FLG gene are characterized by a more severe course of the disease and poor prognosis. Genotyping can be used for detecting children who are mutation carriers (in families with atopic dermatitis), predisposed to atopic dermatitis development. It can also be used for making the purposeful primary prevention. Combination of genotyping data with family medical history will allow suggesting more effective ways of individual prevention.

Key words: atopic dermatitis, genetics, filaggrin, mutations, skin barrier, children.

Атопический дерматит (АД) является одним из самых распространенных атопических заболеваний детского возраста, характеризующихся ранним началом, полиморфизмом клинических проявлений и разнообразием патоморфологических особенностей, а также тенденцией к трансформации в другую атопическую патологию на протяжении жизни пациента [1, 3, 8, 16].

Большинство исследователей прогнозируют дальнейший рост аллергических заболеваний (АЗ) в целом и АД в частности. Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска новых путей решения проблемы, в том числе дальнейшее изучение патогенетических механизмов, диагностических критериев и прогностических маркеров течения заболевания, современных методов профилактики и лечения.

Согласно современным представлениям АД принадлежит к группе мультифакториальных заболеваний, развитие которых определяется воздействием генетических и средовых факторов [13]. Сегодня доказано участие в развитии атопии более 40 генов, для многих из них определена локализация (1, 3, 4, 5, 6, 10 и 14 хромосомы) и связь с теми или иными признаками атопии [7, 11, 13, 18].

Наследование АД осуществляется по полигенному типу, при этом передается не само заболевание, а совокупность генетических факторов, способствующих формированию аллергической патологии. Впервые предположение об участии генетических механизмов в развитии атопии высказал

около 100 лет назад R.A. Cooke, который заметил, что родственники больных с атопией часто страдают аллергическими заболеваниями. Развитие генетики и иммунологии инициировало многочисленные исследования, посвященные изучению генетических факторов, лежащих в основе атопии. В настоящее время определены комплексные генетические нарушения при АД [4, 5, 8, 9, 10, 12, 36].

Генетическая предрасположенность к аллергии считается ведущим фактором формирования АД, однако до сих пор остается неясным, каким образом взаимодействие факторов окружающей среды и генетических изменений участвует в детерминации и проявлениях АД, а диагностический поиск чаще всего сводится к выявлению модификаций генов иммунного воспаления и наличия их ассоциаций с клиническими симптомами АД.

Одним из генов, контролирующих различные процессы в коже, является ген FLG (filaggrin) (ФЛГ), расположенный в хромосоме 1, локус q21.3 [5, 28, 38]. Изменения в данном гене вызывают развитие ряда заболеваний, связанных с нарушением барьерной функции кожи (ихтиоз, экзема, АД и другие поражения кожи).

Предрасполагают к формированию АД мутации гена ФЛГ, сопровождающиеся нарушениями кожного барьера, увеличением трансэпидермальных потерь воды, повреждением кератиноцитов и аллергическим воспалением [27, 29, 30, 32]. Считается, что патология гена ФЛГ является ключевым звеном последующей эволюции аллергии в виде «атопического марша» [1, 2, 3, 16, 17, 28, 31, 35, 38].

Термин «филаггрин» (filament-aggregating protein) был предложен в 1981 г. для описания класса структурного белка, выделенного из рогового слоя [14].

ФЛГ – белок, играющий ведущую роль в формировании корнифицированного эпителия, образуется в результате протеолитического процессинга белка профилаггина. Профилаггрин – главный элемент электронно-плотных кератогиалиновых гранул, обнаруженных в зернистом слое эпидермиса, получивший название из-за наличия этих гранул или зерен. Сам белок не обладает способностью связывать кератин во время дифференцировки эпидермиса, однако на ее поздних стадиях профилаггрин дефосфорилируется и протеолитически разделяется на многочисленные мономеры ФЛГ путем многоступенчатого процесса. Свободный ФЛГ связывается с промежуточными филаментами кератина, вызывая их агрегацию в макрофибриллы, в которых промежуточные филаменты соединены и плотно упакованы параллельно. Этот процесс вносит свой вклад в уплотнение клеток и позволяет формироваться многочисленным поперечным связям кератиновых промежуточных филаментов с участием трансглутаминазы с образованием низкорастворимого кератинового матрикса. Матрикс действует как основа (скелет) для наложения белков и липидов, формирующих роговой слой [22].

Под воздействием ферментов ФЛГ распадается на ряд аминокислот (глутамин, гистидин и др.), которые являются естественными компонентами увлажняющего фактора – Natural Moisturizing Factor (NMF). Связь мутаций гена ФЛГ с АД объясняет снижение способности корнеоцитов удерживать влагу, а также снижение эластичности и механической прочности кожи [23]. В странах Азии и Европы неоднократно осуществляли воспроизводимые исследования, направленные на изучение мутаций гена ФЛГ, результаты которых показали различия в профиле мутаций ФЛГ [24, 25]. Доказано, что мутации гена ФЛГ ассоциированы с ранним дебютом и тяжелым течением АД, однако, например, в исследованиях, проведенных в Европе, такие мутации выявлены лишь у 30 % больных АД. Это обстоятельство свидетельствует о том, что наряду с геном ФЛГ в развитии заболевания могут участвовать и другие гены. Ген ФЛГ расположен в комплексе эпидермальной дифференцировки, являющемся кластером генов, которые кодируют ряд белков, участвующих в процессе дифференцировки эпидермиса. Описано семейство S100 кальций-связывающих белков, к которому относится не только ФЛГ, но и псориазин – биомаркер гиперпролиферативных нарушений при псориазе и АД [33]. Кроме того, известны гены так называемого эпидермального дифференциального комплекса (EDC – epidermal differential complex) или других компонентов, таких, как клаудин [8, 32, 38].

Образование ФЛГ, необходимого для агрегации кератиновых молекул, – многоступенчатый процесс, в который включен целый ряд компонентов. Среди регуляторов синтеза профилаггина можно назвать ретиноидную кислоту, глюкокортикоиды, белки семейства PPAR, факторы транскрипции и др. Механизмы, лежащие в основе экспрессии гена ФЛГ, плохо изучены, однако все известные сегодня данные указывают на то, что регуляция активности гена ФЛГ во время дифференцировки эпидермиса очень сложна и включает в себя хорошо сбалансированное взаимодействие многочисленных факторов [6, 9].

Пациентов с АД, имеющих мутации гена ФЛГ, отличает более тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз. Выделено 8 типов причинно-следственных связей между наличием генетических дефектов, семейным анамнезом и клиническими проявлениями АД. Среди носителей мута-

ции гена ФЛГ встречаются «клинически здоровые» лица, наиболее часто – дети [14]. Мутации в гене ФЛГ – самый сильный и хорошо подтвержденный генетический фактор риска развития АД. Они участвуют в первых этапах развития этого заболевания и способствуют его хронизации. Их идентификация создает потенциал целенаправленного вмешательства и лечения и может, в конечном итоге, привести к созданию новой классификации атопического дерматита [14, 15, 31].

С. Cramer с соавторами обнаружили у пациентов с ихтиозом (*ichthyosis vulgaris*) две ноль-мутации, R501X и 2282del4, которые останавливали синтез ФЛГ. Было доказано, что при наличии в парной хромосоме неповрежденного гена ФЛГ (то есть гетерозиготное состояние гена) мутация проявляется мягкой формой заболевания, с неполным доминированием. Вскоре та же группа исследователей показала, что эти две ноль-мутации связаны с АД [25]. Полное секвенирование ФЛГ, проведенное группой исследователей, выявило добавочные полиморфизмы, частота которых варьируется у разных этнических групп, однако у пациентов с АД частота аллелей с мутациями R501X и 2282del4 составляет 18 и 48 %, соответственно. То есть эти ноль-мутации являются выраженными и наиболее убедительными факторами риска для развития АД [26].

В 2009 г. E. Rodrigues с соавторами провели мета-анализ данных 24 независимых исследований, которые включали в себя 6 448 пациентов с АД, 26 787 больных – в качестве контроля и 1 993 семьи (все семьи выбраны по наличию АД) [37].

К 2010 г. K.C. Barnes проанализировал 111 публикаций, в которых исследовал гены, связанные с АД. Связь мутаций гена ФЛГ и АД выявлена в 20 публикациях, в то время как относительно 81 гена результаты получены только однократно [21]. Известно, что у носителей наиболее распространенных мутаций в гене ФЛГ (с.2282del4 и р.Arg501X) воздействие аллергенов кошачьей шерсти в первый год жизни повышает риск развития АД по сравнению с носителями мутаций, не подверженных воздействию данных аллергенов, однако причины такого взаимодействия пока не выяснены [36].

Исследования, проведенные на выборке больных АД из Германии, показали, что у детей-носителей мутаций в гене ФЛГ риск развития АД значительно выше при наличии старшего брата или сестры, а посещение дошкольного учреждения снижает данный риск [26]. Результаты показывают, что эти мутации также связаны с ранним дебютом заболевания, как правило в возрасте 2 лет. В работе M. Li с соавторами было показано, что существует взаимодействие между мутациями в гене FLG и сенсibilизацией к различным аллергенам у больных АД [33]. В частности, выявлена взаимосвязь между сенсibilизацией к арахису и мутацией р.Lys4671X в гене ФЛГ [7, 19, 33].

Ген, кодирующий ФЛГ, очень полиморфен, в настоящее время известно 15 его мутаций, из которых 4 (R501X, 2282del4, R2447X и S3247X) преобладают с различной частотой среди белого европейского населения [14]. Пациенты с гомозиготным (одинаковые мутации в парных хромосомах) или комплексным гетерозиготным (в парных хромосомах – разные мутации) состоянием гена ФЛГ по мутации страдают заболеванием, связанным с нарушенной кератинизацией – *ichthyosis vulgaris*, и предрасположены к АД. При этих заболеваниях отмечается уменьшенная экспрессия ФЛГ. Мутации гена ФЛГ различаются в разных этнических группах.

J.N. Barker, C.N. Palmer с соавторами определяли частоту R501X и 2282del4 ноль-мутаций ФЛГ в различных сообществах и предположили, что различные группы имеют различный профиль частоты мутаций [20]. Так, наследственные мутации R501X и 2282del4i, типичные для европейской популяции, не были найдены у японцев. В Японии идентифицированы 4 мутации – Ser2554X, 3321del, Ser2889X и Ser3296X, которые найдены более чем у 24 % японцев с АД [27]. В Европе частота мутаций R501X у здоровых людей составляет 0,8 %, у пациентов с АД – 3,0 %, эта мутация отсутствует у жителей Южной Европы (Италии) и Азии [29], а также у африканцев. То есть у других популяций могут быть другие полиморфизмы. В тех случаях, когда количество ФЛГ уменьшено, как при АД, или отсутствует, как при ихтиозе, качество кожного барьера ухудшается из-за неспособности лишнего NMF рогового слоя сохранять влагу. Показано, что трансэпидермальная потеря воды повышена у пациентов с АД и мутацией гена ФЛГ [30]. При АД уровень содержания в роговом слое NMF коррелирует с тяжестью заболевания и генотипом ФЛГ [31]. Гидратация рогового слоя при АД и наличии ноль-мутации гена ФЛГ ниже, чем при АД и отсутствии мутации.

Механизм нарушения проницаемости при мутациях гена ФЛГ не вполне изучен. Показано, что связанные с ФЛГ нарушения кожного барьера провоцируют облегченное проникновение гаптенных через эпидермис [22]. Известно, что нормальная проницаемость регулируется не только кератином рогового слоя, но и главным образом богатым липидами внеклеточным матриксом. Липиды синтезируются в так называемых ламеллярных тельцах, на границе зернистого и рогового слоев происходит экзоцитоз с выходом липидов во внеклеточное пространство и формирование липидной оболочки

вокруг корнеоцитов. У мышей с гомозиготной нуль-мутацией гена профилагрина не происходит его процессинг (созревание). Фенотипически у таких мышей мутация проявляется в виде шелушения хвоста и подушечек лап (так называемые мыши с шелушащимся хвостом, flaky tail mice). У таких мышей наблюдается не только уменьшение количества кератогиалиновых гранул [34], но и аномалии секреции ламеллярных телец. Их структура не нарушена, но они не секретируют содержимое во внеклеточный матрикс, как в норме.

Комплекс генов дифференцировки эпидермиса человека (human epidermal differentiation complex, EDC) содержит несколько семейств генов, а не только ген профилагрина. Это гены трихогиалина, инволюкрина, лорикрина, семейство генов S100, кластеры генов протеолипидной оболочки. Во время физиологической дифференцировки рогового слоя строго координированно экспрессируются гены каждого семейства. Филаггрин, являющийся результатом протеолиза молекулы-предшественника, играет уникальную и основную роль в процессе ороговения, способствуя образованию дисульфидных связей и агрегации кератиновых филаментов. В целом определение гена филагрина как главного гена предрасположенности к atopической болезни привело к основному изменению дерматологической парадигмы в исследовании аллергии и дерматозов. Это позволяет сфокусировать внимание на роли кожного барьера в патогенезе ряда дерматозов.

Генотипирование может быть использовано для выявления детей-носителей мутаций (в семьях больных atopическим дерматитом), предрасположенных к развитию atopического дерматита, и проведения целенаправленной первичной профилактики. Объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики.

Многие исследования недостаточно стандартизированы и воспроизводимы, малодостоверны, что обуславливает необходимость их усовершенствования. Для дальнейшего развития специфических методов диагностики, а также для разработки индивидуальных методов терапии и профилактики необходим комплексный подход к изучению atopического дерматита с включением генетических исследований. Например, раннее генетическое обследование для выявления мутации гена филагрина у детей с подозрением или минимальными проявлениями atopии поможет прогнозировать тяжелое течение и ранний дебют atopического дерматита, риск развития последующей IgE-сенситизации и atopического марша.

Список литературы

1. Atopический дерматит: руководство для врачей / под ред. Ю. В. Сергеева – М. : Медицина для всех, 2002. – 183 с.
2. Балаболкин, И. И. Пищевая аллергия у детей / И. И. Балаболкин; под ред. И. И. Балаболкина, В. А. Ревякиной. – М. : Издательство Династия, 2010. – 190 с.
3. Балаболкин, И. И. Пищевая аллергия у детей : современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике / И. И. Балаболкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 3. – С. 36–46.
4. Баранов, А. А. Детская аллергология / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.
5. Безрукова, Д. А. Современные аспекты прогнозирования atopического дерматита у детей / Д. А. Безрукова, Н. А. Степина // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 22–26.
6. Брагина, Е. Е. Филаггрин и кератины в формировании защитного эпидермального барьера : обзор / Е. Е. Брагина // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. – № 4. – С. 651–660.
7. Гималова, Г. Ф. Ген-генные взаимодействия в развитии аллергических заболеваний / Г. Ф. Гималова, А. С. Карунас, А. И. Кондрахова, Э. Н. Гизатуллина, И. А. Сальманова, А. С. Кувайцев, Э. К. Хуснутдинова // Биотехнология – от науки к практике : мат-лы Всероссийской конференции с международным участием (посвященная памяти профессора Наили Ахняфовны Киреевой) (г. Уфа, 23–26 сентября 2014 г.) / под ред. Р. И. Ибрагимова. – Уфа : Башкирский ГУ, 2014. – Т. 2. – С. 19–24.
8. Елисютина, О. Г. Генетические аспекты иммунопатогенеза atopического дерматита / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева, Г. О. Гудима // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 2. – С. 122–128.
9. Иллек, Я. Ю. Ассоциации HLA-антигенов при тяжелом течении atopического дерматита у детей раннего возраста / Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, А. В. Галанина // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 18–20.
10. Иллек, Я. Ю. Иммуногенетические параметры у детей с разными клиническими формами atopического дерматита / Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, А. В. Галанина, Е. В. Сулова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5-2. – С. 715–717.
11. Короткий, Н. Г. Новые возможности терапии atopического дерматита у детей в зависимости от его клинико-патогенетических вариантов / Н. Г. Короткий, Н. М. Шарова, А. А. Тихомиров // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 5. – С. 35–38.

12. Максимова, Ю. В. Наследственность и атопический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 6. – С. 61–66.
13. Намазова-Баранова, Л. С. Аллергия у детей: от теории к практике / Л. С. Намазова-Баранова; под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. – М. : Союз педиатров России, 2011. – 668 с.
14. Паппа, И. В. Роль полиморфизма гена филаггрина в семейной предрасположенности к атопическому дерматиту / И. В. Паппа // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 2. – С. 24–26.
15. Ревакина, В. А. Перспективы развития детской аллергологической службы в Российской Федерации / В. А. Ревакина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2003. – № 4. – С. 7–9.
16. Смирнова, Г. И. Управление течением болезни : атопический дерматит у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 46–52.
17. Соколовский, Е. В. Атопический дерматит : новое в европейских и американских рекомендациях / Е. В. Соколовский, А. В. Самцов, Е. А. Аравийская // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 9. – С. 16–20.
18. Торопова, Н. П. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии / Н. П. Торопова, К. Н. Сорокина, Т. С. Лепешкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 50–59.
19. Хантимерова, Э. Ф. Клинико-генетическая характеристика больных атопическим дерматитом и крапивницей с мутациями в гене филаггрина / Э. Ф. Хантимерова, Г. М. Нуртдинова, А. С. Карунас, Г. Ф. Гималова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-4. – С. 752–756.
20. Barker, J. N. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood / J. N. Barker, C. N. Palmer, Y. Zhao, H. Liao, P. R. Hull, S. P. Lee, M. H. Allen, S. J. Meggitt, N. J. Reynolds, R. C. Trembath, W. H. McLean // Journal of Investigative Dermatology. – 2007. – Vol. 127, № 3. – P. 564–567
21. Barnes, K. C. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009 / K. C. Barnes // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, № 1. – P. 16–31.
22. Bisgaard, H. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy : filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard, A. Simpson, C. N. Palmer, K. Bonnelykke, I. Mclean, S. Mukhopadhyay, C. Pipper, L. Halkjaer, B. Lipworth, J. Hankinson, A. Woodcock, A. Custovic // Public Library of Science Medicine. – 2008. – Vol. 5, № 6. – P. e131.
23. Brown, S. J. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema : a populationbased case-control study / S. J. Brown, C. L. Relton, H. Liao, Y. Zhao, A. Sandilands, I. J. Wilson, J. Burn, N. J. Reynolds, W. H. McLean, H. J. Cordell // Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121, № 4. – P. 940–946.
24. Cork, M. J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos, J. Hadgraft, M. E. Lane, M. Moustafa, R. H. Guy, A. L. Macgowan, R. Tazi-Ahnini, S. J. Ward // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129, № 8. – P. 1892–1908.
25. Cramer, C. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApus and GINIpus / C. Cramer, E. Link, M. Horster, S. Koletzko, C. P. Bauer, D. Berdel, A. von Berg, I. Lehmann, O. Herbarth, M. Borte, B. Schaaf, H. Behrendt, C. M. Chen, S. Sausenthaler, T. Illig, H. E. Wichmann, J. Heinrich, U. Krämer // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, № 6. – P. 1254–1260.
26. Eigenmann, P. A. Skin barrier defects in atopic dermatitis : new treatments? / P. A. Eigenmann, C. Hauser, M. C. Brüggel // Rev. Med. Suisse. – 2011. – Vol. 7, № 321. – P. 2453–2456.
27. Gao, P. S. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum / P. S. Gao, N. M. Rafaels, T. Hand, T. Murray, M. Boguniewicz, T. Hata // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 507–513.
28. Gutowska-Owsiak, D. Cytokine regulation of the epidermal barrier / D. Gutowska-Owsiak, G. S. Ogg // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43, № 6. – P. 586–598.
29. Heimall, J. Filaggrin mutations and atopy : consequences for future therapeutics / J. Heimall, J. M. Spergel // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 189–197.
30. Hubiche, T. Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort / T. Hubiche, C. Ged, A. Benard // Act. Derm. Venerol. – 2007. – Vol. 87, № 6. – P. 499–505.
31. Irvine, A. D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / A. D. Irvine, W. H. McLean, D. Y. Leung // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, № 14. – P. 1315–1327.
32. Kubo, A. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases / A. Kubo, K. Nagao, M. J. Amagai // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122, № 2. – P. 440–447.
33. Li, M. Interactions between FLG mutations and allergens in atopic dermatitis / M. Li, J. B. Liu, Q. Liu, M. Yao, R. Cheng, H. Xue, Z. Yao // Archives of dermatological research. – 2012. – Vol. 304, № 10. – P. 787–793.
34. McAleer, M. A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease / M. A. McAleer, A. D. Irvine // Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 131, № 2. – P. 280–291.
35. Morar, N. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis / N. Morar, W. O. Cookson, J. I. Harper, M. F. Moffatt // Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127, № 7. – P. 1667–1672.
36. Osawa, R. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders / R. Osawa, M. Akiyama, H. Shimizu // Allergol. Int. – 2011. – Vol. 60, № 1. – P. 1–9.

37. Rodrigues, E. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma : robust risk factors in atopic disease / E. Rodrigues, H. Baurecht, E. Herberich, S. Wagenpfeil, S. J. Brown, H. J. Cordell, A. D. Irvine, S. Weidinger // *Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 123, № 6. – P. 1361–1370.
38. Sandilands, A. Filaggrin in the frontline : role in skin barrier function and disease / A. Sandilands, C. Sutherland, A. D. Irvine, W. H. McLean // *J. Cell Sci.* – 2009. – Vol. 122, № 9. – P. 1285–1294.

References

1. Atopicheskiy dermatit [Atopic dermatitis]. Ed. by Sergeev Yu. V. Moscow, Publishing house “Meditsina dlya vseh”, 2002, 183 p.
2. Balabolkin I. I., Revyakina V. A. Pishchevaya allergiya u detey [Food allergies in children]. Moscow, Publishing house “Dinastiya”, 2010, 190 p.
3. Balabolkin I. I. Pishchevaya allergiya u detey : sovremennyye aspekty patogeneza i podkhody k terapii i profilaktike [Food allergy in children: modern aspects of pathogenesis and approaches to therapy and prophylaxis], *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, Allergology, Infectology], 2013, no. 3, pp. 36–46.
4. Baranov A. A., Balabolkin I. I. Detskaya allergologiya [Pediatric allergology]. Moscow, Geotar-Media, 2006, 688 p.
5. Bezrukova D. A., Stepina N. A. Sovremennyye aspekty prognozirovaniya atopicheskogo dermatita u detey [Modern aspects of the atopic dermatitis prognosis in children]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 22–26.
6. Bragina E. E. Filaggrin i keratiny v formirovani zashchitnogo epidermal'nogo bar'era: obzor [Filaggrin and keratins in epidermal protective barrier formation. Review]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya* [Plastic surgery and cosmetology], 2011, no. 4, pp. 651–660.
7. Gimalova G. F., Karunas A. S., Kondrakhova A. I., Gizatullina E. N., Sal'manova I. A., Kuvaytsev A. S., Khusnutdinova E. K. Gen-genny vzaimodeystviya v razvitii allergicheskikh zabolevaniy [Gene - gene interactions in the development of allergic diseases]. *Materialy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem “Biotehnologiya – ot nauki k praktike” (posvyashchennaya pamyati professora Naili Akhnyafovny Kireevoy)* [Materials of the All-Russia conference with international participation “Biotechnology – from science to practice” (dedicated to the memory of Professor Nailiya Akhnyafovna Kireeva)]. Ufa, Bashkir State University, 2014, vol. 2, pp. 19–24.
8. Elisyutina O. G., Fedenko E. S., Boldyreva M. N., Gudima G. O. Geneticheskie aspekty immunopatogeneza atopicheskogo dermatita [Genetic aspects of immunopathogenesis of atopic dermatitis]. *Immunologiya* [Immunology], 2015, vol. 36, no. 2, pp. 122–128.
9. Illek Ya. Yu., Zaytseva G. A., Galanina A. V. Assotsiatsii HLA-antigenov pri tyazhelom techenii atopicheskogo dermatita u detey rannego vozrasta [Associations of HLA-antigens in severe atopic dermatitis in infants]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky], 2008, vol. 87, no. 4, pp. 18–20.
10. Illek Ya. Yu., Zaytseva G. A., Galanina A. V., Suslova E. V. Immunogeneticheskie parametry u detey s raznymi klinicheskimi formami atopicheskogo dermatita [Immunogenetic parameters at children with different clinical forms of atopic dermatitis]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* [Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2014, vol. 16, no. 5-2, pp. 715–717.
11. Korotkiy N. G., Sharova N. M., Tikhomirov A. A. Novye vozmozhnosti terapii atopicheskogo dermatita u detey v zavisimosti ot ego kliniko-patogeneticheskikh variantov [New possibilities of therapy of atopic dermatitis in children depending on the clinical and pathogenetic variants]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases], 2000, no. 5, pp. 35–38.
12. Maksimova Yu.V., Svechnikova E. V., Maksimov V. N., Lykova S. G. Nasledstvennost' i atopicheskiy dermatit [Heredity and atopic dermatitis]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Health and Education in Siberia], 2013, no. 6, pp. 61–66.
13. Namazova-Baranova L. S. Allergiya u detey: ot teorii k praktike [Allergies in children: from theory to practice]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii [The Union of Pediatricians of Russia], 2011, 668 p.
14. Pappa I. V. Rol' polimorfizma gena filaggrina v semeynoy predispozitsii k atopicheskomu dermatitu [The role of filaggrin gene polymorphism in familial predisposition to atopic dermatitis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venerology], 2014, no. 2, pp. 24–26.
15. Revyakina V. A. Perspektivy razvitiya detskoy allergologicheskoy sluzhby v Rossiyskoy Federatsii [Prospects for the development of children's allergic service in the Russian Federation]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* [Allergology and immunology in pediatrics], 2003, no. 4, pp. 7–9.
16. Smirnova G. I. Upravlenie techeniem bolezni: atopicheskiy dermatit u detey [Control of the course of the disease: atopic dermatitis in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics], 2014, vol. 17, no. 6, pp. 45–53.
17. Sokolovskiy E. V., Samtsov A. V., Araviyskaya E. A. Atopicheskiy dermatit : novoe v evropeyskikh i amerikanskikh rekomendatsiyakh [Atopic dermatitis: new in European and American recommendations]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy], 2015, no. 9, pp. 16–20.

18. Toropova N. P., Sorokina K. N., Lepeshkova T. S. Atopicheskiy dermatit detey i podrostkov – evolyutsiya vzglyadov na patogenez i podkhody k terapii [Atopic dermatitis in children and adolescents: evolution of views on the pathogenesis and therapeutic approaches]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases], 2014, no. 6, pp. 50–59.
19. Khantimerova E. F., Nurtidinova G. M., Karunas A. S., Gimalova G. F. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika bol'nykh atopicheskim dermatitom i krapivnitsey s mutatsiyami v gene filaggrina [Clinical and genetic characteristics of atopic dermatitis and urticaria patients with FLG gene mutations]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2014, no. 10-4, pp. 752–756.
20. Barker J. N., Palmer C. N., Zhao Y., Liao H., Hull P. R., Lee S. P., Allen M. H., Meggitt S. J., Reynolds N. J., Trembath R. C., McLean W. H. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, vol. 127, no. 3, pp. 564–567.
21. Barnes K. C. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, vol. 125, no. 1, pp. 16–31.
22. Bisgaard H., Simpson A., Palmer C. N., Bonnelykke K., Mclean I., Mukhopadhyay S., Phipps C., Halkjaer L., Lipworth B., Hankinson J., Woodcock A., Custovic A. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *Public Library of Science Medicine*, 2008, vol. 5, no. 6, p. e131.
23. Brown S. J., Relton C. L., Liao H., Zhao Y., Sandilands A., Wilson I. J., Burn J., Reynolds N. J., McLean W. H., Cordell H. J. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a populationbased case-control study. *Allergy Clin. Immunol.*, 2008, vol. 121, no. 4, pp. 940–946.
24. Cork M. J., Danby S. G., Vasilopoulos Y., Hadgraf J., Lane M. E., Moustafa M., Guy R. H., Macgowan A. L., Tazi-Ahni R., Ward S. J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Invest. Dermatol.*, 2009, vol. 129, no. 8, pp. 1892–908.
25. Cramer C., Link E., Horster M., Koletzko S., Bauer C. P., Berdel D., von Berg A., Lehmann I., Herbarth O., Borte M., Schaaf B., Behrendt H., Chen C. M., Sausenthaler S., Illig T., Wichmann H. E., Heinrich J., Krämer U. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApus and GINIplus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, vol. 125, no. 6, pp. 1254–1260.
26. Eigenmann P. A., Hauser C., Brüggemann M. C. Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? *Rev. Med. Suisse*, 2011, vol. 7, no.321, pp. 2453–2456.
27. Gao P. S., Rafaels N. M., Hand T., Murray T., Boguniewicz M., Hata T. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, vol. 124, no. 3, pp. 507–513.
28. Gutowska-Owsiak D., Ogg G. S. Cytokine regulation of the epidermalbarrier. *Clin. Exp. Allergy*, 2013, vol. 43, no. 6, pp. 586–598.
29. Heimall J., Spergel J. M. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2012, vol. 8, no. 2, pp. 189–197.
30. Hubiche T., Ged C., Benard A. Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLGgenotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Act. Derm. Venerol.*, 2007, vol. 87, no. 6, pp. 499–505.
31. Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y., Engl N. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *J. Med.*, 2011, vol. 365, no. 14, pp. 1315–1327.
32. Kubo A., Nagao K., Amagai M. J. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 2, pp. 440–447.
33. Li M., Liu J. B., Liu Q., Yao M., Cheng R., Xue H., Yao Z. Interactions between FLG mutations and allergens in atopic dermatitis. *Archives of dermatological research*, 2012, vol. 304, no. 10, pp. 787–793.
34. McAleer M. A., Irvine A. D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 131, no. 2, pp. 280–291.
35. Morar N., Cookson W. O., Harper J. I., Moffatt M. F. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *Invest. Dermatol.*, 2007, vol. 127, no. 7, pp. 1667–1672.
36. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol. Int.*, 2011, vol. 60, no. 1, pp. 1–9.
37. Rodrigues E., Rodrigues E., Baurecht H., Herberich E., Wagenpfeil S., Brown S. J., Cordell H. J., Irvine A. D., Weidinger S. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *Allergy Clin. Immunol.*, 2009, vol. 123, no. 6, pp. 1361–1370.
38. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. D., McLean W. H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Cell Sci.*, 2009, vol. 122, no. 9, pp. 1285–1294.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЧЕЛОВЕКА И МАКАК РЕЗУСОВ

Рубальский Евгений Олегович, специалист по инновационной работе Центра поддержки технологий и инноваций, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Смирнова Камила Николаевна, магистрант кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, каб. 217, тел.: (8512) 52-49-95 (доб. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354375, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-31, e-mail: orlov@primatologia.ru.

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Лапин Борис Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354375, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862)243-20-30, e-mail: lapin@primatologia.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, мастер делового администрирования, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.

Рубальский Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Рубальская Елена Евгеньевна, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики научно-исследовательского Института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Даудова Адиля Джигангировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. 8-908-616-08-90, e-mail: адаудова@mail.ru.

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Усков Владислав Владимирович, кандидат экономических наук, специалист по инновационной работе Центра поддержки технологий и инноваций, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; старший преподаватель кафедры экономической теории, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 16, тел.: 8-927-577-11-55, e-mail: wtovl@yandex.ru.

Сходство иммуноглобулинового профиля человека и макак резусов позволяет использовать последних в качестве адекватной модели для изучения физиологических состояний, связанных с этим звеном гуморального иммунитета. Примененные в ряде научных работ диагностикумы на основе антител к иммуноглобулинам человека позволяют приближенно определить концентрации IgG, IgA, IgM в сыворотке крови *Macaca mulatta*. Однако такой подход является необоснованным при оценке тонких физиологических изменений классов и подклассов антител обезьян из-за имеющихся молекулярно-биологических и функциональных отличий. Поэтому при проведении исследований, направленных на изучение физиологической нормы реакции иммуноглобулинового звена иммунитета макак резусов в качестве модельных животных, следует использовать только видоспецифические диагностикумы.

Ключевые слова: иммуноглобулины, структура иммуноглобулинов, физиологическая норма, человек, макака резус, видоспецифические диагностикумы.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HUMAN AND RHESUS MACAQUE IMMUNOGLOBULIN PROFILE FEATURES

Rubalskii Evgenii O., Specialist in Innovations, Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, Junior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Smirnova Kamila N., Graduate Student, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, 1 Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-49-95 (add. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel:(495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Afanasiev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Orlov Sergey V., Dr. Sci. (Med.), Director, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354375, Russia, tel.: (862) 243-20-31, e-mail: orlov@primatologia.ru.

Karaulov Alexandr V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 building 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Lapin Boris A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Scientific Director, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354375, Russia, tel.: (862) 243-20-30, e-mail: lapin@primatologia.ru.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), MBA, Chief Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 452-18-16, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.

Rubalsky Oleg V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Rubalskaya Elena E., Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Daudova Adilya D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-616-08-90, e-mail: adaudova@mail.ru.

Afanasiev Maxim S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 building 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Uskov Vladislav V., Cand. Sci. (Econ.), Specialist in Innovations, Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, Senior Lecturer, Department of Economic Theory, Astrakhan State Technical University, 16 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel: 8-927-577-11-55, e-mail: wtovl@yandex.ru.

The similarity of the immunoglobulin profile of a human and rhesus monkeys allows using them as a suitable model for the study of physiological conditions associated with this part of humoral immunity. Diagnostic kits on the basis of human immunoglobulin antibodies used in a number of research works allow determining an approximate concentration of IgG, IgA, IgM in the blood serum of *Macaca mulatta*. However, this approach is unreasonable when assessing subtle physiological changes of classes and subclasses of the monkeys' antibodies due to existing molecular, biological and functional differences. Therefore, only species-specific kits should be used in the research aimed at understanding the physiological norm of reaction of immunoglobulin part of immunity of rhesus monkeys as model animals.

Key words: immunoglobulins, immunoglobulin structure, physiological norm, human, rhesus macaques, species-specific kits.

Уже в начале XX столетия сложилось представление о том, что использование обезьян в качестве экспериментальной модели в медицине и биологии дает большие преимущества по сравнению с другими модельными животными. Это обеспечивается принадлежностью обезьян и человека к одному эволюционному отряду приматов, при этом большое, часто уникальное сходство их важнейших анатомических и физиологических систем позволяет получать результаты исследований, которые наиболее достоверно отражают аналогичные процессы у людей. С учетом этого многие эксперименты по изучению тех или иных функциональных закономерностей физиологических систем человека целесообразно проводить на обезьянах [4].

Иммуноглобулины (антитела, Ig) являются одним из важнейших факторов гуморального иммунитета. Они защищают организм от генетически чужеродных веществ (антигенов), синтезируются В-лимфоцитами и могут быть представлены как в виде свободно циркулирующих молекул, так и в форме, связанной с мембраной лимфоцитов. Мономеры молекул антител состоят из четырех полипептидных цепей: двух идентичных Н-цепей (*heavy chains* – тяжелые цепи) и двух идентичных L-цепей (*light chains* – легкие цепи). L-цепи имеют два домена: один вариабельный (V_L) и один константный (C_L). Н-цепи имеют один вариабельный (V_H) домен и, чаще всего, 3–4 константных (C_H) домена. Тяжелые цепи одной молекулы Ig связаны между собой одним или несколькими дисульфидными мостиками. Каждая L-цепь связана с одной Н-цепью одной дисульфидной связью между C_L и C_{H1} , а также нековалентными связями [3, 18]. Таким образом, четвертичная структура мономеров антител схематично напоминает букву «Y» [2, 33]. У мономеров каждого иммуноглобулина имеются два одинаковых Fab-фрагмента (*fragment antigen binding* – антигенсвязывающий фрагмент), которые сформированы доменами V_L , V_H , C_L и C_{H1} . Домены C_{H2} – C_{H4} формируют Fc-фрагмент (*fragment crystallizable* – кристаллизующийся фрагмент). Между доменами C_{H1} и C_{H2} находится шарнирный участок, который обеспечивает молекулам иммуноглобулинов гибкость [3, 18].

Эти особенности структуры антител позволяют им решать важнейшие задачи по обеспечению гуморального иммунитета за счет функции Fab-фрагментов по связыванию антигенов и функции Fc-фрагментов, заключающейся во взаимодействии с клетками иммунной системы и эффекторными молекулами, в том числе макрофагами, нейтрофилами, НК-клетками, базофилами, системой комплемента, Fc-рецепторами на поверхности клеток [30].

В зависимости от аминокислотных последовательностей и структуры константных доменов Н-цепей антитела подразделяются на классы. В-лимфоциты человека синтезируют 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, которые, соответственно, имеют тяжелые цепи следующих типов: γ , α , μ , δ и ϵ . Ig всех классов могут иметь только один из двух типов легких цепей: κ или λ . Соотношение антител с κ - или λ -цепями в сыворотке крови человека составляет приблизительно

60 : 40 [30]. Скорость синтеза антител у человека в норме составляет: IgG – 33, IgA – 24, IgM – 6,7, IgD – 0,4, IgE – 0,016 мг/кг массы тела в сутки [5].

У человека цепи γ , α , μ , δ и ϵ закодированы в 14 хромосоме, а легкие κ - и λ -цепи в 2 и 22 хромосомах, соответственно [22]. В зависимости от аминокислотной последовательности C_H-доменов IgG и IgA подразделяются на подклассы, которые имеют различные функции. R.A. Goldsby с соавторами (2003) описали основные физиологически значимые свойства и биологические функции всех классов и подклассов антител человека (табл. 1) [18]. Г.Г. Онищенко с соавторами (2002) провели расширенный сравнительный анализ функций подклассов IgG, в том числе с позиций применения препаратов антител в терапевтических целях (табл. 2) [8].

Таблица 1

Свойства и биологическая активность классов и подклассов сывороточных иммуноглобулинов человека

Свойство / Активность	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM ²⁾	IgE	IgD
Молекулярный вес, кДа ¹⁾	150	150	150	150	150-600	150-600	900	190	150
Компонент тяжелой цепи	γ 1	γ 2	γ 3	γ 4	α 1	α 2	μ	ϵ	δ
Нормальный уровень в сыворотке, мг/мл	9	3	1	0,5	3,0	0,5	1,5	0,0003	0,03
Период полураспада в сыворотке in vivo, сутки	23	23	8	23	6	6	5	2,5	3
Активация комплемента по классическому пути	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Прохождение через плаценту	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Присутствие на мембранах зрелых В-клеток	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Связывание с Fc-рецепторами фагоцитов	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Мукозальный транспорт	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Индукция дегрануляции тучных клеток	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Примечание: уровни активности указываются следующим образом: «+++» – очень высокий; «++» – высокий; «+» – умеренный; «+/-» – минимальный; «-» – отсутствует; «?» – под вопросом.

¹⁾IgG, IgE и IgD всегда являются мономерами; IgA могут быть мономером, димером, тримером или тетрамером. Связанные с мембраной IgM являются мономером, но сывороточные IgM являются пентамерами.

²⁾IgM это первый изотип, продуцирующийся у новорожденных и во время первичного иммунного ответа

Таблица 2

Свойства подклассов IgG

Подклассы IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Длительность полувыведения, сутки	25	25	7,5	25
Аффинность к белковым антигенам	+++	+	+++	++
Аффинность к полисахаридам	+	+++	+	+
Активация комплемента	+++	+	++	-
Антителозависимая клеточная цитотоксичность	+++	-	+++	-
Распределение в плазме у взрослых, %	65	25	4	6

Примечание: уровни активности указываются следующим образом: «+++» – очень высокий; «++» – высокий; «+» – умеренный; «-» – отсутствует

В литературе описана некоторая антигенная схожесть антител млекопитающих. Диагностикумы на основе антител к Ig человека были использованы для идентификации гомологичных классов и подклассов иммуноглобулинов животных за счет наличия межвидовой перекрестной реактивности анти-Ig антител [10, 11, 16, 23, 29, 43]. Однако такая возможность определения антител является скорее качественной и не позволяет установить точное их количество. Тем не менее в настоящее время установлено, что все млекопитающие имеют IgG, IgA, IgM, IgD и IgE [34].

Широкое применение обезьян и, в частности, макак резусов как модельных животных при исследовании на них иммуноглобулинового звена гуморального иммунитета потребовало определения физиологической нормы концентраций основных классов антител. Концентрация иммуноглобулинов классов G, A и M в сыворотке крови здоровых *Macaca mulatta* может варьировать в зависимости от используемого диагностикума, а также от возраста животных и других физиологических

состояний (табл. 3). Более того, концентрации этих сывороточных антител могут различаться между изолированными популяциями этих животных, что объясняется концепцией физиологической нормы в условиях изменяющейся экологической обстановки [9].

Таблица 3

Диапазон концентраций IgG, IgA и IgM в сыворотке крови здоровых *Macaca mulatta* по данным литературы

Средние концентрации иммуноглобулинов, мг/мл			Описание животных	Диагностикум	Источник литературы
IgG	IgA	IgM			
12,43	3,5	0,87	Взрослые макаки	Моноспецифическая антисыворотка против IgG, IgA, IgM макак резусов	[28]
$9,36 \pm 0,53^*$	$3,11 \pm 0,42^*$	$0,49 \pm 0,11^*$	Взрослые макаки	Кроличьи антисыворотки против Ig обезьян	[14]
$13,5 \pm 3,8^*$	$2,45 \pm 0,7^*$	$1,3 \pm 0,3^*$	Взрослые макаки	Козьи антитела против F(ab') ₂ фрагментов Ig макак резусов	[27]
$21,21 \pm 1,1^{**}$	$1,74 \pm 0,27^{**}$	нет данных	Рожавшие макаки фертильного возраста	Козьи антитела против IgG (H+L) и кроличьи антитела против Fc фрагментов IgA макак резусов	[24, 25]
$11,1 \pm 0,3^{**}$	$3,3 \pm 0,2^{**}$	$1,6 \pm 0,2^{**}$	Возраст макак 4–10 лет	Сыворотки моноспецифические против IgG, IgA, IgM человека фирмы «ИмБио» (Россия, г. Москва)	[7]
$16,6 \pm 0,6^{**}$	$4,1 \pm 2,4^{**}$	$1,2 \pm 0,01^{**}$	Возраст макак 21–29 лет		[6]
$11,84 \pm 0,57^{**}$	$3,07 \pm 0,36^{**}$	$2,07 \pm 0,25^{**}$	Возраст макак 1–3 года		
$12,50 \pm 0,51^{**}$	$3,36 \pm 0,21^{**}$	$1,43 \pm 0,08^{**}$	Возраст макак 4–11 лет		
$15,77 \pm 1,08^{**}$	$4,18 \pm 0,36^{**}$	$1,42 \pm 0,05^{**}$	Возраст макак 12–19 лет		
$15,82 \pm 0,76^{**}$	$4,58 \pm 0,27^{**}$	$1,30 \pm 0,09^{**}$	Возраст макак 20–30 лет		
10,3	0,10	0,12	Новорожденные макаки	Козьи антитела против IgG (Rockland, США), IgA (AlphaDiagnostic, США) и IgM (Accurate Chemicals, США) макак резусов	[40]
12,6	4,2	6,4	Материнские особи после вакцинации против столбняка		

Примечание: * – $M \pm \sigma$, ** – $M \pm t$

Период полураспада иммуноглобулинов в крови *Macaca mulatta* в норме составляет: для IgG – $8,3 \pm 0,54$ суток, IgA – $4,5 \pm 0,46$ суток, IgM – $4,7 \pm 0,26$ суток. S.J. Challacombe и M.W. Russell (1979) была показана прямая взаимосвязь между периодом полураспада этих антител и массой тела животных [14]. Исследования новорожденных *Macaca mulatta* позволили определить, что через плацентарный барьер способны проходить только IgG материнской особи [40].

Физиологически нормальное количество IgE в сыворотке крови у разных групп *Macaca mulatta* может иметь средние значения $81,6 \pm 5,28$ нг/мл (минимальное значение – 55,2; максимальное – 86,4 нг/мл), $73,2 \pm 7,9$ нг/мл (минимальное значение – 43,2; максимальное – 100,8 нг/мл). Такие данные были получены с использованием антител против IgE человека, имеющих не менее 70 % перекрестной реактивности к IgE *Macaca mulatta* [31]. Макаки резусы в возрасте 1–3 года и 13–19 лет имеют в норме относительно низкие уровни сывороточного IgE. Концентрация этого Ig достоверно увеличивается при глистной инвазии только у половозрелых особей [17]. Сходство представленного IgE на поверхности В-лимфоцитов человека и *Macaca mulatta* позволяет использовать последних в качестве модели при исследованиях IgE, связанного с мембраной, в том числе, для поиска анти-SemX средств [46].

Функции IgD в настоящее время изучены недостаточно. Однако высокий процент идентичности аминокислотных последовательностей (76 %) этого иммуноглобулина у человека и *Macaca mulatta* указывает на перспективность использования макак резусов для дальнейших исследований

его свойств [34, 36].

В исследованиях 80–90-х годов XX века по обнаружению подклассов IgG с использованием классических иммунологических и молекулярно-биологических методов у *Macaca mulatta* были идентифицированы только IgG1, IgG2 и IgG3 [13, 26, 39]. Однако несколько позднее F. Scinicariello с соавторами (2004) установили, что в крови этих животных имеется мРНК всех 4 подклассов IgG. При этом мРНК IgG4 содержится в концентрации на границе порога чувствительности полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени [38]. Это позволяет предположить, что IgG4 у человека и макак резусов могут выполнять различные функции [30]. F. Hajighasemi и F. Shokri (2010) показали, что моноклональные антитела к подклассам IgG человека имеют вариабельную перекрестную реактивность с антителами обезьян, составляющую в среднем 74,1 % [19]. IgG1 обезьян связывается с FcγR-рецепторами на поверхности клеток таким же образом, как и IgG1 человека, а также имеет сходный профиль других эффекторных функций. Однако подклассы IgG2 и IgG4 обезьян и человека могут иметь ряд функциональных различий, обусловленных особенностями взаимодействия с классами FcγR-рецепторов [44].

Структура генов, кодирующих IgA обезьян Старого Света, не позволяет выделить подклассы этого иммуноглобулина, в отличие от человека. При этом наивысшая гомологичность аминокислотных последовательностей IgA *Macaca mulatta* наблюдается к подклассу IgA1 человека и составляет 81,2–83,7 % [35, 37].

Отсеквенированный и собранный геном *Macaca mulatta* еще недостаточно полно аннотирован. Однако имеющаяся в открытом доступе его сборка позволяет определить локализацию многих изученных ранее в отдельности генов этого модельного животного [47]. Путем выравнивания нуклеотидных последовательностей известных кДНК-цепей Ig макак резусов удается определить, что гены, кодирующие γ-, α-, μ-, δ-цепи, находятся в 7 хромосоме (номер референсной последовательности NCBI: NC_027899.1), а κ- и λ- цепи в хромосомах 13 и 10, соответственно (номера референсных последовательностей NCBI: NC_027905.1 и NC_027902.1, соответственно).

IgG3 человека отличается других подклассов IgG значительно более длинным шарнирным участком, так как наиболее часто кодируется четырьмя экзонами (в генах IgG3 может быть от 2 до 5 экзонов, в то время как у других подклассов IgG только по одному) [22]. Поэтому молекулы IgG3 человека имеют более выраженную подвижность и, следовательно, обеспечивают более эффективное связывание антигена и запуск эффекторных механизмов [12]. Однако шарнирный участок IgG3 макак резусов кодируется только одним экзоном и имеет значительно меньшую длину, чем у человека, значит, функциональная активность этого подкласса IgG может различаться [38]. *Macaca mulatta* отличается относительно высокой степенью внутривидового аллельного полиморфизма генов, кодирующих C_H домены IgG, в частности, IgG2 и IgG4, по сравнению с человеком [30, 37, 38]. При этом многие замены локализованы в C_H2 доменах, то есть в участках, взаимодействующих с рецепторами на поверхности клеток и системой комплемента [1, 32]. Уровень внутривидовой гетерогенности генов, кодирующих IgA, у *Macaca mulatta* еще более выражен [35, 37, 41]. Значительная вариабельность генов, кодирующих антитела, может также наблюдаться у животных этого вида из различных географических областей [37]. Возникающая вследствие этого вариабельность в структуре константных доменов молекул иммуноглобулинов *Macaca mulatta* объясняет слабую кросс-реактивность или ее отсутствие при использовании в экспериментах на этих животных наборов реагентов на основе антител к подклассам IgG человека [30]. Внутривидовая вариабельность также потенциально может затруднить разработку и использование видоспецифических диагностикомов для определения уровня антител при исследовании различных физиологических состояний.

Небольшое количество IGV_H генов, кодирующих антитела к ксенотрансплантатам у человека и *Macaca mulatta*, является высоко консервативным. V_L-домены молекул иммуноглобулинов *Macaca mulatta* кодируются тремя подгруппами IGKV генов и пятью подгруппами IGLV генов, имеющих гомологию с аналогичными генами человека по меньшей мере > 96,0 % и > 87,1 %, соответственно. Поэтому макаки резусы являются подходящей моделью для исследования иммуноглобулинового звена гуморального иммунитета с последующим переносом результатов на человека [20, 21, 48].

Однако следует учитывать, что общее количество функционирующих генов, обеспечивающих синтез вариабельных доменов иммуноглобулинов, у *Macaca mulatta* больше, чем у человека (в среднем 55 против 44, соответственно). Внутривидовая вариабельность последовательностей этих генов в виде средней попарной дистанции составляет 0,339 нуклеотидных замены у человека и 0,311 – у макак резусов [15, 45]. При этом степень аллельного полиморфизма генов, кодирующих вариабельные домены антител человека, достоверно меньше, чем различия в этих генах между человеком

и макаками резусами. Следовательно, вероятность того, что у человека и *Macaca mulatta* будут продуцироваться антитела с полностью одинаковыми V-доменами, ничтожно мала [42].

Таким образом, особенности иммуноглобулинового профиля макак резусов позволяют их использовать в качестве адекватной модели для изучения физиологических состояний, связанных с этим звеном гуморального иммунитета. Однако с учетом высокой внутривидовой вариабельности антител этих животных для получения репрезентативных результатов целесообразно для каждой изолированной популяции животных проводить уточнение показателей физиологической нормы иммуноглобулинов, в том числе их концентраций в сыворотке крови. Используемые в ряде научных работ наборы реагентов на основе антител к иммуноглобулинам человека позволяют приближенно определить концентрации IgG, IgA, IgM в сыворотке крови *Macaca mulatta*. Однако такой подход является необоснованным при оценке тонких физиологических изменений классов и подклассов антител обезьян из-за имеющихся молекулярно-биологических и функциональных отличий. Поэтому при проведении исследований, направленных на изучение физиологической нормы реакции иммуноглобулинового звена иммунитета макак резусов, необходимо использовать только видоспецифические диагностикумы.

Список литературы

1. Воробьев, А. А. Иммунология и аллергология (цветной атлас) : учебное пособие для студентов медицинских вузов / А. А. Воробьев, А. С. Быков, А. В. Караулов, С. А. Быков, М. Я. Корн / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. – М. : Практическая медицина, 2006. – 288 с.
2. Зильбернагель, С. Наглядная физиология / С. Зильбернагель, А. Деспопулос; пер. с англ. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 408 с.
3. Кузнецов, А. П. Физиология иммунной системы : монография / А. П. Кузнецов, А. В. Грязных, Н. В. Сажина. – Курган : Изд-во Курганского государственного университета, 2015. – 150 с.
4. Лапин, Б. А. Проблемы инфекционной патологии обезьян / Б. А. Лапин, Э. К. Джикидзе, Р. И. Крылова, З. К. Стасилевич, Л. А. Яковлева. – М. : Изд-во РАМН, 2004. – 140 с.
5. Латышева, Т. В. Принципы заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами / Т. В. Латышева // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 58–62.
6. Матуа, А. З. Сравнительно-возрастные аспекты иммунного статуса низших обезьян (макак резусов и павианов гамадрилов) : дис. ... канд. биол. наук / А. З. Матуа. – СПб., 2010. – 148 с.
7. Матуа, А. З. Показатели специфического и неспецифического иммунитета у макак-резусов в сравнительно-возрастном аспекте / А. З. Матуа, З. В. Шевцова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 1-2. – С. 98–101.
8. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Пospelова, Н. М. Грачева, А. С. Анкирская, Л. В. Феклисова, Л. В. Пожалостина, И. В. Борисова, Р. С. Будагов, Л. П. Ульянова, М. А. Шабанская, Л. В. Морозова, Л. В. Агеева, О. В. Рубальский, Г. И. Ханина, А. Г. Лютов, Л. А. Леванова, В. Ю. Давыдкин, О. А. Башкина, С. В. Султанова, М. С. Афанасьев, А. Е. Степанов, Н. Г. Рахимова, А. А. Терентьев, Е. И. Казиминова, Л. А. Денисов, Н. Н. Ворошилина, Д. С. Афанасьев, И. В. Садолина, Н. В. Лобачев, А. В. Кокуев, Л. И. Новикова / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Пospelовой. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
9. Черешнев, В. А. Физиология иммунной системы и экология / В. А. Черешнев, Н. Н. Кеворков, Б. А. Бахметьев, С. В. Ширшев, Ю. И. Шилов, К. В. Шмагель, В. А. Демаков, М. В. Черешнева, И. А. Тузанкина, А. В. Осипенко, М. Б. Раев, Л. Б. Королевская, Е. А. Старкова, О. Н. Баданина, И. В. Ширшева // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 12–16.
10. Bauer, K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. I. The immunological evolution groups (IEG) I and II / K. Bauer // Humangenetik. – 1970. – Vol. 8, № 4. – P. 325–329.
11. Bauer, K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. IV. Non-eutheria mammalia / K. Bauer // Humangenetik. – 1971. – Vol. 13, № 1. – P. 49–57.
12. Burton, D. R. Human antibody effector function / D. R. Burton, J. M. Woof // Adv. Immunol. – 1992. – Vol. 51. – P. 1–84.
13. Calvas, P. Characterization of the three immunoglobulin G subclasses of macaques / P. Calvas, P. Apoil, F. Fortenfant, F. Roubinet, J. Andris, D. Capra, A. Blancher // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 49, № 6. – P. 595–610.
14. Challacombe, S. J. Estimation of the intravascular half-lives of normal rhesus monkey IgG, IgA and IgM / S. J. Challacombe, M. W. Russell // Immunology. – 1979. – Vol. 36, № 2. – P. 331–338.
15. Das, S. Evolutionary dynamics of the immunoglobulin heavy chain variable region genes in vertebrates / S. Das, M. Nozawa, J. Klein, M. Nei // Immunogenetics. – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 47–55.
16. Esteves, M. B. Antigenic similarities among mammalian immunoglobulins / M. B. Esteves, R. A. Binaghi // Immunology. – 1972. – Vol. 23, № 2. – P. 137–145.

17. Fallon, P. G. Juvenile rhesus monkeys have lower type 2 cytokine responses than adults after primary infection with *Schistosoma mansoni* / P. G. Fallon, J. Gibbons, R. A. Vervenne, E. J. Richardson, A. J. Fulford, S. Kiarie, R. F. Sturrock, P. S. Coulson, A. M. Deelder, J. A. Langermans, A. W. Thomas, D. W. Dunne // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187, № 6. – P. 939–945.
18. Goldsby, R. A. *Immunology*, 5th Edition / R. A. Goldsby, T. K. Kindt, B. A. Osborne, J. Kuby. – New York : W. H. Freeman and Company, 2003. – 603 p.
19. Hajjighasemi, F. Production and characterization of mouse monoclonal antibodies recognizing multiple subclasses of human IgG / F. Hajjighasemi, F. Shokri // *Avicenna. J. Med. Biotech.* – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 37–45.
20. Howard, W. A. Immunoglobulin light-chain genes in the rhesus macaque I : kappa light-chain germline sequences for subgroups IGKV1, IGKV and IGKV3 / W. A. Howard, J. M. Bible, E. Finlay-Dijsselbloem, S. Openshaw, D. K. Dunn-Walters // *Immunogenetics.* – 2005. – Vol. 57, № 3. – P. 210–218.
21. Howard, W. A. Immunoglobulin light-chain genes in the rhesus macaque II : lambda light-chain germline sequences for subgroups IGLV1, IGLV2, IGLV3, IGLV4 and IGLV5 / W. A. Howard, J. M. Bible, E. Finlay-Dijsselbloem, S. Openshaw, D. K. Dunn-Walters // *Immunogenetics.* – 2005. – Vol. 57, № 9. – P. 655–664.
22. Lefranc, M.-P. *The Immunoglobulin FactsBook* / M.-P. Lefranc, G. Lefranc. – Huston : Academic. Gulf Professional Publishing, 2001. – 458 p.
23. Leslie, G. A. Structure and function of serum and membrane immunoglobulin D (IgD) / G. A. Leslie, L. N. Martin // *Contemporary Topics in Molecular Immunology.* – 1978. – Vol. 7. – P. 1–49.
24. Lü, F. X. Immunoglobulin concentrations and antigen-specific antibody levels in cervicovaginal lavages of rhesus macaques are influenced by the stage of the menstrual cycle / F. X. Lü, Z. Ma, T. Rourke, S. Srinivasan, M. McChesney, C. J. Miller // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67, № 12. – P. 6321–6328.
25. Lü, X. S. Concentration of IgG in the sera of normal rhesus macaques as determined by a species-specific radial immunodiffusion assay / X. S. Lü, C. J. Miller // *J. Immunol. Methods.* – 1996. – Vol. 197. – P. 193–196.
26. Martin, L. N. Chromatographic fractionation of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) IgG subclasses using DEAE cellulose and protein A-sepharose / L. N. Martin // *Journal of immunological methods.* – 1982. – Vol. 50, № 3. – P. 319–329.
27. Miller, C. J. Genital secretory immune response to chronic simian immunodeficiency virus (SIV) infection: a comparison between intravenously and genitally inoculated rhesus macaques / C. J. Miller, D. W. Kang, M. Marthas, Z. Moldoveanu, H. Kiyono, P. Marx, J. H. Eldridge, J. Mestecky, J. R. McGhee // *Clin. Exp. Immunol.* – 1992. – Vol. 88, № 3. – P. 520–526.
28. Monte-Wicher, V. Comparative studies of monkey and human immunoglobulins / V. Monte-Wicher, K. Wicher, C. E. Arbesman // *Immunochemistry.* – 1970. – Vol. 7, № 10. – P. 839–849.
29. Neoh, S. H. Immunoglobulin classes in mammalian species identified by cross-reactivity with antisera to human immunoglobulins / S. H. Neoh, D. M. Jahoda, D. S. Rowe, A. Voller // *Immunochemistry.* – 1973. – Vol. 10, № 12. – P. 805–813.
30. Nguyen, D. C. Immunoglobulin gamma subclasses and corresponding Fc receptors in rhesus macaques : genetic characterization and engineering of recombinant molecules : dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy / D. C. Nguyen. – Georgia State University, 2012. – 250 p.
31. Patterson, R. Reagin-mediated asthma in rhesus monkeys and relation to bronchial cell histamine release and airway reactivity to carbocholine / R. Patterson, K. E. Harris, I. M. Suszko, M. Roberts // *The Journal of Clinical Investigation* – 1976. – Vol. 57. – P. 586–593.
32. Radaev, S. Recognition of immunoglobulins by Fcγ receptors / S. Radaev, P. Sun // *Mol. Immunol.* – 2002. – Vol. 38, № 14. – P. 1073–1083.
33. Ramsland, P. A. Crystal structures of human antibodies : a detailed and unfinished tapestry of immunoglobulin gene products / P. A. Ramsland, W. Farrugia // *J. Mol. Recognit.* – 2002. – Vol. 15, № 5. – P. 248–259.
34. Rogers, K. A. Immunoglobulins and immunoglobulin Fc receptors in nonhuman primates commonly used in biomedical research : dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy / K. A. Rogers. – Georgia State University, 2006. – 254 p.
35. Rogers, K. A. Nonhuman primate IgA : genetic heterogeneity and interactions with CD89 / K. A. Rogers, L. Jayashankar, F. Scinicariello, R. Attanasio // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 7. – P. 4816–4824.
36. Rogers, K. A. Molecular characterization of immunoglobulin D in mammals : immunoglobulin heavy constant delta genes in dogs, chimpanzees and four old world monkey species / K. A. Rogers, J. P. Richardson, F. Scinicariello, R. Attanasio // *Immunology.* – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 88–100.
37. Scinicariello, F. Intraspecies heterogeneity of immunoglobulin alpha-chain constant region genes in rhesus macaques / F. Scinicariello, R. Attanasio // *Immunology.* – 2001. – Vol. 103, № 4. – P. 441–448.
38. Scinicariello, F. Rhesus macaque antibody molecules : sequences and heterogeneity of alpha and gamma constant regions / F. Scinicariello, C. N. Engleman, L. Jayashankar, H. M. McClure, R. Attanasio // *Immunology.* – 2004. – Vol. 111, № 1. – P. 66–74.
39. Shearer, M. H. Comparison and characterization of immunoglobulin G subclasses among primate species / M. H. Shearer, R. D. Dark, J. Chodosh, R. C. Kennedy // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1999. – Vol. 6, № 6. – P. 953–958.

40. Shen, C. Development of serum antibodies during early infancy in rhesus macaques : implications for humoral immune responses to vaccination at birth / C. Shen, H. Xu, D. Liu, R.S. Veazey, X. Wang // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 41. – P. 5337–5342.
41. Sumiyama, K. Adaptive evolution of the IgA hinge region in primates / K. Sumiyama, N. Saitou, S. Ueda // *Mol. Biol. Evol.* – 2002. – Vol. 19, № 7. – P. 1093–1099.
42. Thullier, P. A comparison of human and macaque (*Macaca mulatta*) immunoglobulin germline V regions and its implications for antibody engineering / P. Thullier, S. Chahboun, T. Pelat // *MAbs*. – 2010. – Vol. 2, № 5. – P. 528–538.
43. Vaerman, J. P. Communications : Identification of IgA in several mammalian species / J. P. Vaerman, J. F. Heremans, G. Van Kerckhoven // *J. Immunol.* – 1969. – Vol. 103, № 6. – P. 1421–1423.
44. Warncke, M. Different adaptations of IgG effector function in human and nonhuman primates and implications for therapeutic antibody treatment / M. Warncke, T. Calzascia, M. Coulot, N. Balke, R. Touil, F. Kolbinger, C. Heusser // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, № 9. – P. 4405–4411.
45. Watson, C. T. Complete haplotype sequence of the human immunoglobulin heavy-chain variable, diversity, and joining genes and characterization of allelic and copy-number variation / C. T. Watson, K. M. Steinberg, J. Huddleston, R. L. Warren, M. Malig, J. Schein, A. J. Willsey, J. B. Joy, J. K. Scott, T. A. Graves, R. K. Wilson, R. A. Holt, E. E. Eichler, F. Breden // *Am. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 92, № 4. – P. 530–546.
46. Wu, P. C. The IgE gene in primates exhibits extraordinary evolutionary diversity / P. C. Wu, J. B. Chen., S. Kawamura, C. Roos, S. Merker, C. C. Shih, B. D. Hsu, C. Lim, T. W. Chang // *Immunogenetics*. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 279–287.
47. Yan, G. Genome sequencing and comparison of two nonhuman primate animal models, the cynomolgus and Chinese rhesus macaques / G. Yan, G. Zhang, X. Fang, Y. Zhang, C. Li, F. Ling, D. N. Cooper, Q. Li, Y. Li, A.J. van Gool, H. Du, J. Chen, R. Chen, P. Zhang, Z. Huang, J. R. Thompson, Y. Meng, Y. Bai, J. Wang, M. Zhuo, T. Wang, Y. Huang, L. Wei, J. Li, Z. Wang, H. Hu, P. Yang, L. Le, P. D. Stenson, B. Li, X. Liu, E. V. Ball, N. An, Q. Huang, Y. Zhang, W. Fan, X. Zhang, Y. Li, W. Wang, M. G. Katze, B. Su, R. Nielsen, H. Yang, J. Wang, X. Wang, J. Wang // *Nat. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 1019–1023.
48. Zahorsky-Reeves, J. L. Similarities in the immunoglobulin response and VH gene usage in rhesus monkeys and humans exposed to porcine hepatocytes / J. L. Zahorsky-Reeves, C. R. Gregory, D. V. Cramer, I. Y. Patanwala, A. E. Kyles, D. C. Borie, M. K. Kearns-Jonker // *BMC Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – Режим доступа: <http://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2172-7-3>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.03.2016.

References

1. Vorob'ev A. A., Bykov A. S., Karaulov A. V., Bykov S. A., Korn M. Ya. Immunologiya i allergologiya (tsvetnoy atlas): uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov [Immunology and allergology (colored atlas): a manual for medical students]. Editors A. A. Vorob'ev, A. S. Bykov, A. V. Karaulov. Moscow, Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2006, 288 p.
2. Zil'bernagl' S., Despopulos A. Naglyadnaya fiziologiya [Illustrative physiology] translation from English. Moscow, BINOM. Laboratoriya znaniy, 2013, 408 p.
3. Kuznetsov A. P., Gryaznykh A. V., Sazhina N. V. Fiziologiya immunnoy sistemy: monografiya [Physiology of the immune system: monograph]. Kurgan, Kurgan State University, 2015, 150 p.
4. Lapin B. A., Dzhikidze E. K., Krylova R. I., Stasilevich Z. K., Yakovleva L. A. Problemy infektsionnoy patologii obez'yan [Problems of monkeys infectious pathology]. Moscow, Russian Academy of Medical Sciences, 2004, 140 p.
5. Latysheva T. V. Printsipy zamestitel'noy terapii vntrivennymi immunoglobulinami [Principles of a replacement therapy by intravenous immunoglobulins]. Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation], 2005, vol. 4, no. 3, pp. 58–62.
6. Matua A. Z. Sravnitel'no-vozzrastnye aspekty immunnogo statusa nizshikh obez'yan (makak rezusov i pavianov gamadrilov). Dissertatsiya kandidata biologicheskikh nauk [Comparative age aspects of the immune status of lower monkeys (rhesus macaques and baboons hamadryads). Thesis of Candidate of Biological Sciences]. Saint Petersburg, 2010, 148 p.
7. Matua A. Z., Shevtsova Z. V. Pokazateli spetsificheskogo i nespetsificheskogo immuniteta u makak-rezusov v sravnitel'no-vozzrastnom aspekte [Specific and nonspecific immunity rate of rhesus macaca in comparative age aspect]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban scientific medical bulletin], 2007, no. 1-2, pp. 98–101.
8. Onishchenko G. G., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Pospelova V. V., Gracheva N. M., Ankirskaya A. S., Feklisova L. V., Pozhalostina L. V., Borisova I. V., Budagov R. S., Ul'yanova L. P., Shabanskaya M. A., Morozova L. V., Ageeva L. V., Rubal'skiy O. V., Khanina G. I., Lyutov A. G., Levanova L. A., Davydkin V. Yu., Bashkina O. A., Sultanova S. V., Afanas'ev M. S., Stepanov A. E., Rakhimova N. G., Terent'ev A. A., Kazimirova E. I., Denisov L. A., Voroshilina N. N., Afanas'ev D. S., Sadolina I. V., Lobachev N. V., Kokuev A. V., Novikova L. I. Immunobiologicheskie preparaty i perspektivy ikh primeneniya v infektologii [Immunobiological preparations and perspectives of their use in infectology]. Ed. by G. G. Onishchenko, V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev, V. V. Pospelova Moscow, GOU VUNMC MZ RF [Russian educational, scientific and methodical center for continuous medical and pharmaceutic education of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2002, 608 p.

9. Chereshev V. A., Kevorkov N. N., Bakhmet'ev B. A., Shirshv S. V., Shilov Yu. I., Shmagel' K. V., Demakov V. A., Cheresheva M. V., Tuzankina I. A., Osipenko A. V., Raev M. B., Korolevskaya L. B., Starkova E. A., Badanina O. N., Shirsheva I. V. *Fiziologiya immunnoy sistemy i ekologiya [Physiology of the immune system and ecology]. Immunologiya [Immunology]*, 2001, no. 3, pp. 12–16.
10. Bauer K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. I. The immunological evolution groups (IEG) I and II. *Humangenetik*, 1970, vol. 8, no. 4, pp. 325–329.
11. Bauer K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. IV. Non-eutheria mammalia. *Humangenetik*, 1971, vol. 13, no. 1, pp. 49–57.
12. Burton D. R., Woof J. M. Human antibody effector function. *Adv. Immunol*, 1992, vol. 51, pp. 1–84.
13. Calvas P., Apoil P., Fortenfant F., Roubinet F., Andris J., Capra D., Blancher A. Characterization of the three immunoglobulin G subclasses of macaques. *Scand. J. Immunol.*, 1999, vol. 49, no. 6, pp. 595–610.
14. Challacombe S. J., Russell M. W. Estimation of the intravascular half-lives of normal rhesus monkey IgG, IgA and IgM *Immunology*, 1979, vol. 36, no. 2, pp. 331–338.
15. Das S., Nozawa M., Klein J., Nei M. Evolutionary dynamics of the immunoglobulin heavy chain variable region genes in vertebrates. *Immunogenetics*, 2008, vol. 60, no. 1, pp. 47–55.
16. Esteves M. B., Binaghi R. A. Antigenic similarities among mammalian immunoglobulins. *Immunology*, 1972, vol. 23, no. 2, pp. 137–145.
17. Fallon P. G., Gibbons J., Vervenne R. A., Richardson E. J., Fulford A. J., Kiarie S., Sturrock R. F., Coulson P. S., Deelder A. M., Langermans J. A., Thomas A. W., Dunne D. W. Juvenile rhesus monkeys have lower type 2 cytokine responses than adults after primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 187, no. 6, pp. 939–945.
18. Goldsby R. A., Kindt T. K., Osborne B. A., Kuby J. *Immunology*, 5th Edition. New York, W.H. Freeman and Company, 2003, 603 p.
19. Hajighasemi F., Shokri F. Production and characterization of mouse monoclonal antibodies recognizing multiple subclasses of human IgG. *Avicenna. J. Med. Biotech.*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 37–45.
20. Howard W. A., Bible J. M., Finlay-Dijsselbloem E., Openshaw S., Dunn-Walters D. K. Immunoglobulin light-chain genes in the rhesus macaque I: kappa light-chain germline sequences for subgroups IGKV1, IGKV and IGKV3. *Immunogenetics*, 2005, vol. 57, no. 3, pp. 210–218.
21. Howard W. A., Bible J. M., Finlay-Dijsselbloem E., Openshaw S., Dunn-Walters D. K. Immunoglobulin light-chain genes in the rhesus macaque II: lambda light-chain germline sequences for subgroups IGLV1, IGLV2, IGLV3, IGLV4 and IGLV5. *Immunogenetics*, 2005, vol. 57, no. 9, pp. 655–664.
22. Lefranc M.-P., Lefranc G. *The Immunoglobulin FactsBook*. Huston: Academic. Gulf Professional Publishing, 2001, 458 p.
23. Leslie G. A., Martin L. N. Structure and function of serum and membrane immunoglobulin D (IgD). *Contemporary Topics in Molecular Immunology*, 1978, vol. 7, pp. 1–49.
24. Lü F. X., Ma Z., Rourke T., Srinivasan S., McChesney M., Miller C. J. Immunoglobulin concentrations and antigen-specific antibody levels in cervicovaginal lavages of rhesus macaques are influenced by the stage of the menstrual cycle. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, no. 12, pp. 6321–6328.
25. Lü X. S., Miller C. J. Concentration of IgG in the sera of normal rhesus macaques as determined by a species-specific radial immunodiffusion assay. *J. Immunol. Methods*, 1996, vol. 197, pp. 193–196.
26. Martin L. N. Chromatographic fractionation of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) IgG subclasses using DEAE cellulose and protein A-sepharose. *Journal of immunological methods*, 1982, vol. 50, no. 3, pp. 319–329.
27. Miller C. J., Kang D. W., Marthas M., Moldoveanu Z., Kiyono H., Marx P., Eldridge J. H., Mestecky J., McGhee J. R. Genital secretory immune response to chronic simian immunodeficiency virus (SIV) infection: a comparison between intravenously and genitally inoculated rhesus macaques. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, vol. 88, no. 3, pp. 520–526.
28. Monte-Wicher V., Wicher K., Arbesman C. E. Comparative studies of monkey and human immunoglobulins. *Immunochemistry*, 1970, vol. 7, no. 10, pp. 839–849.
29. Neoh S. H., Jahoda D. M., Rowe D. S., Voller A. Immunoglobulin classes in mammalian species identified by cross-reactivity with antisera to human immunoglobulins. *Immunochemistry*, 1973, vol. 10, no. 12, pp. 805–813.
30. Nguyen D. C. Immunoglobulin gamma subclasses and corresponding Fc receptors in rhesus macaques: genetic characterization and engineering of recombinant molecules. Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy. Georgia State University, 2012, 250 p.
31. Patterson R., Harris K. E., Suszko I. M., Roberts M. Reagin-mediated asthma in rhesus monkeys and relation to bronchial cell histamine release and airway reactivity to carbocholine. *The Journal of Clinical Investigation*, 1976, vol. 57, pp. 586–593.
32. Radaev S., Sun P. Recognition of immunoglobulins by Fcγ receptors. *Mol. Immunol.*, 2002, vol. 38, no. 14, pp. 1073–1083.
33. Ramsland P. A., Farrugia W. Crystal structures of human antibodies: a detailed and unfinished tapestry of immunoglobulin gene products. *J. Mol. Recognit.*, 2002, vol. 15, no. 5, pp. 248–259.
34. Rogers K. A. Immunoglobulins and immunoglobulin Fc receptors in nonhuman primates commonly used in biomedical research. Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy. Georgia State University, 2006, 254 p.

35. Rogers K. A., Jayashankar L., Scinicariello F., Attanasio R. Nonhuman primate IgA: genetic heterogeneity and interactions with CD89. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 7, pp. 4816–4824.
36. Rogers K. A., Richardson J. P., Scinicariello F., Attanasio R. Molecular characterization of immunoglobulin D in mammals: immunoglobulin heavy constant delta genes in dogs, chimpanzees and four old world monkey species. *Immunology*, 2006, vol. 118, no. 1, pp. 88–100.
37. Scinicariello F., Attanasio R. Intraspecies heterogeneity of immunoglobulin alpha-chain constant region genes in rhesus macaques. *Immunology*, 2001, vol. 103, no. 4, pp. 441–448.
38. Scinicariello F., Engleman C. N., Jayashankar L., McClure H. M., Attanasio R. Rhesus macaque antibody molecules: sequences and heterogeneity of alpha and gamma constant regions. *Immunology*, 2004, vol. 111, no. 1, pp. 66–74.
39. Shearer M. H., Dark R. D., Chodosh J., Kennedy R. C. Comparison and characterization of immunoglobulin G subclasses among primate species. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1999, vol. 6, no. 6, pp. 953–958.
40. Shen C., Xu H., Liu D., Veazey R. S., Wang X. Development of serum antibodies during early infancy in rhesus macaques: implications for humoral immune responses to vaccination at birth. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 41, pp. 5337–5342.
41. Sumiyama K., Saitou N., Ueda S. Adaptive evolution of the IgA hinge region in primates. *Mol. Biol. Evol.*, 2002, vol. 19, no. 7, pp. 1093–1099.
42. Thullier P., Chahboun S., Pelat T. A comparison of human and macaque (*Macaca mulatta*) immunoglobulin germline V regions and its implications for antibody engineering. *MABs.*, 2010, vol. 2, no. 5, pp. 528–538.
43. Vaerman J. P., Heremans J. F., Van Kerckhoven G. Communications: Identification of IgA in several mammalian species. *J. Immunol.*, 1969, vol. 103, no. 6, pp. 1421–1423.
44. Warncke M., Calzascia T., Coulot M., Balke N., Touil R., Kolbinger F., Heusser C. Different adaptations of IgG effector function in human and nonhuman primates and implications for therapeutic antibody treatment. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, no. 9, pp. 4405–4411.
45. Watson C. T., Steinberg K. M., Huddleston J., Warren R. L., Malig M., Schein J., Willsey A. J., Joy J. B., Scott J. K., Graves T. A., Wilson R. K., Holt R. A., Eichler E. E., Breden F. Complete haplotype sequence of the human immunoglobulin heavy-chain variable, diversity, and joining genes and characterization of allelic and copy-number variation. *Am. J. Hum. Genet.*, 2013, vol. 92, no. 4, pp. 530–546.
46. Wu P. C., Chen J. B., Kawamura S., Roos C., Merker S., Shih C. C., Hsu B. D., Lim C., Chang T. W. The IgE gene in primates exhibits extraordinary evolutionary diversity. *Immunogenetics*, 2012, vol. 64, no. 4, pp. 279–287.
47. Yan G., Zhang G., Fang X., Zhang Y., Li C., Ling F., Cooper D. N., Li Q., Li Y., van Gool A. J., Du H., Chen J., Chen R., Zhang P., Huang Z., Thompson J. R., Meng Y., Bai Y., Wang J., Zhuo M., Wang T., Huang Y., Wei L., Li J., Wang Z., Hu H., Yang P., Le L., Stenson P. D., Li B., Liu X., Ball E. V., An N., Huang Q., Zhang Y., Fan W., Zhang X., Li Y., Wang W., Katze M. G., Su B., Nielsen R., Yang H., Wang J., Wang X., Wang J. Genome sequencing and comparison of two nonhuman primate animal models, the cynomolgus and Chinese rhesus macaques. *Nat. Biotechnol.*, 2011, vol. 29, no. 11, pp. 1019–1023.
48. Zahorsky-Reeves J. L., Gregory C. R., Cramer D. V., Patanwala I. Y., Kyles A. E., Borie D. C., Kearns-Jonker M. K. Similarities in the immunoglobulin response and VH gene usage in rhesus monkeys and humans exposed to porcine hepatocytes. *BMC Immunol.*, 2006, vol. 7. Available at: <http://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2172-7-3> (accessed 20 March 2016).

УДК 618.15-002:615.838.7

© О.Г. Черникина, К.С. Эльдерова, З.М. Цуригова,
С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, В.И. Войнова,
К.Б. Адамадзе, Е.Е. Рубальская, 2016

03.02.00 – Общая биология

14.01.00 – Клиническая медицина

14.03.00 – Медико-биологические науки

«ТИНАКСКАЯ» ГРЯЗЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Черникина Ольга Геннадьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-360-28-66, e-mail: chernikina0@rambler.ru.

Эльдерова Карина Сагужевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Цуригова Зарема Магамедовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: doctor79.79@mail.ru.

Синчихин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: doc_sinchihin@rambler.ru.

Мамиев Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: mamievob@rambler.ru.

Войнова Валерия Игоревна, студентка II курса лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: svinka1997@list.ru.

Адамдзе Кетеван Бичиковна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-612-17-96, e-mail: agma@astranet.ru.

Рубальская Елена Евгеньевна, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики научно-исследовательского Института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Представлены лечебные свойства грязи «Тинакская». Приведены данные о применении природных факторов озера «Лечебное» при лечении различных заболеваний. Показана перспективность использования лечебной грязи «Тинакская» в устранении дисбиоза влагалища.

Ключевые слова: *пелоидотерапия, бальнеолечение, бактериальный вагиноз.*

MUD «TINAKSKAYA» AND THE PROSPECTS OF ITS USE IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

Chernikina Ol'ga G., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-905-360-28-66, e-mail: chernikina0@rambler.ru.

El'derova Karina S., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Tsurigova Zarema M., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: doctor79.79@mail.ru.

Sinchikhin Sergey P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: doc_sinchihin@rambler.ru.

Mamiev Oleg B., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: mamievob@rambler.ru.

Voynova Valeriya I., 2-year student, Faculty of General Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: svinka1997@list.ru.

Adamadze Ketevan B., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-612-17-96, e-mail: agma@astranet.ru.

Rubalskaya Elena E., Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Medicinal properties of the «Tinakskaya» mud and the data of the use of natural factors of lake «Lechebnoe» in treatment of various diseases are presented in the article. We have shown the perspective of applications of the «Tinakskaya» mud for elimination of vaginal dysbiosis.

Key words: *pelotherapy, balneotherapy, bacterial vaginosis.*

Применение грязелечения имеет тысячелетнюю историю. Известно, что еще в Древнем Египте «врачеватели» с успехом использовали «священный ил», полученный после разлива реки Нил, для лечения от нервных болезней, бесплодия и др. Об этом способе писал древнеримский врач Клавдий Гален во II веке до н.э. В древнеегипетских манускриптах упоминались горячие грязевые обертывания, о целебном действии которых рассказывали работы древнегреческого историка Геродота [26].

На Руси грязелечение начали осуществлять еще в XIII в., во времена господства ханов монголо-татарского феодального государства. Уже тогда стали применять «Тинакские» грязи, полученные из расположенных вблизи города Астрахани озер. С начала XIX в. грязелечение стало ведущей физиотерапевтической процедурой курортного дела в России [1].

По содержанию органических веществ выделяют 4 вида лечебной грязи: иловая, торфяная, сапропелевая и сопочная. В курортной практике наиболее часто используют иловую грязь.

В составе грязи выделяют органическую, минеральную и газовую части. 80–90 % массы пелоидов составляет комплекс органических веществ (гумус, аморфный детрит и водорастворимые соединения). Минеральная (зольная) часть лечебных грязей представлена многочисленными нерастворимыми в воде минералами и соединениями, а также трудно- и легкорастворимыми солями [1, 8, 11].

Лечебная значимость пелоидов определяется тепловыми свойствами и механическим давлением грязи на определенные участки тела, что способствует более глубокому проникновению тепла. Эффективность химического фактора обусловлена содержанием сульфидов железа, сероводорода, органической составляющей и высокой минерализацией грязевого раствора, содержащего йод, бромную кислоту, бишофит, бром и др. Биологические факторы, связанные с грязевой микрофлорой, способствуют подавлению патогенной и грибковой микрофлоры. При этом доказано, что механизм влияния определяется саногенными свойствами протеаз, расщепляющих клеточные оболочки грибов, а также патогенных анаэробных микроорганизмов [3, 7, 12, 15]. Важным фактором, обуславливающим реализацию химического и биологического действия лечебной грязи, является проницаемость кожи для ее ингредиентов [8, 14].

В то же время в литературе указывается на то, что поступление в организм химических компонентов бальнеофакторов, их распределение и действие изучены недостаточно, что объясняется многообразием вовлекаемых в ответную реакцию организма звеньев сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем [11, 17, 26, 27].

Современные исследования говорят о том, что лечебные грязи не только оказывают локальное воздействие, но и способствуют регуляции системных процессов [6, 9, 11]. Как уже отмечено выше, лечебный эффект грязей реализуется за счет их термических, механических и химико-биологических свойств. Воздействуя на ткани, биологически-активные вещества грязи стимулируют регенерацию и активизируют рациональное использование клеточных энергетических, кислородных и белковых ресурсов, тем самым замедляя атрофические процессы. Биоактивные грязевые компоненты оказывают положительное влияние на системную гемодинамику и состояние микроциркуляции, улучшают оксигенацию и трофику тканей, восстанавливают процессы метаболизма, способствуют уменьшению отека тканей. Кроме того, установлено регулирующее влияние компонентов грязи на нейрогуморальную систему, координирующую формирование адаптивных реакций организма [1, 13, 18, 24, 25, 30].

Как известно, лечебные грязи обладают бактерицидными и бактериостатическими свойствами. Так, установлено, что грязь ингибирует рост и размножение патогенных микроорганизмов и положительно влияет на биоценоз влагалища, а также обладает противовоспалительными, десенсибилизирующими и регенерирующими свойствами [9, 27, 29].

Сульфидно-иловые грязи, к которым относится и грязь «Тинакская», стоят на первом месте по способности адсорбировать патогенную микрофлору. Доказано, что бактерицидные свойства, в частности, сульфидных грязей, зависят от минерализации и наличия микроорганизмов. При использовании соленасыщенных грязей рост микрофлоры подавляется не только за счет большого содержания солей, но и в связи с наличием сапрофитных микробов-антагонистов и бактериофагов, способных «лизировать» дизентерийную, кишечную палочку, стафилококки, протей и др. [1, 5, 9].

На территории Астраханской области (в 8 км от поселка Прикаспийский Наримановского района) расположено озеро «Лечебное», грязевая залежь которого относится к среднесульфидным, иловым, соленасыщенным, бромным, лечебным грязям и представляет собой мягкую пластичную массу с выраженным запахом сероводорода. Объемный вес грязи составляет 1,62–1,72 г/м², влажность 39,5–49,0 %, сопротивление сдвигу 6 400–11 700 дин/см², содержание сульфидов железа 0,15–0,40 %, рН = 6,1–6,6, засоренность частицами размером более 0,25 мм не превышает допустимые для лечебных грязей и колеблется в пределах 0,15–3,4 %. Минерализация грязевого раствора в среднем состав-

ляет 334,0 г/л. Кристаллический скелет представлен глинистым остовом, гипсом, карбонатами кальция и магния. Единственным в области учреждением, имеющим право на добычу и использование лечебных грязей вышеуказанного месторождения, является Центр реабилитации Фонда социального страхования Российской Федерации «Тинаки».

Следует отметить, что в отношении санитарно-бактериологического загрязнения и содержания вредных для человека химических компонентов грязи месторождения «Озеро «Лечебное»» благополучны, что объясняется их высокой соленасыщенностью [5, 17]. Содержание тяжелых металлов (свинца, ртути, меди, цинка и других) в лечебной грязи значительно ниже кларковых значений. То же самое можно отметить и в отношении радионуклидов. По наличию пестицидов грязи данного месторождения можно признать экологически чистыми [1, 16].

Значительный вклад в развитие отечественной и региональной бальнеологии внес профессор Астраханского государственного медицинского института Е.И. Руденко, изучивший химический состав и лечебные свойства грязи Нижнего Поволжья [23]. Исследование лечебных грязей Астраханской области, прежде всего, месторождения «Озеро «Лечебное»», продолжается и по настоящее время. В последние годы сотрудниками Астраханского государственного медицинского университета был проведен ряд научных исследований по применению грязи «Озеро «Лечебное» при различных заболеваниях [4, 12, 22].

Так, И.А. Ерина (2009) установила, что у больных с сопутствующим диагнозом «Псориаз», получавших лечение в Центре реабилитации «Тинаки» (климатотерапия, минеральная вода, лечебная грязь) по основному заболеванию (сердечно-сосудистой, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и т.д.), разрешался также кожный процесс [12].

И.А. Кирилюк (2006) показала эффективность лечебной грязи «Тинакская» в сочетании с минеральной водой «Тинакская» в комплексном лечении больных экземой в условиях санаторно-курортного лечения [14].

В диссертационной работе М.В. Бредихина (2006) указано на высокоэффективное лечебное действие иловой грязи озера «Лечебное» в сочетании с минеральными ваннами на функциональное состояние предстательной железы и течение хронического простатита [4].

О.А. Лазарева (2010) отметила, что применение программ кинезо- и бальнеотерапии на основе лечебной грязи и минеральной воды «Тинакская» у больных с ишемическим инсультом позволяет повысить эффективность реабилитации при отсутствии негативных влияний на сердечно-сосудистую систему [18].

Среди различных методов естественных физических факторов грязелечение является самым распространенным в гинекологии. Пелоидотерапия улучшает гемо- и лимфодинамику органов малого таза, снижает активность эксудативного и инфильтративного процессов, размягчает спаечные структуры, а также усиливает гормональную функцию яичников [7, 11, 24].

Вместе с тем имеются лишь единичные работы, в которых приведены данные о влиянии курортных факторов Центра реабилитации «Тинаки» на состояние фетоплацентарного комплекса у беременных, а также об их положительном воздействии на репродуктивную функцию у женщин с хроническими заболеваниями органов малого таза [16, 20].

В своей работе М.А. Кузьмина (2008) доказала положительный эффект от использования сульфидно-иловой грязи и йодобромных вод в комплексной терапии женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненных синдромом тазовой боли. Предложенное лечение оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое, вазотропное и антистрессовое действие и может рассматриваться как этап восстановительной терапии после традиционного лечения [16].

Согласно некоторым исследованиям, пелоиды оказывают положительное влияние на микрофлору влагалища при бактериальном вагинозе. Многие ученые в своих трудах показали положительное воздействие геля, разработанного на основе грязи Мертвого моря, при комплексном лечении бактериального вагиноза [9, 21, 28].

С.А. Шаповаленко, Г.А. Флак и Г.С. Кузьменко (2010) для лечения женщин с бактериальным вагинозом использовали местно Балдонскую грязь (влагалищные грязевые тампоны), что привело к восстановлению микрофлоры влагалища [29]. М.А. Царькова (2014) в своей работе указывает на снижение количества рецидивов бактериального вагиноза после использования у пациенток геля на основе грязи Мертвого моря [28].

Кроме того, в литературе большое внимание уделяется вопросам комплексного применения пелоидотерапии с бальнеолечением [1, 2, 6, 16].

Установлено, что воздействие компонентов минеральных вод на периферические рецепторы сосудистой и нервной систем, на иммунокомпетентные клетки нормализует состояние слизистой влагалища. Проникшие в ткани биологически активные вещества минеральных вод способны оказывать влияние на активность окислительно-восстановительных ферментов, тем самым осуществляя регуляцию трофических процессов при бактериальном вагинозе [10].

Л.В. Цаллагова с соавторами (2014) отмечает, что комплексное применение пелоидотерапии с бальнеолечением у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища в предгравидарной подготовке приводит к нормализации флоры влагалища [27].

Э.М. Минбаева (2007) наблюдала высокий клинический эффект при лечении женщин с бактериальным вагинозом, используя бальнеотерапию с включением гинекологических орошений минеральными водами [19].

Бальнеологическая ценность грязи «Озеро «Лечебное»» подтверждена многочисленными исследованиями и по всем показателям рекомендуется для использования в виде грязевых аппликаций, тампонов, электрогрязевых процедур в оздоровительных и лечебных целях.

В настоящее время Центр реабилитации «Тинаки» осуществляет производство различных видов грязевой продукции, в том числе пакетированной грязи и косметических средств, что расширяет возможности ее использования не только в реабилитационном центре бальнеологического профиля, но и в других лечебно-профилактических учреждениях, а также в домашних условиях при строгом соблюдении назначений врача [5].

Таким образом, сказанное показывает положительное влияние пелоидотерапии, в частности, лечебной грязи «Тинакская», при лечении различных заболеваний. Учитывая свойства среднесульфидной иловой соленасыщенной грязи, следует считать целесообразным ее использование в коррекции биоценоза влагалища.

Список литературы

1. Андреева, И. Н. Лечебное применение грязей / И. Н. Андреева, О. В. Степанова, Л. А. Поспеева. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2004. – 70 с.
2. Боголюбов, В. М. Комбинирование и сочетание лечебных физических факторов / В. М. Боголюбов, В. С. Улащик // Физиотерапия, бальнеология, и реабилитация. – 2004. – № 5. – С. 39–46.
3. Болбатовский, Г. Н. Инновационные технологии в использовании природных лечебных грязей / Г. Н. Болбатовский, Н. В. Мазур, Л. А. Пирогова // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С. 63–67.
4. Бредихин, М. В. Лазерная доплерофлоуметрия в оценке эффективности санаторно-курортного лечения хронического простатита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Бредихин. – Астрахань, 2006. – 24 с.
5. Брынцева, И. А. Рациональное использование астраханской сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро «Лечебное»» / И. А. Брынцева, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11-1. – С. 183–184.
6. Гильмутдинова, Л. Т. Физические методы в восстановительном лечении больных гинекологического профиля / Л. Т. Гильмутдинова, С. А. Минибаева // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13, № 5. – С. 66–67.
7. Гордон, К. В. Восстановительное лечение больных с хроническими воспалительными болезнями женских половых органов / под ред. К. В. Гордона. – Сочи: Изд-во ГДОН, 2002. – 186 с.
8. Дикке, Г. Б., Природные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении репродуктивного здоровья женщин. Обзор основных научных исследований в Томском НИИ курортологии и физиотерапии за 10 лет (к 80-летию Томского НИИ курортологии и физиотерапии) / Г. Б. Дикке, Е. Ф. Левицкий, И. И. Диамант, Т. Д. Гриднева // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2001. – Т. 16, № 3–4. – С. 94–100.
9. Дикке, Г. Б. Клиническое применение соли и грязей Мертвого моря в лечении хронических заболеваний и половых органов у женщин и мужчин: руководство для врачей / Г. Б. Дикке, Е. Ф. Кира, Э. З. Маев, О. И. Аполихин, В. И. Курчишвили. – М.: Медиабюро Status Praesens, 2007 – 54 с.
10. Дурпалова, К. М. Использование местных бальнеологических факторов в лечении бактериального вагиноза у многорожавших женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. М. Дурпалова. – М., 2010. – 26 с.
11. Евсеева, М. М. Пелоидотерапия в современной гинекологической практике / М. М. Евсеева // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1. – С. 54–59.
12. Ерина, И. А. Лечение больных псориазом в Центре реабилитации «Тинаки» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Ерина – М., 2009. – 28 с.
13. Золотарева, Т. А. О роли теплового и химического факторов иловой сульфидной лечебной грязи в реализации ее антиокислительного действия в эксперименте / Т. А. Золотарева, А. Я. Олешко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2004. – № 2. – С. 25–27.

14. Кирилюк, И. А. Влияние факторов курорта Тинаки на клинические проявления и функциональное состояние кожи у больных экземой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Кирилюк. – М., 2006. – 25 с.
15. Коробов, С. А. Термоадаптационные реакции в механизме действия аппликаций лечебного пелоида : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Коробов. – Одесса, 1990. – 18 с.
16. Кузьмина, М. А. Курортные факторы в системе восстановительного лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненными синдромом тазовой боли : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Кузьмина. – М., 2008. – 25 с.
17. Кутлусурин, Е. С. Оценка бальнеоресурсов аридной зоны (на примере Астраханской области) : автореф. дис. ... канд. географ. наук / Е. С. Кутлусурин. – Астрахань, 2012. – 24 с.
18. Лазарева, О. А. Кардиocereбральная реабилитация больных с инсультом на курорте «Тинаки-2» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Лазарева. – Саратов, 2010. – 24 с.
19. Минибаева, С. А. Оптимизация восстановительного лечения больных с бактериальным вагинозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Минибаева. – М., 2007. – 25 с.
20. Наврузова, З. Т. Комплексная оценка эффективности реабилитации беременных с фетоплацентарной недостаточностью в условиях санатория «Тинаки» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / З. Т. Наврузова. – Волгоград, 2010 – 28 с.
21. Радзинский, В. Е. Пелоидотерапия: реальные возможности и перспективы применения в гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Медиабюро, Status Praesens, 2011. – 8 с.
22. Рассказов, Н. И. Использование местных курортных факторов для лечения больных псориазом / Н. И. Рассказов, И. А. Ерина, С. А. Тимошин, В. В. Думченко, Д. И. Рассказов // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 32–36.
23. Руденко, Е. И. Минеральные воды и лечебные грязи Нижнего Поволжья / Е. И. Руденко. – Волгоград : Нижне-Волжское книжное издательство, 1975. – 72 с.
24. Стругацкий, В. М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога / В. М. Стругацкий, Т. Б. Маланова, К. Н. Арсланян. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 206 с.
25. Стругацкий, В. М. Физические факторы в акушерстве и гинекологии / В. М. Стругацкий. – М. : Медицина, 1981. – 208 с.
26. Федотченко, А. А. Грязелечение / А. А. Федотченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 273–276.
27. Цаллагова, А. В. Роль современных немедикаментозных технологий в прегравидарной подготовке женщин / А. В. Цаллагова, А. В. Майсурадзе, Ф. Ю. Магаева, Д. К. Алборов, И. В. Кабулова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – Т. 144, № 2. – С. 118–122.
28. Царькова, М. А. Комплексное лечение и профилактика рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / М. А. Царькова // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 68–72.
29. Шаповаленко, С. А. Современное лечение бактериального вагиноза / С. А. Шаповаленко, Г. А. Флак, Г. С. Кузьменко // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2010. – № 1. – С. 43–48.
30. Шустов, Л. П. Экстракты иловой сульфидной грязи и обоснование их применения в клинической практике / Л. П. Шустов // Вопросы курортологии. – 1999. – № 6 – С. 35–37.

References

1. Andreeva I. N., Stepanova O. V., Pospееva L. A. Lechebnoe primeneniye gryazey [Therapeutic Application of Muds]. Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2004, 70 p.
2. Bogolyubov V. M., Ulashchikh V. S. Kombinirovaniye i sochetaniye lechebnykh fizicheskikh faktorov [Combination and integration of therapeutic physical factors]. Fizioterapiya, bal'neologiya, i reabilitatsiya [Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation], 2004, no. 5, pp. 39–46.
3. Bolbatovskiy G. N., Mazur N. V., Pirogova L. A. Innovatsionnyye tekhnologii v ispol'zovanii prirodnykh lechebnykh gryazey [Innovative technologies in the use of natural therapeutic mud]. Meditsinskie novosti [Medical news], 2014, no. 8, pp. 63–67.
4. Bredikhin M. V. Lazernaya dopplerofloumetriya v otsenke effektivnosti sanatorno-kurortnogo lecheniya khronicheskogo prostatita. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Laser Doppler flowmetry in assessing the efficiency of sanatorium treatment of chronic prostatitis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2006, 24 p.
5. Bryntseva I. A., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A. Ratsional'noe ispol'zovanie astrakhanskoy sul'fidno-illovoy gryazi mestorozhdeniya «Ozero "Lechebnoe"» [Rational use of the Astrakhan sulfide-sludge mud from the "Lake "Lechebnoe" deposit]. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya [International journal of experimental education], 2013, no. 11-1, pp. 183–184.
6. Gil'mutdinova L. T., Minibaeva S. A. Fizicheskie metody v vosstanovitel'nom lechenii bol'nykh ginekologicheskogo profilya [Physical methods in medical treatment of the gynecological patients]. Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal [Bashkir Chemical Journal]. 2006, vol. 13, no. 5, pp. 66–67.

7. Gordon K. V. Vosstanovitel'noe lechenie bol'nykh s khronicheskimi vospalitel'nymi boleznyami zhenskikh tazovykh organov [Restorative treatment of patients with chronic inflammatory diseases of female pelvic organs]. Sochi, publishing house "GDON", 2002, 186 p.
8. Dikke G. B., Levitsky E. F., Diamant I. I., Gridneva T. D. Prirodnye i preformirovannye fizicheskie faktory v vosstanovitel'nom lechenii reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin. Obzor osnovnykh nauchnykh issledovaniy v Tomskom NII kurortologii fizioterapii za 10 let [Natural and preformed physical factors in the recovery of reproductive women's health (review of main scientific investigations performed for 10 years in the Tomsk Scientific Institute of Health Resort and Physiotherapy, ministry of health)]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) [The Siberian Medical Journal (Tomsk)], 2001, vol. 16, no. 3–4, pp. 94–100.
9. Dikke G. B., Kira E. F., Maev E. Z., Apolikhin O. I., Kurchishvili V. I. Klinicheskoe primeneniye soli i gryazey Mertvogo morya v lechenii khronicheskikh zabolevaniy i polovykh organov u zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachey [Clinical use of salt and dirt of the Dead Sea in treatment of chronic diseases and genitals at women and men]. Moscow, Status Praesens 2007, 54 p.
10. Durpalova K. M. Ispol'zovanie mestnykh bal'neologicheskikh faktorov v lechenii bakterial'nogo vaginoza u mnogorozhavshikh zhenshchin. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Use of local balneal factors in the treatment of bacterial vaginosis in multiparous women. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 26 p.
11. Evseeva M. M. Peloidoterapiya v sovremennoy ginekologicheskoy praktike [Pelotherapy in modern gynecologic practice]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny [Bulletin of recovery medicine], 2008, no. 1, pp. 54–59.
12. Erina I. A. Lechenie bol'nykh psoriazom v Tsentre reabilitatsii «Tinaki». Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Treatment of psoriasis patients at the Rehabilitation Center "Tinaki". Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 28 p.
13. Zolotareva T. A., Oleshko A. Ya. O roli teplovogo i khimicheskogo faktorov ilovoy sul'fidnoy lechebnoy gryazi v realizatsii ee antiokislitel'nogo deystviya v eksperimente [The role of heat and chemical factors of sulphide mud in its antioxidant action in experiment]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury [Issues of balneology, physiotherapy and exercise therapy], 2004, no. 2, pp. 25–27.
14. Kirilyuk I. A. Vliyaniye faktorov kurorta Tinaki na klinicheskie proyavleniya i funktsional'noe sostoyaniye kozhi u bol'nykh ekzemy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Influence of the Tinaki resort factors on clinical manifestations and functional condition of skin in patients with eczema. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 25 p.
15. Korobov S. A. Termoadaptatsionnye reaktsii v mekhanizme deystviya aplikatsiy lechebnogo peloida. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Thermoadaptation reactions in the mechanism of action of applications of a medical peloid. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Odessa, 1990, 18 p.
16. Kuz'mina M. A. Kurortnye faktory v sisteme vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza, oslozhnennymi sindromom tazovoy boli. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Resort factors in the system of rehabilitation treatment of patients with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, complicated by the pelvic pain syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 25 p.
17. Kutlusurin E. S. Otsenka bal'neoresursov aridnoy zony (na primere Astrakhanskoj oblasti). Avtoreferat dissertatsii kandidata geograficheskikh nauk [Estimation of balneology resources of an arid zone (on the example of the Astrakhan region.). Abstract of the thesis of Candidate of Geographical Sciences]. Astrakhan, 2012, 24 p.
18. Lazareva O. A. Kardiotsebral'naya reabilitatsiya bol'nykh s insul'tom na kurorte «Tinaki–2». Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Cardiocerebral rehabilitation of stroke patients in the resort "Tinaki - 2". Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saratov, 2010, 24 p.
19. Minibaeva S. A. Optimizatsiya vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh s bakterial'nym vaginozom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Optimization of rehabilitation treatment of patients with bacterial vaginosis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 25 p.
20. Navruzova Z. T. Kompleksnaya otsenka effektivnosti reabilitatsii beremennykh s fetoplatsentarnoy nedostochnost'yu v usloviyakh sanatoriya «Tinaki». Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Comprehensive assessment of the effectiveness of rehabilitation of pregnant women with placental insufficiency in the conditions of the "Tinaki" sanatorium. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Volgograd, 2010, 28 p.
21. Radzinskiy V. E. Peloidoterapiya: real'nye vozmozhnosti i perspektivy primeneniya v ginekologii. [Pelotherapy: real possibilities and prospects of application in gynecology]. Ed. by V. E. Radzinskiy. Moscow, Mediar Status Praesens, 2011, 8 p.
22. Rasskazov N. I., Erina I. A., Timoshin S. A., Dumchenko V. V., Rasskazov D. I. Ispol'zovanie mestnykh kurortnykh faktorov dlya lecheniya bol'nykh psoriazom [The usage a local resort factors for the treatment of patients with psoriasis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2009, vol. 4, no. 3, pp. 32–36.
23. Rudenko E. I. Mineral'nye vody i lechebnye gryazi Nizhnego Povolzh'ya [Mineral waters and therapeutic muds of the Lower Volga region]. Volgograd, Nizhne-Volzhskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1975, 72 p.
24. Strugatskiy V. M., Malanova T. B., Arslanyan K. N. Fizioterapiya v praktike akushera-ginekologa [Physiotherapy in the practice of an obstetrician-gynecologist]. Moscow, Medpress-inform, 2005, 206 p.

25. Strugatskiy V. M. Fizicheskie faktory v akusherstve i ginekologii [Physical factors in obstetrics and gynecology]. Moscow, Meditsina, 1981, 208 p.
26. Fedotchenko A. A. Gryazelechenie [Fangothrapy]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) [Siberian journal of medicine (Irkutsk)], 2010, vol. 97, no. 6, pp. 273–276.
27. Tsallagova A. V., Maysuradze A. V., Magaeva F. Yu., Alborov D. K., Kabulova I. V. Rol' sovremennykh nemedikamentoznykh tekhnologiy v pregravidarnykh podgotovke zhenshchin [Modern non-medicamentous technologies of the pregravidar preparation of women]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban scientific medical journal]. 2014, vol. 144, no. 2, pp. 118–122.
28. Tsar'kova M. A. Kompleksnoe lechenie i profilaktika retsidivov bakterial'nogo vaginoza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Multimodal treatment and prevention of recurrent bacterial vaginosis in women of reproductive age]. Meditsinskiy sovet [Medical council], 2014, no. 2, pp. 68–72.
29. Shapovalenko S. A., Flaks G. A., Kuz'menko G. S. Sovremennoe lechenie bakterial'nogo vaginoza [Modern treatment of bacterial vaginosis]. Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov [Journal of the Russian society of obstetrician-gynecologists], 2010, no. 1, pp. 43–48.
30. Shustov L. P. Ekstrakty ilovoy sul'fidnoy gryazi i obosnovanie ikh primeneniya v klinicheskoy praktike [Extracts of sludge sulfide mud and the rationale behind their use in clinical practice]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury [Issues of balneology, physiotherapy and exercise therapy], 1999, no. 6, pp. 35–37.

УДК 616.127-005.3+616.831-005

14.01.00 – Клиническая медицина

© М.А. Чичкова, О.С. Козлова, Ф.В. Орлов, 2016

ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Козлова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kozlova.os@mail.ru.

Орлов Федор Викторович, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им С.М. Кирова», 414000, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: (8512) 45-91-55, e-mail: gkb3@mail.ru.

Проблема инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения стоит очень остро в связи со значительной частотой развития этих заболеваний и высоким процентом инвалидизации и смертности. Представлен аналитический обзор литературы о тесной взаимосвязи инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Нарушение гемодинамики, снижение сократительной способности миокарда и наличие аритмии негативно влияют на течение острого периода ишемического инсульта. В то же время нарушение автономной регуляции сердца за счет церебрального воздействия способствует развитию осложнений инфаркта миокарда. При высоком риске развития сочетания инфаркта миокарда с острым нарушением мозгового кровообращения и наличии атипичной клинической картины необходимо углубленное кардио-неврологическое дообследование пациентов. Своевременная диагностика и индивидуальное доклиническое прогнозирование позволяют выбрать оптимальную тактику лечения и профилактики кардиальных, мозговых осложнений, а также уменьшить количество летальных исходов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма сердца, кардиоцеребральный синдром.

FEATURES OF THE COMBINATION OF MYOCARDIAL INFARCTION AND ACUTE STROKE

Chichkova Marina A. Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Kozlova Olga S. Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kozlova.os@mail.ru.

Orlov Fedor V. Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Municipal clinical hospital № 3 n. a. S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel.: (8512) 45-91-55, e-mail: gkb3@mail.ru.

The problem of myocardial infarction and acute stroke is very serious that is connected with a significant incidence of these diseases and a high percentage of disability and mortality. An analytical literature review on a close interconnection of myocardial infarction and acute stroke is presented in this article. Violation of hemodynamics, decreased myocardial contractility and the presence of arrhythmias produce a negative effect on the course of acute ischemic stroke. At the same time violations of an autonomic regulation of the heart due to the cerebral influence contribute to the development of complications of myocardial infarction. A high risk of development of myocardial infarction combined with acute stroke and the presence of an atypical clinical picture necessitate a more profound further cardio-neurological examination of patients. Timely diagnosis and an individual preclinical prognosis allow to choose the optimal tactics of treatment and prevention of cardiac and cerebral complications, and to reduce the number of fatal outcomes as well as.

Key words: *myocardial infarction, acute stroke, cardiac rhythm violations, cardiocerebral syndrome.*

Более 25 лет назад Н.В. Верещагин выделил новое интегральное направление клинической медицины – кардионеврологию, изучающую взаимосвязь работы сердца и мозга в норме и при сочетанном развитии инфаркта миокарда с острым нарушением мозгового кровообращения [6, 21]. Новые лечебно-диагностические достижения современной медицины, внедрение в практику высокоэффективных фармакологических средств и развитие сердечно-сосудистой хирургии по-прежнему не решают проблему высокой смертности и инвалидизации при развитии инфаркта миокарда и церебрального инсульта.

По данным литературы, за последние 10 лет общая заболеваемость ишемической болезнью сердца возросла на $13,25 \pm 0,11$ %, с максимальным подъемом в 2011 г. (6 357,4 на 100 тыс. взрослого населения) и некоторым снижением показателя к 2013 г. на 1,73 % [3]. Проведенные эпидемиологические исследования с 2002 по 2012 гг. фиксируют снижение заболеваемости острым инфарктом миокарда (с 146,4 случаев на 100 тыс. населения в 2002 г. до 130,6 случаев на 100 тыс. населения в 2012 г.), однако продолжается рост заболеваемости повторным инфарктом миокарда (с 21,5 случаев на 100 тыс. населения в 2002 г. до 24,7 случаев на 100 тыс. населения в 2012 г.) [5]. Сохраняется высокий уровень больничной летальности от инфаркта миокарда (13–15 %), в частности, в первые сутки после поступления в стационар до 40,4 % [30]. В 2014 г., по данным Федеральной службы государственной статистики, от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в России скончалось 64 548 человек.

На второе место после кардиоваскулярных заболеваний среди всех причин смерти населения России вышли сосудистые заболевания головного мозга. Ежегодно в нашей стране острое нарушение мозгового кровообращения переносят более 450 тысяч человек и до 80 % выживших остаются инвалидами разной степени тяжести. Смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 тыс. населения) [17]. Известно, что летальность при остром нарушении мозгового кровообращения в ранние сроки (30-дневная) составляет 32–42 %, а в течение года увеличивается до 48–63 %. Доказана высокая степень корреляции между увеличением возраста пациентов и нарастанием количества инсультов [20]. До 60 лет инсульт возникает у трети больных, две трети острых нарушений мозгового кровообращения приходится на возрастную категорию старше 60 лет [22]. Таким образом, учитывая демографическое старение населения и малое внимание, уделяемое первичной профилактике острых сосудистых катастроф, можно прогнозировать дальнейшее увеличение заболеваемости инсультами [22]. По данным различных авторов, пациенты с ишемическим поражением головного мозга чаще умирают от кардиальных причин, чем непосредственно от инсульта [7, 24].

В настоящее время значительно расширены и углублены представления о тесной взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологией, возникающей на фоне различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Особенно опасно и прогностически неблагоприятно сочетание инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. По данным литературы, частота сочетания инфаркта миокарда и церебрального инсульта колеблется от 1,3 до 12,8 %, чаще это наблюдается в первые 2 недели заболевания [4, 19].

Несмотря на различие причин возникновения инфаркта миокарда и ишемического инсульта имеются общие патогенетические механизмы и факторы риска, вызывающие декомпенсацию сис-

темного или регионарного кровообращения. Одним из главных факторов риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта является артериальная гипертензия. В клинических исследованиях неоднократно доказывалась прямая корреляция между риском развития инфаркта миокарда вкупе с острым нарушением мозгового кровообращения и уровнем артериального давления. Известно, что повышение диастолического давления на 7 мм рт. ст. ассоциируется с ростом риска инфаркта миокарда на 27 %, инсульта – на 42 % [29].

Общим патогенетическим фактором развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта является мультифокальный атеросклероз с сочетанным поражением коронарных и сонных артерий. По данным разных авторов, у пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий поражение каротидного русла достигает 30 %, что значительно ухудшает прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца в общей популяции (показатель выживаемости в течение 5 лет не превышает 50 %) [1, 2, 13]. У пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, атеросклероз коронарных артерий диагностируется в 30–60 % случаев [13]. К общепризнанным факторам прогрессирования атеросклероза относятся гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение, нарушение углеводного обмена, наличие избыточной массы тела и другие факторы, коррекция которых позволяет значительно снизить риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и предотвратить развитие инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [38].

Несмотря на многообразие механизмов атерогенеза, запуск и прогрессирование осложнений атеросклероза обусловлены воспалением в зоне сосудистого повреждения. В литературе опубликованы сведения о том, что наличие нестабильной атеросклеротической бляшки в одном артериальном бассейне посредством медиаторов воспаления может активировать внутрисосудистое воспаление эндотелия других бассейнов [33]. Таким образом, у пациента с инфарктом миокарда наличие зоны некроза приводит к активации С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерлейкина-18, фактора некроза опухоли- α , способных оказывать системный эффект и индуцировать воспаление в сосудах головного мозга, приводящее к дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию ишемического инсульта.

Вероятность развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта увеличивается у пациентов с сахарным диабетом вследствие наличия автономной нейропатии, микроангиопатии и диабетической кардиомиопатии. В структуре причин смертности среди больных сахарным диабетом инфаркт миокарда занимает первое место (55 %), на втором – острое нарушение мозгового кровообращения (29 %) [8].

Сахарный диабет оказывает самостоятельное влияние на тяжесть, течение и исход инфаркта миокарда в сочетании с инсультом и провоцирует прогрессирование атеросклероза [27]. По данным литературы, острый инфаркт миокарда в 3 раза чаще развивается при сахарном диабете 2 типа и отличается большей тяжестью течения независимо от размеров некроза [32]. На фоне диабетической кардиомиопатии развитие инфаркта миокарда приводит к более резкому снижению глобальной сократимости миокарда, способствуя гипоперфузии головного мозга и развитию ишемического инсульта. Хроническая гипергликемия приводит к еще более выраженным повреждениям внутрисердечных и цереброваскулярных структур, способствует прогрессированию дисфункции эндотелия, модификации липопротеидов, поддержанию гипервязкости и гиперкоагуляции.

Возможность сочетания данных заболеваний обусловлено патогенетической зависимостью между трофическими нарушениями в миокарде и головном мозге при гипоксии. Одним из механизмов развития церебральной ишемии является снижение сократительной способности миокарда на фоне некроза сердечной мышцы у пациентов с субкомпенсированной церебральной гемодинамикой и низкими гемодинамическими резервами. Следовательно, развитие острой церебральной ишемии на фоне имеющейся кардиальной патологии запускает патобиохимические каскадные реакции, которые протекают во всех основных отделах центральной нервной системы и вызывают изменения нейронального пула, астроцитоз, микроглиальную активацию и сочетанную с ними дисфункцию трофического обеспечения мозга [21, 24].

Развитие острого нарушения мозгового кровообращения часто связано с кардиогенной эмболией, возникающей при нарушениях ритма и проводимости, на фоне электрической нестабильности миокарда [7, 22]. По данным литературы, аритмии сердца обнаруживаются у 70–75 % больных с инсультом [16]. Причиной острой церебральной ишемии обычно являются пароксизмальные нарушения центральной гемодинамики, что чаще всего связано с недостаточной сократительной способностью миокарда. К таким нарушениям относят желудочковую экстрасистолию высоких градаций по клас-

сификации Лауна: одиночные, если их количество превышает 30 в час, политопные, парные и ранние экстрасистолы типа «R на T», а также эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Угрожаемыми нарушениями ритма являются пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий, предсердная очаговая (фокусная пароксизмальная и хроническая) тахикардия, в том числе – с антеградной блокадой II степени, предсердная многоочаговая («хаотическая») тахикардия, атриовентрикулярные реципрокные пароксизмальные и хронические тахикардии.

У пациентов с нарушением сердечного ритма чаще наблюдается ишемический тромбоэмболический инсульт [22, 24]. Наиболее значимой причиной развития такого инсульта среди нарушений ритма сердца является фибрилляция предсердий, которая осложняет течение инфаркта миокарда у 12–13 % пациентов [35]. Фибрилляция предсердий при инфаркте миокарда обусловлена электрической нестабильностью, возникающей при перенапряжении и растяжении миокарда предсердий на фоне повышения гемодинамической нагрузки на предсердия при развитии острой левожелудочковой недостаточности [37]. Отсутствие систолы предсердий создает условия для тромбообразования в ушке левого предсердия или в самом предсердии, увеличивая риск развития эмболического инсульта. При пароксизме фибрилляции предсердий минутный объем кровотока уменьшается на 20–25 %, что может привести к гемодинамическому инсульту у пациентов с гипокинетическим типом кровообращения и выраженным атеросклерозом головного мозга [9]. Также известно, что нарушения ритма сердца могут быть самостоятельным фактором редукции мозгового кровотока и приводить к дополнительному ухудшению церебральной гемодинамики, а также усугублять течение инфаркта миокарда у больных с ишемическим инсультом. Частая суправентрикулярная экстрасистолия вызывает редукцию мозгового кровотока на 7 %, желудочковая экстрасистолия – на 12 %, а желудочковая пароксизмальная тахикардия – на 40–75 % [17].

Повреждение части кардиомиоцитов при ишемии миокарда запускает процессы ишемического ремоделирования миокарда с наличием зон хронической ишемии (гибернации), зон риска ишемии и формирования хронической сердечной недостаточности, провоцирует процессы склерозирования, гипертрофию оставшихся миоцитов с изменением их взаиморасположения, изменение объемов и массы миокарда. Таким образом, формируются прогностически неблагоприятные для развития ишемии мозга структурно-функциональные изменения левого желудочка сердца.

Доказано, что в патогенезе инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения важную роль играют иммунные механизмы, но среди ученых нет единого мнения относительно их влияния на течение заболеваний и исходы [12, 18, 28]. На ранних стадиях инфаркта миокарда развитию осложнения нарушений ритма сердца предшествует снижение иммунитета в виде достоверно значимого снижения уровня α -интерфероновых антител, коррелирующего по типу обратной тесной взаимосвязи с частотой сердечных сокращений [11]. Однако знания о гемодинамических нарушениях, вызывающих дисциркуляторные явления в головном мозге, нервно-рефлекторные влияния из миокарда, изменения физико-химических свойств крови, нейрогуморальных процессов, обмена веществ и иммунного статуса не решают вопросов этиопатогенеза и закономерностей развития двух сосудистых катастроф.

Существующая тесная причинно-следственная связь инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения определяет сложное клиническое течение заболевания, приводящее к тактическим ошибкам ведения данной категории пациентов. Когда инфаркт миокарда является причиной церебральных расстройств, принято говорить о кардиоцеребральном синдроме.

Кардиоцеребральный синдром – это комплекс нарушений функций головного мозга различной степени выраженности, характеризующихся появлением неврологической или общемозговой симптоматики, которая развивается в результате острой или хронической гипогемоперфузии головного мозга на фоне заболеваний сердца (аритмий, острого коронарного синдрома и др.). Очаговые церебральные симптомы диагностируются у 10 % больных с острым инфарктом миокарда, а общемозговые (головная боль, головокружение, нарушение сознания и др.) – более чем у 30 % пациентов [14, 15]. Сложность диагностики в случае сочетания инфаркта миокарда и церебрального инсульта связана с превалированием мозговой симптоматики, что значительно затрудняет диагностику инфаркта миокарда. Пациент предъявляет жалобы на головокружение, неустойчивость при ходьбе, потемнение в глазах, слабость в конечностях, могут возникать психические расстройства в виде возбуждения с двигательным беспокойством, нарушения сознания, отмечаются очаговые симптомы в виде парезов, расстройств речи, гемианопсии, эпилептических припадков общего или фокального типа [22, 34].

При остром инфаркте миокарда происходит раздражение кардиорецепторов вследствие гипок-

сии, которая запускает интракардиальные механизмы ауторегуляции (интракардиальный рефлекс). Снижение артериального давления сопровождается острым уменьшением коронарного кровоснабжения, которое влечет за собой развитие рефлекторных влияний с рефлексогенных зон сердца и крупных сосудов на мозг, ведущих к спазмам и стазам в мозговых сосудах, а в сердце – к усугублению ишемии миокарда. Описанный патогенетический механизм нарушения мозгового кровотока чаще наблюдается при инфарктах передней стенки левого желудочка, так как раздражение в области передней нисходящей венечной артерии сердца оказывает рефлекторное воздействие на сосуды головного мозга (в основном на сосуды мозгового ствола). У лиц пожилого и старческого возраста с выраженным атеросклерозом мозговых сосудов неврологические симптомы бывают стойкими [13].

Сочетание двух патологий обуславливает развитие безболевой формы инфаркта миокарда, без присущих ему симптомов (боли, одышки, страха смерти, падения артериального давления). В основе безболевого инфаркта миокарда лежит повышение порога болевой чувствительности, нарушение проведения болевых импульсов и индивидуальные особенности восприятия боли [8, 23]. Изменение клинической картины заболевания связано с возможностью развития аритмической формы инфаркта миокарда в виде приступов наджелудочковой, желудочковой или узловой тахикардии, фибрилляции предсердий, частой экстрасистолии. В ряде случаев заболевание начинается с острого развития внутривентрикулярной или атриовентрикулярной блокады. Причиной брадиаритмии является наличие ишемического поражения в вертебрально-базилярной системе [7, 25, 36]. Российскими учеными доказана статистически корреляция между показателем вариабельности сердечного ритма и степенью неврологического дефицита [8].

Электрокардиография (ЭКГ) является основным методом диагностики острого инфаркта миокарда. Однако у 68,5 % больных в острейшем периоде ишемического инсульта выявляются изменения на ЭКГ, проходящие на 1–2 сутки. Согласно данным литературы, установлено 6 типичных вариантов изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, которые показали, что, в отличие от инфаркта миокарда, при инсультах отсутствуют изменения комплексов QRS и куполообразный подъем сегмента S-T, при этом изменения комплексов ST-T очень лабильны, при благоприятном течении инсульта к 3–5–7 дню происходит восстановление нормальной формы и полярности зубцов. Авторы сделали вывод, что причина выявленных нарушений реполяризации при остром нарушении мозгового кровообращения – избыточные адренергические воздействия на сердце как крайнее выражение «острой нейрогенной дистрофии миокарда» [8, 26].

Высококчувствительными и высокоспецифичными маркерами миокардиального повреждения у пациентов с инфарктом миокарда являются сердечные тропонины. Однако доказано, что при остром нарушении мозгового кровообращения также наблюдается гипертропонинемия. Повышение уровня тропонина I ассоциируется с тяжестью состояния больных при всех типах инсульта [10, 31].

Для установления и верификации инсульта с последующим назначением адекватной этиопатогенетической терапии всем пациентам показано проведение компьютерной томографии головного мозга. Зона инфаркта мозга начинает выявляться на КТ-изображениях через 10–14 ч от начала заболевания, что может приводить к диагностическим ошибкам.

Таким образом, наличие сложного симптомокомплекса при обследовании пациентов требует от врача настороженности и проведения целенаправленного поиска сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Низкая эффективность лечения при использовании стандартной медикаментозной терапии способствует поиску новых альтернативных подходов к лечению данного заболевания. Крайне важным является своевременное распознавание случаев сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, так как поздняя диагностика приводит к ошибкам в тактике профильной госпитализации и удлиняет сроки оказания специализированной медицинской помощи.

Таким образом, проблема инфаркта миокарда в сочетании с острым нарушением мозгового кровообращения в клинической практике кардиолога и невролога является одной из наиболее значимых в современной медицине. Внедрение государственной программы, направленной на организацию работы инновационно оснащенных региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений в субъектах Российской Федерации, повысило уровень оказания медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями и сочетанной кардионеврологической симптоматикой. Однако, учитывая высокую смертность пациентов при сочетании двух сосудистых катастроф, необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения с разработкой алгоритмов индивидуального доклинического прогнозирования.

Список литературы

1. Авилова, М. В. Мультифокальный атеросклероз : проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов / М. В. Авилова, Е. Д. Космачева // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 5–13.
2. Байков, В. Ю. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий – выбор хирургической тактики / В. Ю. Байков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 108–111.
3. Богачевская, С. А. Эпидемиология болезней системы кровообращения, требующих применения высокотехнологичных видов медицинской помощи, в Российской Федерации за последние 10 лет : статистические «пробелы» / С. А. Богачевская, В. Ю. Бондарь, Н. А. Капитоненко, А. Н. Богачевский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 112–116.
4. Болезни нервной системы : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. Н. Н. Яхно. – М. : Медицина, 2007. – Т. 1. – 744 с.
5. Бунова, С. С. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002–2012 гг.) / С. С. Бубнова, Е. В. Усачева, О. В. Замахина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 6. – Режим доступа : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/624/30/lang,ru/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 23.02.2016.
6. Верещагин, Н. В. Актуальные проблемы кардионеврологии / Н. В. Верещагин, Т. С. Гулевская, Ю. К. Миловидов // Клиническая медицина. – 1991. – № 3. – С. 3–6.
7. Верткин, А. Л. Неврологические проблемы терапевтического больного / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. А. Алгиян, Е. М. Михайловская // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 16–21.
8. Герасимова, Ю. А. Клинико-функциональная характеристика ишемического инсульта в сочетании с инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Ю. А. Герасимова. – Иваново, 2015. – 16 с.
9. Драпкина, О. М. Артериальная гипертензия : от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома / О. М. Драпкина, М. В. Костюкевич // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 8. – С. 37–39.
10. Дубенко, О. Е. Инсульт и кардиальная дисфункция / О. Е. Дубенко, И. А. Ракова // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1–2 (32–33). – С. 10–16.
11. Коваленко, Н. В. Клинико-диагностическое значение изменения иммунологического статуса для развития аритмий у больных инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Коваленко. – Астрахань, 2013. – 23 с.
12. Коваленко, Н. В. Новые аспекты изучения клинико-иммунологических маркеров аритмий сердца при Q-инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Н. В. Коваленко, М. А. Чичкова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10392>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 30.03.2016.
13. Кузнецов, А. Н. Периоперационная эмболизация при операциях на брахиоцефальных артериях / А. Н. Кузнецов, А. А. Ерофеев, Г. Г. Хубулава, А. В. Лупеев, Н. А. Арсенова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – № 9. – С. 205–206.
14. Лиманкина, И. Н. Цереброкардиальный синдром / И. Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 26–34.
15. Практическая кардионеврология / под ред. З. А. Суслиной, А. В. Фоякина. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.
16. Прекина, В. И. Наджелудочковые и желудочковые аритмии сердца при ишемическом инсульте / В. И. Прекина, О. Г. Самолькина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14185>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 30.03.2016.
17. Стародубцева, О. С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О. С. Стародубцева, С. В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8–2. – С. 424–427.
18. Сергеева, С. П. Цитокины и ответ иммунной системы в условиях острого нарушения мозгового кровообращения / С. П. Сергеева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1. – С. 1–15.
19. Симоненко, В. Б. Превентивная кардионеврология / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков. – СПб : ФОЛИАНТ, 2008. – 224 с.
20. Спиринов, Н. Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме / Н. Н. Спиринов, Н. Н. Корнеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–1. – С. 123–128.
21. Трущелев, С. А. Развитие идей кардионеврологии в трудах Н.К. Боголепова / С. А. Трущелев, Т. В. Вон // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 5. – С. 76–77.
22. Фоякин, А. В. Кардиогенные инсульты / А. В. Фоякин, Л. А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 1. – С. 23–28.
23. Чельшева, И. А. Одновременное развитие инфаркта миокарда и мозгового инсульта / И. А. Чельшева, О. Е. Мазанко, Ю. А. Герасимова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 24.

24. Чичкова, М. А. Клиническое течение кардиологической патологии как причина нарушений мозгового кровообращения : диагностика и прогноз / М. А. Чичкова // *GISAP : Medical Science, Pharmacology*. – 2012. – С. 62–65.
25. Якушин, С. С. Инфаркт миокарда / С. С. Якушин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 211 с.
26. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Philip Greenland, Joseph S. Alpert, George A. Beller, Emelia J. Benjamin, Matthew J. Budoff, Zahi A. Fayad, Elyse Foster, Mark. A. Hlatky, John McB. Hodgson, Frederick G. Kushner, Michael S. Lauer, Leslee J. Shaw, Sidney C. Smith, Allen J. Taylor, William S. Weintraub, Nanette K. Wenger // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 25. – P. e50–e103.
27. Badawi, O. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality / O. Badawi, M. D. Waite, S. A. Fuhrman, I. H. Zuckerman // *Critical care medicine*. – 2012. – Vol. 40, № 12. – P. 3180–3188.
28. Chamorro, A. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease / A. Chamorro, J. Hallenbeck // *Stroke*. – 2006. – № 37. – P. 291–293.
29. Cordero, A. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension / A. Cordero, P. Morillas, V. Bertomeu-Gonzalez, J. Quiles, P. Mazón, J. Guindo, F. Soria, A. Llácer, I. Lekuona, J. R. Gonzalez-Juanatey // *J. of Human Hypertension*. – 2011. – Vol. 25. – P. 600–607.
30. Granger, C. B. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / C. B. Granger, R. J. Goldberg, O. Dabbous // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 2345–2353.
31. Higgins, J. P. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia / J. P. Higgins // *Clin. Invest. Med.* – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 133–146.
32. Mansour, A. A. Type II diabetes mellitus : presentations, complications and treatment / A. A. Mansour // *The Medical J. of Basrah University*. – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 41–48.
33. Okura H, Incidence and predictors of plaque rupture in the peripheral arteries / K. Asawa, T. Kubo, H. Taguchi, I. Toda, M. Yoshiyama, J. Yoshikawa, K. Yoshida // *Cardiovasc. Interv.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 63–70.
34. Prosser, J. Predictors of Early Cardiac Morbidity and Mortality After Ischemic Stroke / L. Gregor, K. Lees, H. Diener, W. Hacke, S. Davis // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 2295–2302.
35. Schmitt, J. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction : A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications / J. Schmitt, G. Duray, B. Gersh, S. Hohnloser // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1038–1045.
36. Steg, P. G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
37. Tilling L, Clapp B. Atrial fibrillation in myocardial infarction : predictors and prognosis / L. Tilling, B. Clapp // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63. – P. 712–721.
38. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study) : case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

References

1. Avilova M. V., Kosmacheva E. D. Multifokal'nyy ateroskleroz: problema sochetannogo ateroskleroticheskogo porazheniya koronarnogo i brachiotsefal'nogo basseynov [Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesion of arteries]. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative cardiology], 2013, no. 1, pp 5–13.
2. Baykov V. Yu. Sochetannoe ateroskleroticheskoe porazhenie koronarnykh i brachiotsefal'nykh arteriy – vybor khirurgicheskoy [Combined atherosclerotic coronary and brachiocephalic arteries – choice of surgical tactics]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 108–111.
3. Bogachevskaya S. A., Bondar' V. Yu., Kapitonenko N. A., Bogachevskiy A. N. Epidemiologiya bolezney sistemy krovoobrashcheniya, trebuyushchikh primeneniya vysokotekhnologichnykh vidov meditsinskoy pomoshchi, v Rossiyskoy Federatsii za poslednie 10 let: statisticheskie “probely” [Epidemiology of the circulatory system diseases requiring high-technology medical care in the Russian Federation over the past 10 years. Statistical “gaps”]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far-East Medical Journal], 2015, no. 2, pp. 112–116.
4. Bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey. V 2 tomakh [Diseases of the nervous system. Guidelines for doctors. In 2 Volumes]. Ed. by N. N. Yakhno, Moscow, Medicine, 2007, vol. 1, 744 p.
5. Bunova S. S., Usacheva E. V., Zamakhina O. V. Dinamika zaboлеваemosti infarktomyokarda v regionakh Rossiyskoy Federatsii za 11-letniy period (2002–2012 gg.) [Dynamics of myocardial infarction incidence in the Russian regions for 11 years (2002–2012)]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of population health], 2014, no. 6. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/624/30/lang.ru/> (accessed 23 February 2016).

6. Vereshchagin N. V. Aktual'nye problemy kardionevrologii [Actual problems of cardio-neurology]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 1991, no. 3, pp. 3–6.
7. Vertkin A. L., Skotnikov A. S., Algiyan E. A., Mikhaylovskaya E. M. Nevrologicheskie problemy terapevticheskogo bol'nogo [Neurologic problems of the therapeutic patient]. *Lechashchiy vrach* [Lechaschi Vrach Journal], 2012, no. 5, pp. 16–21.
8. Gerasimova Yu. A. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika ishemicheskogo insul'ta v sochetanii s infarktom miokarda. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The clinical and functional characteristics of the ischemic stroke in combination with myocardial infarction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2015, 16 p.
9. Drapkina O. M., Kostyukevich M. V. Arterial'naya gipertenziya: ot fibrillyatsii predserdiy i insul'ta do metabolicheskogo sindroma [The arterial hypertension: from atrial fibrillation and stroke to the metabolic syndrome]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Outpatient medical guide], 2010, no. 8, pp. 37–39.
10. Dubenko O. E., Rakova I. A. Insul't i kardial'naya disfunktsiya [Stroke and cardiac dysfunction]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* [Emergency medicine], 2011, no. 1-2 (32-33), pp. 10–16.
11. Kovalenko N. V. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie izmeneniya immunologicheskogo statusa dlya razvitiya aritmiy u bol'nykh infarktom miokarda. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and diagnostic value of the changes in the immunological status for the development of arrhythmias in patients with myocardial infarction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan', 2013, 23 p.
12. Kovalenko N. V., Chichkova M. A. Novye aspekty izucheniya kliniko-immunologicheskikh markerov aritmiy serdtsa pri Q-infarkte miokarde s pod'emom segmenta ST [New aspects of clinical study immunologic markers of cardiac arrhythmias with the Q-myocardial infarction with ST-segment elevation]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no. 5. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10392> (accessed 30 March 2016).
13. Kuznetsov A. N., Erofeev A. A., Khubulava G. G., Lupeev A. V., Arsenova N.A. Perioperatsionnaya embolizatsiya pri operatsiyakh na brakhiocefal'nykh arteriyakh [Preoperative embolization during operations on brachiocephalic arteries]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. [Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry], 2003, no. 9, pp. 205–206.
14. Limankina I. N. Tserebrokardial'nyy sindrom [Cerebrocardial syndrome]. *Vestnik aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2009, no. 58, pp. 26–34.
15. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Ed. by Z. A. Suslina, A. V. Fonyakin. Moscow, IMA-PRESS, 2010, 304 p.
16. Prekina V. I., Samol'kina O. G. Nadzheludochkovye i zheludochkovye aritmii serdtsa pri ishemicheskom insul'te [Supraventricular and ventricular arrhythmias in patients with ischemic stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2014, no. 4. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14185> (accessed 30 March 2016).
17. Starodubtseva O. S., Begicheva S. V. Analiz zabolevaemosti insul'tom s ispol'zovaniem informatsionnykh tekhnologiy [Analysis of stroke incidence of the use of information technologies]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2012, no. 8-2, pp. 424–427.
18. Sergeeva S. P. Tsitokiny i otvet immunnoy sistemy v usloviyakh ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Cytokines and the response of the immune system at acute cerebral circulatory disorders]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University], 2009, no. 1, pp. 1–15.
19. Simonenko V. B., Shirokov E. A. *Preventivnaya kardionevrologiya* [Preventive cardioneurology]. Saint Petersburg, Izdatel'stvo FOLIANT [Publishing House FOLIANT], 2008, 224 p.
20. Spirin N. N., Korneeva N. N. Dannye gospital'nogo registra insul'ta v Kostrome [Data from Kostroma's Hospital's Stroke Registry]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2012, no. 4-1, pp. 123–128.
21. Trushchelev S. A., Von T. V. Razvitie idey kardionevrologii v trudakh N. K. Bogolepova [The development of cardioneurology in the works of N.K. Bogolepov]. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry], 2010, no. 5, pp. 76–77.
22. Fonyakin A. V., Geraskina L. A. Kardiogennye insul'ty [Cardiogenic insults]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics], 2009, no. 1, pp. 23–28.
23. Chelysheva I. A., Mazanko O. E., Gerasimova Yu. A. Odnovremennoe razvitie infarkta miokarda i mozgovogo insul'ta [The simultaneous development of the myocardial infarction and cerebral stroke]. *Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy Akademii* [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy], 2010, vol. 15, no. 2, pp. 24.
24. Chichkova M. A. Klinicheskoe techenie kardiologicheskoy patologii kak prichina narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika i prognoz [The clinical course of cardiac disease as a cause of cerebral circulatory disorders: diagnostics and prognosis]. *GISAP: Medical Science, Pharmacology*, 2012, pp. 62–65.
25. Yakushin S. S. *Infarkt miokarda* [The myocardial infarction]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010, 211 p.

26. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Philip Greenland, Joseph S. Alpert, George A. Beller, Emelia J. Benjamin, Matthew J. Budoff, Zahi A. Fayad, Elyse Foster, Mark A. Hlatky, John McB. Hodgson, Frederick G. Kushner, Michael S. Lauer, Leslee J. Shaw, Sidney C. Smith, Allen J. Taylor, William S. Weintraub, Nanette K. Wenger. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, vol. 56, no. 25, pp. e50–e103.
27. Badawi O., Waite M. D., Fuhrman S. A., Zuckerman I. H. Association between intensive care unit–acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Critical care medicine*, 2012, vol. 40, no. 12, pp. 3180–3188.
28. Chamorro A., Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*, 2006, no. 37, pp. 291–293.
29. Cordero A. P., Morillas A., Bertomeu-Gonzalez V., Quiles J., Mazón P., Guindo J., Soria F., Llacer A., Lekuona I., Gonzalez-Juanatey J. R. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 2011, vol. 25, pp. 600–607.
30. Granger C. B., Goldberg R. J., Dabbous O. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.*, 2003, vol. 163, pp. 2345–2353.
31. Higgins J. P. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin. Invest. Med.*, 2003, vol. 26, no. 3, pp. 133–146.
32. Mansour A. A. Type II diabetes mellitus: presentations, complications and treatment. *The Medical Journal of Basrah University*, 2002, vol. 20, no. 1, pp. 41–48.
33. Okura H., Asawa K., Kubo T., Taguchi H., Toda I., Yoshiyama M., Yoshikawa J., Yoshida K. Incidence and predictors of plaque rupture in the peripheral arteries. *Circ. Cardiovasc Interv.*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 63–70.
34. Prosser J., Gregor L., Lees K., Diener H., Hacke W., Davis S. Predictors of Early Cardiac Morbidity and Mortality After Ischemic Stroke. *Stroke*, 2007, vol. 38, pp. 2295–2302.
35. Schmitt J., Duray G., Gersh B., Hohnloser S. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.*, 2009, vol. 30, pp. 1038–1045.
36. Steg, P. G., James S. K., Atar D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, pp. 2569–2619.
37. Tilling L., Clapp B. Atrial fibrillation in myocardial infarction: predictors and prognosis. *Int. J. Clin. Pract.*, 2009, vol. 63, pp. 712–721.
38. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*, 2004, vol. 364, pp. 937–952.

УДК 616.71-053.1:577.4

14.01.00 – Клиническая медицина

© В.В. Шмелев, Л.А. Гончарова, М.Д. Расулов, 2016

СОВРЕМЕННАЯ КОРСЕТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Шмелев Валерий Викторович, врач-методист, ГКУ «Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы», Минздрава России, Россия, 115280 г. Москва, 2-й Автозаводской проезд, д. 3, тел.: 8-926-141-08-19, e-mail: valera-glava@yandex.ru.

Гончарова Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 33-38-11, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Расулов Магомед Дибирмагомедович, интерн кафедры травматологии и ортопедии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-964-889-11-15, e-mail: chorodinec@mail.ru.

Рассмотрены особенности индивидуализированного современного технологичного ортезирования детей и подростков с идиопатическим сколиозом за 15 лет. Представлено современное отношение ортопедов и протезистов к данной проблеме как в нашей стране, так и за рубежом. Освещены новые данные об эффективности корсетотерапии при сколиотической болезни. Описаны результаты анализа современных способов корсетирования.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, дети, подростки, корсетотерапия.

CURRENT BRACE THERAPY IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC SCOLIOSIS

Shmelev Valeriy V., doctor- methodologist, Directorate for coordination of medical organizations of the Health department of the city of Moscow, 3 2-y Avtozavodskoy proezd, Moscow, 115280, Russia, tel.: 8-926-141-08-19, e-mail: valera-glava @yandex.ru.

Goncharova Lyudmila A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Rasulov Magomed D., intern, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-964-889-11-15, e-mail: chorodinec@mail.ru.

The review highlights the peculiarities of individualized modern technological orthotics of children and adolescents with idiopathic scoliosis for 15 years. Contemporary attitude of orthopaedists and prosthetists to this issue, both in our country and abroad, is presented. New data on the effectiveness of brace treatment at scoliosis are covered. The results of the analysis of modern methods of brace treatment are described.

Key words: *idiopathic scoliosis, children, adolescents, brace treatment.*

В настоящее время не существует единого подхода к лечению такого сложного и плохо прогнозируемого заболевания, как идиопатический сколиоз (ИС) у детей и подростков. Среди вертебологов и детских ортопедов велико число сторонников оперативных пособий с использованием высокотехнологичных современных фиксаторов [14, 36]. Однако на фоне внушительного числа положительных результатов эти же авторы отмечают, что оперативное лечение ИС должно иметь четкие показания, так как имеет негативные стороны в виде анестезиологических, медицинских и социальных проблем [15, 16, 30]. Частыми осложнениями при оперативном лечении ИС становятся: нестабильность элементов имплантируемой конструкции, интраоперационная кровопотеря, инфицирование раны, респираторные нарушения, неврологические нарушения. Кроме того, оперативное вмешательство требует наличия специального дорогостоящего оборудования, а также высококвалифицированных специалистов, что на периферии является большой проблемой.

Авторы инновационных, зачастую эффективных разработок оперативного лечения [8], монографий [12], а также сторонники консервативных методов [1] высказываются о необходимости поиска и совершенствования более ранних механических малоинвазивных методов коррекции. В последнее десятилетие все чаще упоминается корсетотерапия.

Термин «корсетотерапия» появился около 10 лет назад, несмотря на то, что попытки жесткой коррекции искривленного позвоночника известны с древности. Пробразом будущих корсетов является гипсовая кровать Шеде, на основе которой была создана корригирующая кровать для лечения сколиоза у очень маленьких детей. В 1950-х гг. в США был предложен и широко внедрен корсет Мильвоки, представляющий собой довольно громоздкую конструкцию с головодержателем, что обеспечивало тракцию между затылком и тазовым поясом. Сначала корсет Мильвоки применялся как средство иммобилизации позвоночника при травмах и в послеоперационном периоде, а после различных усовершенствований и добавления боковых давлений и для лечения сколиоза в течение длительного периода [10]. Согласно литературным данным, эта конструкция продолжает изредка использоваться, хотя ее эффективность является предметом дискуссий. Лечение экстензионным корсетом с последующей операцией спондилодеза предложил в свое время J. Risser [35]. Методика была рассчитана на длительный период постепенной коррекции и получила широкое распространение, однако именно неточная коррекция в сочетании с избыточной экстензией приводили к прогрессирующему компенсаторных дуг и потере баланса туловища.

Специалистами Центрального НИИ протезирования и протезостроения (ЦНИИПП) были предложены дистракционные корсеты, фиксационные активно корригирующие, которые в большей степени воздействовали на патогенез искривления, но отличались плохой переносимостью.

В 1970-х гг. появился так называемый «бостонский корсет», более адаптированный к длительному ношению, построенный по принципу сборного модуля и не имеющий головодержателя. Основная концепция бостонского корсета (исправление поясничного лордоза с помощью пелотов) позволяла корригировать дугу искривления в грудном и груднопоясничном отделах в пределах 30° [28]. В дальнейшем наступала частичная потеря коррекции. Данная ортопедическая система в различных модификациях применяется в различных странах до сих пор [37].

Лечение больных сколиозом мягкими корсетами применялось с начала XX века с различными результатами. Затем в течение длительного времени интерес практических врачей и исследователей переместился на жесткое корсетирование [34]. В конце 1990-х гг. лечение мягкими корсетами подверглось пересмотру и в настоящее время под названием SpineCor они широко используются во всем мире для фиксации позвоночника при различных патологических состояниях. В отношении идиопатического прогрессирующего сколиоза можно считать доказанным, что неограниченная подвижность позвоночного столба в мягком корсете несовместима с той коррекцией, которая необходима для благоприятного исхода. Поэтому в подобных случаях мягкие корсеты следует использовать только в сочетании с жесткими [5].

Период активного развития советской ортопедии отмечен формированием нескольких самостоятельных школ и направлений (Новосибирск, Харьков, Ленинград), в рамках которых отношение к лечению сколиоза корсетированием было неоднозначным. Существовали детские ортопедические центры, где широко применялись вышеназванные корсеты типа Мильвоки и ЦНИИПП. Ученые и практические врачи обобщали свои результаты [3, 31] и планировали развитие данного направления. Наряду с этим наблюдалось и критическое, настороженное отношение [2], не позволявшее этому истинно ортопедическому методу занять постоянное место в лечении ИС.

В настоящее время наблюдается возврат интереса к лечению сколиоза ортезами различных моделей [6]. Это объясняется стремлением ортопедов и хирургов снизить риск лечения, получить эффективную коррекцию и стабилизацию до завершения роста ребенка малоинвазивными, безопасными и эффективными методами. В то же время авторы отмечают опасность нерациональной и несвоевременной консервативной терапии, включая ортезирование, подчеркивают возможность усугубления тем самым торсионной деформации. Известно, что для больного сколиозом характерна асимметричная работа паравертебральных мышц, разнонаправленность их действий, а также асимметричное действие массы тела. На этих знаниях базируется современный подход, а также принципы построения корригирующих корсетов.

В 1979 г. французский военный хирург-ортопед Ж. Шено предложил, а в 1986 г. внедрил оригинальную технологию изготовления брейсов для коррекции сколиотической деформации. Это послужило основой для создания принципиально новых корсетов и целого направления в современной детской ортопедии.

Ранее известные принципы построения корсетов сводились к следующему: во-первых, требовалось уменьшить воздействие массы тела, для чего использовались внешние опоры в виде головодержателя и шин (продольных и поперечных), во-вторых, следовало оказывать корригирующее воздействие на искривленный позвоночник. Даже полностью воплощенные вышеназванные принципы, позволившие в ряде случаев достичь значительной коррекции, не удерживали сколиоз от прогрессирования и потери коррекции после прекращения ношения корсета. Поэтому многими авторами ранее известные корсеты рассматривались как подготовительный этап к оперативному лечению.

С течением времени менялись основы ортезирования [21], а также принципы построения корсетов для лечения сколиотической деформации у детей и подростков [13].

Российскими учеными в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» разработан и активно применяется на протяжении нескольких лет корсет-эндокорректор «УЗОР». Исследователями отмечены хорошие результаты лечения, однако не приведены данные по другим видам корсетотерапии. Среди современных приверженцев корсетотерапии корсеты (брейсы) типа Шено признаются наиболее эффективными [23, 36].

Принципы построения корсета, изложенные Ж. Шено, заключаются в следующем:

- плечи и бедра при сколиозе участвуют в формировании дуги искривления, а следовательно, должны быть задействованы в обратном процессе;
- необходимо деротировать сколиотический позвоночник не только за счет давления пелота на реберный горб, но в большей степени за счет создания в корсете пространства для движения ребер при дыхании таким образом, чтобы изнутри создавались деротирующие воздействия на позвоночник.

Изучение публикаций российской и зарубежной медицинской литературы за минувшие 20 лет позволяет сделать вывод о том, что корсетотерапия занимает особое место в лечении больных ИС и является предметом оживленных дискуссий [38]. Растет число публикаций, содержащих собственные ближайшие и отдаленные результаты лечения детей с ИС корсетом типа Шено [33]. Оценка этих результатов в основном оптимистична, несмотря на наличие определенных групп с потерей коррекции [4, 17, 19]. Существуют центры, располагающие большим числом наблюдений [26]. Специалисты ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им проф. М.И. Ситенко» АМН Украины, обобщив

пятилетний опыт работы в данном направлении, пришли к выводу о необходимости дифференцированного подхода к корсетотерапии с учетом типа сколиоза [26].

В.Д. Шишук и соавторы [24] провели анализ эффективности использования корсетотерапии в комплексном лечении сколиоза у 112 детей. Сравнительный анализ за 3 года позволил авторам достоверно показать замедление прогрессирования сколиоза в группе детей, использовавших корсет, но только у больных со 2 степенью дуги искривления.

При аналогичном исследовании [20] у 976 пациентов достигнута коррекция дуги деформации в среднем на 10–48°. При этом чем ниже была величина деформации, тем выше отмечалась величина коррекции. Особый интерес авторы проявляли к группе с IV степенью сколиоза с величиной деформации у пациентов 41–56°. У 64 пациентов из 77 удалось уменьшить деформацию, а в дальнейшем и стабилизировать ее до уровня I–III степени сколиоза. У остальных 13 пациентов удалось удержать деформацию на уровне IV степени тяжести, но при этом не требующей оперативного вмешательства.

Зарубежные авторы приводят схожие результаты лечения [30]. 33 пациента с величиной деформации 25–40° проходили лечение корсетом по методу Шено в модификации Риго. Из них положительный эффект (снижение величины деформации, стабилизация) лечения удалось добиться у 25 пациентов (76 %), что показывает высокую эффективность корсетного лечения.

Д.К. Тесаков [18] в своих наблюдениях делает вывод о том, что корсетотерапия является эффективным средством корригирующего и стабилизирующего воздействия на позвоночник при его искривлении. По мнению автора, в зависимости от характера развития деформации у физиологически растущих больных корсетотерапия позволяет полностью устранить, а также уменьшить или стабилизировать деформационные проявления этого тяжелого ортопедического заболевания; а при агрессивных формах ИС сдерживать патологический процесс консервативно до полного завершения роста позвоночника. Кроме того, Д.К. Тесаков выделяет периодизацию корсетотерапии:

- 1) корсетная адаптация;
- 2) первичная коррекция;
- 3) корсетное удержание;
- 4) отмена корсета;
- 5) дальнейшее наблюдение.

Необходимость оптимизировать корсетное лечение сколиоза привела исследователей к попыткам целевой типизации деформаций позвоночника для понимания особенностей корригирующего воздействия корсетов, реализующих схему трехточечного изгиба [11]. Выделяют три формы осанки – неуравновешенная мобильная, псевдоуравновешенная фиксированная и неуравновешенная фиксированная, формируемые под действием сколиотической деформации [19]. Данные формы осанки, по мнению Д. К. Тесакова, важно учитывать при первичной диагностике, так как они отражают выраженность деформации позвоночника.

Большое значение имеет вертикальная фронтальная уравновешенность туловища. Индивидуализированный подход и последовательное использование корсетов типа Шено позволили в большом числе наблюдений устранить, уменьшить или стабилизировать деформационные проявления ортопедического заболевания [20]. Большинство проспективных исследований в нашей стране и за рубежом доказывают, что корсетотерапия может изменить течение ювенильного ИС в направлении коррекции либо стабилизации дуги [25, 29].

Некоторые авторы изучали отдаленные результаты в сопоставлении с оценкой качества жизни [7], для чего использовали специально адаптированные анкеты. В итоге был сделан вывод: для повышения у пациентов мотивации к лечению в команду специалистов, занимающихся данным видом консервативного лечения, должен быть включен психолог. Кроме того, эффективность корсетотерапии зависит от личного участия пациента и постоянной тренировки мускулатуры спины, особенно ценно применение специальных методик [32].

Параллельно много внимания исследователи уделяют технико-физиологическому обоснованию, особенностям моделирования предлагаемой конструкции [9]. Используются 3D технологии, появились «высокоинтеллектуальные» модели корсетов (Raso) с встроенными микрокомпьютерными схемами [17]. Такие модели позволяют контролировать режим носки корсета как со стороны родителей, так и со стороны лечащего врача, что, учитывая психологические особенности разных пациентов, очень актуально.

С другой стороны, ученые и клиницисты отмечают необходимость определения места корсетотерапии в системе комплексного консервативного лечения [22] для создания современных стандартов в лечении ИС.

Аналогом такого комплексного консервативного лечения можно считать комплекс, включающий в себя корсетотерапию, корригирующую гимнастику, плавание и лечебный массаж [23]. Однако, несмотря на то, что результаты подобного лечения положительны, они не столь высоки.

Современная ортопедия ставит основной вопрос – является ли корсетотерапия альтернативой оперативному лечению, возможно ли с помощью индивидуально изготовленных корсетов избежать травматичного и сложного вмешательства при прогрессировании искривления позвоночника? Сегодня не существует единого ответа на поставленный вопрос. Однако большинство исследователей и практических врачей на основании собственного опыта и данных инструментальных наблюдений отводят корсетотерапии ведущее место в консервативном лечении, которое в ряде случаев является эффективной альтернативой оперативному методу [27].

Таким образом, представленный анализ литературных данных указывает на необходимость дальнейшего всестороннего изучения роли корсетотерапии в лечении юношеского идиопатического сколиоза и позволяет сделать следующие **выводы**:

- в современной отечественной и зарубежной литературе отведено особое место анализу корсетного лечения идиопатического сколиоза у детей и подростков;
- корсетотерапия в настоящее время является признанным методом лечения идиопатического сколиоза у детей и подростков – индивидуализированный подход и последовательное использование корсетов типа Шено наиболее эффективно для стабилизации или уменьшения дуги искривления при идиопатическом сколиозе у подростков;
- новые системы и принципы организации взаимодействия медицинских служб повышают эффективность диагностики и лечения сколиоза;
- необходима разработка новых методов комплексного консервативного лечения.

Список литературы

1. Алексеенко, И. Г. Ортезирование и искусственная коррекция движений позвоночника в комплексе медико-социальной реабилитации больных с идиопатическим сколиозом II–III степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Г. Алексеенко. – М., 2005. – 28 с.
2. Андрианов, В. Л. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков / В. Л. Андрианов, Г. А. Баиров, В. И. Садофьева, Р. Э. Райе. – Л. : Медицина, 1985. – 253 с.
3. Андриевская, О. А. Ортезирование при патологии позвоночника : учебно-методическое пособие / О. А. Андриевская, Н. А. Корсунская, Р. В. Росков, Д. В. Целуйко. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов, 2003. – 56 с.
4. Бландинский, В. Ф. Система диагностики и оказания помощи детям и подросткам со сколиозами в регионе / В. Ф. Бландинский, О. Р. Герасимов, В. А. Тетерев // Материалы X юбилейного всероссийского съезда травматологов-ортопедов (г. Москва, 16–19 сентября 2014 г.) / под ред. С. П. Миронова – М. : Изд-во Центрального института травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, 2014. – С. 287–288.
5. Вайсс, Г. Р. История лечения больных сколиозом мягкими корсетами / Г. Р. Вайсс // Вестник всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. – 2014. – № 4. – С. 7–10.
6. Гусев, М. Г. Использование деротационных ортезов в структуре комплексной медицинской реабилитации больных тяжелыми формами сколиотических деформаций позвоночника / М. Г. Гусев, Г. А. Леин // Материалы третьего съезда хирургов-вертебрологов России с международным участием (г. Санкт-Петербург, 11–12 мая 2012 г.) / под ред. проф. А. Г. Баиндурашвили. – СПб. : Изд-во Научно-исследовательского детского ортопедического института имени Г.И. Турнера. – С. 50.
7. Дубоносов, Ю. В. Анализ результатов комплексного обследования детей при корсетном лечении сколиоза / Ю. В. Дубоносов, А. Ю. Мушкин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, с элементами научной школы для молодежи, посвященной 90-летию со дня рождения заслуж. деят. науки РСФСР проф. Я. Л. Цивьяна (Цивьяновские чтения) (г. Новосибирск, 25–26 ноября 2010 г.) / под ред. М. А. Садового. – Новосибирск : Дар, 2010 – С. 33–34.
8. Лака, А. А. Хирургическое лечение деформаций и дегенеративных заболеваний позвоночника у детей и взрослых : учебное пособие / А. А. Лака, В. В. Доценко, М. Т. Сампиев, Н. В. Загородний, Т. Е. Ондар. – М. : Изд-во Российского университета дружбы народов, 2008 – 122 с.
9. Леин, Г. А. Основы активно-корригирующего ортезирования в лечении заболеваний и травм позвоночника : методическое пособие / Г. А. Леин, М. Г. Гусев, И. В. Павлов, С. В. Виссарионов, С. В. Альзоба. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского научно-практического центра медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 2012. – 64 с.
10. Михайловский, М. В. Современная концепция раннего выявления и лечения идиопатического сколиоза / М. В. Михайловский, В. В. Новиков, А. С. Васюра // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2003. – № 1. – С. 3–10.

11. Михайловский, М. В. Проблема механической коррекции сколиотической деформации / М. В. Михайловский, Т. Н. Садовая, С. А. Шуц // Хирургия позвоночника. – 2006. – № 4. – С. 33–39.
12. Михайловский, М. В. Хирургия деформаций позвоночника / М. В. Михайловский, Н. Г. Фомичев. – Новосибирск : Сибирское университетское издательство, 2011. – 592 с.
13. Петрова, Н. С. Экспресс-ортезирование в профилактике и комплексном лечении патологии опорно-двигательного аппарата и сосудистой системы нижних конечностей : пособие для врачей / Н. С. Петрова, В. Я. Малый, А. Г. Баиндурашвили. – СПб : Изд-во Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, 2008. – 202 с.
14. Сампиев, М. Т. Хирургическая коррекция тяжелых форм сколиоза / М. Т. Сампиев // Материалы X юбилейного всероссийского съезда травматологов-ортопедов (г. Москва, 16–19 сентября 2014 г.) / под ред. С. П. Миронова – М. : Изд-во Центрального института травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, 2014. – С. 62–63.
15. Сампиев, М. Т. Сколиоз / М. Т. Сампиев, А. А. Лака, Н. В. Загородный. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 142 с.
16. Садовая, Т. Н. К вопросу об оценке эффективности коррекции деформации позвоночника / Т. Н. Садовая, М. В. Михайловский, С. А. Шуц // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 2. – С. 25–35.
17. Сарнадский, В. Н. 9-я научная конференция Международного общества исследования деформаций позвоночника. Отчеты о событиях / В. Н. Сарнадский // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 3. – С. 106–108.
18. Тесаков, Д. К. Корсетное лечение детей и подростков с деформациями позвоночника IV степени / Д. К. Тесаков // Хирургия позвоночника. – 2010. – № 2. – С. 25–34.
19. Тесаков, Д. К. Особенности осанки при развитии деформации позвоночника у больных сколиозом / Д. К. Тесаков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. – № 2. – С. 83–87.
20. Тесаков, Д. К. Применение корсетотерапии при идиопатическом сколиозе / Д. К. Тесаков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2011. – № 3. – С. 9–21.
21. Хайм, З. Основы ортезирования нижних конечностей и позвоночника / З. Хайм, В. Кафингст. – Дортмунд : Orthopädie Technik, 2002. – 220 с.
22. Чекрыжев, Д. О. Результаты применения корригирующих корсетов в комплексе лечения идиопатического и диспластического сколиоза у детей и подростков / Д. О. Чекрыжев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С. 85–90.
23. Шавырин, И. А. Применение корсетов Шено в комплексе с корригирующей гимнастикой при лечении идиопатического сколиоза у детей и подростков / И. А. Шавырин, С. В. Колесов, С. А. Кудряков // Реабилитация при патологии опорно-двигательного аппарата : труды II научно-практической конференции (г. Москва, 24–25 апреля 2012 г.) / под ред. С. М. Миронова. – М. : Изд-во Центрального института травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, 2012. – С. 93–94.
24. Шищук, В. Д. Власний досвід застосування корсетів при комплексному лікуванні дітей на сколіотичну хворобу / В. Д. Шищук, Ю. В. Шкатула, О. Г. Біденко // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2009. – № 2. – С. 174–178.
25. Aulisa, A. G. Brace treatment in juvenile idiopathic scoliosis : a prospective study in accordance with the SRS criteria for bracing studies / A. G. Aulisa, V. Guzzanti, E. Marzetti, M. Giordano, F. Falciglia, L. Aulisa. – Режим доступа : <http://www.scoliosisjournal.com/content/9/1/3>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 17.06.2015.
26. Chekryzhev, D. Differentiated approach to Cheneau brace choice for the scoliosis treatment / D. Chekryzhev, A. Mezentsev, D. Petrenko. – Режим доступа : <http://www.scoliosisjournal.com/content/7/S1/O32>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 17.02.2016.
27. De Giorgi, S. Cheneau brace for adolescent idiopathic scoliosis: long-term results. Can prevent surgery? / S. De Giorgi, A. Piazzolla, S. Tafuri, C. Borracci, A. Martucci, G. De Giorgi // Eur. Spine J. – 2013. – Vol. 22. – P. 815–822.
28. Jonasson-Rajala, E. Boston thoracic brace in the treatment of idiopathic scoliosis / E. Jonasson-Rajala, E. Josefsson // Clin. Orthop. – 1984. – Vol. 183. – P. 37–41.
29. Kowalski, I. Effectiveness of Chêneau brace treatment for idiopathic scoliosis : prospective study in 79 patients followed to skeletal maturity / I. Kowalski, K. Zaborowska-Sapeta, T. Giżewski, T. Kotwicki, H. Protaziewicz-Faldowska, W. Kiebzak. – Режим доступа : <http://scoliosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-7161-7-S1-O44>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 17.02.2015.
30. Levy, B. J. Complications associated with surgical repair of syndromic scoliosis / B. J. Levy, J. F. Schulz, E. D. Fornari, A. L. Wollowick. – Режим доступа : <http://www.scoliosisjournal.com/content/10/1/14>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 17.06.2015.
31. Lonstein, J. E. The Milwaukee brace for the treatment of adolescent idiopathic scoliosis. A review of one thousand and twenty patients / J. E. Lonstein, R. B. Winter // J. Bone Joint Surg. Am. – 1994. – Vol. 76, № 8. – P. 1207–1221.

32. LouAnn, R. The effect of compliance to a Rigo System Cheneau brace and a specific exercise programme on idiopathic scoliosis curvature : a comparative study : SOSORT 2014 award winner / R. LouAnn, S. Aimee, J. Potterton. – Режим доступа : <http://www.scoliosisjournal.com/content/9/1/5>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 17.02.2016.
33. Maruyama, T. Effectiveness of brace treatment for adolescent idiopathic scoliosis / T. Maruyama, Y. Kobayashi, M. Miura, Y. Nakaо. – Режим доступа : <http://www.scoliosisjournal.com/content/10/S2/S12> свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 17.11.2015.
34. Nachemson, A. L. Point of view – prognosis in brace treatment / A. L. Nachemson // *Spine*. – 1995. – Vol. 20. – P. 545–546.
35. Risser, J. C. Scoliosis : past and present / J. C. Risser // *J. Bone Jt. Surg.* – 1964 – Vol. 46, № 1. – P. 167–199.
36. Weiss, H. R. Brace treatment during pubertal growth spurt in girls with idiopathic scoliosis : a prospective trial comparing two different concepts / H. R. Weiss, G. R. Weiss // *Pediatric Rehabilitation*. – 2005. – Vol. 8, № 3. – С. 199–206.
37. Wiley, J. W. Effectiveness of the boston brace in treatment of large curves in adolescent idiopathic scoliosis / J. W. Wiley, J. D. Thomson, T. M. Mitchel // *Spine*. – 2000. – Vol. 25. – P. 2326–2332.
38. Yilmas, H. Conservative treatment results of 39 patients with adolescent idiopathic scoliosis / H. Yilmas, T. Kuru. – Режим доступа : <http://www.scoliosisjournal.com/content/7/S1/O47> свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 17.11.2015.

References

1. Alekseenko I. G., Ortezirovanie i iskusstvennaya korrektsiya dvizheniy pozvonochnika v komplekse mediko-sotsial'noy reabilitatsii bol'nykh s idiopatcheskim skoliozom II–III stepeni. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Medical and social rehabilitation of patients with the 2nd-3rd degree of idiopathic scoliosis by orthosis and spinal movement correction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 28 p.
2. Andrianov V. L., Bairov G. A., Sadofeva V. I., Raye R. E., Zabolevaniya i povrezhdeniya pozvonochnika u detey i podrostkov [Spinal diseases and injuries in children and adolescents]. Leningrad, Meditsina [Medicine], 1985, p. 253.
3. Andrievskaya O. A., Korsunskaya N. A., Roskov R. V., Tseluyko D. V. Ortezirovanie pri patologii pozvonochnika. Uchebno-metodicheskoe posobie [Orthotics in spinal pathology. Teaching aid]. Saint Petersburg, Published by St. Petersburg Institute of Advanced Training for Medical Experts, 2003 56 p.
4. Blandinskiy V. F., Gerasimov O. R., Teterev V. A. Sistema diagnostiki i okazaniya pomoshchi detyam i podrostkam so skoliozami v regione. [Diagnostics and treatment system for children and adolescents with scoliosis in the region]. Materialy X yubileynogo vserossiyskogo s"ezda travmatologov-ortopedov [Materials of the tenth anniversary All-Russian Congress of Traumatologists and Orthopedists. 16–19 September, 2014]. Moscow, Central Institute of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, 2014, pp. 287–288.
5. Vayss G. R. Istoriya lecheniya bol'nykh skoliozom myagkimi korsetami [Case history of treatment of scoliosis by cast-bandage]. Vestnik vserossiyskoy gil'dii protezistov-ortopedov [Bulletin of the All-Russian Guild of Orthopedists and Prosthetists], 2014, no. 4, pp. 7–10.
6. Gusev M. G., Lein G. A. Ispol'zovanie derotatsionnykh ortezov v strukture kompleksnoy meditsinskoy reabilitatsii bol'nykh tyazhelymi formami skolioticheskikh deformatsiy pozvonochnika [Complex medical rehabilitation of the patients with scoliosis using derotation orthotic devices]. Materialy III s"ezda khirurgov-vertebrologov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem [Materials of the III Congress of Russian vertebral surgeons with international participation. 11-12 May, 2012]. Ed. by A. G. Baidurashvili. Saint Petersburg, Published by the Research Pediatric Orthopedic Institute named after G. I. Turner, p. 50.
7. Dubonosov Yu. V., Mushkin A. Yu. Analiz rezul'tatov kompleksnogo obsledovaniya detey pri korsetnom lechenii skolioza [Analysis of the results of the complex examination of children with brace therapy of scoliosis]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, s elementami nauchnoy shkoly dlya molodezhi, posvyashchennoy 90-letiyu so dnya rozhdeniya zasluzh. deyat. nauki RSFSR prof. Ya.L. Tsiv'yana (Tsiv'yanovskie chteniya) [Materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation, with the elements of scientific school for the youth, dedicated to the 90th anniversary of the honored worker of science of RSFSR prof. Ya.L. Tsiv'yan]. Ed. by M.A. Sadovyy. Novosibirsk, "Dar", 2010, pp. 137–141.
8. Laka A. A., Dotsenko V. V., Sampiev M. T., Zagorodniy N. V., Ondar T. E. Khirurgicheskoe lechenie deformatsiy i degenerativnykh zabolevaniy pozvonochnika u detey i vzroslykh. Uchebnoe posobie [Surgical treatment of vertebra deformations and degenerative diseases in children and adults. Teaching manual]. Moscow, Published by RUDN University, 2008, 122 p.
9. Lein G. A., Gusev M. G., Pavlov I. V., Vissarionov S. V., Al'zoba S. V., Osnovy aktivno- korriruyushchego ortezirovaniya v lechenii zabolevaniy i travm pozvonochnika. [Basics of active-correcting orthotics in the treatment of spinal diseases and injuries: Methodical guidance.]. Saint Petersburg, Published by St. Petersburg Scientific and Practical Centre of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation named after G.A. Albrecht, 2012, 64 p.

10. Mikhaylovskiy M. V., Novikov V. V. Vasyura A. S., Sovremennaya kontseptsiya rannego vyyavleniya i lecheniya idiopaticeskogo skolioza [The modern concept of early detection and treatment of idiopathic scoliosis]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova [Herald of traumatology and orthopedics named after N.N. Priorov], 2003, no. 1, pp. 3–10.
11. Mikhaylovskiy M. V., Sadovaya T. N., Shuts S. A. Problema mekhanicheskoy korrektsii skolioticheskoy deformatsii [Problem of Scoliotic Deformity Mechanical Correction in a System of Conservative Treatment]. Khirurgiya pozvonochnika [Spine Surgery]. 2006, no. 4, pp. 33–39.
12. Mikhaylovskiy M. V., Fomichev N. G. Khirurgiya deformatsiy pozvonochnika [Surgery of the vertebra deformations]. Novosibirsk, Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo [Siberian University Press], 2011, 592 p.
13. Petrova N. S., Malyy V. Ya., Baidurashvili A. G. Ekspres-ortezirovanie v profilaktike i kompleksnom lechenii patologii oporno-dvigatel'nogo apparata i sosudistoy sistemy nizhnikh konechnostey. Posobie dlya vrachey. [Express-osteosis in complex treatment and prevention of skeletal disorders and lower extremity vascular system diseases. Manual for physicians]. Saint-Petersburg, Published by St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2008, 202 p.
14. Sampiev M. T. Khirurgicheskaya korrektsiya tyazhelykh form skolioza [Surgical correction of the complex scoliosis]. Materialy X yubileyogo vserossiyskogo s"ezda travmatologov-ortopedov [Materials of the tenth anniversary All-Russian Congress of Traumatologists and Orthopedists. 16–19 September, 2014]. Moscow, Central Institute of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, 2014, pp. 62–63.
15. Sampiev M. T., Laka A. A., Zagorodniy N. V. Skoloz [Scoliosis]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 142 p.
16. Sadovaya T. N., Mikhaylovskiy M. V., Shuts S. A. K voprosu ob otsenke effektivnosti korrektsii deformatsii pozvonochnika [Efficacy assessment of spinae deformity correction]. Khirurgiya pozvonochnika [Spine Surgery], 2008, no. 2, pp. 25–35.
17. Sarnadskiy V. N. 9-ya nauchnaya konferentsiya Mezhdunarodnogo obshchestva issledovaniya deformatsiy pozvonochnika. Otechety o sobytiyakh [The 9th scientific conference of the International Society of Research of deformities of the spine. Case reports]. Khirurgiya pozvonochnika [Spine Surgery], 2012, no. 3, pp. 106–108.
18. Tesakov D. K. Korsetnoe lechenie detey i podrostkov s deformatsiyami pozvonochnika IV stepeni [Brace treatment of children and adolescents with grade IV spinal deformities]. Khirurgiya pozvonochnika [Spine Surgery], 2010, no. 2, pp. 25–34.
19. Tesakov D. K. Osobennosti osanki pri razvitii deformatsii pozvonochnika u bol'nykh skoliozom [Posture peculiarities in spine deformity development in patients with scoliosis]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Grodno State Medical University], 2008, no. 2, pp. 83–87.
20. Tesakov D. K. Primenenie korsetoterapii pri idiopaticeskome skolioze [Use of Brace Therapy in Patients with Idiopathic Scoliotic Spine Deformities]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova [Herald of traumatology and orthopedics named after N.N. Priorov], 2011, no. 3, pp. 9–21.
21. Khaym Z., Kafingst V., Osnovy ortezirovaniya nizhnikh konechnostey i pozvonochnika [Basis for ortesis of lower extremities and spine]. Dortmund, Orthopadie Technik, 2002, 220 p.
22. Chekryzhev D. O. Rezul'taty primeneniya korrigiruyushchikh korsetov v komplekse lecheniya idiopaticeskogo i displasticheskogo skolioza u detey i podrostkov [Results of using brace correction in the complex treatment of idiopathic and dysplastic scoliosis of children and adolescent]. Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie [Orthopedics, Traumatology and Prosthetics], 2006, no. 2, pp. 85–90.
23. Shavyrin I. A., Kolesov S. V., Kudryakov S. A. Primenenie korsetov Sheno v komplekse s korrigiruyushchey gimnastikoy pri lechenii idiopaticeskogo skolioza u detey i podrostkov [Using Cheneau – ortesis and corrective gymnastics in the complex treatment of idiopathic scoliosis of children and adolescent]. Trudy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Reabilitatsiya pri patologii oporno-dvigatel'nogo apparata» [Proceedings of the scientific-practical conference “Rehabilitation in the pathology of the musculoskeletal system”]. Ed. by S.M. Mironov, Moscow, Central Institute of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, 2012, pp. 93–94.
24. Shishchuk V. D., Shkatula Yu. V., Bidenko O. G. Vlasny dosvid zastosuvannya korsetiv pri kompleksnomu likuvanni ditey na skoliotichnu khvorobu [Own experience of the brace in the complex treatment of scoliosis in children]. Vestnik Sumskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. [Herald of Sumy State University. Series Medicine], 2009, no. 2, pp. 174–178.
25. Aulisa A. G., Guzzanti V., Marzetti E., Giordano M., Falciglia F., Aulisa L. Brace treatment in juvenile idiopathic scoliosis: a prospective study in accordance with the SRS criteria for bracing studies. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/10/1/14> (accessed 17 June 2015).
26. Chekryzhev D., Mezentshev A., Petrenko D. Differentiated approach to Cheneau brace choice for the scoliosis treatment. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/7/S1/O32> (accessed 17 February 2016)
27. De Giorgi S., Piazzolla A., Tafuri S., Borracci C., Martucci A., De Giorgi G. Cheneau brace for adolescent idiopathic scoliosis: long-term results. Can prevent surgery? Eur. Spine J., 2013, Vol. 22, pp. 815–822
28. Jonasson-Rajala E., Josefsson E. Boston thoracic brace in the treatment of idiopathic scoliosis. Clin. Orthop., 1984, vol. 183, pp. 37–41.

29. Kowalski I., Zaborowska-Sapeta K., Giżewski T., Kotwicki T., Protaziewicz-Fałdowska H., Kiebzak W. Effectiveness of Chêneau brace treatment for idiopathic scoliosis: prospective study in 79 patients followed to skeletal maturity. Available at: <http://scoliosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-7161-7-S1-O44> (accessed 17 February 2016).
30. Levy Benjamin J. Complications associated with surgical repair of syndromic scoliosis. Benjamin J. Levy, Jacob F. Schulz, Eric D. Fornari, Adam L. Wollowick. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/10/1/14> (accessed 17 June 2015).
31. Lonstein J. E., Winter R. B. The Milwaukee brace for the treatment of adolescent idiopathic scoliosis. A review of one thousand and twenty patients. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1994, vol. 76, no. 8, pp. 1207–1221.
32. LouAnn R., Aimee S., Potterton J. The effect of compliance to a Rigo System. Cheneau brace and a specific exercise programme on idiopathic scoliosis curvature: a comparative study: SOSORT 2014 award winner. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/9/1/5> (accessed 17 February 2016).
33. Maruyama T., Effectiveness of brace treatment for adolescent idiopathic scoliosis./ T. Maruyama, Y. Kobayashi, M. Miura, Y. Nakao. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/10/1/14> (accessed 17 November 2015).
34. Nachemson A. L. Point of view – prognosis in brace treatment. *Spine*, 1995, vol. 20, pp. 545–546.
35. Risser J. C. Scoliosis: past and present. *J. Bone Jt. Surg.*, 1964, vol. 46, no. 1, pp. 167–199.
36. Weiss H. R., Weiss G. R. Brace treatment during pubertal growth spurt in girls with idiopathic scoliosis: A prospective trial comparing two different concepts. *Pediatric Rehabilitation*, 2005, vol. 8, no. 3, pp. 199–206.
37. Wiley J. W., Thomson J. D., Mitchel T. M. Effectiveness of the boston brace in treatment of large curves in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*, 2000, vol. 25, pp. 2326–2332.
38. Yilmas H., Kuru T. Conservative treatment results of 39 patients with adolescent idiopathic scoliosis. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/7/S1/O47> (accessed 17 November 2015).

РОЛЬ АНТИГИПОКСАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АСТРАХАНСКОЙ РИККЕТСИОЗНОЙ ЛИХОРАДКОЙ

Бедлинская Надия Руслановна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Лазарева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинико-иммунологической лаборатории, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Горева Ольга Николаевна, врач-инфекционист, заведующая отделением, ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел.: (8512) 31-06-07, e-mail: oikb@astranet.ru.

Бабаева Марина Алексеевна, заведующая лабораторией, врач высшей категории, врач-лаборант, ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел.: (8512) 31-06-07, e-mail: oikb@astranet.ru.

Проведена оценка влияния Этилметилгидроксипиридина сукцината на длительность основных клинических симптомов и на динамику активности сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата в нейтрофилах, а также на агрегационную активность тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой. Отмечено сокращение продолжительности лихорадочного периода, слабости, головной боли, головокружения и раннего регресса петехий в группе больных, получавших сочетание стандартной терапии с Этилметилгидроксипиридин сукцинатом. Определена его эффективность в отношении агрегационной активности тромбоцитов и восстановлении баланса исследуемых ферментов в нейтрофилах.

Ключевые слова: Астраханская риккетсиозная лихорадка, тромбоциты, нейтрофилы, Этилметилгидроксипиридин сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, никотинамидадениндинуклеотид, никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

THE ROLE OF ANTI-HYPOXIA THERAPY IN THE CORRECTION OF HEMOCOAGULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH ASTRAKHAN RICKETTSIAL FEVER

Bedlinskaya Nadiya R, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Galimzyanov Khalil M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Lazareva Elena N., Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Goreva Ol'ga N., infectionist, Head of Department, Regional Infectious Clinical Hospital n. a. A.M. Nichoga, 7 Nachalovskoe shosse St., Astrakhan, 414004, Russia, tel: (8512) 31-06-07, e-mail: oikb@astranet.ru.

Babaeva Marina A., laboratory doctor, Head of Laboratory, Regional Infectious Clinical Hospital n. a. A.M. Nichoga, 7 Nachalovskoe shosse St., Astrakhan, 414004, Russia, tel.: (8512) 31-06-07, e-mail: oikb@astranet.ru.

We have assessed the influence of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the duration of the main clinical symptoms and the dynamics of the activity of succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, nicotinamide adenine dinucleotide and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate in neutrophils, and on restoration of thrombocyte aggregation activity at patients with Astrakhan rickettsial fever. We have noticed a reduced duration of the febrile period, weakness, headache, dizziness and early petechiae regression in the group of patients receiving a standard therapy combined with ethylmethylhydroxypyridine succinate. The efficiency of ethylmethylhydroxypyridine succinate in regard to the thrombocyte aggregation activity and the restoration of balance of the studied enzymes in neutrophils has also been defined.

Key words: *Astrakhan rickettsial fever, platelets, neutrophils, ethylmethylhydroxypyridine succinate, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, nicotinamide adenine dinucleotide, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.*

Введение. На территории Астраханской области с 1970 г. сформировался природный очаг трансмиссивного риккетсиоза – Астраханской риккетсиозной лихорадки (АРЛ), относящейся к группе клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) [15]. В настоящее время детально изучены морфология возбудителя, освещены эпидемиологические аспекты, особенности клинической картины, разработаны основные принципы терапии данной лихорадки [5, 10, 12].

Среди основных клинических симптомов как при АРЛ, так и при других риккетсиозах из группы КПЛ, выделяют лихорадку, розеолезно-папулезную и геморрагическую сыпь, суставные и мышечные боли. В экспериментальных работах было доказано, что и *Rickettsia conorii* и ее подвид *Rickettsia subsp. caspia* паразитируют в клетках эндотелия, при этом формируются пролиферативные и деструктивно-тромботические изменения в виде эндоваскулита [17, 19, 25]. Сегодня считают, что активность воспалительных процессов в эндотелии сосудов зависит от функциональной активности тромбоцитов, так как они наряду с тем, что являются единственными среди форменных элементов крови поставщиками факторов репарации эндотелия сосудистой стенки, также регулируют местные воспалительные реакции за счет высвобождения из α -гранул соответствующих медиаторов и β -TG – белка, обладающего выраженной хемотаксической активностью по отношению к лейкоцитам [6, 7]. В свою очередь, нейтрофилы через экспрессию лейкоцитарного Р-селектинсвязывающего гликопротеина-1 (PSGL-1) с Р-селектином, ассоциированного с плазматической мембраной кровяных пластинок, присоединяют тромбоциты, обеспечивая репаративные и воспалительные реакции, возникающие в ответ на повреждение [7]. Открытие родственных рецепторов между тромбоцитами и нейтрофилами позволяет рассматривать регулируемую роль последних в системе гемостаза, так как известно, что в качестве «площадки» для сборки протромбиназного комплекса могут выступать нейтрофилы [8].

В последнее время описан феномен агрегации нейтрофилов при ишемии тканей, который играет ведущую роль в развитии геморрагического шока. Доказано, что активированные различными антигенами нейтрофилы способны быстро перестраивать собственный метаболизм, индуцируя «респираторный взрыв» с последующей активацией экзоцитоза протеолитических ферментов, которые в участках воспаления вызывают нарушения структуры и функции эндотелия, способствуя развитию петехий [7, 22]. Очевидным является тот факт, что метаболический потенциал нейтрофилов и функциональная активность тромбоцитов определяют возникновение дисбаланса в гемостазе, возможно, и у больных АРЛ.

В условиях инфекционного процесса в организме, как правило, развивается гипоксия, при которой активизируется альтернативный путь работы дыхательной цепи митохондрий, осуществляемый при участии эндогенной янтарной кислоты. В экспериментальных работах было доказано, что применение препаратов янтарной кислоты приводит к приросту потребления кислорода тканями за счет окисления добавленных субстратов до конечных продуктов – CO_2 , H_2O и АТФ, при этом мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма [9, 11, 13]. Длительная гипоксия, а также синдром общей интоксикации, которые наблюдаются у больных АРЛ, способствуют истощению образования эндогенной янтарной кислоты, поэтому обоснованной мерой для поддержания системы энергопродукции клетки в этих условиях является введение экзогенной янтарной кислоты в виде лекарственных препаратов, среди которых широкое применение в практическом здравоохранении получил Этилметилгид-

роксипиридина сукцинат в связи с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия [2, 3, 18]. Благодаря наличию в его составе препарата производного 3-оксипиридина, янтарная кислота свободно проникает внутрь клетки и митохондрий, оказывая антигипоксический эффект путем активации сукцинатдегидрогеназного окисления и восстановления активности цитохромоксидазы, ограничивая НАДН-оксидазный путь окисления. Отмечено, что у больных гриппом, вирусными гепатитами, постишемической энцефалопатией и панкреонекрозом при применении данного препарата за счет снижения концентрации в крови лактата, пирувата и цитрата восстанавливался кислотно-щелочной баланс, газовый состав крови, а также активировался энергетический обмен [1, 2, 3, 16, 18, 21].

Наряду с этим отмечено, что Этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерин/фосфолипидов, в результате происходит стабилизация мембран эритроцитов и тромбоцитов, что позволяет уменьшить риск развития гемолиза и механической травмы форменных элементов крови [3]. Учитывая патогенетическую обоснованность применения данного препарата при вегетососудистых дисфункциях, которые также наблюдаются при АРЛ в результате развития интоксикационного синдрома, исследование его влияния на функциональную активность тромбоцитов и метаболический потенциал нейтрофилов у больных при этом риккетсиозе представляет научный и практический интерес.

Цель: оценить влияние Этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональную активность тромбоцитов и метаболический потенциал нейтрофилов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой.

Материалы и методы исследования. С 2010 по 2013 гг. на базе кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» было проведено клинко-лабораторное обследование 78 больных до и после лечения Этилметилгидроксипиридин сукцинатом с диагнозом АРЛ, который основывался на комплексе анамнестических, эпидемиологических, клинко-лабораторных данных с верификацией возбудителя в полимеразной цепной реакции.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие клинко-лабораторных данных АРЛ, добровольное информированное согласие на проведение исследований и лечение, возраст от 32 до 49 лет и отсутствие сопутствующей патологии.

Критериями исключения больных из исследования являлись: невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании, индивидуальная непереносимость намеченных для терапии препаратов.

Стандартная терапия, проводимая всем наблюдаемым больным, основанная на принципах лечения риккетсиозов из группы КПЛ, включала в себя полусинтетический антибиотик тетрациклинового ряда – доксициклин как этиотропный препарат, и дезинтоксикационную терапию электролитами для восстановления кислотно-щелочного баланса. Для выполнения поставленной цели в данном наблюдении, согласно инструкции по применению, была выбрана суточная доза Этилметилгидроксипиридина сукцината («Мексиприм», производитель ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) – 50 мг, которую растворяли в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводили 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение 5 суток.

Все наблюдаемые больные были разделены на 4 группы в зависимости от наличия геморрагического синдрома (ГС) и применения – Этилметилгидроксипиридина сукцината:

- I группа (n = 20) – больные с ГС, получавшие стандартную терапию (СТ);
- II группа (n = 19) – больные с наличием клинических симптомов ГС, получавшие Этилметилгидроксипиридина сукцинат и СТ (СТ + М);
- III группа (n = 20) – больные с отсутствием клинических симптомов ГС, получавшие СТ;
- IV группа (n = 19) – больные с отсутствием клинических симптомов ГС, получавшие СТ и Этилметилгидроксипиридин сукцинат (СТ + М).

Сравниваемые группы были сопоставимы по срокам назначения проводимой терапии, полу и возрасту пациентов. Для проведения сравнительного анализа полученных результатов была сформирована контрольная группа здоровых лиц (n = 30).

Наряду с общими клиническими методами обследования изучали агрегационную активность тромбоцитов на лазерном анализаторе агрегации БИОЛА 230 LA (НПФ «БИОЛА», Россия) в основу работы которого заложен метод анализа флуктуации светопропускания, модифицированный З.А. Габбасовым (1989) [4, 20]. В качестве индуктора агрегации использовали аденозин-дифосфат (АДФ) в кон-

центрации 2,5 мкМоль (НПО «Ренам», Россия).

Определение дегидрогеназной активности окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в нейтрофилах проводили по методу Р.П. Нарциссова (1970) с применением нитросинего тетразолия 4-Nitroblautetrazoli-umchlorid (Nitro BT) фирмы «Serva» (Германия) и полуколичественным методом L.S. Kaplow (1955). Оценивали результаты цитохимических реакций по процентному содержанию положительно реагирующих клеток (ПРН) и среднему цитохимическому показателю (СЦП).

Статистический анализ проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. В зависимости от характера полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнительный анализ длительности основных клинических симптомов выявил тот факт, что добавление Этилметилгидроксипиридина сукцината к стандартной терапии у больных с наличием ГС способствовало статистически значимому ($p < 0,001$) сокращению длительности лихорадочного периода, слабости, головной боли, головокружению более чем в 1,5 раза. Кроме того, отмечено, что у пациентов этой группы раньше на $2,9 \pm 0,2$ суток наступала фаза пигментации геморрагических элементов сыпи на нижних конечностях в области икроножных мышц ($p < 0,05$), где наиболее развита сеть микроциркуляторного русла. В то же время продолжительность таких симптомов, как миалгия, артралгия, гепатомегалия у наблюдаемых пациентов в группах была равнозначной. Выявленная положительная динамика длительности некоторых клинических симптомов позволяет связать терапевтическую эффективность Этилметилгидроксипиридина сукцината у больных АРЛ, не только с его антиоксидантным эффектом, но и с прямым энергизирующим действием, которое, по мнению ряда исследователей, обусловлено усилением поступления компенсаторных метаболических потоков в дыхательную цепь митохондрий [3, 13, 25]. Это способствует восстановлению окислительно-восстановительных реакций в организме, которые в условиях гипоксии становятся неконтролируемыми, в результате чего происходит накопление свободных радикалов. Не исключено, что восстановление метаболических процессов в нейтрофилах у больных АРЛ под влиянием этого препарата сыграет определенную роль в уменьшении воспаления сосудистой стенки, которое имеет место при риккетсиозах [11, 24, 26], а также и в восстановлении функциональной активности тромбоцитов.

Результаты ранее проведенных работ [12, 14], а также показатели количества тромбоцитов и их агрегации до назначения лечения, указанные в таблице 1, свидетельствуют о снижении их функциональной активности у больных АРЛ.

Таблица 1

**Влияние Этилметилгидроксипиридина сукцината
на агрегационную активность тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой**

Группы		Показатели ($M \pm m$)				
		Тг ($\times 10^9/л$)	По Борну		По кривой среднего размера агрегатов	
			V (%)	S (от. ед./мин)	V (от. ед.)	S (%/мин)
Контроль (n = 30)		234,6 \pm 5,5	24,2 \pm 0,6	15,6 \pm 0,7	6,5 \pm 0,2	13,2 \pm 0,8
Больные с геморрагическим синдромом	До лечения (n = 39)	98,2 \pm 2,7 ^Δ	13,4 \pm 1,9 ^Δ	28,4 \pm 7,2	4,4 \pm 0,1 ^Δ	10,2 \pm 0,1 ^Δ
	I группа (n = 20)	225 \pm 20,7 [●]	28,4 \pm 1,5 [●]	58,6 \pm 5,9 ^{Δ●}	7,2 \pm 0,4 [●]	10,7 \pm 0,4 ^Δ
	II группа (n = 19)	280,3 \pm 21,3 [●]	27,5 \pm 2,4 [●]	27,4 \pm 3,0 [*]	9,9 \pm 0,6 ^{Δ●*}	24,5 \pm 1,2 ^{Δ●*}
Больные без геморрагического синдрома	До лечения (n = 39)	110 \pm 6,3 ^Δ	14,0 \pm 2,3 ^Δ	39,0 \pm 4,2 ^Δ	5,9 \pm 1,4	11,1 \pm 1,4
	III группа (n = 20)	269 \pm 20,7 [●]	20,4 \pm 1,7 ^Δ	50,6 \pm 6,9 ^Δ	5,4 \pm 0,4 ^{Δ●}	15,7 \pm 0,5 ^{Δ●}
	IV группа (n = 19)	277,2 \pm 27,3 [●]	27,4 \pm 3,0 [*]	47,9 \pm 6,5 ^Δ	15,7 \pm 0,5 ^{Δ●}	24,5 \pm 1,2 ^{Δ●*}

*Примечание: V – степень агрегации по Борну и по кривой среднего размера агрегатов; S – скорость агрегации по Борну и по кривой среднего размера агрегатов. Сравнение групп с контролем – Δ, с группой до лечения – ●, между I и II, а также III и IV групп – * ($p < 0,05$)*

В ходе данного исследования отмечено, что степень агрегации по Борну статистически значимо ($p < 0,001$) снижалась более чем в 1,7 раза как у больных с наличием симптомов ГС, так и при его отсутствии. В то же время по кривой среднего размера агрегатов степень отклонения данного показателя от нуль-гипотезы прослеживалась только у пациентов с наличием ГС, при этом у них он уменьшался ($p < 0,001$) в 1,5 раза по сравнению с контролем ($6,5 \pm 0,2$ отн. ед.).

Добавление к СТ Этилметилгидроксипиридина сукцината способствовало равнозначному повышению количества тромбоцитов до контрольных значений во всех группах. При этом степень агрегации в I группе как по Борну, так и по кривой среднего размера агрегатов увеличивалась до контрольных значений. Тогда как у больных II группы по кривой среднего размера агрегатов данный показатель статистически значимо ($p < 0,001$) превышал в 1,4 раз таковой у больных I группы. Подобная динамика степени агрегации была выявлена и у пациентов при отсутствии ГС.

Наряду со степенью возрастала и скорость агрегации, при этом статистически значимое увеличение максимального наклона кривой по сравнению с контролем выявляли у больных без ГС и во II группе, тогда как в I группе данный показатель не увеличивался по сравнению с начальными значениями. Добавление Этилметилгидроксипиридина сукцината в лечение способствовало возрастанию показателя более чем в 1,8 раза по отношению к группам больных, получавших только СТ ($p < 0,001$). Сочетание возрастания степени и скорости агрегации у больных II и IV групп указывало на повышение функциональной активности тромбоцитов в условиях ее гипоагрегации. Учитывая литературные данные о том, что Этилметилгидроксипиридина сукцинат при гиперагрегации кровяных пластинок способствует их дезагрегации [1, 16, 18], а также полученные в ходе проводимого исследования сведения, можно предположить его корригирующее действие на функциональную активность тромбоцитов.

Принимая во внимание установленную в настоящее время способность тромбоцитов взаимодействовать с нейтрофилами при активации воспалительных процессов в эндотелии, а также влияние нейтрофилов на агрегационную активность кровяных пластинок [7, 8], исследовали воздействие Этилметилгидроксипиридина сукцината на метаболическую активность нейтрофилов у больных АРЛ (табл. 2–3).

Таблица 2

Влияние Этилметилгидроксипиридина сукцината на активность ферментов и коферментов окислительно-восстановительного цикла в нейтрофилах больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой у пациентов с геморрагическим синдромом

Ферменты	Показатели	Контроль (n = 30)	Больные с геморрагическим синдромом		
			До лечения (n = 39)	I группа (n = 20)	II группа (n = 19)
СДГ	ПРН	15,0 ± 0,02	4,0 ± 0,3 ^Δ	7,7 ± 0,1 ^{Δ•}	17,1 ± 0,7 ^{Δ•*}
	СЦП	15,0 ± 0,02	12,1 ± 0,1 ^Δ	17,1 ± 0,1 ^{Δ•}	21,2 ± 0,7 ^{Δ•*}
ЛДГ	ПРН	20,3 ± 0,4	8,2 ± 0,3 ^Δ	12,4 ± 0,1 ^{Δ•}	19,2 ± 0,5 ^{•*}
	СЦП	20,3 ± 0,4	13,3 ± 0,4 ^Δ	27,4 ± 0,2 ^{Δ•}	28,1 ± 0,1 ^{Δ•*}
Г-6-ФДГ	ПРН	34,8 ± 0,6	15,4 ± 0,9 ^Δ	20,8 ± 0,7 ^{Δ•}	35,2 ± 0,3 ^{•*}
	СЦП	34,8 ± 0,6	40,0 ± 0,8 ^Δ	33,0 ± 0,04 [•]	49,2 ± 0,03 ^{Δ•*}
НАД	ПРН	13,0 ± 0,02	7,2 ± 0,1 ^Δ	20,9 ± 0,2 ^{Δ•}	34,4 ± 0,3 ^{Δ•*}
	СЦП	13,0 ± 0,02	20,6 ± 0,1 ^Δ	45,9 ± 0,3 ^{Δ•}	34,4 ± 0,1 ^{Δ•*}
НАДФ	ПРН	82,1 ± 0,4	42,1 ± 0,1 ^Δ	64,3 ± 0,2 ^{Δ•}	79,2 ± 0,7 ^{Δ•*}
	СЦП	82,1 ± 0,4	126,3 ± 0,1 ^Δ	132,3 ± 0,6 ^{Δ•}	92,2 ± 0,6 ^{Δ•*}

Примечание: сравнение групп с контролем – Δ, с группой до лечения – •, между I и II, а так же III и IV групп –* ($p < 0,05$)

Таблица 3

Влияние Этилметилгидроксипиридина сукцината на активность ферментов и коферментов окислительно-восстановительного цикла в нейтрофилах больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой у пациентов без геморрагического синдрома

Ферменты	Показатели	Контроль (n = 30)	Больные без геморрагического синдрома		
			До лечения (n = 39)	III группа (n = 20)	IV группа (n = 19)
1	2	3	4	5	6
СДГ	ПРН	15,0 ± 0,02	9,3 ± 0,5 ^Δ	10,0 ± 0,5 ^Δ	14,03 ± 0,7 ^{•*}
	СЦП	15,0 ± 0,02	15,0 ± 0,2	24,8 ± 0,8 ^{Δ•}	26,9 ± 0,7 ^{Δ•*}

1	2	3	4	5	6
ЛДГ	ПРН	20,3 ± 0,4	23,2 ± 1,2 ^Δ	17,2 ± 0,1 ^{▲*}	19,02 ± 0,7 ^{**}
	СЦП	20,3 ± 0,4	42,8 ± 0,9 ^Δ	37,5 ± 0,1 ^{▲*}	31,1 ± 0,1 ^{▲**}
Г-6-ФДГ	ПРН	34,8 ± 0,6	41,0 ± 2,3 ^Δ	32,4 ± 0,1 ^{▲*}	34,3 ± 0,8
	СЦП	34,8 ± 0,6	75,0 ± 0,3 ^Δ	48,43 ± 0,1 ^{▲*}	56,1 ± 0,8 ^{▲**}
НАД	ПРН	13,0 ± 0,02	14,2 ± 0,2 ^Δ	29,5 ± 0,3 ^{▲*}	20,5 ± 0,9 ^{▲**}
	СЦП	13,0 ± 0,02	36,1 ± 0,1 ^Δ	50,0 ± 0,1 ^{▲*}	20,5 ± 0,9 ^{▲**}
НАДФ	ПРН	82,1 ± 0,4	88,4 ± 0,1 ^Δ	78,4 ± 0,2 ^{▲*}	85,8 ± 0,9 ^{▲**}
	СЦП	82,1 ± 0,4	132,4 ± 0,1 ^Δ	110,4 ± 0,2 ^{▲*}	95,8 ± 0,9 ^{▲**}

Примечание: сравнение групп с контролем – Δ, с группой до лечения – ●, между I и II, а так же III и IV групп –* (p < 0,05)

До лечения у больных АРЛ как с наличием ГС, так и при его отсутствии отмечали снижение активности СДГ, так как ПРН был статистически значимо сниженным более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой. Однако СЦП статистически значимо уменьшался в 1,3 раза только у пациентов с ГС, в то время как при отсутствии ГС он не изменялся. Важно отметить, что у больных с ГС регистрировались преимущественно клетки высшей степени активности (класс «в»), в которых заполнение гранул красителем происходило на 75–100 %, что свойственно для интенсификации патологического процесса. Тогда как у альтернативной группы данный показатель формировался из количества клеток низкой степени активности (класс «а») и средней (класс «б») в равных соотношениях (5,3 и 5 клеток). Проведение СТ способствовало увеличению ПРН только в I группе, но при этом по сравнению с контролем их количество оставалось сниженным в 1,9 раза. За счет прироста клеток «а» и уменьшения «в» статистически значимо возрастал СЦП. У больных III группы данный показатель увеличивался в 1,7 раза за счет роста числа «а» и «б» класса. Добавление Этилметилгидроксипиридина сукцината способствовало статистически значимому увеличению как ПРН, так и СЦП, при этом выявляли прирост клеток «а» и отсутствие клеток класса «в». Динамика этих показателей указывала на то, что применение Этилметилгидроксипиридина сукцината оказывает положительное влияние на метаболическую активность по СДГ в нейтрофилах.

В момент назначения какой-либо терапии ПРН и СЦП по ЛДГ у больных с ГС статистически значимо (p < 0,001) снижались в 2,5 и в 1,5 раза, соответственно, а при отсутствии такового – повышались в 1,1 раза при p < 0,05 и в 2 раза при p < 0,001 по сравнению с контролем. Назначение СТ способствовало восстановлению этих показателей, однако при применении комплексной терапии ПРН достигал контрольных значений за счет возобновления клеток класса «а» с уменьшением класса «б» и исчезновением класса «в», при этом СЦП статистически значимо (p < 0,001) возрастал более чем 1,4 раза во II и IV группах по сравнению с контролем, подтверждая метаболическую эффективность Этилметилгидроксипиридина сукцината в отношении ЛДГ.

Динамика исследуемых показателей по Г-6-ФДГ была подобна активности ЛДГ. На фоне комплексной терапии у больных независимо от наличия ГС прослеживалось восстановление ПРН до контрольных значений и статистически значимое (p < 0,001) увеличение СЦП более чем в 1,5 раза по сравнению с показателями в I и III группах (35,2 ± 0,3 и 34,3 ± 0,8, соответственно).

Известно, что НАД и НАДФ являются коферментами в окислительно-восстановительных реакциях организма, при этом состояние их внутриклеточного пула влияет на метаболическую активность, репликацию и репарацию ДНК, а также устойчивость клетки в условиях гипоксии и окислительного стресса [23]. Учитывая, что в ходе данного исследования статистически значимое снижение ПРН по активности НАД и НАДФ выявляли только у больных с наличием ГС, причину развития нарушений в гемостазе у больных АРЛ можно связать с возникновением окислительно-восстановительного дисбаланса в этих клетках. Важно отметить, что СЦП статистически значимо увеличивался у больных с ГС за счет клеток класса «в», а при его отсутствии – класса «б» на фоне снижения класса «а». Потому возникает необходимость фармакологической коррекции данных нарушений лекарственными средствами, которые обладают антигипоксическим действием. Анализ проводимой терапии выявил, что назначение СТ способствовало статистически значимому росту этих показателей в I и III группах. Однако у больных с ГС увеличивалось количество нейтрофилов класса «б» с уменьшением количества класса «в» с отсутствием клеток «а». В то время как в III группе СЦП формировался из клеток класса «б» и «а», число последних при этом оставалось равным до назначения лечения.

Добавление Этилметилгидроксипиридина сукцината к СТ способствовало полному восстановлению активности этих ферментов у наблюдаемых больных. Во II группе ПРН по НАД статистически

значимо ($p < 0,001$) увеличивался по сравнению с контролем в 2,6 раза, до назначения лечения – в 4,7 раза ($p < 0,001$) и с I группой – в 1,7 раза ($p < 0,001$). Наряду с этим отмечали положительную динамику и в отношении распределения вида клеток, так как выявляли только клетки класса «а». Антигипоксантный эффект Этилметилгидроксипиридина сукцината отмечали у пациентов IV группы, при этом ПРН и СЦП статистически значимо ($p < 0,001$) снижались по сравнению со значениями в III группе более чем 1,5 раза.

По активности НАДФ у больных II группы ПРН статистически значимо ($p < 0,001$) превышал в 1,2 раза значения I группы, но оставался сниженным по сравнению с контролем, при этом СЦП формировался из клеток «б» с преимущественным количеством нейтрофилов класса «а» до 70,2 %.

Заключение. Результаты исследования выявили положительное влияние Этилметилгидроксипиридина сукцината на метаболическую активность ряда дегидрогеназ (СДГ, ЛДГ, Г-6ФДГ) и коферментов (НАД, НАДФ) дыхательной цепи в нейтрофилах. В то же время не исключена вероятность его влияния и на функциональную активность тромбоцитов через усиление энергетического обмена в них, так как отмечалось повышение агрегационной активности кровяных пластинок в условиях их гипoaгрегации. Вместе с тем улучшение метаболизма в нейтрофилах и восстановление способности тромбоцитов к их физиологическим процессам в гемостазе на фоне применения Этилметилгидроксипиридина сукцината у больных АРЛ позволило сократить продолжительность основных симптомов данного риккетсиоза. Таким образом, применение Этилметилгидроксипиридина сукцината у больных АРЛ является перспективным в качестве патогенетической терапии с целью сохранения баланса в гемостазе.

Список литературы

1. Власов, А. П. Фармакомодуляция функционального состояния эритроцитов и тромбоцитов при хроническом генерализованном парадонтите / А. П. Власов, А. Г. Захаркин, В. А. Трофимов // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 4. – С. 112–113.
2. Воронина, Т. А. Мексидол : основные нейрорепрессивные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 35–38.
3. Воронина, Т. А. Отечественный препарат нового поколения мексидол : основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. – М. : Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. – 20 с.
4. Габбасов, З. А. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов / З. А. Габбасов, Е. Г. Попова, И. Ю. Гаврилов // Лабораторное дело. – 1989. – № 10. – С. 15–18.
5. Галимзянов, Х. М. Астраханская риккетсиозная лихорадка : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Х. М. Галимзянов. – М., 1997. – 35 с.
6. Гушин, А. А. Особенности функционально-метаболической активности нейтрофилов и тромбоцитов у больных с заболеваниями пародонта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Гушин. – Волгоград, 2005. – 28 с.
7. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М.; Тверь : Триада, 2005. – 227 с.
8. Дугина, Т. Н. Рецепторы семейства PAR связующее звено процессов свертывания крови и воспаления (обзор) / Т. Н. Дугина, Е. В. Киселева, И. В. Чистов, Б. А. Умарова, С. М. Струкова // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 1. – С. 77–88.
9. Евглевский, А. А. Новые иммунометаболические препараты для применения в ветеринарии / А. А. Евглевский, О. М. Швец, Е. П. Евглевская, И. П. Арутюнова // Материалы за 7 Международна практична конференция. Найновити постижения на Европейската наука. – София : «Бял ГРАД-БГ», 2011. – С. 3–6.
10. Карпенко, С. Ф. Сравнительная характеристика клинических проявлений и нейтрофильной защиты при кокциллезе и Астраханской риккетсиозной лихорадке / С. Ф. Карпенко, Х. М. Галимзянов, Н. Б. Касимова, О. В. Рубальский, А. В. Красков, Т. И. Михайловская, И. З. Маженова, А. И. Богданова, Т. Е. Аршба // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 38–41.
11. Кондрашова, М. Н. Выяснение и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой / М. Н. Кондрашова // Труды института биофизики АН СССР. – Пушкино, 1976. – С. 8–30.
12. Лазарева, Е. Н. Клинико-лабораторные критерии дифференциальной диагностики сезонных лихорадок в Астраханской области / Е. Н. Лазарева, Х. М. Галимзянов, В. В. Малеев // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 30–39.
13. Лебедев, А. Ф. Разработка и применение препаратов на основе янтарной кислоты / А. Ф. Лебедев, О. М. Швец, А. А. Евглевский, Н. В. Ванина, И. И. Михайлова, А. В. Денисова, Н. Ф. Ерыженская // Ветеринария. – 2009. – № 3. – С. 48–51.
14. Малеев, В. В. Нарушение гемостаза и их роль в патогенезе Астраханской риккетсиозной лихорадки / В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Е. Н. Лазарева, А. М. Полякова, О. С. Астрина, В. А. Кудрявцев, Т. Е. Аршба // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 11. – С. 32–35.

15. Малеев, В. В. Сопровождение главных инфекционистов регионов Российской Федерации / В. В. Малеев // *Эпидемиология и инфекционные болезни : научно-практический журнал*. – 2005. – № 2. – С. 59–60.
16. Михин, В. П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения / В. П. Михин, Т. Ю. Колтунова, В. Г. Шарапова, О. Н. Зуева // *Нижегородский медицинский журнал*. – 2006. – № 5. – С. 152–158.
17. Нелюбов, М. В. Клещевые пятнистые лихорадки. Клинико-патогенетические параллели, совершенствование методов терапии (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. В. Нелюбов. – М., 2003. – 35 с.
18. Орлов, Ю. П. Эффективность инфузионных растворов янтарной кислоты в малообъемной хирургии / Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач, С. И. Филиппов, А. В. Глуценко // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2013. – № 5. – С. 23–36.
19. Садретдинов, Р. А. Гемодинамические типы микроциркуляции у больных инфекционными лихорадками / Р. А. Садретдинов, Х. М. Галимзянов // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 7. – С. 63–66.
20. Самаль, А. Б. Агрегация тромбоцитов : методы изучения и механизмы / А. Б. Самаль, С. Н. Черенкевич, Н. Ф. Хмара. – Минск : Изд-во «Университетское», 1990. – 104 с.
21. Цепов, Л. М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 192 с.
22. Cantó, E. TNF alpha production to TLR2 ligands in active IBD patients / E. Cantó, E. Ricart, D. Monfort, D. González-Juan, J. Balanzó, J. L. Rodríguez-Sánchez, S. Vidal // *Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 119. – P. 156–165.
23. Ceni, C. The CD38-independent ADP-ribosyl cyclase from mouse brain synaptosomes: a comparative study of neonate and adult brain / C. Ceni, N. Pochon, M. Villaz, H. Muller-Steffner, F. Schuber, J. Baratier, M. De Waard, M. Ronjat, M. J. Moutin // *Biochem. J.* – 2006. – Vol. 395 (Pt 2), № 15. – P. 417–426.
24. Kishimoto, T. IL-6 : from laboratory to bedside / T. Kishimoto // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. – 2005. – Vol. 28, № 3. – P. 177–185.
25. Kleba, B. Disruption of the Rickettsia rickettsii Sca2 autotransporter inhibits actin-based motility / B. Kleba, T. R. Clark, E. I. Lutter, D. W. Ellison, T. Hackstadt // *Infect. Immun.* – 2010. – Vol. 78, № 5. – P. 2240–2247.
26. Rydkina, E. Similarities and differences in host cell signaling following infection with different Rickettsia species / E. Rydkina, D. J. Silverman, S. K. Sahni // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2005. – Vol. 1063. – P. 203–206.

References

1. Vlasov A. P., Zakharkin A. G., Trofimov V. A. Farmakomodulyatsiya funktsional'nogo sostoyaniya eritrotsitov i trombotsitov pri khronicheskom generalizovannom paradontite [The Pharmacomodulation of the Functional State of Erythrocytes and Thrombocytes at Chronic Generalized Parodontitis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of New Medical Technologies], 2006, vol. 13, no. 4, pp. 112–113.
2. Voronina T. A. Meksidol: osnovnye neyropsikhotropnye efekty i mekhanizm deystviya [Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action]. *Farmateka* [Pharmateca], 2009, no. 6, pp. 35–38.
3. Voronina T. A. Otechestvennyy preparat novogo pokoleniya meksidol: osnovnye efekty, mekhanizm deystviya, primeneniye [Domestic product of a new generation Mexidol: main effects, mechanism of action, usage]. Moscow, Published by the Scientific Research Institute of Pharmacology of the Russian Academy of Medical Sciences, 2003, 20 p.
4. Gabbasov Z. A., Popova E. G., Gavrilov I. Yu. Novyy metodicheskiy podkhod k issledovaniyu agregatsii trombotsitov [A new methodological approach to the study of thrombocyte aggregation]. *Laboratornoye delo* [Laboratory work], 1989, no. 10, pp. 15–18.
5. Galimzyanov Kh. M. Astrakhanskaya rikketsioznaya likhoradka. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Astrakhan rickettsial fever. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 1997, 35p.
6. Gushchin A. A. Osobennosti funktsional'no-metabolicheskoy aktivnosti neytrofilov i trombotsitov u bol'nykh s zabolevaniyami parodonta. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of a functional and metabolic activity of neutrophils and thrombocytes in patients with the diseases of periodontium. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Volgograd, 2005, 28 p.
7. Dolgov V. V., Svirin P. V. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]. Moscow – Tver', Triada, 2005, 227 p.
8. Dugina T. N., Kiseleva E. V., Chistov I. V., Umarova B. A., Strukova S. M. Retseptory semeystva PAR svyazuyushchee zveno protsessov svertyvaniya krovi i vospaleniya (obzor) [Receptors of the PAR family as a link between blood coagulation and inflammation (review)]. *Biokhimiya* [Biochemistry], 2002, vol. 67, no. 1, pp. 77–88.
9. Evglevskiy A. A., Shchvets O. M., Evglevskaya E. P., Arutyunova I. P. Novye immunometabolicheskie preparaty dlya primeneniya v veterinarii [New immunometabolic preparations for veterinary use] *Materialy za 7 Mezhdunarodna praktichna konferentsiya. Naynoviti postizheniya na Evropeyskata nauka* [The materials of the 7th International conference. The latest achievements of European science]. Sofiya «Byal GRAD- BG», 2011, pp. 3–6.

10. Karpenko S. F., Galimzyanov Kh. M., Kasimova N. B., Rubal'skiy O. V., Kraskov A. V., Mikhaylovskaya T. I., Mazhenova I. Z., Bogdanova A. I., Arshba T. E. Sravnitel'naya kharakteristika klinicheskikh proyavleniy i neytrofil'noy zashchity pri koksielleze i Astrakhanskoj rikketsioznoj likhoradke [The comparative characteristic of clinical manifestations and neutrophil protection in q fever and Astrakhanian rickettsial fever]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal]. 2010, vol. 5, no. 4, pp. 38–41.
11. Kondrashova M. N. Vyyasnenie i nametivshiesya voprosy na puti issledovaniya regulyatsii fiziologicheskogo sostoyaniya yantarnoy kislotoy [Clarification and emerging issues in the study of the regulation of a physiological status with succinic acid] *Trudy instituta biofiziki AN SSSR* [Proceedings of the Institute of Biophysics of the Academy of Sciences of the USSR]. Pushchino, 1976, pp. 8–30.
12. Lazareva E. N., Galimzyanov Kh. M., Maleev V. V. Kliniko-laboratornye kriterii differentsial'noy diagnostiki sezonnykh likhoradok v Astrakhanskoj oblasti [Clinical laboratory criteria of differential diagnosis of seasonal fevers in the Astrakhan region]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2015, vol. 13, no. 2, pp. 30–39.
13. Lebedev A. F., Shvets O. M., Evglevskiy A. A., Vanina N. V., Mikhaylova I. I., Denisova A. V., Eryzhenskaya N. F. Razrabotka i primeneniye preparatov na osnove yantarnoy kisloty [Development and use of preparations made out of succinic acid]. *Veterinariya* [Veterinary medicine]. 2009, no. 3, pp. 48–51.
14. Maleev V. V., Galimzyanov Kh. M., Lazareva E. N., Polyakova A. M., Astrina O. S., Kudryavtsev V. A., Arshba T. E. Narusheniye gemostaza i ikh rol' v patogeneze Astrakhanskoj rikketsioznoj likhoradki [Hemostatic disorders and their implication in the pathogenesis of Astrakhan rickettsial fever]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2009, vol. 81, no. 11, pp. 32–35.
15. Maleev V. V. Soveshchanie glavnykh infektsionistov regionov Rossiyskoj Federatsii [The Meeting of Principal Infectionologists of Russian Federation's Regions]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni: nauchno-prakticheskiy zhurnal* [Epidemiology and infectious diseases], 2005, no. 2, pp. 63.
16. Mikhin V. P., Koltunova T. Yu., Sharapova V. G., Zueva O. N. Sravnitel'naya effektivnost' vliyaniya kardioprotektorov na funktsional'noe sostoyaniye sosudov u bol'nykh IBS, stabil'noy stenokardiey napryazheniya [Comparative effectiveness of the influence of cardioprotectors on the functional state of vessels in patients with IHD, stable exertional angina pectoris]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal* [Nizhny Novgorod medical journal], 2006, no. 5, pp. 152–158.
17. Nelyubov M. V. Kleshchevye pyatnistye likhoradki. Kliniko-patogeneticheskie paralleli, sovershenstvovanie metodov terapii (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Tick spotted fevers. Clinical and pathogenetic parallels, improvement of methods of therapy (clinical and experimental study). Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2003, 35 p.
18. Orlov Yu. P., Lukach V. N., Filippov S. I., Glushchenko A. V. Effektivnost' infuzionnykh rastvorov yantarnoy kisloty v maloob'emnoy khirurgii [Efficiency of succinic acid infusion solutions in minor surgery]. *Ekspirimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2013, no. 5, pp. 23–36.
19. Sadretidinov R. A., Galimzyanov Kh. M. Gemodinamicheskie tipy mikrotsirkulyatsii u bol'nykh infektsionnymi likhoradkami [Haemodynamic types of microcirculation in patients with infectious fevers]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2010, no. 7, pp. 63–66.
20. Samal' A. B., Cherenkevich S. N., Khmara N. F. Agregatsiya trombotsitov: metody izucheniya i mekhanizmy [Aggregation of thrombocytes: methods of study and mechanisms]. Minsk, Publishing house «Universitetskoe», 1990, 104 p.
21. Tsepov L. M., Nikolaev A. I. Diagnostika i lechenie zabolevaniy parodonta [Diagnostics and treatment of diseases of periodontium]. Moscow, MEDpress-inform, 2002, 192 p.
22. Cantó E., Ricart E., Monfort D., González-Juan D., Balanzó J., Rodríguez-Sánchez J. L., Vidal S. TNF alpha production to TLR2 ligands in active IBD patients. *Clin. Immunol.*, 2006, vol. 119, pp. 156–165.
23. Ceni C., Pochon N., Villaz M., Muller-Steffner H., Schuber F., Baratier J., De Waard M., Ronjat M., Moutin M. J. The CD38-independent ADP-ribosyl cyclase from mouse brain synaptosomes: a comparative study of neonate and adult brain. *Biochem. J.*, 2006, vol. 395 (Pt 2), no. 15, pp. 417–426.
24. Kishimoto, T. IL-6: from laboratory to bedside. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 2005, vol. 28, no. 3, pp. 177–185.
25. Kleba B., Clark T. R., Lutter E. I., Ellison D.W., Hackstadt T. Disruption of the Rickettsia rickettsii Sca2 autotransporter inhibits actin-based motility. *Infect Immun.*, 2010, vol. 78, no. 5, pp. 2240–2247.
26. Rydkina, E., Silverman D. J., Sahni S. K. Similarities and differences in host cell signaling following infection with different Rickettsia species, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, vol. 1063, pp. 203–206.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА НА ФОНЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Гаджиева Патимат Халиловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-176-91-83, e-mail: pati.gadzhiewa2012@yandex.ru.

Дикарева Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-661-58-01, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Давыдова Инна Зинуровна, заведующая отделением патологии беременности, Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Алекса́ндро-Ма́риинская областная клиническая больница», 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 26-01-24, e-mail: davydova-i-z@yandex.ru.

Табакокурение во время беременности рассматривается как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности, являющейся причиной перинатальной и ранней неонатальной смертности, заболеваемости, и не имеет тенденции к снижению. Всего в табачном дыме обнаружено около 4 000 различных химических соединений, 200 из которых признаны наиболее токсичными. Табакокурение беременной увеличивает перинатальную смертность на 27 %. В последние годы в различных областях медицины для диагностики нарушений микроциркуляции стал широко использоваться метод лазерной доплеровской флоуметрии. Так, достаточно хорошо изучены возможности его применения в стоматологии, гастроэнтерологии, кардиологии, терапии, инфекционных болезнях, травматологии и ортопедии и очень мало – в акушерстве и гинекологии. Использование данного метода в акушерской практике позволяет уже на ранних сроках беременности диагностировать различные нарушения микроциркуляции. Приведены сведения о влиянии табакокурения во время беременности на состояние сосудов микроциркуляторного русла, показан рост значимости этого явления как фактора перинатального риска.

Ключевые слова: табакокурение, плацентарная недостаточность, лазерная доплеровская флоуметрия, фетоплацентарный комплекс, нормоциркуляторный тип микроциркуляции, спастический тип нарушения микроциркуляции.

THE APPLICATION OF THE METHOD OF LASER DOPPLER FLOWMETRY TO ASSESS MICROCIRCULATION OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX ON THE BACKGROUND OF TOBACCO SMOKING

Gadzhieva Patimat Kh., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-176-91-83, e-mail: pati.gadzhiewa2012@yandex.ru.

Dikareva Lyudmila V., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-661-58-01, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Polunina Ol'ga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Davydova Inna Z., Head of Department of pathology of pregnancy, Regional perinatal center, Aleksandro-Mariinskaya regional clinical hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 26-01-24, e-mail: davydova-i-z@yandex.ru.

Smoking during pregnancy is considered to be a risk factor of placental insufficiency, which causes perinatal and early neonatal mortality, morbidity, and has no tendency to decrease. Tobacco smoke is found to contain about 4 000 various chemical compounds, 200 of which are considered the most toxic. Tobacco smoking during pregnancy increases perinatal mortality by 27 %. In recent years the method of laser doppler flowmetry has been widely used in various areas of medicine to diagnose microcirculatory disorders. Thus, possibilities of use of laser flowmetry in dentistry, gastroenterology, cardiology, therapy, infectious diseases, traumatology and orthopedics are well studied, while the ones in obstetrics and gynecology are poorly studied. The application of this method in obstetrical practice allows diagnosing various abnormalities of microcirculation in early pregnancy. Information is provided about the impact of smoking during pregnancy on the state of the vessels of the microvasculature. The growing importance of this phenomenon as a factor of perinatal risk is shown.

Key words: *tobacco smoking, placental insufficiency, laser doppler flowmetry, fetoplacental complex, normal circulatory type of microcirculation, spastic type of microcirculatory disorders.*

Введение. В настоящее время большую роль в формировании различной акушерской патологии отводят нарушениям функции эндотелия, однако, как правило, дисфункции эндотелия предшествуют микроциркуляторные изменения. Нарушение регуляторных механизмов функционирования эндотелия связано с опосредованным угнетением его сократительной способности в сосудах, нередко обусловленным воздействием различных токсических факторов [15]. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что табакокурение является одним из неблагоприятных факторов риска, влияющих на микроциркуляцию. Доказано, что токсическое действие табакокурения снижает тканевой кровоток.

Большая распространенность табакокурения наблюдается среди женской половины населения, в том числе и во время беременности. В настоящее время – это одна из значимых медико-социальных проблем во всем мире, особенно в России [15].

Табакокурение во время беременности вызывает ряд акушерских осложнений, в том числе и плацентарную недостаточность (ПН), которая остается одной из актуальных проблем акушерства, достигая 40 % в структуре осложнений беременности без тенденции к снижению. ПН является основой синдрома задержки развития плода, причиной высокого уровня перинатальной заболеваемости, смертности, нарушений нейropsychического развития и адаптации детей [19]. При различной патологии частота ПН колеблется от 24 до 86 % и имеет четкую тенденцию к росту [10, 14]. ПН сопровождается практически все осложнения беременности и развивается на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях, реализуясь в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах [11]. ПН приводит к развитию гипоксии плода, синдрома задержки развития плода (СЗРП), а репродуктивные потери и расходы на комплексное лечение детей обуславливают значительные финансовые затраты [21, 22, 23].

Первоначально снижение плацентарной перфузии имеет локальный характер, затем эндотелиальная дисфункция приобретает генерализованную картину, вызывая гипоксические изменения в органах, приводящие к образованию активных форм кислорода, активации перекисного окисления липидов и оксидантному стрессу [6].

ПН приводит не только к увеличению перинатальной смертности (ПС) (20 % случаев ПС непосредственно связаны с патологией плаценты), но и обуславливает высокую частоту соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных, служит причиной нарушений физического и умственного развития ребенка [1]. Перинатальная смертность у женщин, перенесших ПН, составляет среди доношенных новорожденных 10,3 %, среди недоношенных – 49,3 % [1, 23, 24].

Плод, развитие которого происходит в условиях недостаточной плацентарной перфузии, в значительно большей степени подвержен гипоксическим повреждениям жизненно важных органов в процессе внутриматочного развития и риску травматизации в родах. Дети от матерей, имевших проявления ПН, относятся к группе риска по перинатальной заболеваемости и смертности. У этих новорожденных обычно нарушены процессы адаптации, а также выявляется высокая частота поражений центральной нервной системы [1].

В настоящее время к методам диагностики ПН относят ультразвуковое исследование и доплерографию, но при их использовании, как правило, клиницисты встречаются уже с фактом наличия проявлений ПН – синдрома задержки развития плода. При ультразвуковой био- и плацентографии

диагностика ПН составляет 55 %, а при кардиотокографии и доплерометрии сосудов системы «мать – плацента – плод» – 42,9 %, и только при выраженной патологии информативность этих тестов повышается до 83,3 % [9, 13, 18].

В связи с этим возникает необходимость исследовать состояние микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на ранних сроках беременности. Широкое внедрение в практику врачей различных специальностей, в том числе и акушеров-гинекологов, получил метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Применение ЛДФ позволяет оценить состояние и расстройства микроциркуляции крови, тем самым повысить качество диагностики различных заболеваний, обнаружить их на более ранних стадиях [3, 5]. Кроме того, данный метод дает возможность проанализировать патогенез возникающих расстройств микроциркуляции, а также осуществить объективный контроль над проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором фармакологических средств [12, 16].

Метод ЛДФ обладает неоспоримыми достоинствами, так как измерения осуществляются *in vivo* и неинвазивно. Он позволяет изучать влияние различных факторов, воздействующих на эндотелий, диагностировать поражение сосудов, получать оперативную информацию о состоянии сосудистого эндотелия в реальном масштабе времени и осуществлять длительный его мониторинг. Многие авторы указывают на то, что этот метод является объективным, точным, воспроизводимым и высокочувствительным по отношению к малейшим изменениям кровотока, в самоорганизацию которого большой вклад вносит эндотелиальная активность [2, 4, 7, 12, 17, 25].

Например, методом ЛДФ было проведено изучение состояния микроциркуляции беременных с отеками. Исследование осуществляли в сроки беременности от 20 до 42 недели. По данным ЛДФ, у беременных с отеками наблюдалось увеличение вклада активных (вазоконстрикторных) и снижение пассивных (респираторно-пульсовых) механизмов модуляции кровотока в системе микроциркуляции, что выражалось в увеличении микрососудистого тонуса, спазме артериол за счет увеличения миогенной и нейрогенной активности [20].

Цель: на основании оценки состояния кожной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии оптимизировать мониторинг маточно-плацентарного кровотока у беременных с табакокурением в сроки беременности от 11 до 34 недели.

Материалы и методы исследования. ЛДФ может быть использована на протяжении всей беременности, в I триместре оптимальны сроки от 11 недель и более, что совпадает с проведением I скрининга во время беременности и началом формирования плаценты. ЛДФ не имеет противопоказаний к применению [8, 12, 17]. Областью изучения параметров и расположения электрода была выбрана передняя брюшная стенка (проекция дна матки с учетом срока беременности).

Предлагаемый метод был успешно апробирован в ОПЦ ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в период с 2014 по 2015 гг. За время работы обследовано 145 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет ($25,7 \pm 1,5$ лет). Контрольную группу составили 30 (20,7 %) беременных без экстрагенитальной патологии и с физиологическим течением беременности; группу сравнения – 35 (24,1 %) беременных с гестационной артериальной гипертензией. Исследуемая группа (пациентки с табакокурением) представлена 80 (55,2 %) беременными женщинами. Средний индекс курения составил $6,2 \pm 1$ пачка-лет.

Анамнез курения рассчитывали в единицах «пачки-лет» – pack-years (PY): $PY = (N \times n) / 20$, где N – количество выкуриваемых сигарет в день; n – стаж курения (лет); 20 – число сигарет в одной пачке.

Для исключения диагноза «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ) проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии на аппарате «Валента» (Санкт-Петербург, Россия).

При расчете параметров базального кровотока рассчитывали средние значения изменения перфузии: M, σ и K_v :

- параметр M, представляющий собой величину среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряемой в перфузионных единицах (пф. ед.);
- изменение M (увеличение или уменьшение) характеризует повышение или снижение перфузии;
- параметр σ , характеризующий временную изменчивость перфузии и отражающий среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах; чем больше величина σ , тем происходит более глубокая модуляция микрокровотока;
- коэффициент вариации K_v .

Увеличение величины K_v отражает улучшение состояния микроциркуляции. Рост этого

коэффициента связан с повышением σ в результате активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля при практически не изменяющейся величине M . Расчетные параметры M , σ и K_v дают общую оценку состояния микроциркуляции крови.

Определение изучаемых параметров проводили в помещении, температура воздуха в котором не превышала 21–24° С. В течение 15 мин до начала регистрации показателей пациентка должна находиться в спокойном состоянии, не курить, не принимать пищу или напитки, изменяющие состояние микроциркуляции [8]. Исходную запись кровотока пациентов в условиях физиологического покоя осуществляли в течение 5 мин в указанной точке.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось ЛДФ с помощью аппарата – лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (НПП «Лазма», Россия).

Доставка лазерного излучения к ткани и прием отраженного сигнала в приборе ЛАКК-02 осуществляется с помощью световодного зонда, состоящего из трех моноволокон. Одно световодное волокно используется для передачи зондирующего излучения, а два других являются приемными, по которым отраженное излучение доставляется к прибору для фотометрирования и дальнейшей обработки.

Для записи ЛДФ-граммы был использован канал красного спектра лазерного излучения (длина волны = 0,63 мкм). В этом случае глубина зондирования не превышает 1 мм. Объем зондируемой ткани составляет около 1 мм³.

Данные записи кровотока в условиях физиологического покоя заносились в базу данных компьютера в виде отдельных файлов. После удаления артефактов доплерограмму подвергали компьютерной обработке с использованием программы LDF 2.20.0.507 WL (НПП «Лазма», Москва).

Статистическую обработку данных проводили при помощи статистической программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Поскольку в большинстве групп признаки имели отличное от нормального распределение, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали равным 5 % ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены значения основных показателей микроциркуляции (M , σ , K_v) во всех трех группах по трем триместрам беременности. В контрольной и группе сравнения по мере увеличения срока беременности отмечали рост показателей микроциркуляции (нормоциркуляторный тип микроциркуляции). В исследуемой группе с увеличением срока беременности регистрировали снижение всех трех показателей микроциркуляции, что свидетельствовало о спастическом гемодинамическом типе нарушения микроциркуляции фетоплацентарного комплекса.

Таблица 1

Основные показатели микроциркуляции

Триместры беременности, недели	Индекс эффективности микроциркуляции, M (пф. ед.)			
	Группы			Критерий Манна-Уитни
	Контрольная	Сравнения	Исследуемая	
1 триместр (11–14)	6,0 ± 0,19	–	5,3 ± 0,19	U^1 : $U_{эмп}=85$, $U_{крит}=127$
2 триместр (15–28)	7,2 ± 0,21	5,7 ± 0,42	3,9 ± 0,17	U^1 : $U_{эмп}=40$, $U_{крит}=127$ U^2 : $U_{эмп}=45$, $U_{крит}=127$
3 триместр (29–34)	8,5 ± 0,19	6,3 ± 0,54	2,8 ± 0,14	U^1 : $U_{эмп}=0$, $U_{крит}=127$ U^2 : $U_{эмп}=0$, $U_{крит}=127$
Триместры беременности	Среднее квадратическое отклонение, σ (пф. ед.)			
	Группы			Критерий Манна-Уитни
	Контрольная	Сравнения	Исследуемая	
1 триместр (11–14)	0,4 ± 0,04	–	0,6 ± 0,05	U^1 : $U_{эмп}=85$, $U_{крит}=127$
2 триместр (15–28)	0,5 ± 0,05	0,5 ± 0,10	0,4 ± 0,04	U^1 : $U_{эмп}=120,5$, $U_{крит}=127$ U^2 : $U_{эмп}=101$, $U_{крит}=127$
3 триместр (29–34)	0,9 ± 0,10	0,8 ± 0,71	0,3 ± 0,05	U^1 : $U_{эмп}=32,5$, $U_{крит}=127$ U^2 : $U_{эмп}=99$, $U_{крит}=127$

Триместры беременности	Коэффициент микроциркуляции, K_v (%)			Критерий Манна-Уитни
	Группы			
	Контрольная	Сравнения	Исследуемая	
1 триместр (11–14)	$7,2 \pm 0,64$	–	$12,2 \pm 1,24$	$U^1: U_{\text{эмп}}=0, U_{\text{крит}}=127$
2 триместр (15–28)	$7,8 \pm 0,96$	$9,8 \pm 1,57$	$11,7 \pm 1,1$	$U^1: U_{\text{эмп}}=70,5, U_{\text{крит}}=127$ $U^2: U_{\text{эмп}}=106, U_{\text{крит}}=127$
3 триместр (29–34)	$10,1 \pm 1,03$	$11,5 \pm 1,71$	$10,7 \pm 0,85$	$U^1: U_{\text{эмп}}=112, U_{\text{крит}}=127$ $U^2: U_{\text{эмп}}=123,5, U_{\text{крит}}=127$

Примечание: U^1 – критерий Манна-Уитни для сравнения здоровых и курящих беременных и при $U_{\text{эмп}} \leq U_{\text{крит}}$ различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$); U^2 – критерий Манна-Уитни для сравнения беременных с табакокурением и гестационной артериальной гипертензией и при $U_{\text{эмп}} \leq U_{\text{крит}}$ различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$); $U_{\text{эмп}}$ – U эмпирическое, $U_{\text{крит}}$ – U критическое

ЛДФ-граммы, полученные в процессе исследования, представлены на рисунках 1, 2, 3.



Рис. 1. Беременная И., 20 лет, 1 триместр беременности (группа контроля).
Среднее арифметическое $M = 5,78$; среднее квадратичное отклонение $\sigma = 0,78$;
коэффициент вариации $K_v = 13,43$

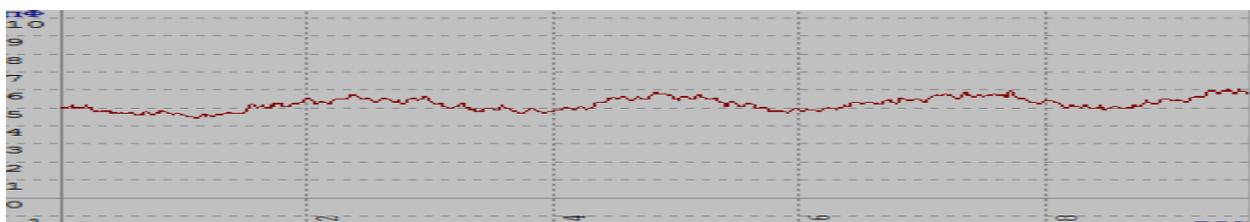


Рис. 2. Беременная К., 25 лет, 2 триместр (группа сравнения)
Среднее арифметическое $M = 5,26$; среднее квадратичное отклонение $\sigma = 0,37$;
коэффициент вариации $K_v = 7,10$

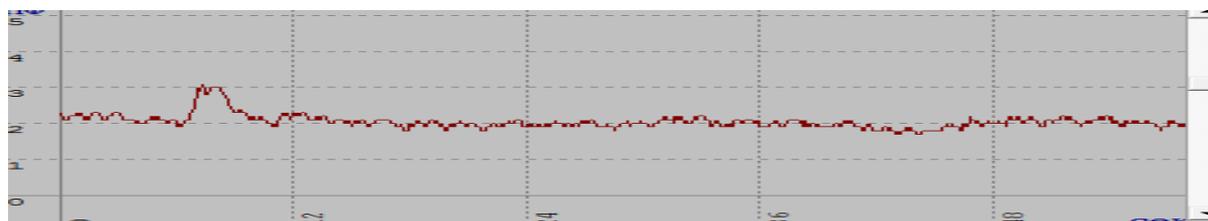


Рис. 3. Беременная Б., 28 лет, 3 триместр (исследуемая группа)
Среднее арифметическое $M = 2,05$; среднее квадратичное отклонение $\sigma = 0,19$;
коэффициент вариации $K_v = 9,35$

Для выяснения состояния фетоплацентарного комплекса важна оценка степени расстройств микроциркуляции крови. С учетом биомикроскопических наблюдений В.И. Козлов [2] предложил выделять четыре степени расстройств микроциркуляции (табл. 2).

Степень недостаточности микроциркуляции крови

Степень недостаточности	Снижение тканевого кровотока, %	Индекс флаксмоций (усл. ед.)	Патофизиологическая характеристика нарушений
1 степень (легкая)	< 10	$\geq 1,5$	Обратимые изменения гемодинамики (компенсированные нарушения)
2 степень (среднетяжелая)	10–25	1,5–1,0	Стойкие изменения гемодинамики и структурных параметров микрососудов (субкомпенсированные нарушения)
3 степень (тяжелая)	25–40	< 1,0	Выраженные структурные и гемодинамические расстройства, сопровождаемые реологическими сдвигами (декомпенсированные нарушения)
4 степень (очень тяжелая)	> 40	< 0,6	Угнетение тканевого кровотока, сопровождаемое локальными стазами и резким нарушением проницаемости стенки микрососудов

В таблице 3 представлены значения индекса флаксмоций во всех 3 группах по 3 триместрам беременности. В контрольной и группе сравнения с увеличением срока беременности отмечается рост индекса флаксмоций, для которого характерны обратимые изменения микроциркуляции (легкая степень нарушений). В исследуемой группе с увеличением срока беременности отмечается снижение индекса флаксмоций, а именно – прогрессирование легкой степени нарушений микроциркуляции без лечения в среднетяжелую, что свидетельствует о стойких изменениях гемодинамики и структурных параметров микрососудов.

Таблица 3

Показатели индекса флаксмоций

Триместры беременности, недели	Индекс флаксмоций (усл. ед.)			
	Группы			
	Контрольная	Сравнения	Исследуемая	Критерий Манна-Уитни
1 триместр (11–14)	$1,6 \pm 0,10$	–	$1,5 \pm 0,06$	$U^1: U \text{ эмп}=199,5, U \text{ крит}=179$
2 триместр (20–28)	$1,7 \pm 0,10$	$1,6 \pm 0,10$	$1,3 \pm 0,09$	$U^1: U \text{ эмп}=123, U \text{ крит}=170$ $U^2: U \text{ эмп}=196, U \text{ крит}=187$
3 триместр (29–34)	$1,7 \pm 0,09$	$1,7 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,08$	$U^1: U \text{ эмп}=126, U \text{ крит}=225$ $U^2: U \text{ эмп}=193, U \text{ крит}=243$

Примечание: U^1 – критерий Манна-Уитни для сравнения здоровых и курящих беременных и при $U \text{ эмп} \leq U \text{ крит}$ различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$). В данном случае $p < 0,05$ во втором и третьем триместрах беременности, а в первом триместре $p > 0,05$; U^2 – критерий Манна-Уитни для сравнения беременных с табакокурением и гестационной артериальной гипертензией и при $U \text{ эмп} \leq U \text{ крит}$ различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$). В данном случае $p < 0,05$ в третьем триместре беременности, а во втором триместре $p > 0,05$; $U \text{ эмп}$ – U эмпирическое, $U \text{ крит}$ – U критическое

Заключение. В результате проведенного исследования установлены значительные возможности метода ЛДФ для оценки состояния микроциркуляции у беременных женщин с табакокурением. По мере увеличения срока беременности отмечали признаки негативного угнетающего воздействия курения на состояние базального кровотока фетоплацентарного комплекса, а именно – статистически значимое снижение всех трех показателей микроциркуляции и формирование спастического гемодинамического типа нарушения микрокровотока. Полученные результаты позволят выявлять гемодинамические нарушения фетоплацентарного комплекса еще на этапе доклинических проявлений, определять своевременные лечебно-профилактические мероприятия и дальнейшую акушерскую тактику.

Список литературы

1. Аржанова, О. Н. Плацентарная недостаточность : диагностика и лечение : учебное пособие / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громька, Т. Г. Ковалева. – Нижний Новгород : Издательство Н-Л, 2007. – 28 с.

2. Ахминеева, А. Х. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014 – № 1 (143). – С. 29–31.
3. Бархатов, И. В. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови / И. В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63–69.
4. Воронина, Л. П. Особенности реагирования кожных микрососудов на ионофорез эндотелий-независимого вазодилатора у больных бронхиальной астмой / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, Р. А. Фалчари // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99, № 8. – С. 74–76.
5. Воронина, Л. П. Пат. 2449282 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010132337/15; заявл. 02.08.2010; опубл. 27.04.2012. Бюл. № 12.
6. Гасанова, С. Р. Роль фетоплацентарной недостаточности в развитии гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Р. Гасанова. – М., 2011. – 25 с.
7. Гринберг, Н. Б. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и его влияние на ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой / Н. Б. Гринберг, Л. П. Воронина, О. С. Полунина, Б. А. Гринберг, И. В. Севостьянова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 58–61.
8. Козлов, В. И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. Рекомендовано научным советом по лазерной медицине РФ в качестве методического пособия для врачей (протокол № 10, 2011). – М. : Российский университет дружбы народов ГНЦ лазерной медицины, 2012. – 32 с.
9. Козлов, П. В. Профилактика перинатальной патологии при синдроме задержки роста недоношенного плода / П. В. Козлов, Н. Ю. Иванников, И. И. Багаева // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 2-3. – С. 15–17.
10. Копылова, Ю. В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности : дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Гасанова. – М., 2014. – 133 с.
11. Краснопольский, В. И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, В. А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 87–95.
12. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
13. Кулаков, В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция : руководство для врачей / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютинник. – М. : Медицина, 2004. – 494 с.
14. Макаров, О. В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 35–42.
15. Николаев, К. Ю. Патологические аспекты влияния табакокурения на микроциркуляцию / К. Ю. Николаев, Г. И. Лифшиц, В. С. Пронин // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия : Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 119–122.
16. Нуржанова, И. В. Анализ функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне патогенетической терапии бронхиальной астмы : дис. ... канд. мед. наук / И. В. Нуржанова. – Астрахань, 2009. – 170 с.
17. Полунина, Е. А. Клинико-диагностическое значение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия и уровня натрийуретического пептида С при бронхиальной астме : дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Полунина. – Астрахань, 2011. – 149 с.
18. Серов, В. Н. Критические состояния в акушерстве / В. Н. Серов, С. А. Маркин. – М. : Медиздат. – 2003. – 704 с.
19. Тихоненко, И. В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Тихоненко. – Минск, 2014. – 26 с.
20. Тришкин, А. Г. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности / А. Г. Тришкин, Н. В. Артымук, Л. Б. Николаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 83–86.
21. Фаткуллин, И. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке динамики микроциркуляции при отеках беременных / И. В. Фаткуллин, Л. В. Орлов, Р. И. Габидуллина // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 4. – С. 289–293.
22. Филиппов, О. С. Состояние здоровья женщин и основные направления развития службы родовспоможения в Российской Федерации / О. С. Филиппов, Е. В. Гусева, Е. И. Широкова // Здравоохранение. – 2009. – № 11. – С. 25–31.
23. Ali, K. Z. Effects of Radix et Rhizoma Rhodiolae Kirilowii on expressions of von Willebrand / K. Z. Ali, G. J. Burton, M. E. Khalid, R. Moosa // J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2010. – Vol. 144, Suppl 1. – P. 128–133.
24. Amato, N. A. Placental insufficiency and intrauterine growth retardation / N. A. Amato, G. Maruotti, G. Scillitani, L. Lombardi, F. Pietropaolo // Minerva Ginecol. – 2007. – Vol. 59, № 4. – P. 357–367.
25. Cannas, F. Nailfold capillaroscopy and laser doppler flowmetry during standardised cold challenge to evaluate capillary pattern and digital flow in idiopathic acrocyanosis / F. Cannas, F. Binaghi // Panminerva Med. – 2002. – Vol. 44, № 2. – P. 123–127.

References

1. Arzhanova O. N., Kosheleva N. G., Gromyka G. L., Kovaleva T. G. Platsentarnaya nedostatochnost': diagnostika i lechenie : uchebnoe posobie [Placental insufficiency: diagnosis and treatment. Teaching manual]. Nizhny Novgorod, Publishing house of N-L., 2007, 28 p.
2. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya markerov endotelial'noy disfunktsii pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Clinical and diagnostic value of studies of endothelial dysfunction markers in patients with ischemic heart disease]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban scientific medical Bulletin], 2014, vol. 143, no. 1, pp. 29–31.
3. Barkhatov I. V. Primenenie metoda lazernoy dopplerovskoy floumetrii dlya otsenki narusheniy sistemy mikrotsirkulyatsii krovi [Laser doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan medical journal], 2014, vol. 95, no. 1, pp. 63–69.
4. Voronina L. P., Polunina E. A., Nurzhanova I. V., Falchari R. A. Osobennosti reagirovaniya kozhnykh mikrososudov na ionoforez endotelii-nezavisimogo vazodilatatora u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The peculiarities of skin microvessels reaction to iontophores of endothelium - the independent vasodilator in patients with bronchial asthma]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) [Siberian medical journal (Irkutsk)], 2010, vol. 99, no. 8, pp. 74–76.
5. Voronina L. P., Polunina E. A., Nurzhanova I. V., Polunina O. S., Golubkina S. A. Sposob diagnostiki endotelial'noy disfunktsii po tipam reagirovaniya mikrososudistogo endoteliya [The way of diagnosing endothelial dysfunction by types of response of the microvascular endothelium]. Patent RF, no. 2449282, 2010.
6. Gasanova S. R. Rol' fetoplatsentarnoy nedostatochnosti v razvitiy gestoza. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The role of placental insufficiency in gestosis development. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2011, 25 p.
7. Grinberg N. B., Voronina L. P., Polunina O. S., Grinberg B. A., Sevost'yanova I. V. Funktsional'noe sostoyanie sosudistogo endoteliya i ego vliyanie na remodelirovanie miokarda u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The functional status of vascular endothelium and its influence on remodeling of myocardium of patients with bronchial asthma]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2012, vol. 7, no. 2, pp. 58–61.
8. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurova O. A., Litvin F. B. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroystv mikrotsirkulyatsii krovi: metodicheskoe posobie [Laser Doppler flowmetry in the assessment of state and disorders of microcirculation: methodical manual]. Rekomendovano nauchnym sovetom po lazernoy meditsine RF v kachestve metodicheskogo posobiya dlya vrachey (protokol № 10, 2011) [Recommended by the scientific Council on laser medicine of the Russian Federation as a methodological manual for doctors (Protocol № 10, 2011).], Moscow, RUDN University State scientific center of laser medicine, 2012, 32 p.
9. Kozlov P. V., Ivannikov N. Yu., Bagaeva I. I. Profilaktika perinatal'noy patologii pri sindrome zaderzhki rosta nedonoshennogo ploda [Prevention of perinatal pathology in growth retardation of prematurely burned fetus syndrome]. Trudnyy patsient [Difficult patient], 2012, vol. 10, no. 2-3, pp. 15–17.
10. Kopylova Yu. V. Rol' proangiogennykh i antiangiogennykh faktorov v razvitiy platsentarnoy nedostatochnosti. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [The role of proangiogenic and antiangiogenic factors in the development of placental insufficiency. Thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2014, 133 p.
11. Krasnopol'skiy V. I., Logutova L. S., Petrukhin V. A. Sistema otsenki stepeni tyazhesti fetoplatsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh i rozhenits [A system for evaluating the severity of fetoplacental insufficiency in pregnant females and puerperas]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist], 2008, no. 5, pp. 87–95.
12. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi [Laser doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow, Publishing House "Medicine", 2005, 256 p.
13. Kulakov V. I., Ordzhonikidze N. V., Tyutinnik V. L. Platsentarnaya nedostatochnost' i infektsiya: rukovodstvo dlya vrachey [Placental insufficiency and infection. A guide for physicians]. Moscow, Publishing House "Medicine", 2004, 494 p.
14. Makarov O. V., Volkova E. V., Dzhokhadze L. S. Perspektivy diagnostiki i prognozirovaniya preeklampsii [Perspectives in the diagnosis and prediction of preeclampsia]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of obstetrician gynecologist], 2012, vol. 12, no. 1, pp. 35–42.
15. Nikolaev K. Yu., Lifshits G. I., Pronin V. S. Patofiziologicheskie aspekty vliyaniya tabakokureniya na mikrotsirkulyatsiyu [The pathophysiological aspects of influence with chronic tobacco smoking on microcirculation system]. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina [Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine], 2010, vol. 8, no. 4, pp. 119–122.
16. Nurzhanova I. V. Analiz funktsional'nogo sostoyaniya sosudistogo endoteliya na fone patogeneticheskoy terapii bronkhial'noy astmy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Analysis of the functional state of vascular endothelium in the background of pathogenetic therapy of bronchial asthma. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2009, 170 p.
17. Polunina E. A. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie vazoreguliruyushchey funktsii sosudistogo endoteliya i urovnya natriyureticheskogo peptida C pri bronkhial'noy astme. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and diagnostic value of the vasoregulatory function of the vascular endothelium and the level of natriuretic peptide C in bronchial asthma. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 149 p.

18. Serov V. N., Markin S. A. Kriticheskie sostoyaniya v akusherstve [Critical states in obstetrics]. Moscow, Medizdat, 2003, 704 p.
19. Tikhonenko I. V. Prognozirovaniye i diagnostika platsentarnoy nedostatochnosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Prediction and diagnosis of placental insufficiency. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Minsk, 2014, 26 p.
20. Trishkin A. G., Artyukov N. V., Nikolaeva L. B. Funktsional'naya diagnostika fetoplatsentarnoy nedostatochnosti [Functional diagnosis of fetoplacental insufficiency]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist], 2009, vol. 9, no. 2, pp. 83–86.
21. Fatkullin I. V., Orlov L. V., Gabidullina R. I. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke dinamiki mikrotsirkulyatsii pri otekakh beremennykh [Laser doppler flowmetry in the estimation of microcirculation changes in edemas of pregnant women]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan medical journal], 2002, vol. 83, no. 4, pp. 289–293.
22. Filippov O. S., Guseva E. V., Shirokova E. I. Sostoyaniye zdorov'ya zhenshchin i osnovnye napravleniya razvitiya sluzhby rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii [The health Status of women and the main directions of development of the obstetric service in the Russian Federation]. Zdravookhraneniye [Healthcare], 2009, no. 11, pp. 25–31.
23. Ali K. Z., Burton G. J., Khalid M. E., Moosa R. Effects of Radix et Rhizoma Rhodiolae Kirilowii on expressions of von Willebrand / J. Obstet Gynecol Reprod Biol., 2010, vol. 144, Suppl 1, pp. 128–133.
24. Amato N. A., Maruotti G., Scillitani G., Lombardi L., Pietropaolo F. Placental insufficiency and intrauterine growth retardation / Minerva Ginecol., 2007, vol. 59, no. 4, pp. 357–367.
25. Cannas F., Binaghi F. Nailfold capillaroscopy and laser doppler flowmetry during standardised cold challenge to evaluate capillary pattern and digital flow in idiopathic acrocyanosis – Panminerva Med., 2002, vol. 44, no. 2, pp. 123–127.

УДК 616.831–005.1

14.01.00 – Клиническая медицина

© Н.Н. Мирбабаева, В.В. Белопасов, 2016

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССОВЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Мирбабаева Назакет Низаметдиновна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Белопасов Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: belopasov@yandex.ru.

Изучены клинические проявления и динамика аффективных расстройств в острейшем, остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта при назначении Агомелатина 25 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности данного препарата: у 55,8 % пациентов по окончании курса лечения симптомы тревожно-депрессивного расстройства отсутствовали, у 41,7 % больных они редуцировались до легкой степени. Кроме того, число больных с умеренной и выраженной степенью депрессии сократилось до 10,8 % человек. В группе сравнения выраженные депрессивные нарушения сохранялись у 70,5 % пациентов, тяжелые – у 25 % человек. Сравнительная оценка свидетельствует о достоверном положительном антидепрессивном и анксиолитическом эффекте Агомелатина в основной группе и возрастании степени выраженности аффективных нарушений у больных в группе сравнения, не получавших данный препарат.

Ключевые слова: ишемический инсульт, аффективные расстройства, Агомелатин.

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF STRESS AFFECTIVE DISORDERS AT ISCHEMIC STROKE

Mirbabaeva Nazaket N., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Belopasov Vladimir V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: belopasov@yandex.ru.

We have studied clinical manifestations and dynamics of affective disorders in the acutest, in acute and in early recovery period of ischemic stroke in patients treated with agomelatine 25 mg 1 time a day for 3 months. The results obtained show a high efficiency of the drug: at the end of the course of treatment the symptoms of anxiety and depression were absent in 55,8 % of patients and were reduced to a mild degree in 41,7 % of cases. Moreover, the number of patients with a moderate and clinically apparent degree of depression decreased to 10,8 %. In the comparison group clinically apparent depressive disorders persisted in 70,5 % of patients, severe ones – in 25 %. The comparative assessment shows a reliable positive antidepressant and anxiolytic effect of agomelatine in the main group and an increasing severity of affective disorders in patients from the comparison group who were not receiving the drug.

Key words: *ischemic stroke, affective disorders, agomelatine.*

Введение. Известно, что возникающие при развитии инсульта стрессовые аффективные нарушения (астения, тревога, депрессия) отягощают течение не только острого, но и отдаленного его периода, отрицательно влияют на восстановление нарушенных соматических и двигательных функций. По данным С.Ш. Тюляковой [16], через 14 дней после поступления больных в стационар субклинические и клинически выраженные признаки депрессии наблюдаются, соответственно, в 35,7 и 20,2 % случаев, повышенная тревожность – в 61,2 % наблюдений. Нарастание тревоги, интеллектуальной и двигательной заторможенности, снижение мотиваций приводит к отказу участия больных в проведении реабилитационных мероприятий [7, 11, 17, 25]. Развитие реактивного состояния, в свою очередь, снижает их выживаемость после инсульта, способствует при наличии не угрожающих жизни осложнений летальному исходу. Смертность среди таких пациентов выше, чем при отсутствии депрессии [9, 15, 19, 22, 26, 27]. Частота и тяжесть депрессивных проявлений нарастает при тяжелом течении инсульта, ухудшении неврологических нарушений, отсутствии эффекта от проводимой терапии [8, 12, 18, 21]. Число больных с постинсультной депрессией достигает 70 % [4]. Своевременное назначение антидепрессантов оказывает положительное влияние на психоэмоциональную сферу больных, создает условия для их целенаправленного включения в реабилитационный процесс [5, 28, 29].

Цель: оценить эффективность назначения Агомелатина для профилактики и лечения стрессовых аффективных нарушений у больных с ишемическим инсультом.

Материалы и методы исследования. Больные основной группы (ОГ) без выраженных речевых расстройств (120 человек: 64 мужчины, 56 женщин; средний возраст: $63,4 \pm 11,8$ лет), давшие письменное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» (2010 г.), получали Агомелатин (Вальдоксан, Les Laboratoires Servier Industrie, Франция) с первых дней заболевания в стандартной дозе 25 мг в сутки вечером на протяжении 3 месяцев (срок для достижения устойчивого терапевтического эффекта). Обследование проводили в момент поступления больного в отделение (в первые сутки развития заболевания), через неделю, по окончании курса лечения (1 месяц) и через 3 месяца после выписки пациента из стационара. Динамику улучшения психического, неврологического статуса, повседневной активности, нарушений жизнедеятельности и их выраженности оценивали в те же сроки, сравнивая с исходными показателями, используя шкалы инсульта NIHSS, тяжести депрессии Бека, оценки степени инвалидизации и функциональной независимости пациента, перенесшего инсульт (шкала Ренкина), и индекс повседневной активности Бартела. При наличии выраженной или тяжелой депрессии больные были проконсультированы психиатром. Диагноз выставляли с учетом критериев МКБ-10.

Группу сравнения (ГС) составили 64 пациента (36 мужчин, 28 женщин), не имевших отличий от основной группы по возрасту, характеру неврологической и соматической патологии. Данной группе пациентов препарат не назначали.

Анализ результатов исследования и построение диаграмм проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica/Windows Release-7.0 (StatSoft, Inc., USA). Уровень достоверности при сравнении независимых групп определяли с учетом уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В 1–7 дни инсульта в связи с дезадаптирующим его влиянием на психику, потерей двигательной активности и привычных социальных связей тяжелые депрессивные расстройства (по шкале Бека) были выявлены у 53 (44,2 %) больных (средний балл $38,4 \pm 0,8$), выраженные – у 39 (32,5 %) пациентов (средний балл $24,8 \pm 0,5$), умеренные – у 22 (18,3 %) обследованных (средний балл $17,8 \pm 0,2$). Преобладание доли больных с тяжелой и выра-

женной степенью депрессии в первые дни инсульта объясняется развитием у них дефицитарного состояния, обуславливающего потерю способности справляться с физическими потребностями без посторонней помощи. У 56 (46,7 %) больных, по данным компьютерной томографии (КТ), ишемический очаг локализовался в правом полушарии, у 64 (53,3 %) пациентов – в левом. Преимущественное поражение структур передних отделов мозга способствовало реализации аффективных расстройств. Характер аффекта соответствовал критериям тревожной, тоскливой и апатической депрессии, наличие которой, по мнению ряда исследователей [10, 13, 18, 27], существенно ограничивает реабилитационный потенциал.

У большинства больных с грубыми парезами или параличами подавленное настроение сочеталось со страхом ожидания зависимости от окружающих, все они нуждались в посторонней помощи. Выраженная степень зависимости от медперсонала и родственников (4 балла по шкале Рэнкина) имела у 62 (51,7 %) больных, грубая (5 баллов) – у 30 (25 %) пациентов. Уже в первые часы после развития инсульта активные формы борьбы с болезненными проявлениями уступали пассивным. Эмоциональные нарушения выражались в виде повышенной утомляемости (66,2 % опрошенных), раздражительности (34,9 %), тревожности (67,3 %), пониженной самооценки и неуверенности в себе (27,2 %), неудовлетворенности в результатах лечения и восстановления нарушенных функций (44,3 %), сниженного настроения (74,1 %), в чувстве «ненужности», бесперспективности (12,8 %), в виде отсутствия положительных эмоций при общении с медперсоналом (4,6 %), членами семьи (12,7 %), друзьями (14,3 %), потери интереса к близким (3,4 %), будущему и жизни (32,6 %), апатии (12,4 %), слабодушия (27,8 %), отказа от кормления (14,3 %), введения и приема лекарственных препаратов (27,6 %), проведения реабилитационных мероприятий (17,8 %). Психомоторные нарушения проявлялись в виде снижения активности (82,4 %), замедленности при выполнении инструкций (68,6 %), бедности мимических реакций (67,8 %), безынициативности (27,2 %), реже – в беспокойстве или психомоторном возбуждении (13,5 %).

Через 1 месяц на фоне приема Агомелатина, несмотря на сохранение у многих больных стойкого неврологического дефицита, депрессивные проявления значительно уменьшились, большинство из них стало активно сотрудничать с медперсоналом. По данным опроса, симптомы тяжелой ($33,3 \pm 0,8$ балла) и выраженной депрессии ($22,0 \pm 0,5$ балла) имелись у 50 (41,7 %) человек (соотношение 25 : 25), умеренной ($18,3 \pm 0,1$ балла) – у 23 (19,6 %) пациентов, легкой ($13,1 \pm 0,2$ балла) – у 20 (16,6 %) больных, у 27 (22,5 %) обследованных они отсутствовали. При этом у 73 (60,8 %) больных выраженность двигательных нарушений оставалась на прежнем уровне (суммарный балл $45,2 \pm 1,3$), у 3 (0,2 %) человек индекс активностей повседневной жизни Бартела соответствовал 5 баллам, у 27 (17,8 %) пациентов – $17,9 \pm 0,5$ баллам. Функциональные нарушения с умеренно выраженной зависимостью на момент выписки больных из стационара имелись у 48 (31,7 %) человек, общий суммарный балл составил $70,2 \pm 0,6$. Одновременно с этим у этих больных отмечена положительная динамика ($p \leq 0,01$) по пунктам «астения» ($84,2 > 56,8$ %), «раздражительность» ($36,4 > 22,1$ %), «слабодушие» ($15,8 > 8,3$ %), «нарушение сна» ($68,3 > 34,8$ %). Действие препарата проявлялось в повышении активности больных, улучшении настроения, коммуникабельности, желании активно взаимодействовать с медперсоналом, соседями по палате и родственниками. Часть из них была настроена на продолжение лечения в амбулаторных условиях, отмечала улучшение не только самочувствия, но и соматического состояния, положительно оценивала результаты восстановительного лечения. Стабилизировались гемодинамические показатели (уровень артериального давления, частота пульса), биохимические анализы крови соответствовали возрастным показателям. Быстрое развитие антидепрессивного эффекта и превосходство Агомелатина над плацебо, антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина подтверждается литературными данными [20]. Препарат хорошо переносится больными, не оказывает негативного влияния на основные параметры, характеризующие деятельность сердечно-сосудистой системы. Благоприятный профиль безопасности обеспечивается отсутствием сродства к α - и β -адренорецепторам, а также дофаминовым, бензодиазепиновым, гистаминовым и холинорецепторам [14].

Через 3 месяца различия между эффективностью психокорректирующего действия Агомелатина и темпом восстановления двигательных функций, ограничивающих повседневную жизнедеятельность больного, стали более существенными. При сохраняющемся уровне зависимости (средний суммарный балл бытовой активности по шкале Бартела $64,9 \pm 2,8$) число больных, имеющих депрессивную симптоматику, по сравнению с предыдущим исследованием достоверно ($p \leq 0,001$) уменьшилось: легкая степень депрессии ($12,8 \pm 0,2$ балла) имела у 32 (26,7 %) пациентов, умеренная ($17,4 \pm 0,3$ балла) – у 11 (9,2 %) обследованных, выраженная ($23,6 \pm 1,2$ балла) – у 10 (8,3 %) человек.

Тяжелое депрессивное состояние ($32,0 \pm 2,0$ балла) сохранялось у 4 (3,3 %) пациентов, у остальных 63 (52,5 %) человек симптомы депрессии отсутствовали.

Динамика регресса депрессивных проявлений в течение 3 месяцев после развития ишемического инсульта при лечении Агомелатином отражена на гистограмме (рис.). Полученные результаты можно оценить как выраженное улучшение ($p < 0,01$).

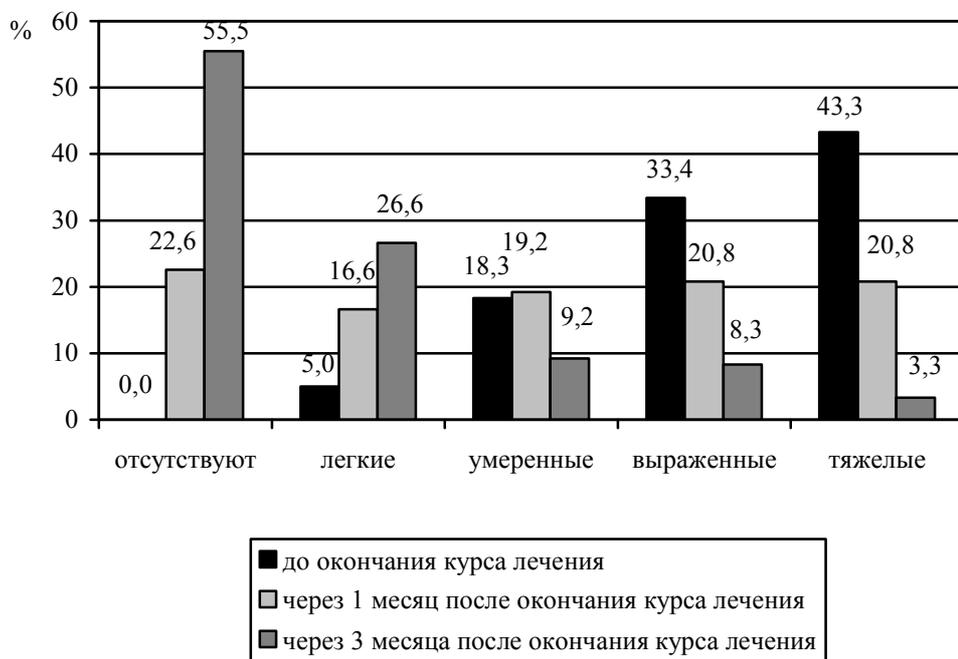


Рис. 1. Число больных основной группы с депрессивными проявлениями (в %) до и после окончания курса лечения

У больных ГС (64 человека), не получавших Агомелатин, ожидаемого восстановления двигательных функций не наблюдалось, аффективные нарушения различной степени выраженности имелись у всех пациентов. Через 3 месяца выраженные депрессивные нарушения были констатированы у 45 человек: средней тяжести – у 29 (45,3 %) пациентов (средний балл $28,4 \pm 0,2$), тяжелые – у 16 (25 %) человек (средний балл $32,3 \pm 0,3$); легкие – у 19 (29,7 %) обследованных (средний балл $20,2 \pm 0,4$). Сравнительная оценка свидетельствует о достоверном положительном антидепрессивном и анксиолитическом эффекте Агомелатина в ОГ и возрастании степени выраженности аффективных нарушений у больных в ГС, не получавших антидепрессантов. Большинство исследователей [2, 6, 26] также указывает на увеличение частоты постинсультной депрессии к концу раннего восстановительного периода в отсутствие своевременно назначенной корригирующей терапии.

Обсуждение. Агомелатин, являясь инновационным препаратом, обеспечивает по сравнению с антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксином, сертралином, флувоксамином и др.) быструю редукцию депрессивных симптомов при хорошей переносимости и безопасности, в том числе у больных с цереброваскулярной патологией [5, 6, 20, 23, 28]. Данные, основанные на результатах динамической психометрической оценки 120 больных в различные периоды ишемического инсульта (острейший, острый, ранний восстановительный период), подтверждают результаты сравнительной и плацебо-контролируемой оценки действия этого препарата у больных с различными формами острого нарушения мозгового кровообращения [1, 6].

Положительное влияние Агомелатина на депрессивную симптоматику (ее психические и соматические компоненты) прослежено на протяжении 12 недель лечения. Достигнутые в 1 месяц лечения результаты были не только закреплены, но и улучшены по окончании курса лечения. В связи с этим следует особо отметить, что хорошая и удовлетворительная редукция аффективных расстройств при отсутствии осложнений была получена у больных старше 60 лет с наличием клинически значимой соматической патологии (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет)

и наиболее тяжелыми формами церебральной ишемии (атеротромботический и кардиоэмболический подтипы инсульта).

Широкий спектр действия Агомелатина на функции головного мозга, сердечно-сосудистой системы, липидного и углеводного обмена обеспечивает активацию саногенетических механизмов, направленных на ограничение зоны инфаркта мозга, восстановление и стабилизацию органной и системной гемодинамики [1, 3]. Как следствие наблюдается заметное снижение влияния негативных факторов на течение и исход заболевания. Быстрое и стойкое восстановление эмоционального фона, формирование положительной комплаентности к концу острого периода инсульта способствуют повышению не только психологического, но и физического реабилитационного потенциала у больных. Наряду с этим, уменьшается риск возникновения отсроченной тяжелой постинсультной депрессии и угрожающих жизни и здоровью острых кардиальных, гемодинамических и церебральных событий [2, 12, 24].

Заключение. Включение Агомелатина в общую схему лечения обеспечивает быструю редукцию депрессивных нарушений в острейшем, остром и раннем восстановительном периоде инсульта, уменьшает риск возникновения у больных отсроченной тяжелой постинсультной депрессии.

Список литературы

1. Арушанян, Э. Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения / Э. Б. Арушанян // Русский медицинский журнал – 2010. – Т. 18, № 8 – С. 495–499.
2. Бабаева, Н. Н. Вальдоксан : нейро- и кардиопротекторное действие / Н. Н. Бабаева, В. В. Белопасов // Лекарство и здоровье человека : мат-лы XII межрегиональной научно-практической конференции (г. Астрахань, 22 ноября 2013 г.). – Астрахань : Изд-во АГМА, 2013. – С. 19–25.
3. Бабаева, Н. Н. Портрет сердца больных в острейшем периоде ишемического инсульта / Н. Н. Бабаева, В. В. Белопасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 50–54.
4. Боголепова, А. Н. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии / А. Н. Боголепова, Е. И. Чуканова, М. Ю. Смирнова, А. С. Чуканова, И. Ю. Грачева, Е. Г. Семушкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 4. – С. 42–46.
5. Воробьева, О. В. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике : результаты Российского многоцентрового натуралистического исследования «РЕЗОНАНС» / О. В. Воробьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 47–51.
6. Гусев, Е. И. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 208 с.
7. Гусев, Е. И. Приверженность основной терапии у больных с постинсультной депрессией / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, Т. В. Сидоренко, И. А. Щукин, О. В. Отческая, Т. В. Вдовиченко, А. А. Хозова, П. А. Ганжула // Неврологический журнал. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 54–59.
8. Домашенко, М. А. Постинсультная депрессия / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, С. В. Орлов, Е. П. Щукина, Е. М. Гончарова // Фарматека. – 2011. – № 19. – С. 15–19.
9. Катаева, Н. Г. Постинсультная депрессия / Н. Г. Катаева, Н. А. Корнетова, В. М. Алиферова, А. Ю. Левина – Томск : Изд-во Сибирского государственного медицинского университета, 2008. – 168 с.
10. Котова, О. В. Тревожные депрессии с нарушением сна в общемедицинской практике / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 8. – С. 67–71.
11. Луканин, А. И. Аффективные и когнитивные расстройства в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта. Возможности терапии : дис. ... канд. мед. наук / А. И. Луканин – Пермь, 2009. – 153 с.
12. Назаров, О. С. Влияние различных видов постинсультной депрессии на восстановление нарушенных функций у больных перенесших церебральный инсульт : дис. ... канд. мед. наук / О. С. Назаров. – М., 2008. – 148 с.
13. Смулевич, А. Б. Депрессия при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. – М. : Медицинское информационное агентство, 2007. – 424 с.
14. Смулевич, А. Б. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан) : результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ» / А. Б. Смулевич, А. В. Андрющенко, Д. А. Бескова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 4–11.
15. Сорокина, И. Б. Депрессия у больных ишемическим инсультом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Б. Сорокина. – М., 2005. – 18 с.
16. Тюлякова, С. Ш. Церебральный ишемический инсульт – коррекция артериального давления : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Ш. Тюлякова. – Саратов, 2011. – 23 с.
17. Шахпаронова, Н. В. Постинсультная депрессия и ее коррекция / Н. В. Шахпаронова, А. С. Кадыков, Е. М. Кашина // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. Нижний Новгород : ООО «Дартс Групп», 2012. – С. 186.
18. Шахпаронова, Н. В. Постинсультные нарушения высших функций : феноменология, прогноз, реабилитация : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. В. Шахпаронова – М., 2012. – 48 с.

19. Charles, E. Mortality and Poststroke Depression / E. Charles // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161, № 8. – P. 1506–1510.
20. Gorwood, Ph. Нормализация циркадианных ритмов : новый путь к успешной терапии депрессии : реферат / Ph. Gorwood // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 37–41.
21. Hackett, M. L. Predictors of depression after stroke : a systematic review of observational studies / M. L. Hackett, C. S. Anderson // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, № 10. – P. 2296–2301.
22. Jorge, R. E. Mortality and post-stroke depression a placebo-controlled trial of antidepressants / R. E. Jorge, R. G. Robinson, S. Arndt, S. Starkstein // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160, № 10. – P. 1823–1829.
23. Lemoine, P. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine / P. Lemoine, C. Guilleminault, E. Alvarez // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, № 11. – P. 1723–1732.
24. Loubinoux, I. Post-stroke depression : mechanisms, translation and therapy / I. Loubinoux, G. Kronenberg, M. Endres, P. Schumann-Bard, T. Freret, R. K. Filipkowski, L. Kaczmarek, A. Popa-Wagner // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16, № 9. – P. 1961–1969.
25. Mayo, N. E. Activity, participation and quality of life 6 months poststroke / N. E. Mayo, S. Wood-Dauphinee, R. Cote, L. Durcan, J. Carlton // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2002. – Vol. 83, № 8. – P. 1035–1042.
26. Pan, A. Depression and risk of stroke morbidity and mortality : a meta-analysis and systematic review / A. Pan, Q. Sun, O. I. Okereke, K. M. Rexrode, F. B. Hu // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306, № 11. – P. 1241–1249.
27. Rashid, N. Post-stroke depression and expressed emotion / N. Rashid, C. Clarke, M. Rogish // *Brain Inj.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 223–238.
28. Schepers, V. Prediction of depressive symptoms up to three years post-stroke / V. Schepers, M. Post, A. Visser-Meily, I. van de Port, M. Akhmouch, E. Lindeman // *J. Rehabil. Med.* – 2009. – Vol. 41, № 11. – P. 930–935.
29. Taylor, D. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies / D. Taylor, A. Sparshatt, S. Varma, O. Olofinjana // *Brit. Med. J.* – 2014. – Vol. 348. – P. g1888.

References

1. Arushanyan E. B. Zashchitnaya rol' melatonina pri narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya [The protective role of melatonin in disturbances of cerebral circulation]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2010, vol. 18, no. 8, pp. 495–499.
2. Babaeva N. N., Belopasov V. V. Val'doksan: neyro- i kardioprotektoornoe deystvie [Valdoxan: neuro- and cardio protective action]. *Materialy XII mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Lekarstvo i zdorov'e cheloveka"* [Materials of the XII-th inter-regional scientific-practical conference "Medicine and Human Health". 22 November 2013.]. Astrakhan, 2013, published by the Astrakhan State Medical Academy, pp. 19–25.
3. Babaeva N. N., Belopasov V. V. Portret serdtsa bol'nykh v ostreysheym periode ishemicheskogo insulta [The portrait of the heart in patients with the acutest period of ischemic stroke]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 50–54.
4. Bogolepova A. N., Chukanova E. I., Smirnova M. Yu., Chukanova A. S., Gracheva I. Yu., Semushkina E. G. Opyt primeneniya val'doksana v terapii postinsul'tnoy depressii [The use of valdoxan in the treatment of post-stroke depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov], 2011, vol. 111, no. 4, pp. 42–46.
5. Vorob'eva O. V. Val'doksan v terapii depressii v nevrologicheskoy praktike: rezul'taty Rossiyskogo mnogotsentrovogo naturalisticheskogo issledovaniya "Rezonans" [Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study "Resonance"]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov], 2012, vol. 112, no. 9, pp. 47–51.
6. Gusev E. I., Bogolepova A. N. Depressivnye rasstroystva u patsientov s tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami [Depressive disorders in patients with cerebrovascular diseases], Moscow, MEDpress-Inforn, 2014, 208 p.
7. Gusev E. I., Boyko A. N., Sidorenko T. V., Shchukin I. A., Otcheskaya O. V., Vdovichenko T. V., Khozova A. A., Ganzhula P. A. Priverzhennost' osnovnoy terapii u bol'nykh s postinsul'tnoy depressiey [The adherence to therapy for primary disease in patients with post-stroke depression]. *Nevrologicheskiy zhurnal* [The Neurological Journal], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 54–59.
8. Domashenko M. A., Maximova M. Yu., Orlov S. V., Shchukina E. P., Goncharova E. M. Postinsul'tnaya depressiya [Poststroke depression]. *Farmateka* [Pharmateca], 2011, no. 19, pp. 15–19.
9. Kataeva N. G., Kornetova N. A., Aliferova V. M., Levina A. Yu. Postinsul'tnaya depressiya [After stroke depression]. Tomsk, Siberian State Medical University, 2008, 168 p.
10. Kotova O. V., Akarachkova E. S. Trevozhnye depressii s narusheniem sna v obshchemeditsinskoy praktike [Worried depressions with sleep disturbance in general medical practice]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Reference book of the polyclinic doctor], 2010, no. 8, pp. 67–71.
11. Lukanin A. I. Affektivnye i kognitivnye rasstroystva v pozdnem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insulta. Vozmozhnosti terapii. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Affective and cognitive disorders in the late recovery period of ischemic stroke. Possibilities of therapy. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Perm, 2009, 153 p.

12. Nazarov O. S. Vliyaniye razlichnykh vidov postinsul'tnoy depressii na vosstanovlenie narushennykh funktsiy u bol'nykh perenessikh tserebral'nyy insul't. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Influence of different types of post-stroke depression on the recovery of patient's disturbed functions after cerebral stroke. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 148 p.
13. Smulevich A. B. Depressiya pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniyakh [Depression at somatic and psychiatric diseases], Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical Information Agency], 2007, 424 p.
14. Smulevich A. B., Andryushchenko A. V., Beskova D. A. Terapiya nepsikhoticheskikh depressiy antidepressantom agomelatinom (Val'doksan): rezul'taty nablyudatel'nogo mnogotsentrovogo issledovaniya «RITM». [Therapy of nonpsychotic depressions with the antidepressant agomelatine (Valdoxan): results of a multicenter observational study "RHYTHM"]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* [Psychiatry and Psychopharmacotherapy], 2010, vol. 12, no. 4, pp. 4–11.
15. Sorokina I. B. Depressiya u bol'nykh ishemicheskim insul'tom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Depression at patients with ischemic stroke. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 18 p.
16. Tyulyakova S. Sh. Tserebral'nii ishemicheskii insult – korrektsiya arterial'nogo davleniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Cerebral ischemic stroke – correction of arterial pressure. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saratov, 2011, 23 p.
17. Shakhparonova N. V., Kadykov A. S., Kashina E. M. Postinsul'tnaya depressiya i ee korrektsiya [After stroke depression and its correction]. *Materialy X Vserossiyskogo s"ezda nevrologov* [Materials of the tenth Russian Congress of Neurologists]. Nizhniy Novgorod, 2012, pp. 186.
18. Shakhparonova N. V. Postinsul'tnye narusheniya vysshikh funktsiy: fenomenologiya, prognoz, reabilitatsiya. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [After stroke disorders of higher functions: phenomenology, prognosis, rehabilitation. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2012, 48 p.
19. Charles E. Mortality and Poststroke Depression. *Am. J. Psychiatry*, 2004, vol. 161, no. 8, pp. 1506–1510.
20. Gorwood Ph. Normalizatsiya tsirkadiannykh ritmov: novyy put' k uspeshnoy terapii depressii (Referat) [Normalization of circadian rhythms: a new way to successful therapy of depression (Abstract)]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* [Psychiatry and Psychopharmacotherapy], 2011, vol. 13, no. 5, pp. 37–41.
21. Hackett M. L., Anderson C. S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, vol. 36, no. 10, pp. 2296–2301.
22. Jorge R. E., Robinson R. G., Arndt S., Starkstein S. Mortality and post-stroke depression a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am. J. Psychiatry*, 2003, vol. 160, no. 10, pp. 1823–1829.
23. Lemoine P., Guilleminault C., Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J. Clin. Psychiatry*, 2007, vol. 68, no. 11, pp. 1723–1732.
24. Loubinoux I., Kronenberg G., Endres M., Schumann-Bard P., Freret T., Filipkowski R. K., Kaczmarek L., Popa-Wagner A. Post-stroke depression mechanisms, translation and therapy. *J. Cell. Mol. Med.*, 2012, vol. 16, no. 9, pp. 1961–1969.
25. Mayo N. E., Wood-Dauphinee S., Coté R., Durcan L., Carlton J. Activity, participation and quality of life 6 months poststroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2002, vol. 83, no. 8, pp. 1035–1042.
26. Pan A., Sun Q., Okereke O. I., Rexrode K. M., Hu F. B. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*, 2011, vol. 306, no. 11, pp. 1241–1249.
27. Rashid N., Clarke C., Rogish M. Post-stroke depression and expressed emotion. *Brain Inj.*, 2013, vol. 27, no. 2, pp. 223–238.
28. Schepers V., Post M., Visser-Meily A., van de Port I., Akhmouch M., Lindeman E. Prediction of depressive symptoms up to three years post-stroke. *J. Rehabil. Med.*, 2009, vol. 41, no. 11, pp. 930–935.
29. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *Brit. Med. J.*, 2014, vol. 348, p. g1888.

УРОВЕНЬ ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В-ТИПА И РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Мясоедова Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ АО «Приволжская районная больница», 414018, г. Астрахань, ул. Александра, д. 9А, тел.: 8-917-179-09-76, e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, agma@astranet.ru.

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет», Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунин Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Обследовано 65 пациентов мужского пола (средний возраст – $57,4 \pm 1,9$ лет) с ишемической кардиомиопатией. Исследование показало, что у больных определяется статистически достоверно значимое повышение уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида. Выявлено, что содержание N-терминального промозгового натрийуретического пептида в плазме у пациентов с ишемической кардиомиопатией имеет диагностическую значимость и представляет дополнительную характеристику тяжести заболевания. Установлена достоверная взаимосвязь клинических показателей (стадия и функциональный класс хронической сердечной недостаточности, функциональный класс стенокардии), степени толерантности к физической нагрузке с уровнем N-терминального промозгового натрийуретического пептида. Не выявлено связи с наличием повышения артериального давления в анамнезе и его степенью, возрастом больных, а также наличием вредных привычек (курение, прием алкоголя).

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, клинические проявления заболевания.

THE LEVEL OF THE PRECURSOR OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND THE RESULTS OF CLINICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Myasoedova Ekaterina I., Cand. Sci. (Med.), sonologist, Volga district hospital, 9A Alexandrov St., Astrakhan, 414018, Russia, tel.: 8-917-179-09-76, e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

Polunina Ol'ga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Sevost'yanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Zaklyakova Lyudmila V., Cand. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Polunin Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

65 male patients (mean age $57,4 \pm 1,9$ years) with ischemic cardiomyopathy have been examined. The examination showed that the patients had statistically significant increase of the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. It is revealed that the content of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in plasma of patients with ischemic cardiomyopathy has a diagnostic significance and is an extra sign of the severity of the disease. We have found a significant correlation of clinical parameters (stage, functional class of chronic heart failure, functional class of angina pectoris), the degree of tolerance to physical exercise with the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. No correlation with increased blood pressure and its degree, the age of patients, the presence of harmful habits (smoking, alcohol) was found in the patients' medical history.

Key words: *ischemic cardiomyopathy, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, clinical manifestations of the disease.*

Введение. Наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы считается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1, 8, 9, 13, 14]. По данным разных авторов, в 10–35 % случаев у больных ИБС развивается ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), обусловленная диффузным, значительно выраженным атеросклерозом коронарных артерий и проявляющаяся кардиомегалией, известной под термином «ремоделирование» сердца, и симптомами застойной сердечной недостаточности [3, 5]. Процесс ремоделирования сердца представляет собой совокупность изменений формы, объема полостей и массы миокарда постинфарктного сердца в ответ на выраженные неадекватные гемодинамические условия и является стимулом к выработке натрийуретических пептидов [4, 11, 17]. Основными физиологическими эффектами натрийуретических пептидов являются: повышение натрийуреза и диуреза, вазодилатация, снижение артериального давления (АД), подавление секреции ренина и альдостерона, снижение симпатического тонуса периферических сосудов и порога активации вагусных афферентов, снижение пред- и постнагрузки на сердце, торможение роста гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов [2, 7, 10, 16, 19]. Определению уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника (NT-proBNP) в последнее время отводят важную роль, поскольку его повышение является самым ранним и очень чувствительным маркером дисфункции сердца [12, 15, 18, 20, 21]. Определенный интерес представляет исследование уровня NT-proBNP у пациентов с ИКМП.

Цель: оценить уровень предшественника натрийуретического пептида В-типа и его взаимосвязь с клиническими особенностями ишемической кардиомиопатии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 65 пациентов мужского пола (средний возраст – $57,4 \pm 1,9$ лет) с ИКМП, которые проходили лечение в кардиологическом отделении ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 им. В.И. Ленина» в 2013–2014 гг. Диагноз ИКМП выставляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального обследования, инструментальных (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, коронарография и др.) и лабораторных данных, согласно Рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК (2008); Рекомендациям по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца (2012), Рекомендациям по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов (2013); Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗРФ (2013), и формулировали по Международной классификации болезней (X пересмотра). Для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association) и классификацию В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско. С целью оценки тяжести клинических проявлений ХСН использовалась шкала оценки клинического состояния при ХСН (модификация В.Ю. Мареева) [6]. Функциональный класс (ФК) ХСН выставляли по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Определение уровня NT-proBNP в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью коммерческой тест-системы «Biomedica NT-proBNP» («Biomedica», Австрия). Группу контроля составили 25 соматически здоровых, сопоставимых по возрасту мужчин (средний возраст – $54,0 \pm 2,1$ лет).

Проведение данного клинического исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (заседание Этического комитета ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России от 06.11.2014 г., протокол № 11). Поправок к исходному протоколу Этического комитета не было.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 11.0 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели отличное от нормального распределение, то для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между количественными признаками применен метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование показало, что у пациентов с ИКМП выявлено статистически достоверно значимое повышение уровня NT-proBNP по сравнению с группой контроля (366,4 [47; 2393] пг/мл и 134,5 [38,5; 603] пг/мл, соответственно, $p < 0,05$). Корреляционный анализ заметной связи возраста и уровня NT-proBNP у больных ИКМП не выявил.

При оценке клинических симптомов и степени их выраженности у пациентов с ИКМП установлена сердечная недостаточность, в зависимости от ФК ХСН по NYHA пациенты распределились следующим образом II ФК – у 32 (49 %) человек, III ФК – у 23 (35 %) пациентов, IV ФК – у 10 (16 %) человек. Выявлены различия уровня NT-proBNP между группами в зависимости от ФК ХСН: медиана уровня изучаемого пептида достоверно отличалась у больных III ФК по сравнению с больными II ФК (260,7 [52,7; 666,2] пг/мл и 154,3 [56,3; 434] пг/мл, соответственно, $p < 0,005$). У больных с IV ФК уровень гормона значительно превышал контрольные показатели и был достоверно выше, чем у пациентов с II ФК и III ФК ХСН (816 [88; 3842] пг/мл).

Тест с 6-минутной ходьбой показал низкую толерантность к физической нагрузке у всех обследуемых пациентов – 199, 3 [123; 242] м. Мужчины контрольной группы имели высокую толерантность к физической нагрузке – 623 [581; 710] м. При проведении корреляционного анализа между показателями теста 6-минутной ходьбы и уровнем NT-proBNP была выявлена достоверная сильная отрицательная связь. Полученные результаты говорят о том, что высокий уровень NT-proBNP характеризует низкую толерантность к физической нагрузке. Корреляционный анализ показателей длительности симптомов ХСН и уровня NT-proBNP достоверной связи не выявил.

В группе обследованных больных вторым по частоте клиническим проявлением болезни после симптомов сердечной недостаточности была стенокардия напряжения – 54 (83 %) человек, из них у 16 (30 %) пациентов выявлен II ФК стенокардии и у 38 (70 %) больных – III ФК. Уровень NT-proBNP у пациентов с симптомами стенокардии достоверно превышал контрольные значения, и в группе больных с III ФК был достоверно выше, чем у больных со II ФК (478,2 [42,2; 2390] пг/мл и 360,2 [47; 2393] пг/мл, соответственно, $p < 0,001$). При рассмотрении уровня NT-proBNP в зависимости от длительности проявлений симптомов ИБС у пациентов с ИКМП корреляционной связи выявлено не было.

У всех больных в анамнезе были указания на 1–3 документированных инфаркта миокарда (ИМ). Уровень NT-proBNP у пациентов, чья продолжительность жизни составила более 5 лет после последнего ИМ, был достоверно выше, чем у пациентов, перенесших ИМ в последнее пятилетие, и составил 655 [47; 3842] пг/мл и 273,8 [47,666] пг/мл, соответственно, $p < 0,02$.

Артериальная гипертензия в анамнезе как фактор риска ИБС была выявлена у подавляющего большинства обследованных больных (48 (73 %) человек). Анализ уровня NT-proBNP в плазме крови в группах в зависимости от наличия или отсутствия гипертонии в анамнезе статистически значимых различий не обнаружил. Корреляционный анализ уровня NT-proBNP и длительности повышения АД, а также NT-proBNP и систолического АД, NT-proBNP и диастолического АД в группе пациентов, страдающих артериальной гипертонией в анамнезе, существенной связи не выявил.

В обследованной группе пациентов с ИКМП статус курения и потребления алкоголя не коррелировал с плазменным уровнем NT-proBNP.

Заключение. Исследование показало, что содержание NT-proBNP в плазме у пациентов с ИКМП имеет диагностическую значимость и представляет собой дополнительную характеристику тяжести заболевания. Установлена достоверная взаимосвязь клинических показателей, степени толерантности к физической нагрузке с уровнем NT-proBNP. Не выявлено связи с наличием повышения АД в анамнезе и его степенью, возрастом больных, а также наличием вредных привычек (курение, прием алкоголя).

Список литературы

1. Агеев, Ф. Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца : некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф. Т. Агеев, А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков // *Русский медицинский журнал*. – 2000. – № 15–16. – С. 26–28.
2. Агеев, Ф. Т. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – № 5. – С. 271.
3. Гусакова, А. М. Изучение биохимических маркеров обмена коллагена, натрийуретических пептидов и антител к миокарду при ишемической кардиомиопатии / А. М. Гусакова, О. Н. Огуркова, В. А. Казаков, Т. Е. Сулова // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2010. – № 2-1. – С. 117–118.
4. Драпкина, О. М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова // *Журнал Сердечная недостаточность*. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 364–372.
5. Казаков, А. И. Выбор лечебной тактики у пациента с ишемической кардиомиопатией, блокадой левой ножки пучка Гиса и трепетанием предсердий / А. И. Казаков, Г. А. Громыко, В. И. Филатов, С. М. Яшин // *Вестник аритмологии*. – 2009. – № 55. – С. 34–36.
6. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) (Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, А. В. Коротеев, А. Ш. Ревивили // *Журнал Сердечная недостаточность*. – 2010. – № 1 (10). – С. 3–62.
7. Мороз, В. В. Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка / В. В. Мороз, Ю. В. Никифоров, Л. А. Кричевский, В. М. Асеев, О. Г. Гусева, М. Г. Буржунова, В. Ю. Рыбаков // *Общая реаниматология*. – 2010. – № 2. – С. 38–42.
8. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // *Кардиология*. – 2007. – № 1. – С. 4–7.
9. Оганов, Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации : вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5–10.
10. Осипова, О. А. Мозговой натрийуретический пептид у больных с хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, А. Ю. Вахрамеева // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – № 8. – С. 28.
11. Осипова, О. А. Физиологическая роль N-терминального промозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца после реваскуляризации миокарда / О. А. Осипова, Н. Н. Прибылова, С. С. Суязова // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2013. – № 2. – С. 398–405.
12. Петрова, О. В. Дооперационные уровни аминотерминального промозгового натрийуретического пептида у кардиохирургических больных / О. В. Петрова, А. П. Мотрева, Д. Г. Тарасов // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 74–79.
13. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 5–10.
14. Шальнова, С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов, А. В. Концевая, А. Д. Деев, А. В. Капустина, М. Б. Худяков, Е. В. Шляхто, С. А. Бойцов // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – № 5. – С. 6–11.
15. Ata, Y. Ability of B type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting / Y. Ata, T. Turk, D. Ay, M. Demir, H. Ari, F. Ata, S. Yavuz, A. Ozyazicioglu // *Heart Surg. Forum*. – 2009. – Vol. 12, № 4. – P. 211–216.
16. Berendes, E. A-Type and B-Type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures / E. Berendes, C. Schmidt, H. Van Aken, M. G. Hartlage, M. Rothenburger, S. Wirtz, H. H. Scheld, G. Brodner, M. Walter // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98, № 1. – P. 11–19.
17. Clerico, A. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network : physiological and clinical implications / A. Clerico, F. A. Recchia, C. Passino // *Amer. J. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 17–29.
18. Ford, E. S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment : public health versus clinical care / E. S. Ford, S. Capewell // *Ann. Rev. Public. Health.* – 2011. – Vol. 32. – P. 5–22.
19. Fox, A. A. Increased peak postoperative B type natriuretic peptide predicts decreased longer term physical function after primary coronary artery bypass graft surgery / A. A. Fox, E. R. Marcantonio, C. D. Collard, M. Thoma, T. E. Perry, S. K. Shernan, J. D. Muehlschlegel, S. C. Body // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 4. – P. 807–816.
20. Parissis, J. T. Clinical and prognostic value of Duke's Activity Status Index along with plasma B-type natriuretic peptide levels in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / J. T. Parissis, M. Nikolaou, D. Birmpa, D. Farmakis, I. Paraskevaidis, V. Bistola, T. Katsoulas, G. Filippatos, D. T. Kremastinos // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, № 1. – P. 73–75.

21. Teodorovich, N. B Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? / N. Teodorovich, R. Krakover, Z. Vered // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 152–153.

References

1. Ageev F. T., Skvortsov A. A., Mareev V. Yu., Belenkov Yu. N. Serdechnaya nedostatochnost' na fone ishemiicheskoy bolezni serdtsa: nekotorye voprosy epidemiologii, patogeneza i lecheniya [Heart failure on the background of ischemic heart disease: some issues of epidemiology, pathogenesis and treatment]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2000, no. 15-16, pp. 26–28.
2. Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Mozgovoy natriyureticheskiy gormon i disfunktsiya levogo zheludochka [Brain natriuretic hormone and left ventricular dysfunction]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2009, no. 5, pp. 271.
3. Gusakova A. M., Ogurkova O. N., Kazakov V. A., Suslova T. E. Izuchenie biokhimicheskikh markerov obmena kollagena, natriyureticheskikh peptidov i antitel k miokardu pri ishemiicheskoy kardiomiopatii [The study of biochemical markers of metabolism of collagen, natriuretic peptides and antibodies to the myocardium in ischemic cardiomyopathy]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)* [Siberian medical journal (Tomsk)], 2010, no. 2-1, pp. 117–118.
4. Drapkina O. M., Dubolazova Yu. V. Primenenie biologicheskikh markerov v diagnostike diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The use of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2011, vol. 12, no. 6, pp. 364–372.
5. Kazakov A. I., Gromyko G. A., Filatov V. I., Yashin S. M. Vybor lechebnoy taktiki u patsienta s ishemiicheskoy kardiomiopatiey, blokadoy levoy nozhki puchka Gisa i trepetaniem predserdiy [Choice for an appropriate strategy in a patient with ischemic cardiomyopathy, left bundle branch block, and atrial flutter]. *Vestnik aritmologii* [Journal of arrhythmology], 2009, no. 55, pp. 60 - 63.
6. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. B., Revishvili A. Sh. Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSH po diagnostike i lecheniyu KhSN (tretiy peresmotr) (Utverzhdeny konferentsiyey OSSH 15 dekabrya 2009 goda) [National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review) (Approved by OSSH Conference, December 15, 2009)]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2010, vol. 10, no. 1, pp. 3–62.
7. Moroz V. V., Nikiforov Yu. V., Krichevskiy L. A., Aseev V. M., Guseva O. G., Burzhunova M. G., Rybakov V. Yu. Znachenie serdechnogo peptida NT-proBNP v otsenke riska revaskulyarizatsii miokarda u bol'nykh so snizhennoy fraktsiyey izgnaniya levogo zheludochka [The Significance of the Cardiac Peptide NT-proBNP in the Assessment of Risk for Myocardial Revascularization in Patients with Decreased Left Ventricular Ejection Fraction]. *Obshchaya reanimatologiya* [General reanimatology], 2010, no. 2, pp. 38–42.
8. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy – real'nyy put' uluchsheniya demograficheskoy situatsii v Rossii [Prevention of cardiovascular diseases – real way to improvement the demographic situation in Russia]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2007, no. 1, pp. 1 - 8.
9. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Demograficheskie tendentsii v Rossiyskoy Federatsii : vklad bolezney sistemy krovoobrashcheniya [Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2012, vol. 11, no. 1, pp. 5–10.
10. Osipova O. A., Vakhrameeva A. Yu. Mozgovoy natriyureticheskiy peptid u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2007, no. 8, pp. 28.
11. Osipova O. A., Pribylova N. N., Suyazova S. S. Fiziologicheskaya rol' N-terminal'nogo promozgovogo natriyureticheskogo peptida u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone ishemiicheskoy bolezni serdtsa posle revaskulyarizatsii miokarda [The physiologic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure caused by ischemic heart disease after myocardial revascularization]. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* [System analysis and management in biomedical systems], 2013, no. 2, pp. 398–405.
12. Petrova O. V., Motreva A. P., Tarasov D. G. Dooperatsionnye urovni aminoterminal'nogo promozgovogo natriyureticheskogo peptida u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh [Preoperative level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiosurgical patients]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 3, pp. 74–79.
13. Shal'nova S. A., Deev A. D. Tendentsii smertnosti v Rossii v nachale XXI veka (po dannym ofitsial'noy statistiki) [Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2011, vol. 10, no. 6, pp. 5–10.
14. Shal'nova S. A., Konradi A. O., Karpov Yu. A., Kontsevaya A. V., Deev A. D., Kapustina A. V., Khudyakov M. B., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiyskoy Federatsii, uchastvuyushchikh v issledovanii «Epidemiologiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii» [Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions - participants of the “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions” study]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2012, no. 5, pp. 6–11.

15. Ata Y., Turk T., Ay D., Demir M., Ari H., Ata F., Yavuz S., Ozyazicioglu A. Ability of B type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Heart Surg. Forum, 2009, vol. 12, no. 4, pp. 211–216.
16. Berendes E., Schmidt C., Van Aken H., Hartlage M. G., Rothenburger M., Wirtz S., Scheld H. H., Brodner G., Walter M. A-Type and B-Type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. Anesth. Analg., 2004, vol. 98, no. 1, pp. 11–19.
17. Clerico A., Recchia F. A., Passino C. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. Amer. J. Physiol., 2006, vol. 290, pp. 17–29.
18. Ford E. S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Ann. Rev. Public Health., 2011, vol. 32, pp. 5–22.
19. Fox A. A., Marcantonio E. R., Collard C. D., Thoma M., Perry T. E., Shernan S. K., Muehlschlegel J. D., Body S. C. Increased peak postoperative B type natriuretic peptide predicts decreased longer term physical function after primary coronary artery bypass graft surgery. Anesthesiology, 2011, vol. 114, no. 4, pp. 807–816.
20. Parissis J. T., Nikolaou M., Birmpa D., Farmakis D., Paraskevaidis I., Bistola V., Katsoulas T., Filippatos G., Kremastinos D. T. Clinical and prognostic value of Duke's Activity Status Index along with plasma B-type natriuretic peptide levels in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol., 2009, vol. 103, no. 1, pp. 73–75.
21. Teodorovich N. B., Krakover R., Vered Z. Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? Isr. Med. Assoc. J., 2008, vol. 10, no. 2, pp. 152–153.

УДК 616.697-092:616.97

14.01.00 – Клиническая медицина

© А.А. Полуни, Р.А. Садретдинов,
Л.П. Воронина, Ф.Р. Асфандияров, 2016

РОЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ ИНФЕКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Полунин Андрей Андреевич, ассистент кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Садретдинов Ренат Ажимахмудович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет», Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: likhoradka@mail.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Асфандияров Фаик Растямович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии, ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

У бесплодных (140) и фертильных (140) больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путем, было изучено состояние кожной микроциркуляции и микрососудистой реактивности методом лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной дыхательной пробой. Установлено влияние инфекций, передающихся половым путем, на состояние кожной микроциркуляции и микрососудистой реактивности как у фертильных, так и у бесплодных больных хроническим простатитом, а именно – на развитие реактивной воспалительной гиперемии в сочетании со снижением активных модулирующих механизмов регуляции микрокровотока, индекса эффективности микроциркуляции и микрососудистой реактивности. Данное влияние подтверждалось выявленными корреляционными взаимосвязями между наличием инфекций, передающихся половым путем, и значением показателя микроциркуляции, коэффициента вариации ($r = 0,49$, $p < 0,001$ и $r = -0,36$, $p = 0,001$ – в группе фертильных больных хроническим простатитом; $r = 0,54$; $p < 0,001$ и $r = -0,33$; $p = 0,001$ в группе бесплодных больных хроническим простатитом, соответственно).

Ключевые слова: хронический простатит; лазерная доплеровская флоуметрия; микрососудистая реактивность; фертильность; инфекции, передающиеся половым путем.

ROLE OF MICROCIRCULATORY DISTURBANCES AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE PATHOGENESIS OF MALE INFERTILITY

Polunin Andrey A., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Sadretdinov Renat A., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: likhoradka@mail.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Asfandiyarov Faik R., Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Urology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

We have studied the state of the skin microcirculation and microvascular reactivity by laser Doppler flowmetry with a respiratory test at infertile (140) and fertile (140) patients with chronic prostatitis on the background of sexually transmitted infections. Sexually transmitted infections have been found to influence skin microcirculation and microvascular reactivity both in the fertile and infertile patients with chronic prostatitis, namely the development of reactive inflammatory hyperemia combined with a reduction of active modulating mechanisms of microcirculation regulation, the index of microcirculation efficiency and microvascular reactivity. This effect was confirmed by the revealed correlations between the presence of sexually transmitted infections and the value of the microcirculation index, the coefficient of variation ($r = 0,49$; $p < 0,001$ and $r = -0,36$; $p = 0,001$ in the group of fertile patients with chronic prostatitis, $r = 0,54$; $p < 0,001$ and $r = -0,33$; $p = 0,001$ in the group of infertile patients with chronic prostatitis, respectively).

Key words: *chronic prostatitis, laser Doppler flowmetry, microvascular reactivity, fertility, sexually transmitted infections.*

Введение. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), – это проблема, захлестнувшая Россию с начала 90-х гг. XX в. и остающаяся актуальной до сих пор. Распространенность подобных инфекций является одной из основных предпосылок для развития хронического простатита (ХП) [2, 16, 18]. В России ХП страдает до 35 % мужчин трудоспособного возраста [3, 7, 13]. Высокая частота распространения, тягостный характер основных клинических проявлений (болевого и дизурический синдромы, бесплодие в браке, сексуальные нарушения и др.) и необходимость в связи с этим частого обращения за помощью к врачу делают ХП не только медицинской, но и социальной проблемой [1, 15, 17, 19]. Актуальность этого вопроса связана, прежде всего, с тем, что максимально высокий удельный вес заболеваемости ХП регистрируется у лиц 20–40 лет, то есть страдают мужчины наиболее активного в сексуальном и трудовом отношениях возраста [7].

В развитии многих заболеваний, в том числе и ХП, основополагающим моментом являются микроциркуляторные нарушения тканей и органов [6, 9, 14, 20]. При ХП уже на ранних стадиях заболевания происходят значительные изменения на уровне микроциркуляторного русла, которые характеризуются замедлением скорости кровотока, агрегацией и стазом форменных элементов крови, повышением проницаемости сосудов [5, 8, 11]. Несмотря на то, что в патогенезе хронического воспаления в простато-везикулярной зоне одна из ключевых ролей отводится нарушениям микроциркуляции в половых органах, диагностические мероприятия в этом направлении находятся в начальной стадии исследований. Сегодня появилась возможность оценить состояние кожных микрососудов и их реактивность по функциональным свойствам кожи, в частности, с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [4]. Объективная регистрация состояния микроциркуляторного русла важна не только для констатации микроциркуляторных нарушений, но и для определения прогноза течения заболевания в целях патогенетически обоснованного использования лекарственных и немедикаментозных методов лечения [10].

В настоящее время недостаточно изучены вопросы комбинации факторов (особенности микроциркуляторного русла и инфекционно-воспалительная интоксикация), приводящих к хронизации воспалительного процесса в простате и развитию бесплодия.

Цель: оценить состояние кожной микроциркуляции, микрососудистой реактивности у бесплодных и фертильных пациентов в зависимости от наличия инфекций, передающихся половым путем.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хронический

простатит в развитии мужского бесплодия» (МК-6729.2015.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (заседание Этического комитета ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России от 03.10.2014 г., протокол № 9). Поправок к исходному протоколу Этического комитета не было.

Первично из 940 обследованных мужчин были отобраны 280 пациентов с ХП на фоне инфекций, передающихся половым путем. Диагноз ХП устанавливали на основании наличия у пациентов характерной клинической картины, результатов физикального обследования и лабораторно-инструментальных данных. Длительность ХП на фоне ИППП варьировала от 2 до 6 лет. У 23 % пациентов причиной простатита явился трихомониаз, в остальных случаях обнаруживалась микст-инфекция, то есть сочетание трихомониаза с хламидиозом (19 %), микоплазмозом (29 %), уреоплазмозом (24 %) и кандидозом (5 %).

Все больные ХП на фоне ИППП были распределены на 4 группы: 70 фертильных больных без выявленной ИППП, 70 фертильных больных с ИППП, 70 бесплодных больных без выявленной ИППП и 70 бесплодных больных с ИППП. Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста.

Комплексное обследование пациентов проводили на клинической базе кафедр дерматовенерологии и урологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. На каждого пациента заполняли индивидуальную план-карту, в которую вносили клинические параметры, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Было проведено комплексное обследование каждого пациента для выявления ИППП и сопутствующих осложнений со стороны урогенитальной сферы. Полученные данные сопоставляли с критериями включения/исключения.

Критерием отбора в группы бесплодных пациентов явилось отсутствие беременности в браке в течение 1 года у лиц репродуктивного возраста при регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств. Для исключения женского бесплодия проводили анализ амбулаторных карт женщин с изучением социального статуса, анамнеза, гинекологической и соматической патологии. Возрастные различия между мужчинами из бесплодных пар и контрольной группы отсутствовали. При оценке соматического статуса мужчин обращали внимание на своевременное конституциональное и половое развитие, определение типа телосложения, массо-ростового коэффициента, вторичные половые признаки и наличие гинекомастии. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением исключались.

Критериями исключения служили также патологические процессы органов мошонки (варикоцеле, кисты, орхит, эпидимит, двусторонний эпидидимит или эпидидимоорхит, перенесенные травмы яичек, перекрут яичек), аномалии развития мочеиспускательного канала, неврологические заболевания мочевого пузыря, генетические аномалии, эндокринные нарушения, системные заболевания прямой кишки, повышенный уровень антиспермальных антител в эякуляте, хронические интоксикации (хронический алкоголизм и др.), иммунное бесплодие, оперативные вмешательства в анамнезе по поводу крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи, гидроцеле; прием препаратов, влияющих на функцию мочеполовой системы.

Урогенитальный статус включал в себя осмотр и пальпаторное исследование органов мошонки с указанием положения, консистенции и размеров яичек, придатков и семявыносящих протоков. Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование яичек, в том числе доплерометрию сосудов семенного канатика для исключения субклинических форм варикоцеле. Оценка эякулята проводили в соответствии с требованиями ВОЗ (1999).

Исследование функционального состояния кожных микрососудов осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора тканевого кровотока «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (научно-производственное предприятие «Лазма», Россия). В качестве стандартной зоны исследования использовали точку проекции простаты на коже живота над лоном. Для характеристики микрокровотока оценивали средние величины перфузии тканей кровью: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение или флакс (СКО), коэффициент вариации (КВ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

Дополнительно в ходе лазерной доплеровской флоуметрии проводили дыхательную пробу для оценки вазоконстрикции в ответ на активацию симпатической нервной системы. В качестве стандартной зоны использовали точку проекции простаты на коже живота над лоном. После предварительной регистрации исходного уровня периферического кровотока в течение 1 мин большой произ-

водил глубокий вдох и задерживал дыхание в течение 15 с. После выдоха, в период восстановления кровотока, запись продолжали 1 мин [6].

В результате обработки результатов дыхательной пробы оценивали следующие показатели: исходный показатель микроциркуляции ($PM_{исх}$), PM во время задержки дыхания ($PM_{дых}$), вычисляли степень снижения показателя микроциркуляции ($PM\%$) по формуле:

$$PM\% = (PM_{исх} - PM_{дых}) \times 100\% / PM_{исх} (\%).$$

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США) [12]. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 5 и 95 процентиля. Поскольку в большинстве групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. За критический уровень статистической значимости принимали 5 % ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. У фертильных больных ХП без выявленной ИППП показатель микроциркуляции был сопоставим ($p = 0,124$) с группой контроля, составляя 6,92 [6,15; 9,19] прф. ед. против 6,66 [5,75; 8,12] прф. ед., соответственно. В группе фертильных пациентов с ИППП показатель микроциркуляции был статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению не только с группой контроля, но и с группой фертильных больных хроническим простатитом без выявленной ИППП. Этот факт указывает на важную роль ИППП в поддержании воспалительного процесса в предстательной железе с развитием реактивной гиперемии, что также подтверждается выявленной прямой корреляционной взаимосвязью между значением PM и наличием ИППП в группе фертильных больных ХП ($r = 0,49$; $p < 0,001$).

В группе бесплодных пациентов как без выявленной ИППП, так и с ИППП показатель микроциркуляции был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Однако в группе бесплодных больных ХП с ИППП показатель микроциркуляции был выше, чем у пациентов без выявленной ИППП ($p < 0,001$). Это также подтверждает роль ИППП в развитии воспалительной гиперемии в простате. В то же время выраженность данной гиперемии у бесплодных больных ХП была статистически значимо выше, чем у фертильных пациентов ($p < 0,001$). Взаимосвязь выраженности воспалительной гиперемии и ИППП также подтверждалась наличием прямой корреляционной взаимосвязи между значением PM и выявлением ИППП ($r = 0,54$; $p < 0,001$).

СКО во всех исследуемых группах было ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), составляя 0,77 [0,6; 1,07] ед. – в группе фертильных больных ХП без выявленной ИППП; 0,71 [0,6; 0,98] ед. – в группе фертильных больных ХП с ИППП; 0,8 [0,6; 1,07] ед. – в группе бесплодных больных ХП без выявленной ИППП и 0,63 [0,38; 1,02] ед. – в группе бесплодных больных ХП с ИППП. Однако у фертильных больных ХП с ИППП значение флакса было статистически незначимо ($p = 0,061$) меньше, чем у больных ХП без выявленной ИППП. В группе бесплодных пациентов значение флакса у больных ХП с ИППП было статистически значимо меньше ($p < 0,001$), чем у больных ХП без выявленной ИППП. Таким образом, именно в группе бесплодных пациентов прослеживалась связь между снижением активных модуляций микрокровотока и наличием ИППП, что подтверждалось результатами корреляционного анализа ($r = -0,53$; $p < 0,001$). В группе фертильных больных также прослеживалась обратная взаимосвязь между наличием ИППП и значением флакса, однако статистически незначимая ($r = -0,16$; $p = 0,06$).

Значение КВ во всех исследуемых группах больных ХП было статистически значимо меньше, чем в группе контроля, составляя 10,4 [8,67; 15,91] % – в группе фертильных больных ХП без выявленной ИППП ($p = 0,011$); 9,67 [8,16; 12,07] % – в группе фертильных больных ХП с ИППП ($p < 0,001$); 8,25 [6,75; 11,24] % – в группе бесплодных больных ХП без выявленной ИППП ($p < 0,001$) и 7,21 [5,13; 10,47] % – в группе бесплодных больных ХП с ИППП ($p < 0,001$). В группе фертильных больных с ИППП значение КВ было статистически значимо меньше ($p < 0,001$), чем в группе фертильных больных без выявленной ИППП. Различия между группами бесплодных больных ХП без выявленной ИППП и бесплодных больных ХП с ИППП также были статистически значимы ($p < 0,001$).

Таким образом, прослеживалась статистически значимая зависимость КВ от наличия ИППП как в группе фертильных, так и в группе бесплодных больных ХП, что подтверждалось выявлением отрицательных корреляционных взаимосвязей между значением КВ и наличием ИППП ($r = -0,36$; $p = 0,001$ и $r = -0,33$; $p = 0,001$, соответственно).

Значение ИЭМ в группе фертильных больных ХП без выявленной ИППП было статистически незначимо ($p = 0,112$) ниже, чем в группе контроля, составляя 1,8 [1,4; 2,33] ед.

против 2,09 [1,69; 2,61] ед., соответственно. В группе фертильных больных ХП с ИППП значение ИЭМ было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем в группе контроля, составляя 1,7 [1,3; 2,3] ед. В группах бесплодных больных ХП без выявленной ИППП и с ИППП значение ИЭМ было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению как с контролем, так и с соответствующими группами фертильных пациентов, составляя 1,3 [1,04; 2,11] ед. и 1,2 [0,8; 1,6] ед., соответственно.

Причем в группе бесплодных больных ХП с ИППП значение ИЭМ было статистически значимо меньше, чем в группе бесплодных больных ХП без выявленной ИППП ($p < 0,001$).

При оценке состояния микрокровоотока большое значение имеют результаты функциональных проб, позволяющие получить дополнительную информацию о микрососудистой реактивности на различные стимулы. В данном исследовании использована дыхательная проба, позволяющая оценить реакцию микрососудов на симпатическую активацию, развивающуюся при задержке дыхания. Известно, что усиление симпатического тонуса вызывает сосудистый (в том числе микрососудистый) спазм. Развивающийся при проведении дыхательной пробы микрососудистый спазм вызывает снижение показателя микроциркуляции. При наличии в микрососудах необратимых изменений, сопровождающихся застойными процессами в микроциркуляторном русле, исходным спазмом прекапиллярных сфинктеров со сбросом крови по артериоловеноулярным шунтам и запустеванием капиллярного русла, реакция микрососудов во время проведения дыхательной пробы становится менее выраженной [4].

Как видно из таблицы, выявлено негативное влияние ИППП на реакцию кожных микрососудов на симпатическую стимуляцию. Как в группе фертильных больных ХП с ИППП, так и в группе бесплодных больных ХП с ИППП снижение ПМ в ходе дыхательной пробы было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем в соответствующих группах больных без выявленной ИППП. Причем различия между группой фертильных больных ХП с ИППП и группой бесплодных больных ХП с ИППП были статистически незначимы ($p = 0,357$).

Таблица

Показатели дыхательной пробы у бесплодных и фертильных больных ХП в зависимости от наличия инфекций, передающихся половым путем

Объект исследования	Показатель микроциркуляции во время задержки дыхания (ПМ _{дых}), прф. ед.	Степень снижения показателя микроциркуляции (ПМ %), %
Контрольная группа, n = 50	4,22 [3,81; 5,32]	34,6 [30,9; 39,2]
Фертильные больные без выявленной ИППП, n = 70	4,65 [3,92; 6,42] $p_1 = 0,231$	33,7 [27,6; 38,2] $p_1 = 0,061$
Фертильные больные с ИППП, n = 70	6,94 [5,64; 7,93] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	15,7 [13,7; 19,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Бесплодные больные без выявленной ИППП, n = 70	6,59 [5,37; 8,32] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	17,2 [13,8; 23,4] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Бесплодные больные с ИППП, n = 70	6,18 [4,95; 8,58] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,053$ $p_3 = 0,009$	15,5 [13,5; 17,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,357$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с контрольной группой; p_2 – уровень статистической значимости различий с группами больных без выявленной ИППП; p_3 – уровень статистической значимости различий с группами фертильных больных ХП

Заключение. Установлена важная роль инфекций, передаваемых половым путем, в поддержании воспалительной гиперемии в зоне предстательной железы, определяемой методом лазерной доплеровской флоуметрии как у фертильных, так и бесплодных больных хроническим простатитом. Установлено негативное влияние подобных инфекций на состояние активных регуляторных механизмов микрокровоотока, статистически значимо более выраженное в группе бесплодных больных хроническим простатитом. Было отмечено негативное влияние инфекций, передаваемых половым путем, на микрососудистую реактивность в пробе с симпатической стимуляцией как в группе бесплодных, так и в группе фертильных больных хроническим простатитом.

Изучение состояния активных регуляторных механизмов микрокровоотока у больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передаваемых половым путем, позволит осуществлять раннюю

диагностику нарушений фертильности у мужчин. В свою очередь, ранняя диагностика будет способствовать проведению своевременного и адекватного лечения, уменьшению количества бесплодных браков, предупреждению осложнений заболеваний и благоприятному течению заболевания с улучшением качества жизни больных хроническим простатитом, уменьшению числа случаев инвалидизации.

Список литературы

1. Агасаров, Л. Г. Традиционная медицина в улучшении качества мужского здоровья / Л. Г. Агасаров, Р. А. Гурцкая // Традиционная медицина. – 2009. – Т. 17. – С. 27–31.
2. Аляев, Ю. Г. Клинико-морфологические аспекты хронического простатита / Ю. Г. Аляев, А. М. Пшихачев, В. А. Варшавский // Врач. – 2010. – № 6. – С. 17–19.
3. Аполихин, О. И. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, Д. А. Бешлиев, Т. В. Солнцева, В. А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4–11.
4. Козлов, В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии : пособие для врачей / В. И. Козлов, Э. С. Мач, О. А. Терман, В. В. Сидоров. – М. : Медицина, 2000. – 35 с.
5. Кошкакарян, А. Л. ЛДФ в диагностике расстройств микроциркуляции в половом члене у больных хроническим простатитом / А. Л. Кошкакарян, В. И. Козлов, Г. А. Азизов // Лазерная медицина. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 39.
6. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, Н. К. Черемис, Г. М. Пискунова, В. Г. Голубев, Д. Е. Панов, М. А. Берглезов, В. А. Колосов, В. В. Юлов, В. Н. Карпов, П. Н. Любченко, Р. В. Горенков, Д. А. Рогаткин, М. А. Гинзбург, М. В. Жидков, Н. С. Васильев, Б. С. Брискин, А. В. Прошин, М. В. Полянский, Т. А. Федорова, П. Н. Масыкин, А. В. Мамонов, В. Н. Букатко, С. Н. Ермольев, И. И. Бородулина, А. В. Белоусов; под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
7. Лопаткин, Н. А. Урология : национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н. А. Лопаткина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
8. Мирошников, В. М. Лазерная доплеровская флоуметрия в урологии : монография / В. М. Мирошников, Ф. Р. Асфандияров, В. А. Круглов, Э. Р. Абдулхакимов, М. В. Бредихин, Д. Г. Шафиева. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2009. – 325 с.
9. Неймарк, А. И. Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией / А. И. Неймарк, И. С. Попов, А. В. Газматов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 2. – С. 56.
10. Нуржанова, И. В. Анализ функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне патогенетической терапии бронхиальной астмы : дис. ... канд. мед. наук / И. В. Нуржанова. – Астрахань, 2009. – 170 с.
11. Полуниин, А. А. Характеристика микрокровотока по результатам дыхательной пробы у больных хроническим простатитом различного генеза / А. А. Полуниин, В. М. Мирошников, А. И. Полуниин // Астраханский медицинский журнал. – 2013 – Т. 8, № 2. – С. 77–80.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
13. Шангичев, А. В. Диагностика и лечение воспалительной формы хронического абактериального простатита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Шангичев. – СПб., 2011. – 43 с.
14. Kogan, M. «Chronic ischaemic disease» of the prostate based on the results of transrectal biopsy of the prostate in chronic pelvic pain syndrome ППВ / М. Kogan, I. Belousov, A. Matcionis, A. Shangichev // 25 st Annual EUA Congress. – Barcelona, 2010. – Abstract 363. – P. 137.
15. Kogan, M. Relationship of lower urinary tract symptoms and chronic pelvic pain syndrome in men with pelvic hemodynamic disorders / M. Kogan, I. Belousov, A. Afoko, A. Shangichev // 24th Annual EUA Congress. – Stockholm, 2009. – Abstract 552. – P. 258.
16. Krieger, J. N. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis // J. N. Krieger, S. O. Ross, A. P. Limaye, D. E. Riley // Urol. – 2005. – Vol. 66. – P. 721–725.
17. Nickel, J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostitutes / J. C. Nickel // Europ. Urol. (Suppl.). – 2003. – № 2. – P. 11–14.
18. Roberts, R. O. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes / R. O. Roberts, M. M. Lieber, D. G. Bostwick, S. J. Jacobsen // Urology. – 1997. – Vol. 49, № 6. – P. 809–821.
19. Schaeffer, A. J. Summary Consensus Statement : Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis : Chronic Pelvic Pain Syndrome / A. J. Schaeffer, W. P. Weidner, G. K. Barbalias // Eur. Urol. – 2003. – № 2. – P. 1–4.
20. True, L. D. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome : a prospective biopsy study / L. D. True, R. E. Berger, I. Rothman, S. O. Ross, J. N. Krieger // J. Urol. – 1999. – Vol. 162, № 6. – P. 2014–2018.

References

1. Agasarov L. G., Gurtskaya P. A. Traditsionnaya meditsina v uluchshenii kachestva muzhskogo zdorov'ya [Traditional medicine in improving male health]. Traditsionnaya meditsina [Traditional medicine], 2009, no. 17, pp. 27–31.
2. Alyaev Yu. G., Pshikhachev A. M., Varshavskiy V. A. Kliniko-morfologicheskie aspekty khronicheskogo prostatita [Chronic prostatitis: clinical and morphological aspects]. Vrach [The Doctor], 2010, no. 6, pp. 17–19.
3. Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Beshliev D. A., Solntseva T. V., Komarova V. A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsial'noy statistiki [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics]. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and clinical urology], 2010, no. 1, pp. 4–11.
4. Kozlov V. I., Mach E. S., Terman O. A., Sidorov V. V. Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii: posobie dlya vrachey [Method of laser Doppler flowmetry: manual for physicians]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2000, 35 p.
5. Koshkakarayan A. L., Kozlov V. I., Azizov G. A. LDF v diagnostike rasstroystv mikrotsirkulyatsii v polovom chlene u bol'nykh khronicheskimi prostatitom [LDF at diagnosis of microcirculation damages in the penis at patients with chronic prostatitis]. Lazernaya meditsina [Laser medicine], 2009, vol. 13, no. 3, p. 39.
6. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Cheremis N. K., Piskunova G. M., Golubev V. G., Panov D. E., Berglezov M. A., Kolosov V. A., Yulov V. V., Karpov V. N., Lyubchenko P. N., Gorenkov R. V., Rogatkin D. A., Ginzburg M. A., Zhidkov M. V., Vasil'ev N. S., Briskin B. S., Proshin A. V., Polyanskiy M. V., Fedorova T. A., Masyakin P. N., Mamonov A. V., Bukatko V. N., Ermol'ev S. N., Borodulina I. I., Belousov A. V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2005, 256 p.
7. Lopatkin N. A. Urologiya : natsional'noe rukovodstvo [Urology: national guide]. Ed. by the academician of the Russian Academy of Medical Sciences N.A. Lopatkin. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1024 p.
8. Miroshnikov V. M., Asfandiyarov F. R., Kruglov V. A., Abdulkhakimov E. R., Bredikhin M. V., Shafieva D. G. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v urologii (monografiya) [Laser Doppler flowmetry in urology (monograph)]. Astrakhan, published by the Astrakhan State Medical Academy, 2009, 325 p.
9. Neymark A. I., Popov I. S., Gazmatov A. V. Osobennosti mikrotsirkulyatsii predstatel'noy zhelezy i gonad u yunoshey, stradayushchikh izolirovannym varikotsele i varikotsele v sochetanii s tazovoy kongestiei [The characteristics of the prostate and gonadal microcirculation in the adolescents with isolated varicocele and varicocele with the pelvic congestion]. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and clinical urology], 2013, no. 2, p. 56.
10. Nurzhanova I. V. Analiz funktsional'nogo sostoyaniya sosudistogo endoteliya na fone patogeneticheskoy terapii bronkhial'noy astmy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Analysis of the functional state of vascular endothelium on the background of pathogenetic therapy of bronchial asthma. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2009, 170 p.
11. Polunin A. A., Miroshnikov V. M., Polunin A. I. Kharakteristika mikrokrivotoka po rezul'tatam dykhatel'noy proby u bol'nykh khronicheskimi prostatitom razlichnogo geneza [The characteristic of microblood flow according to the results of respiratory test in patients with chronic prostatitis of various genesis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], vol. 8, no. 2, pp. 77–80.
12. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2006, 305 p.
13. Shangichev A. V. Diagnostika i lechenie vospalitel'noy formy khronicheskogo abakterial'nogo prostatita. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Diagnosis and treatment of an inflammatory form of chronic abacterial prostatitis. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2011, 43 p.
14. Kogan M., Belousov I., Matcionis A., Shangichev A. «Chronic ischaemic disease» of the prostate based on the results of transrectal biopsy of the prostate in chronic pelvic pain syndrome IIIB. 25th Annual EUA Congress, Barcelona, 2010, Abstract 363, p. 137.
15. Kogan M., Belousov I., Afoko A., Shangichev A. Relationship of lower urinary tract symptoms and chronic pelvic pain syndrome in men with pelvic hemodynamic disorders. 24th Annual EUA Congress, Stockholm, 2009, Abstract 552, p. 258.
16. Krieger J. N., Ross S. O., Limaye A. P., Riley D. E. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. Urology, 2005, vol. 66, no. 1, pp. 721–725.
17. Nickel J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostitutes. Europ. Urol. (Suppl.), 2003, no. 2, pp. 11–14.
18. Roberts R. O., Lieber M. M., Bostwick D. G., Jacobsen S. J. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. Urology, 1997, no. 49, pp. 809–821.
19. Schaeffer A. J., Weidner W. P., Barbalias G. K. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis: Chronic Pelvic Pain Syndrome. Eur. Urol., 2003, no. 2, pp. 1–4.
20. True L. D., Berger R. E., Rothman I., Ross S. O., Krieger J. N. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study. J. Urol., 1999, vol. 162, no. 6, pp. 2014–2018.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 617.55-007.43-001.7-089

14.01.00 – Клиническая медицина

© М.А. Топчиев, А.Г. Нурмагомедов, Р.С. Паршин,
Д.С. Алибеков, А.М. Топчиев, 2016

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАСТАЗА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА В СОЧЕТАНИИ С ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Топчиев Михаил Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Нурмагомедов Ахмед Гусенович, ассистент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-085-47-77, e-mail: ahmed05.87@mail.ru.

Паршин Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: parshin.doc@gmail.com.

Алибеков Рамазан Сеферович, врач-хирург, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: 8-988-066-03-75, e-mail: gkb3@mail.ru.

Топчиев Андрей Михайлович, студент IV курса лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Представлены и обсуждены результаты лечения 133 пациентов, имевших диастаз прямых мышц живота, а также сочетание данной патологии с грыжами белой линии и пупочными грыжами. Больные были разделены на две группы. В 1 группу вошли 90 человек, которым в ходе операционного вмешательства выполнена традиционная пластика по способу Напалкова. 2 группу составили 43 пациента, которым была проведена ликвидация диастаза прямых мышц живота по предложенной методике, заключающейся в формировании белой линии живота с укреплением переднего и заднего листков апоневроза прямых мышц живота без вскрытия брюшной полости. Отдаленные результаты прослежены у 96 пациентов, что составило 72,2 % от всех оперированных. Рецидив грыжи в отдаленном периоде в 1 группе регистрировали у 5 (5,2 %) пациентов, во 2 группе рецидив наблюдался у 1 пациента. При анализе результатов лечения было выявлено, что рецидив заболевания зафиксирован у пациентов с ранними послеоперационными осложнениями (серома, гематома, инфильтрат, нагноение послеоперационной раны).

Ключевые слова: пупочная грыжа, грыжи брюшной стенки, диастаз прямых мышц живота, герниопластика, ликвидация диастаза по Напалкову, рецидив.

REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF DIASTASIS RECTI ABDOMINIS IN COMBINATION WITH VENTRAL HERNIAS

Topchiev Mikhail A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Nurmagomedov Akhmed G., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-085-47-77, e-mail: ahmed05.87@mail.ru.

Parshin Dmitriy S., Candidate Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: parshin.doc@gmail.com.

Alibekov Ramazan S., surgeon, Municipal Clinical Hospital № 3 n. a. S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel.: 8-988-066-03-75, e-mail: gkb3@mail.ru.

Topchiyev Andrey M., Student, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tell: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The results of treatment of 133 patients with diastasis recti abdominis, and the combination of this pathology with midline hernias and umbilical hernias are presented and discussed in the article. The patients were divided into two

groups, the first of them including 90 persons who underwent traditional plastic surgery according to the Napalkov method. The second group consisted of 43 patients who underwent the elimination of diastasis recti abdominis according to the suggested method: formation of the white line, strengthening of the anterior and posterior leaves of aponeurosis of recti abdominis without opening the abdominal cavity. Remote results were traced in 96 patients (72,2 % of all the operated ones). 5 (5,2 %) patients from the first group and only 1 patient from the second group had recurrent hernia in the remote period. The analysis of the results of the treatment showed that the recurrence of the disease occurred in patients with early postoperative complications (seroma, hematoma, infiltrate, a postoperative wound infection).

Key words: *umbilical hernia, abdominal hernia, diastasis recti abdominis, hernioplasty, elimination of a diastase according to the Napalkov method, recurrence.*

Способы лечения больных с изолированной пупочной грыжей детально исследованы [7, 8, 9], однако подходы к хирургическому лечению больных с пупочной грыжей и грыжей белой линии живота, сочетающихся с диастазом прямых мышц живота, до настоящего времени остаются малоизученными и дискуссионными [3, 6, 11, 12]. Сочетание диастаза прямых мышц живота с пупочной грыжей, по данным разных авторов, достигает 60 % наблюдений, что нередко не учитывается хирургами при операции, порождая, тем самым, развитие рецидива грыжи [1, 8, 9, 19]. По данным литературы, частота рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде варьирует от 45 до 80 % [2, 11, 16], что свидетельствует об актуальности рассматриваемой проблемы. Ежегодно в мире по поводу грыж производится более 20 млн операций [1, 4, 5]. Рост числа грыженосителей за последние годы объясняется увеличением в мире лиц пожилого и старческого возраста, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания, кровообращения, мочевыводящей системы, а также нарушениями обмена веществ, способствующих формированию грыж [2, 13, 19, 20].

Большинство предложенных хирургических методов пластики белой линии живота подразумевает перестройку анатомических структур передней брюшной стенки, выполняемую из верхнесрединного доступа [9, 14, 18]. Учитывая многочисленные способы укрепления передней брюшной стенки при ее пластике можно отметить, что в настоящее время не существует универсального, «идеального» способа пластики, который бы позволил решить все проблемы. В последнее время имеется тенденция к использованию в хирургическом лечении грыж белой линии живота и пупочных грыж различных видов трансплантатов [10, 21]. При аллопластике образуется широкое «мертвое» пространство между прямыми мышцами, в результате чего нарушается функция мышц передней брюшной стенки. В связи с этим многие прибегают к таким способам пластики, которые позволяют устранить латерализацию прямых мышц и восстановить белую линию живота [3, 17]. При выполнении операции залогом ее успеха является восстановление анатомических структур передней брюшной стенки собственными тканями.

С учетом вышеизложенного проведен анализ лечения 133 пациентов (79 мужчин, 54 женщины), оперированных по поводу пупочных грыж и грыж белой линии живота в сочетании с диастазом прямых мышц живота за период 2000–2015 гг. Работа выполнена на клинической базе кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет». Возраст пациентов варьировал от 35 до 70 лет.

Критерием включения больных в исследование было наличие диастаза прямых мышц живота в сочетании с вентральными грыжами. Критериями исключения из исследования явились: онкологические заболевания, ущемленные грыжи, операции по другим методикам. В 1 группу больных вошли пациенты, которые были оперированы по способу Напалкова (90 пациентов), 2 группу составили 43 пациента, оперированные по предложенному в клинике методу.

В соответствии с этим методом после обработки операционного поля иссекали кожу и подкожно-жировую клетчатку двумя полуовальными разрезами. Следующим этапом являлось освобождение апоневротических структур, составляющих белую линию и переднюю стенку влагалища прямых мышц живота, путем препаровки кожи с подкожно-жировой клетчаткой. При этом выделялся грыжевой мешок. Затем после обработки грыжевого мешка рассекали апоневроз, образующий белую линию живота, на всем протяжении диастаза, на расстоянии до 1,0 см от медиального края влагалищ прямых мышц живота. При диастазе III степени апоневроз рассекали по середине растянутой белой линии живота для возможности укрепления задней стенки влагалищ прямых мышц живота. Далее отделяли предбрюшинную клетчатку от задней стенки влагалищ прямых мышц живота до середины прямой мышцы живота на всем протяжении не только диастаза, но и ниже грыжевого мешка. При этом, как правило, осуществляли тщательный гемостаз.

Следующим этапом операции являлось наложение первого ряда узловых швов при формирова-

нии новой белой линии живота путем сшивания края апоневроза по медиальному краю прямой мышцы с одной стороны и с захватом задней стенки влагалища прямой мышцы живота с противоположной стороны, при этом нить не проходила через мышечные волокна прямой мышцы. Далее фиксировали свободный лоскут с укреплением передней стенки влагалища прямой мышцы живота. Операцию заканчивали, как правило, дренированием подкожно-жировой клетчатки сквозным дренажем [15].

Такая последовательность техники операции дает оптимальное соединение однородных тканей (апоневротических структур), укрепляя как переднюю, так и заднюю стенку влагалища прямой мышцы живота, возвращая в нормальное топографическое положение мышечные группы передней брюшной стенки.

Перед операцией с целью уточнения степени диастаза прямых мышц живота всем больным выполнялась компьютерная томография передней брюшной стенки. Кроме того, с целью уточнения топографо-анатомических взаимоотношений структур брюшной стенки, а также мониторинга состояния послеоперационного рубца компьютерная томография выполнялась и в послеоперационном периоде (2–3 сутки и через 5 лет). Исследование проводилось на компьютерном томографе NeuViz16 (Neosoft Medical systems Co., Ltd (КНР)), пациент находился в горизонтальном положении, лежа на спине. Компьютерная томография передней брюшной стенки осуществлялась в мультиспиральном режиме, проведено кранио-каудальное сканирование с толщиной срезов 2 мм.

Выделяли три степени диастаза прямых мышц живота: I степень – от 22 до 50 мм, II степень – 51–80 мм, III степень – более 80 мм [2]. Диастаз I степени диагностировали у 13 пациентов, II степени – у 54 обследованных, III степени – у 66 больных.

Наряду с диастазом прямых мышц в 47 случаях были диагностированы пупочные грыжи различной величины, а у 12 пациентов грыжи белой линии живота (табл. 1).

Таблица 1

Частота рецидивов в зависимости от метода операции

Патология	Степень диастаза и размеры грыж	Обследовано больных				Всего рецидивов
		1 группа (n = 53)		2 группа (n = 43)		
		Количество	Рецидив	Количество	Рецидив	
Диастаз прямых мышц	I степень	8	–	5	–	–
	II степень	14	1	13	–	1
	III степень	31	4	25	1	5
Диастаз прямых мышц + пупочная грыжа	Малая	5	1	4	–	–
	Средняя	6	3	10	–	–
	Обширная	2	1	–	–	–
Диастаз прямых мышц + грыжа белой линии живота	Малая	5	–	6	–	–
	Средняя	1	–	–	–	–
	Большая	–	–	–	–	–

У 34 пациентов регистрировали сопутствующую патологию: гипертоническую болезнь II–III степени, ожирение II–III степени, сахарный диабет.

Исследуемых пациентов наблюдали в течение 3–15 лет после выполненной операции, результаты оценивали по частоте рецидива грыж.

Рецидив заболевания фиксировали у 6 пациентов, оперированных по двум методикам. При этом рецидив отмечался преимущественно у больных со средними пупочными и обширными грыжами и диастазом II–III степени (табл. 1). На долю рецидива по методике Напалкова приходилось 5 (5,2 %) пациентов. По предложенной методике рецидив заболевания наблюдался у 1 (1,04 %) пациента из числа всех обследованных в позднем периоде после операции.

При анализе случаев рецидива заболевания отмечено, что у всех пациентов обнаруживались ранние послеоперационные осложнения (серома, гематома, инфильтрат, нагноение послеоперационной раны), что говорит о предрасполагающем факторе к возникновению рецидива.

Результаты хирургического лечения пациентов, перенесших операцию, оценивались как отличные, хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. К отличным результатам отнесены пациенты с полным клиническим выздоровлением, отсутствием жалоб, ограничения физических нагрузок, выполнением трудовой деятельности по специальности. Хорошие результаты: полное клиническое выздоровление, жалобы на периодические боли в животе при физической нагрузке. Больные не меняли род профессиональной деятельности. Удовлетворительные результаты признавали в группе больных, которые предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности при физической нагрузке, которые проходят в покое, желудочно-кишечный дискомфорт. Пациенты были вынуждены менять

род профессиональной деятельности с уменьшением физической нагрузки. Неудовлетворительные результаты составили пациенты с рецидивом заболевания.

Отдаленные результаты проследили у 96 пациентов из 133 обследованных, оперированных по двум методикам, что составило 72,2 %. 1 группу больных с отдаленным результатом составили пациенты, оперированные по способу Напалкова (53 пациента); 2 группу составили больные, оперированные по предложенному способу (43 пациента).

В 1 группе неудовлетворительные результаты фиксировали в отдаленном периоде у 5 пациентов, причем у всех обнаруживали рецидив заболевания. Удовлетворительные результаты регистрировали у 17 (34,4 %) пациентов. Все они предъявляли жалобы на боли в области живота при физической нагрузке, дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта. У 21 (39,62 %) пациента регистрировали хорошие результаты. Пациенты выполняли свою работу, при физической нагрузке не отмечали дискомфорта, диспептических расстройств. У 10 (18,86 %) пациентов зафиксированы отличные результаты.

В группе больных, у которых хирургическое вмешательство проводилось по предложенной методике, плохие результаты регистрировали у 1 пациента с рецидивом грыжи и диастаза. Удовлетворительные результаты фиксировали у 7 (16,2 %) пациентов, отличные и хорошие результаты – в 35 (81,3 %) случаях. Причем на отличные результаты приходилось 20 (46,51 %) пациентов.

Таким образом, отдаленные результаты хирургического лечения больных с вентральными грыжами и диастазом прямых мышц живота зависят от способа пластики брюшной стенки, стадии заболевания, частоты развития послеоперационных осложнений, особенно в раннем периоде.

Помимо клинических данных важным критерием оценки исхода операции является степень восстановления анатомических структур передней брюшной стенки, а в частности, белой линии живота и возвращение прямых мышц в их анатомическое положение, что в последующем влияет на улучшение восстановления ее функции.

Лучшие результаты в отдаленном периоде были получены во 2 группе больных по предложенному способу. Это связано с тем, что операция малотравматична (не вскрывается брюшная полость, не рассекаются апоневротические структуры, составляющие влагалище прямой мышцы), имеет меньшее количество ранних послеоперационных осложнений (парез желудочно-кишечного тракта, нагноение раны, образования инфильтратов в области пластики).

В качестве иллюстрации сказанного приведем клиническое наблюдение.

Пациентка К., 52 лет. Поступила в хирургическое отделение 24.03.2008 г. с жалобами на наличие опухолевидного образования в области срединной линии живота, боли в нем, которые усиливались в вертикальном положении, на невозможность заниматься физическим трудом. Из анамнеза: больна в течение 12 лет, когда после родов отметила потерю в весе и появление опухолевидного образования по средней линии живота. В последний год отмечала боли и дискомфорт при физической нагрузке даже при ношении бандажа. В анамнезе гипертоническая болезнь II степени.

Объективно. Кожные покровы обычной окраски. Подкожно-жировая клетчатка истончена. Кожа дряблая.

В легких дыхание везикулярное. Сердечные тоны приглушены. Артериальное давление 150/80 мм рт. ст. Язык влажный. Живот не вздут. При пальпации мягкий, болезненный в области опухолевидного образования. Печень не увеличена. При аускультации определялась активная перистальтика, при перкуссии – тимпанит. Почки не пальпировались. Дизурии не было.

Status localis. Подкожно-жировая клетчатка не выражена. Тургор кожи снижен. Прямые мышцы живота контурировались при поднятии головы. На всем протяжении от мечевидного отростка до пупочного кольца визуализировалось продольно-овальное образование по всей белой линии живота. Расстояние между расхождением прямых мышц составляло 13 см.

При КТ исследовании определялся диастаз прямых мышц живота на всем протяжении белой линии живота, выше пупка и умеренная атрофия прямых мышц живота (рис. 1 а и 1 б).



а



б

Рис. 1 (а, б). Компьютерная томография. Картина диастаза прямых мышц живота до операции на различных уровнях

Диагноз: Диастаз прямых мышц живота III степени. Гипертоническая болезнь II степени.

Проведена предоперационная подготовка пациентки: коррекция сердечно-легочной деятельности. Перед операцией осуществлена периоперационная антибиотикотерапия. Больная прооперирована в плановом порядке 26.03.2008 г. Под общим обезболиванием после иссечения кожно-подкожного лоскута выделен апоневроз, составляющий переднюю стенку влагалища прямых мышц. Диастаз между краями прямых мышц живота составлял 10 см. Произведено рассечение апоневроза, составляющего белую линию по вышеуказанной методике. Брюшина отделена от апоневротических структур по предложенной методике. Произведена пластика передней брюшной стенки с формированием белой линии живота и укрепления апоневрозов, составляющих влагалище белой линии живота.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Рана зажила первичным натяжением. Мониторинг компьютерной томографии передней брюшной стенки на всем протяжении сформированной белой линии живота показал, что края прямых мышц плотно прилегают друг к другу. Имелся умеренный отек тканей в зоне раневой поверхности. Сформированная белая линия на всех срезах была однородна, ткани плотно прилегали друг к другу, полостей не определялось (рис. 2 а, 2 б, 2 в, 2 г).



а



б

Рис. 2 (а, б). Компьютерная томография. Мониторинг передней брюшной стенки на 3 сутки после операции на различных уровнях



В



Г

**Рис. 2 (в, г). Компьютерная томография.
Мониторинг передней брюшной стенки на 3 сутки после операции на различных уровнях**

Больная в удовлетворительном состоянии была выписана на 8 сутки после операции. Пациентка обследована через 5 лет после операции. Жалоб не предъявляла. Физические нагрузки не вызывали дискомфорта. На КТ передней брюшной стенки определялся сформированный рубец, деформации в области передней брюшной стенки не было. Края прямых мышц живота плотно прилегали друг к другу. Результат операции был расценен как отличный (рис. 3 а, 3 б, 3 в, 3 г).



а



б



в



г

**Рис. 3 (а, б, в, г). Компьютерная томография.
Мониторинг передней брюшной стенки через 5 лет после операции на различных уровнях**

Таким образом, при анализе отдаленных результатов отмечено, что более физиологичной пластикой белой линии при ликвидации диастаза прямых мышц живота является предложенный метод, при котором влагалища прямых мышц живота не вскрываются (что обеспечивает малотравматичность тканей), а при сшивании апоневротических структур происходит образование соединительнотканного рубца на всем протяжении пластики без деформаций, что подтверждается компьютерной томографией. При формировании белой линии по данному способу мышцы, формирующие переднюю брюшную стенку, возвращаются в анатомическое положение, что способствует восстановлению их функции.

Список литературы

1. Адамян, А. А. Медико-социальные аспекты пластики передней брюшной стенки / А. А. Адамян, Р. Э. Величенко // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 1999. – № 2. – С. 41–48.
2. Аскерханов, Р. П. О патогенезе и лечении диастазы прямых мышц живота / Р. П. Аскерханов // *Советская медицина*. – 1962. – № 11. – С. 68–75.
3. Барков, Б. А. Оперативное лечение диастазов прямых мышц живота : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1958. – 15 с.
4. Велькер, С. И. Хирургическая коррекция диастаза прямых мышц живота / С. И. Велькер, М. В. Беляев, Е. Л. Молозина // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2012. – № 1. – С. 78–81.
5. Воскресенский, Н. В. Хирургия грыж брюшной стенки / Н. В. Воскресенский, С. Л. Горелик. – М. : Медицина, 1965. – 326 с.
6. Гиреев, Г. И. Лечение грыж белой линии живота и диастаза прямых мышц живота / Г. И. Гиреев, У. З. Загиров, А. М. Шахназаров // *Хирургия*. – 1997. – № 7. – С. 58–61.
7. Дерюгина, М. С. Реконструктивно-пластическая хирургия сложных вентральных грыж и диастазов прямых мышц живота / М. С. Дерюгина. – Томск : Изд-во Томского государственного университета, 1999. – 365 с.
8. Жебровский, В. В. Хирургия грыж живота и эвентраций / В. В. Жебровский, Мохаммед Том Эльбашир. – Симферополь : Бизнес информ, 2002. – 440 с.
9. Лордкипанидзе, В. Б. Анатомические основы хирургического лечения диастаза прямых мышц живота / В. Б. Лордкипанидзе. – Тбилиси : Ганатлеба, 1986. – 268 с.
10. Мошкова, Т. А. Новые аспекты аллопластики грыж брюшной стенки : дис. ... д-ра мед. наук / Т. А. Мошкова. – СПб., 2008. – 301 с.
11. Райляну, Р. И. Восстановление функций мышц живота после реконструктивной герниопластики / Р. И. Райляну, А. А. Ботезату, Т. Н. Коваленко // *Актуальные вопросы герниологии : мат-лы X конференции (г. Москва, 31 октября – 01 ноября 2013 г.)* / ред. колл. А. П. Эттингер, А. Л. Шестаков, А. В. Юрасов. – М., 2013. – С. 130–131.
12. Рехачев, В. П. Послеоперационные вентральные грыжи. Диастазы прямых мышц живота / В. П. Рехачев. – Архангельск : Издательский центр Архангельской государственной медицинской академии, 1999. – 195 с.
13. Протасов, А. В. Практические аспекты современных герниопластик / А. В. Протасов. – М. : Русаки, 2011. – 207 с.
14. Пшениснов, К. П. Осложнения абдоминопластики / К. П. Пшениснов, З. Ц. Григорян // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2005. – № 2. – С. 111.
15. Топчиев, М. А. Пат. 2393789 Рос. Федерация, МПК А61В17/00 Способ хирургического лечения при диастазах прямых мышц живота / М. А. Топчиев, В. А. Бондарев, М. А. Сердюков; заявитель и патентообладатель В. А. Бондарев. – № 2009119822/14; заявл. 25.05.2009; опубл. 10.07.2010. Бюл. № 19.
16. Юрасов, А. В. Отдаленные результаты оперативного лечения больных с пупочным грыжами и диастазом прямых мышц живота / А. В. Юрасов, А. В. Абовян, Д. Н. Курашвили, М. В. Лысенко, В. Э. Дубров // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 309–314.
17. Korenkov, M. Biomechanical and morphological types of the linea alba and its possible role in the pathogenesis of midline incisional hernia / M. Korenkov, A. Beckers, J. Koebeke, R. Lefering, T. Tiling, H. Troidl // *Eur. J. Surg.* – 2001. – Vol. 167, № 12. – P. 909–914.
18. Nahas, F. X. Should diastasis recti be corrected? / F. X. Nahas, S. M. Augusto, C. Ghelfond // *Aesthetic Plast. Surg.* – 1997. – Vol. 21, № 4. – P. 285–289.
19. Rath, A. M. The abdominal linea alba : an anatomic radiologic and biomechanical study / A. M. Rath, P. Attali, J. L. Dumas, D. Goldlust, J. Zhang, J. P. Chevrel // *Surg. Radiol. Anat.* – 1996. – Vol. 18, № 4. – P. 281–288.
20. Sanjay, P. Retrospective comparison of mesh and sutured repair for adult umbilical hernias / P. Sanjay, T. D. Reid, E. L. Davies // *Hernia*. – 2005. – Vol. 9. – P. 248.
21. Spitznagle, T. M. Prevalence of diastasis recti abdominis in a urogynecological patient population / T. M. Spitznagle, F. C. Leong, L. R. Van Dillen // *Int. Urogynecology J. Pelvic Floor Dysfunct.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 312–318.

References

1. Adamyany A. A., Velichenko R. E. Mediko-sotsial'nye aspekty plastiki peredney bryushnoy stenki. [Medical and social aspects of anterior abdominal wall plasty]. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii* [Annals of plastic, reconstructive and esthetic surgery], 1999, no. 2, pp. 41–48.
2. Askerkhanov R. P. O patogeneze i lechenii diastazy pryamykh myshts zhivota [About pathogenesis and treatment of diastasis recti]. *Sovetskaya Meditsina* [Soviet medicine], 1962, no. 11, pp. 68–75.
3. Barkov B. A. Operativnoe lechenie diastazov pryamykh myshts zhivota. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Surgical treatment of diastasis recti. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 1958, 15 p.
4. Vel'ker S. I., Belyaev M. V., Molozina E. L. Khirurgicheskaya korrektsiya diastaza pryamykh myshts zhivota [Surgical correction diastasis of rectus abdominis muscles]. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii* [Annals of plastic, reconstructive and esthetic surgery], 2012, no. 1, pp. 78–81.
5. Voskresenskiy N. V., Gorelik S. L. Khirurgiya gryzh bryushnoy stenki [Surgery of abdominal hernias]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1965. 326 p.
6. Gireev G. I., Zagirov U. Z., Shakhnazarov A. M. Lechenie gryzh beloy linii zhivota i diastaza pryamykh myshts zhivota [Treatment of linea alba hernia and diastasis recti]. *Khirurgiya* [Surgery], 1997, vol. 7, pp. 58–61.
7. Deryugina M. S. Rekonstruktivno-plasticheskaya khirurgiya slozhnykh ventral'nykh gryzh i diastazov pryamykh myshts zhivota [Reconstructive and plastic surgery of difficult ventral hernias and diastases recti abdominis]. Tomsk, Published by Tomsk State University], 1999, 365 p.
8. Zhebrovskiy V. V., Mokhammed Tom El'bashir. Khirurgiya gryzh zhivota i eventratsiy [Surgery of abdominal hernias and eventrations]. Simferopol', Business inform, 2002, 440 p.
9. Lordkipanidze V. B. Anatomicheskie osnovy khirurgicheskogo lecheniya diastaza pryamykh myshts zhivota [Anatomic bases of surgical treatment of diastasis recti abdominis]. Tbilisi, Ganatleba 1986, 268 p.
10. Moshkova T. A. Novye aspekty alloplastiki gryzh bryushnoy stenki. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [New aspects of alloplasty of abdominal hernias. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2008, 301 p.
11. Raylyanu R. I., Botezatu A. A., Kovalenko T. N. Vosstanovlenie funktsiy myshts zhivota posle rekonstruktivnoy gernioplastiki [Restoration of abdominal muscles functions after reconstructive hernioplasty]. *Materialy X konferentsii "Aktual'nye voprosy gerniologii"* [Materials of the tenth conference "Topical issues of herniology" (Moscow, 31 October – 01 November 2013)]. Ed. by A. P. Ettinger, A. L. Shestakov, A. V. Yurasov. Moscow, 2013, pp. 130–131.
12. Rekhachev V. P. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi. Diastazy pryamykh myshts zhivota [Postoperative ventral hernias. Diastases recti abdominis]. Arkhangel'sk, Arkhangel'sk State Medical Academy, 1999, 195 p.
13. Protasov A. B. Prakticheskie aspekty sovremennykh gernioplastik [Practical aspects of modern hernioplasty]. Moscow, Rusaki, 2011, 207 p.
14. Pshenisnov K. P., Grigoryan Z. Ts. Oslozhneniya abdominoplastiki [Complications of abdominoplasty]. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii* [Annals of plastic, reconstructive and esthetic surgery], 2005, vol. 2, p. 111.
15. Topchiev M. A., Bondarev V. A., Serdyukov M. A. Sposob khirurgicheskogo lecheniya pri diastazakh pryamykh myshts zhivota [Method of surgical treatment at diastases recti abdominis]. Patent RF, no. 2393789, 2010.
16. Yurasov A. V., Abovyan A. V., Kurashvili D. N., Lysenko M. V., Dubrov V. E. Otdalennye rezul'taty operativnogo lecheniya bol'nykh s pupochnym gryzhami i diastazom pryamykh myshts zhivota [Distant Results of Surgical Treatment in Patients with Umbilical Hernia and Diastasis Recti]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of experimental and clinical surgery], 2014, vol. 7, no. 4, pp. 309–314.
17. Korenkov, M. Beckers A., Koebke J., Lefering R., Tiling T., Troidl H. Biomechanical and morphological types of the linea alba and its possible role in the pathogenesis of midline incisional hernia. *Eur. J. Surg.*, 2001, vol. 167, no. 12, pp. 909–914.
18. Nahas F. X., Augusto S. M., Ghelfond C. Should diastasis recti be corrected? *Aesthetic. Plast. Surg.*, 1997, vol. 21, no. 4, pp. 285–289.
19. Rath A. M., Attali P., Dumas J. L., Goldlust D., Zhang J., Chevrel J. P. The abdominal linea alba an anatomic radiologic and biomechanical study. *Surg. Radiol. Anat.*, 1996, vol. 18, no. 4, pp. 281–288.
20. Sanjay P. Reid T. D., Davies E. L. Retrospective comparison of mesh and sutured repair for adult umbilical hernias. *Hernia*, 2005, vol. 9, p. 248.
21. Spitznagle T. M., Leong F. C., Van Dillen L. R. Prevalence of diastasis recti abdominis in a urogynecological patient population. *Int. Urogynecology J. Pelvic Floor Dysfunct.*, 2007, vol. 18, no. 3, pp. 312–318.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616-036.886:616.132-002

14.03.00 – Медико-биологические науки

© Ю.В. Збруева, П.Г. Джувалыков, Д.В. Богомолов, В.А. Путинцев, 2016

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ОТ СПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТИТА, ПОДТВЕРЖДЕННОГО ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИ

Збруева Юлия Владимировна, ассистент кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-458-51-38, e-mail: z_b_r@mail.ru.

Джувалыков Павел Георгиевич, доктор медицинских наук, доцент, министр здравоохранения Астраханской области, заведующий кафедрой судебной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

Богомолов Дмитрий Валериевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13, тел.: (495) 571-20-80, e-mail: bogomolov@rc-sme.ru.

Путинцев Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13., тел.: 8-916-578-84-43, e-mail: pv963@rambler.ru.

Проблема внезапной смерти лиц молодого трудоспособного возраста стоит в ряду важнейших социальных вопросов во всем мире. В Российской Федерации ее диагностика отнесена к ведению нескольких медицинских структур, в том числе и судебно-медицинской экспертизы. Зачастую судебно-медицинская диагностика причин внезапной смерти лиц молодого трудоспособного возраста ограничивается констатацией терминального симптомокомплекса. Представлен анализ секционного исследования трупа мужчины 24 лет, погибшего от специфического поражения восходящей части дуги арты люэтического генеза. Заключение подтверждено иммуногистохимическим исследованием с применением лимфоцитарных и макрофагальных маркеров. Диагностирован комбинированный тип танатогенеза, который проявлялся сочетанием сердечно-легочного и доминирующего мозгового компонентов. Темп смерти оценен как быстрый.

Ключевые слова: специфическое воспаление, аортит, внезапная смерть, иммуногистохимия, маркеры В-лимфоцитов, танатогенез, темп смерти, маркер.

SUDDEN DEATH FROM A SPECIFIC AORTITIS, CONFIRMED IMMUNOHISTOCHEMICALLY

Zbruyeva Yulia V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414024, Russia, tel.: 8-906-458-51-38, e-mail: z_b_r@mail.ru.

Dzhuvalyakov Pavel G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Minister of Health of the Astrakhan region, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

Bogomolov Dmitry V., Dr. Sci. (Med.), Chief research associate, Russian Centre of Forensic Medical Examination, 12/13 Polikarpov St., Moscow, 125284, Russia, tel.: (495) 571-20-80, e-mail: bogomolov@rc-sme.ru.

Putintsev Vladimir A., Cand. Sci. (Med.), Leading research associate, Russian Centre of Forensic Medical Examination, 12/13 Polikarpov St., Moscow, 125284, Russia, tel.: +7-916-578-84-43, e-mail: pv963@rambler.ru.

The problem of sudden death of young people of working age is among the most important social issues worldwide. In the Russian Federation, its diagnostics is the responsibility of several medical structures, including forensic examination. Frequently forensic diagnostics of causes of sudden death of young people of working age is limited to the statement of a terminal symptom complex. The analysis of the sectional study of the corpse of a 24-year-old male, who died of specific lesions of the ascending arch of aorta of a luetic genesis, is provided in the article. The conclusion report is confirmed by immunohistochemical studies using lymphocytic and macrophagal markers. A combined type of thanatogenesis was diagnosed, which manifested itself by the combination of a cardio-pulmonary and a dominant cerebral component. The rate of death was assessed as fast

Key words: *specific inflammation, aortitis, sudden death, immunohistochemistry, markers of B-lymphocytes, thanatogenesis, death rate, marker.*

Введение. В конце XX и начале XXI в. экономические трудности и социальные проблемы обусловили рост роли венерических заболеваний в структуре заболеваемости. В то же время и эксперты, и клиницисты утратили бдительность в отношении данной патологии [4, 5, 7, 8].

Проблема внезапной смерти лиц молодого трудоспособного возраста стоит в ряду важнейших социальных вопросов во всем мире [2, 13, 14]. В Российской Федерации ее диагностика отнесена к ведению нескольких медицинских структур, в том числе и судебно-медицинской экспертизы. Зачастую судебно-медицинская диагностика причин внезапной смерти лиц молодого трудоспособного возраста ограничивается констатацией терминального симптомокомплекса. Наиболее часто верифицируются различные варианты сердечной патологии, но при этом нозологическая характеристика их нередко оказывается незавершенной [1].

Отсутствие данных полноценного клинического исследования, а также часто незначительная выраженность патоморфологических изменений органов и тканей у молодых субъектов вызывает затруднение при диагностике причин внезапной смерти. В числе терминальных синдромов встречаются аритмический симптомокомплекс, отдельные синдромы, связанные с клапанной недостаточностью, проблемами спазма бронхов, сосудистый синдром, обусловленный дефектами развития сосудов различных локализаций. Перечисленное не исчерпывает перечень патологических состояний, которые доступны в компенсированном виде, а при начале декомпенсации в течение крайне ограниченного времени становятся основой терминального симптомокомплекса [6, 11]. В последние годы все большее значение в работе экспертов приобретают новые методы морфологического исследования, в частности, методы иммуногистохимии (ИГХ) [11].

Материалы и методы исследования. Использованы медицинские документы и направление старшего следователя следственного комитета на проведение судебно-медицинского исследования в танатологическом отделе бюро судебно-медицинской экспертизы трупа мужчины 24 лет. Применены стандартные методики секционного исследования, судебно-гистологические методы и ИГХ-исследование с использованием лимфоцитарных и макрофагальных маркеров [3, 4, 5, 9, 10, 11, 12].

Результаты исследований и их обсуждение. Из направления старшего следователя стало известно, что гр. Н. обнаружен во дворе своего домовладения. По словам родственников, он внезапно скончался после физической нагрузки. Запрошены амбулаторные медицинские документы, содержащие следующие данные.

Из анамнеза жизни известно, что гр. Н. страдал следующими заболеваниями: гидроцефалия в стадии компенсации; пролапс митрального и аортального клапана, дилатация корня аорты; фронтотемпоропаритетная дисплазия с вальгусной деформацией нижних конечностей; врожденная деформация черепа и грудной клетки.

В акте судебно-медицинского исследования трупа было отмечено, что грудная клетка мужчины килевидной формы, суставы деформированы. В сердечной сумке содержалось около 500 мл жидкой со свертками крови, околосердечная клетчатка была обильно пропитана кровью. Сердце имело размер 13 × 11 × 7 см. На ощупь мышца сердца дряблая. Эпикард гладкий, серо-розового цвета, содержал незначительное количество жировой клетчатки, а также множественные кровоизлияния в области соединения с аортой. Выше клапанов на 1,5 см имелось расслоение стенки аорты длиной 8 см, шириной до 1,5 см. Глубина расслоения стенки аорты была до 1,3 см. Стенка аорты в месте расслоения значительно утолщена, интима несколько бугристого вида, содержала обширные субинтимальные кровоизлияния темно-красного цвета.

При судебно-химическом исследовании крови от трупа гр. Н. этиловый спирт не обнаружен. Анализ крови на наличие сифилиса не проводился, так как в процессе исследования трупа подозревалась дисплазия соединительной ткани с медионекрозом.

При судебно-гистологическом исследовании препаратов сердца от трупа гр. Н. установлено: гипертрофия кардиомиоцитов; периваскулярный фиброз; выраженные фиброзные прослойки в миокарде; фиброзные поля; при окраске по Ван-Гизону ярко-розовое окрашивание на буроватом фоне; местами фуксинофильная дистрофия кардиомиоцитов; периваскулярная инфильтрация из лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов, фибробластов в эпикарде (продуктивный перикардит); полнокровие вен; артерии со спавшимися стенками; периваскулярный фиброз. В препаратах сердца: малокровие и отек

стромы; умеренный периваскулярный фиброз и липоматоз; артерии с суженным просветом; извитость кардиомиоцитов; кардиомиоциты гипертрофированы, с утратой поперечной исчерченности очагами фрагментации.

При судебно-гистологическом исследовании препаратов стенки аорты от трупа гр. Н выявлено следующее: стенка аорты утолщена, фиброзно изменена с участками периваскулярного продуктивно-воспаления, некроза; зафиксированы дегенеративные альтеративные изменения стенки аорты; кровоизлияние в стенку и адвентицию сосуда из эритроцитов, бурого пигмента, единичных лейкоцитов. Вокруг адвентиции и меди сосудов – круглоклеточные инфильтраты и эластолиз.

При судебно-гистологическом исследовании препаратов легких установлено: структура строения несколько нечеткая (аутолиз, колонии микробной ткани); полнокровие; лейкоцитарные тромбы в просветах сосудов; отечно-геморрагическая жидкость в альвеолах; гемосидерофаги в ткани. В ткани легких общий план строения нарушен дистелектазами. Наблюдается дистония сосудов микроциркуляции. В части парегически расширенных вен – сладж скудных эритроцитов. Отмечен выраженный периваскулярный фиброз; очаговая десквамация альвеолярных макрофагов, с мелкими интраальвеолярными скоплениями малоизмененных и гемолизированных эритроцитов. Бронхи – с дистоничными контурами. Определяется очаговый альвеолярный отек с отложением розовых сетчатых масс.

При судебно-гистологическом исследовании препаратов головного мозга определено: наличие в стволе периваскулярного отека, ишемии и набухания нейронов, острых кровоизлияний; в крупноклеточных ядрах – субтотальный ареактивный кариолиз; в оболочках – ангиоматоз и очаговый фиброз.

При исследовании препаратов печени установлено: гистоархитектоника не нарушена; гидропическая дистрофия гепатоцитов; в области триад умеренный фиброз без перестройки, незначительная лимфоидная инфильтрация; полнокровие капилляров, вен; формалиновый пигмент в ткани.

При изучении препаратов селезенки обнаружено: гиперплазия фолликулов; умеренное кровенаполнение; формалиновый пигмент в ткани.

При исследовании ткани надпочечников определено: структура строения без особенностей; умеренное кровенаполнение.

При изучении препаратов почек установлено: гидропическая дистрофия клеток эпителия извитых канальцев; в просветах канальцев розоватые пенистые массы; выраженное полнокровие сосудов; небольшие лимфоидные инфильтраты в паренхиме.

При ИГХ-исследовании аорты выяснены особенности распределения лимфоцитов и макрофагов, несущих определенные маркеры дифференцировки:

-CD79 – очагово, периваскулярно, кластерно, умеренная экспрессия.

-CD20 – еще более кластерно; местами очевидные периваскулярные муфты.

-CD4 – очень немного, единичными клетками или рыхлыми скоплениями.

-CD31 – выраженная экспрессия; поля ангиогенеза в меди; периваскулярные клеточные структуры тоже хорошо окрашены.

-CD34 – экспрессия в адвентиции ярче чем в меди.

-CD8 – отдельные клетки ближе к интимае, в периваскулярных инфильтратах почти нет.

-Рах-5 (маркер дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки) – отдельные клетки среди медиальных инфильтратов, периваскулярно до трети клеток в адвентиции и самой интимае много реже.

Данные ИГХ-исследования позволяют наблюдать характерную для специфического воспаления картину, демонстрирующую вовлечение в процесс в том числе и перикарда, проявляющуюся преимущественным ангиогенезом в адвентиции и меди и дифференцировкой В-лимфоцитов в плазматические клетки (рис. 1–2).

Это заключение позволило отнести имеющиеся у больного соединительнотканые стигмы (кифосклероз, патология грудины, суставов, врожденная деформация черепа) за счет сифилиса, а не дисплазии соединительной ткани, как предполагали ранее и как было указано в амбулаторной карте [10].

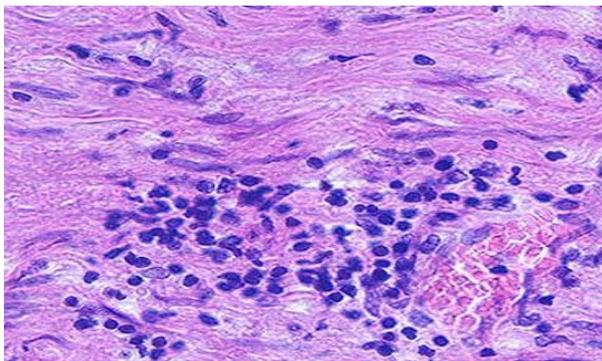


Рис. 1. Мезаортит.

Инфильтрат в vasa vasorum, окраска гематоксилин-эозином, увеличение × 400

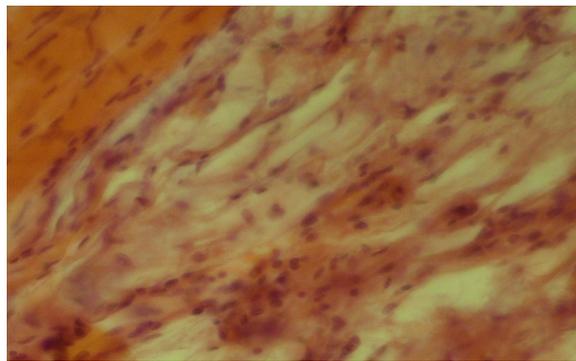


Рис. 2. Продуктивный перикардит.

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение × 400

Заключение. Описанное наблюдение позволяет заключить, что тип танатогенеза в данном случае был комбинированным, а именно – сердечно-легочным с присоединением значительного мозгового компонента. Темп смерти может быть оценен как быстрый, что характерно для массивной кровопотери [2, 3]. Особенностью наблюдения стало отсутствие прижизненной оценки патологии. При анализе амбулаторной карты результат исследования крови на сифилис не обнаружен, кроме того, не имелось оценки явных изменений опорно-двигательного аппарата.

Учитывая обнаруженные патологические изменения, а также данные анамнеза, судебно-медицинский диагноз был сформулирован следующим образом: «Специфический мезаортит на фоне третичного сифилиса с разрывом восходящей части аорты». Данное заключение было подтверждено иммуногистохимическим исследованием.

Список литературы

1. Белоконь, Н. А. Врожденные пороки сердца / Н. А. Белоконь, В. П. Подлозков. – М. : Медицина, 1990. – 352 с.
2. Богомолов, Д. В. Определение длительности умирания при различных видах смерти : методические указания / Д. В. Богомолов, В. А. Фетисов, И. Н. Богомолова, М. Я. Баранова, Г. К. Гусейнов, Н. Г. Карапетян. – М. : Российский центр судебно-медицинской экспертизы, 2008. – 8 с.
3. Богомолов, Д. В. Судебно-медицинская диагностика причины смерти и установление танатогенеза морфологическими методами : методические рекомендации / Д. В. Богомолов, И. Н. Богомолова, В. А. Путинцев, М. Я. Баранова, Б. Н. Кульбицкий, А. Л. Павлов, В. А. Фетисов, М. К. Букешов. – М. : Российский центр судебно-медицинской экспертизы, 2012. – 32 с.
4. Ковтунова, В. А. Эпидемиологические особенности течения сифилиса в европейских странах / В. А. Ковтунова, А. Г. Сердюков, Н. Д. Рассказов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 19–23.
5. Коржевский, Д. Э. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии : руководство / Д. Э. Коржевский. – СПб. : Спецлит. – 2012. – 111 с.
6. Никитюк, Б. А. Морфология человека / Б. А. Никитюк, В. О. Чтецова. – М. : Изд-во Московского государственного университета, 1999. – 344 с.
7. Одинцова, Н. В. Врожденный сифилис / Н. В. Одинцова, Ю. С. Ларионова, И. И. Пугина // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 82–83.
8. Родионов, А. Н. Сифилис : руководство для врачей / А. Н. Родионов. – СПб. : Питер, 1997 – 316 с.
9. Сторожаков, Г. И. Руководство по кардиологии : в 3 т. : учебное пособие для студентов медицинских вузов и постдипломного образования врачей / Г. И. Сторожаков, А. А. Горбаченков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Т. 1. – 672 с.
10. Торшина, И. Е. Врожденный сифилис / И. Е. Торшина. – Смоленск : Изд-во Смоленской государственной медицинской академии Росздрава, 2010. – 165 с.
11. Франк, Г. А. Иммуногистохимические методы : руководство / Г. А. Франк, П. Г. Малькова. – М. : Медицина, 2011. – 224 с.
12. Ховрин, В. В. Сифилис сердечно-сосудистой системы : диагностика и лечение аневризмы аорты / В. В. Ховрин, Э. Р. Чарчян, Д. Н. Федоров, Т. Ю. Кулагин, Ю. В. Белов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 88–91.
13. Чазов, Е. И. Болезни сердца и сосудов : руководство для врачей : в 4 т. / Е. И. Чазов. – М. : Медицина, 1992. – Т. 3. – 448 с.
14. Vargas, C. M. Association of serum albumin concentration, serum ionized calcium concentration, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / C. M. Vargas, T. Obisesan, R. F. Gillum // Journal of Clinical Epidemiology. – 1998. – Vol. 51, № 9. – P. 739–746.

References

1. Belokon' N. A., Podlozkov V. P. Vrozhdennye poroki serdtsa [Congenital heart defects]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1990, 352 p.
2. Bogomolov D. V., Fetisov V. A., Bogomolova I. N., Baranova M. Ya., Guseynov G. K., Karapetyan N. G. Opredelenie dlitel'nosti umiraniya pri razlichnykh vidakh smerti. Metodicheskie ukazaniya [Determination of the duration of dying at various kinds of death. Methodical instructions]. Moscow, Russian Centre of Forensic Medical Examination, 2008. 8 p.
3. Bogomolov D. V., Bogomolova I. N., Putintsev V. A., Baranova M. Ya., Kul'bitskiy B. N., Pavlov A. L., Fetisov V. A., Bukeshov M. K. Sudebno-meditsinskaya diagnostika prichiny smerti i ustanovlenie tanatogenenza morfologicheskimi metodami. Metodicheskie rekomendatsii [Forensic medical diagnosis of the cause of death and the identification of thanatogenesis with morphological methods. Guidelines]. Moscow, Russian Centre of Forensic Medical Examination, 2012. 32 p.
4. Kovtunova V. A., Serdyukov A. G., Rasskazov N. D. Epidemiologicheskie osobennosti techeniya sifilisa v evropeyskikh stranakh [Epidemiologic peculiarities of the course of syphilis in European countries]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 19–23.
5. Korzhevskiy D. E. Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primeneniye metodov immunogistokhimii: rukovodstvo [Theoretical bases and practical application of immunohistochemical methods: a guidance]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2012, 111 p.
6. Nikityuk B. A., Chtetsova V. O. Morfologiya cheloveka [Human Morphology]. Moscow, Published by Moscow State University, 1999, 344 p.
7. Odintsova N. V., Larionova Yu. S., Pugina I. I. Vrozhdennyy sifilis [Congenital syphilis]. Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Northern State Medical University], 2011, no. 1, pp. 82–83.
8. Rodionov A. N. Sifilis: rukovodstvo dlya vrachey [Syphilis: guidelines for doctors]. Saint Petersburg, Piter, 1997, 316 p.
9. Storozhakov G. I., Gorbachenkov A. A. Rukovodstvo po kardiologii v 3 tomakh: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov i postdiplomnogo obrazovaniya vrachey [Guidance on Cardiology in 3 volumes: a textbook for medical students and postgraduate medical education]. Moscow, GEOTAR Media, vol. 1, 2008, 672 p.
10. Torshina I. E. Vrozhdennyy sifilis [Congenital syphilis]. Smolensk, Published by Smolensk State Medical Academy, 2010, 165 p.
11. Frank G. A., Mal'kova P. G. Immunogistokhimicheskie metody. Rukovodstvo [Immunohistochemical methods. Guidance]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2011, 224 p.
12. Khovrin V. V., Charchyan E. R., Fedorov D. N., Kulagin T. Yu., Belov Yu. V. Sifilis serdechno-sosudistoy sistemy: diagnostika i lecheniye anevrizmy aorty [Cardiovascular syphilis: diagnostics and treatment of aortic aneurysm]. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Cardiology and cardiovascular surgery], 2013, vol. 6, no. 1, pp. 88–91.
13. Chazov E. I. Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo dlya vrachey v 4 tomakh [Diseases of the heart and blood vessels. Guide for Doctors in 4 volumes]. Moscow, Meditsina [Medicine], vol. 3, 1992, 448 p.
14. Vargas C. M., Obisesan T., Gillum R. F. Association of serum albumin concentration, serum ionized calcium concentration, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Clinical Epidemiology, 1998, vol. 51, no. 9, pp. 739–746.

УДК 616.126-002-07-08-089

© О.В. Петрова, Ю.Б. Мартьянова,

З.А. Уртаева, Е.В. Панова,

А.П. Мотрева, А.В. Кадыкова,

С.А. Шашин, В.А. Зурнаджянц, Д.Г. Тарасов, 2016

14.01.00 – Клиническая медицина

14.03.00 – Медико-биологические науки

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ВАРФАРИНА В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Мартьянова Юлия Борисовна, врач-кардиолог, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Уртаева Зарина Амурхановна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел. : (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Панова Елена Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел. : (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Мотрева Анна Павловна, кандидат медицинских наук, кардиохирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел. : (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Кадыкова Антонина Валерьевна, заместитель главного врача по лечебной работе, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел. : (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Шашин Сергей Александрович, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел. : (8512) 31-10-00, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-53-21, e-mail: agma@astranet.ru.

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Тарасов Дмитрий Георгиевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: agma@astranet.ru; главный врач ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Для профилактики тромбозмболических осложнений одним из препаратов выбора является Варфарин. Несмотря на многолетний опыт его применения, сохраняется высокий риск развития геморрагических осложнений (кровотечений), причиной которых является индивидуальная чувствительность пациентов к Варфарину. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁ приводит к снижению скорости биотрансформации Варфарина в печени, что чревато развитием значительной гипокоагуляции с высоким риском кровотечения. Частота носительства в различных этнических группах «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁ составляет около 31,5 % среди пациентов, получающих Варфарин. Для уменьшения риска развития геморрагических осложнений у данной группы пациентов необходимо снизить стартовую дозу Варфарина. Сегодня существуют лабораторные методы, позволяющие выявлять носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁ (генотипирование). Показано, что на основании результатов генотипирования с помощью специальных программ можно подобрать дозу Варфарина для пациентов с повышенной чувствительностью к этому препарату. Молекулярно-генетическое исследование «чувствительность к Варфарину» позволяет: сократить время подбора индивидуальной дозы Варфарина, а следовательно, снизить срок пребывания в стационаре; уменьшить частоту геморрагических осложнений; назначить адекватную терапию.

Ключевые слова: Варфарин, фармакогенетика, цитохром P 450, витамин K-зависимая редуктаза, кардиохирургия.

PHARMACOGENETIC TESTING OF WARFARIN IN CARDIOSURGICAL PRACTICE: CLINICAL CASE

Petrova Ol'ga V., Cand. Sci. (Med.), Head of clinical and diagnostic laboratory, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Mart'yanova Yuliya B., cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Urtaeva Zarina A., Cand. Sci. (Med.), clinical laboratory doctor, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Panova Elena V., clinical laboratory doctor, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Motreva Anna P., Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Kadykova Antonina V., Deputy Chief Doctor, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Shashin Sergey A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan state medical university, cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 52-53-21, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Zurnadzh'yants Viktor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan state medical university, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Tarasov Dmitriy G., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, Chief Doctor, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Warfarin is widely used in medical practice for prevention of thromboembolic complications. Despite many years of its use there is a high risk of hemorrhagic complications (bleeding). The cause of bleedings is the individual sensitivity of patients to warfarin. Carriage of “slow” CYP2C9 allelic variants and VKORC₁ genotypes reduces the rate of warfarin biotransformation in the liver. This leads to the development of significant hypocoagulation with a high risk of bleeding. The number of carriers of “slow” CYP2C9 allelic variants and VKORC₁ genotypes in different ethnic groups is about 31,5 % among warfarin-treated patients. To reduce the risk of hemorrhagic complications in this group of patients it is necessary to reduce the starting dose of warfarin. Today there are laboratory methods that allow identifying carriers of “slow” CYP2C9 allelic variants and VKORC₁ genotypes. The method is called genotyping. We have shown that on the basis of the results of genotyping and using special software you can adjust the dose of warfarin for patients with hypersensitivity to it. Molecular genetic testing of “sensitivity to warfarin” allows: to reduce the time of selection of an individual warfarin dose and, consequently, to shorten hospital stay; to decrease the frequency of hemorrhagic complications; and to assign correct therapy.

Key words: warfarin, pharmacokinetics, cytochrome P 450, vitamin K dependent reductase, cardiac surgery.

Введение. Для профилактики тромбоэмболических осложнений одним из препаратов выбора является Варфарин. Несмотря на многолетний опыт его применения, сохраняется высокий риск развития геморрагических осложнений (кровотечений), причиной которых является индивидуальная чувствительность пациентов к Варфарину [1, 3, 4].

По чувствительности к Варфарину пациенты делятся на 3 группы [5, 19, 21]:

- 1 группа – пациенты с высокой чувствительностью к Варфарину (около 20 % больных). У данной группы значения международного нормализованного отношения (МНО) быстро достигают терапевтического диапазона при стандартном лечении. На фоне варфаринотерапии наблюдается чрезмерная гипокоагуляция, при отмене Варфарина или уменьшении его дозы отмечается медленное восстановление значений МНО;

- 2 группа – пациенты с обычной чувствительностью к Варфарину, они составляют большую часть пациентов. Значения МНО на фоне приема Варфарина достигают терапевтического диапазона на 5–6 день терапии;

- 3 группа – пациенты со сниженной чувствительностью к Варфарину. Для данной группы характерно медленное нарастание значений МНО, отсутствие изменений со стороны МНО на фоне изменения дозы Варфарина, быстрое восстановление значений МНО после отмены Варфарина.

Высокий риск развития геморрагических осложнений отмечается у пациентов 1 группы с повышенной чувствительностью к Варфарину, причиной которой являются генетические особенности биотрансформации Варфарина в печени [6, 13, 14].

В биотрансформации Варфарина в печени принимают участие фермент цитохром Р 450 CYP2C9 (CYP2C9) и молекула-мишень витамин К-зависимая редуктаза (VKORC₁), которые обуславливают различия в чувствительности к Варфарину [8, 9, 10, 16, 20].

Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁ приводит к снижению скорости биотрансформации Варфарина в печени, что чревато развитием значительной гипокоагуляции с высоким риском кровотечения [2, 6, 7].

По данным исследований, проведенных в различных этнических группах, частота носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁ составляет около 31,5 % среди пациентов, получающих Варфарин. В исследовании показано, что для уменьшения риска развития геморрагических осложнений необходимо снижение стартовой дозы Варфарина [11, 12, 15].

Сегодня существуют лабораторные методы, позволяющие выявлять носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁ (генотипирование), однако в рутинной практике данные методы не используются. В литературе показано, что на основании результатов генотипирования с помощью специальных программ можно подобрать дозу Варфарина у пациентов с повышенной чувствительностью к нему, таким образом, сократив частоту геморрагических осложнений [15, 16, 17, 18, 19].

Цель: показать на клиническом примере необходимость молекулярно-генетического исследования на «чувствительность к Варфарину» у кардиохирургических больных.

Материалы и методы исследования. Диагноз «Хроническая ревматическая болезнь сердца» (ХРБС) был выставлен пациентке на основании клинико-инструментальных и лабораторных данных.

На дооперационном этапе (в течение суток) пациентка получала гепарин-натрия (гепарин-натрия Браун, «В. Braun Melsungen AG», Германия) подкожно по 5 000 Ед 4 раза в день. Для создания гипокоагуляции во время операции вводили Гепарин-натрия (Гепарин-натрия Браун, «В. Braun Melsungen AG», Германия) из расчета 3,0–4,0 мг/кг массы тела. Контроль адекватности гепаринизации проводили по времени активированного свертывания крови (ВАС). Во время искусственного кровообращения поддерживали значения ВАС в диапазоне 480–600 с. В конце реконструктивного этапа операции нейтрализацию гепарина осуществляли посредством применения протамина сульфата (ООО «Эллара», Россия) из соотношения гепарин : протамин как 1 : 1,5. Для создания искусственного кровообращения (ИК) использовали экстракорпоральные контуры фирмы «Medtronic» (США) с оксигенатором «Quadrox» («Maquet», США).

Операцию клапанной коррекции проводили в условиях ИК, гипотермии, антеградной кардиоopleгии. Оценку тяжести состояния больных в послеоперационном периоде проводили по шкале АРАСНЕ II, а органной дисфункции – по шкале SOFA. В послеоперационном периоде проводили антикоагулянтную терапию – Варфарин (Варфарин никомед, «Никомед», Дания).

Контроль за варфаринотерапией осуществляли с помощью определения протромбинового времени (ПВ), расчетного международного нормализованного отношения на автоматическом коагулометре «ACL 9000» («Laborody Instrumentation», США) с использованием реактивов этой же фирмы.

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута не более 1 мин в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови – одноразовых полипропиленовых пробирок с 3,2 % цитратом натрия (Sarstedt, Германия) в утренние часы. Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали в течение 30–35 мин с момента поступления. Перед исследованием для получения плазмы пробирки с кровью центрифугировали 15 мин при 3 000 оборотов в минуту.

Молекулярно-генетическое исследование (генотипирование) проводили с помощью полимеразной цепной реакции с использованием наборов реактивов «ДНК-технология» (Россия). Для исследования использовали венозную кровь, забор которой производился в двухкомпонентную систему для забора крови – одноразовые полипропиленовые пробирки с ЭДТА (Sarstedt, Германия).

Для расчета индивидуальной дозы Варфарина с учетом результатов генотипирования использовали онлайн-программу расчета дозы Варфарина, представленную на сайте www.warfarindosing.org.

Клиническое наблюдение. Пациентка К., 57 лет, поступила в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) для планового кардиохирургического лечения (коррекции порока сердца) с диагнозом – ХРБС. Выраженный стеноз аортального клапана. Недостаточность аортального клапана 2 степени. Умеренный стеноз митрального клапана. Артериальная гипертензия 2 стадии, риск 4.

Пациентке выполнена операция – протезирование аортального клапана механическим протезом «МедИнж-23» (ЗАО «НПП Меджин», Россия), длительность которой составила 2 ч 40 мин. После оперативного вмешательства больная была переведена в реанимационное отделение, через 9 часов экстубирована. Через 21 ч после операции пациентка была переведена из реанимационного отделения в кардиохирургическое отделение для дальнейшего лечения.

Со 2 суток после операции пациентке был назначен Варфарин (Варфарин никомед, «Никомед», Дания) в стандартной дозе – по 2,5 мг 2 таблетки в 18:00.

Контроль за варфаринотерапией осуществляли на основании забора крови из вены для определения ПВ и МНО.

На 3 сутки после операции ПВ составляло 34,7 с, МНО – 2,5. Учитывая тот факт, что пациентке проведена операция клапанной коррекции, то, согласно существующим рекомендациям по профилактике тромбоза клапана, уровень МНО должен был находиться в диапазоне целевых значений (2,0–3,0). В связи с этим доза Варфарина на 3 сутки была такой же, как и на 2 сутки (2 таблетки по 2,5 мг в 18:00).

На 4 сутки после операции ПВ – 139,8 с, МНО – 9,8. В лабораторных показателях наблюдались значительные изменения по сравнению с 3 сутками (ПВ увеличилось в 4,03 раза, МНО – в 3,92 раза), изменения лабораторных показателей указывали на чрезмерную гипокоагуляцию и высокий риск развития кровотечения. Клинически у пациентки зафиксировано кишечное кровотечение. На основании клинических и лабораторных данных произведена отмена Варфарина, коррекция гемостаза с помощью переливания 2 доз свежезамороженной плазмы.

На 5 сутки после операции на фоне коррекции гемостаза лабораторные показатели изменились по сравнению с 4 сутками: ПВ уменьшилось и составило 64,2 с, МНО снизилось до 4,62. Полученные лабораторные показатели указывали на то, что коррекция гемостаза эффективна, однако пациент находился в чрезмерной гипокоагуляции, сохранялся высокий риск развития кишечного кровотечения.

На 6 сутки после операции отмечалось изменение лабораторных показателей по сравнению с 5 сутками: ПВ увеличилось в 2,14 раза и составило 137,62 с, МНО повысилось до 9,67. Полученные лабораторные показатели указывали на чрезмерную гипокоагуляцию и высокий риск развития кровотечения. Для коррекции гемостаза пациентке ввели 2 дозы свежезамороженной плазмы.

На 7 сутки после операции на фоне коррекции гемостаза отмечалось изменение лабораторных показателей по сравнению с 6 сутками: ПВ снизилось в 1,45 раза и составило 94,9 с, МНО уменьшилось до 6,75. Полученные лабораторные показатели указывали на чрезмерную гипокоагуляцию и высокий риск развития кровотечения. Для коррекции гемостаза пациентке ввели 2 дозы свежезамороженной плазмы.

На 8 сутки после операции на фоне коррекции гемостаза ПВ составляло 40,1 с, МНО – 2,93; на 9 сутки после операции ПВ – 31,2 с, МНО – 2,29.

Учитывая динамику изменения ПВ и МНО (на фоне стандартных доз Варфарина отмечалась чрезмерная гипокоагуляция, при отмене Варфарина – медленное восстановление значений МНО) и клинические проявления геморрагического синдрома (кишечное кровотечение) у пациентки заподозрена высокая чувствительность к Варфарину.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты генотипирования подтвердили наличие у пациентки носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁. Результаты генотипирования были внесены в онлайн-программу расчета дозы Варфарина (www.warfarindosing.org), на основании этих результатов пациентке подобрана индивидуальная доза Варфарина (1/4 таблетки Варфарина ежедневно пожизненно).

На 10 сутки после операции ПВ – 24,7 с, МНО – 1,83.

На 11 сутки после операции ПВ – 25,3 с, МНО – 1,87.

На 12 сутки после операции ПВ – 22,9 с, МНО – 1,7.

На 13 сутки после операции ПВ – 21,3 с, МНО – 1,6.

С 13 суток с учетом генотипирования назначена ¼ таблетки Варфарина (2,5 мг).

На 14 сутки после операции ПВ – 35 с, МНО – 2,7.

Пациентка выписана из стационара на 17 сутки в удовлетворительном состоянии: симптомов сердечной, дыхательной, церебральной недостаточности нет. Гемодинамика стабильна: АД: 120–130/70 мм рт. ст. Раны зажили первичным натяжением, без признаков воспаления.

В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) ежегодно проводится около 1 000 операций больным с ХРБС. Многолетний опыт послеоперационного ведения пациентов, оперированных по поводу ХРБС, показывает, что при приеме Варфарина в стандартных дозах целевое значение МНО в среднем достигает на 6–7 сутки после операции. Пациенты в среднем на 11–13 сутки выписываются из стационара с целевым значением МНО.

Однако имеется группа пациентов с высокой чувствительностью к Варфарину, передозировка которого может привести к геморрагическим осложнениям.

Заключение. В случаях, когда при использовании стандартных доз Варфарина у больных, оперированных по поводу ХРБС, наблюдается чрезмерная гипокоагуляция (увеличение МНО

больше 4,0), необходимо своевременно провести молекулярно-генетическое (генотипирование) исследование.

Учитывая тот факт, что у 31,5 % пациентов, получающих Варфарин, отмечается носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 и генотипов VKORC₁, необходимо всем кардиохирургическим больным до оперативного вмешательства проводить молекулярно-генетическое исследование (генотипирование), которое на сегодняшний день доступно.

Своевременное молекулярно-генетическое исследование «чувствительность к Варфарину» позволяет:

- сократить время подбора индивидуальной дозы Варфарина, а следовательно, сократить время пребывания в стационаре;
- уменьшить частоту геморрагических осложнений;
- назначить адекватную терапию.

Список литературы

1. Ansell, J. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM) / J. Ansell, J. Hollowell, V. Pengo, F. Martinez-Brotons, J. Caro, L. Drouet // *J. Thromb Thrombolysis*. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 83–91.
2. Danese, E. Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis / E. Danese, M. Montagnana, J. A. Johnson, A. E. Rettie, C. F. Zambon, S. A. Lubitz, G. Suarez-Kurtz, L. H. Cavallari, L. Zhao, M. Huang, Y. Nakamura, T. Mushiroda, M. K. Kringen, P. Borgiani, C. Ciccacci, N. T. Au, T. Langae, V. Siguret, M. A. Lorient, H. Sagreiya, R. B. Altman, M. H. Shahin, S. A. Scott, S. I. Khalifa, B. Chowbay, I. M. Suriapranata, M. Teichert, B. H. Stricker, M. Taljaard, M. R. Botton, J. E. Zhang, M. Pirmohamed, X. Zhang, J. F. Carlquist, B. D. Horne, M. T. Lee, V. Pengo, G. C. Guidi, P. Minuz, C. Fava // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 92, № 6. – P. 746–756.
3. Du Breuil, A. L. Outpatient management of anticoagulation therapy / A. L. Du Breuil, E. M. Umland // *Am. Fam. Physician*. – 2007. – Vol. 75, № 7. – P. 1031–1042.
4. Fauchier, L. Efficacy of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation previously treated with warfarin : a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Fauchier, N. Clementy, C. Saint-Etienne, E. Simeon, D. Angoulvant, A. Bernard-Brunet // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 173, № 1. – P. 122–124.
5. Hankey, G. J. Replacing aspirin and warfarin for secondary stroke prevention : is it worth the costs? / G. J. Hankey // *Curr Opin Neurol*. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 65–72.
6. Hynicka, L. M. Genetic testing for warfarin therapy initiation / L. M. Hynicka, W. D. Cahoon, B. L. Bukaveckas // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 42, № 9. – P. 1298–1303.
7. Liang, R. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement : a systematic review and meta-analysis / R. Liang, C. Wang, H. Zhao, J. Huang, D. Hu, Y. Sun // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 38–44.
8. Marinigh, R. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients : implications for thromboprophylaxis / R. Marinigh, G. Y. H. Lip, N. Fiotti, C. Giansante, D. A. Lane // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 56, № 11. – P. 827–837.
9. Menke, J. Thromboembolism in atrial fibrillation / J. Menke, L. Luthje, A. Kastrup, J. Larsen // *Am. J. Cardiol*. – 2010. – Vol. 15, № 105 (4). – P. 502–510.
10. Ogilvie, I. M. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation : a systematic review / I. M. Ogilvie, N. Newton, S. A. Welner, W. Cowell, G. Y. Lip // *Am. J. Med*. – 2010. – Vol. 123, № 7. – P. 638–645.
11. Perret-Guillaume, C. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose : a meta-analysis / C. Perret-Guillaume, D. G. Wahl // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2004. – Vol. 91, № 2. – P. 394–402.
12. Poon, I. O. The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans / I. O. Poon, L. Lal, E. N. Brown, U. K. Braun // *J. Clin. Pharm. Ther*. – 2007. – Vol. 32, № 1. – P. 21–29.
13. Savelieva, I. Stroke in atrial fibrillation : update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices / I. Savelieva, A. Bajpai, A. J. Camm // *Ann. Med*. – 2007. – Vol. 39, № 5. – P. 371–391.
14. Saokaew, S. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management : a systematic review and meta-analysis / S. Saokaew, U. Permsuwan, N. Chaiyakunapruk, S. Nathisuwan, A. Sukonthasarn // *J. of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 2418–2427.
15. Stergiopoulos, K. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues : meta-analysis of randomized clinical trials / K. Stergiopoulos, D. L. Brown // *JAMA Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 174, № 8. – P. 1330–1338.
16. Tang, Q. Outcomes of pharmacogenetics-guided dosing of warfarin : a systematic review and meta-analysis / Q. Tang, H. Zou, C. Guo, Z. Liu // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 175, № 3. – P. 587–591.

17. Tsuyuki, R. T. Anticoagulation clinics in North America : operational insights / R. T. Tsuyuki, T. Bungard, C. M. Grant, M. L. Ackman // *Can. J. Hosp. Pharm.* – 2008. – Vol. 61, № 4. – P. 245–246.
18. Xu, H. Meta-analysis of efficacy and safety of genotype-guided pharmacogenetic dosing of warfarin / H. Xu, X. Xie, B. Wang, Y. Chen, T. Meng, S. Ma, F. Wang // *International Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 177, № 2. – P. 654–657.
19. Xu, Z. Two monitoring methods of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis : a meta-analysis / Z. Xu, Z. Wang, J. Ou, Y. Xu, S. Yang, X. Zhang // *J. of Thrombosis and Thrombolysis.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 38–47.
20. Yang, J. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients : a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Chen, X. Li, X. Wei, X. Chen, L. Zhang, Y. Zhang, Q. Xu, H. Wang, Y. Li, C. Lu, W. Chen, C. Zeng, T. Yin // *International J. of Cardiology.* – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 4234–4243.
21. Zhao, N. Safety and efficacy of pharmacogenomics-guided warfarin dosing algorithms : a systematic review / N. Zhao, Y. T. Zhang, G. Cheng, M. J. Zou, X. Hu // *Chinese J. of New Drugs.* – 2012. – Vol. 21, № 15. – P. 1722–1728.

References

1. Ansell J., Hollowell J., Pengo V., Martinez-Brotons F., Caro J., Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*, 2007, vol. 23, no. 2, pp. 83–91.
2. Danese E., Montagnana M., Johnson J. A., Rettie A. E., Zambon C. F., Lubitz S. A., Suarez-Kurtz G. , Cavallari L. H., Zhao L., Huang M., Nakamura Y., Mushiroda T., Kringen M. K., Borgiani P., Ciccacci C., Au N. T., Langae T., Siguret V., Loriot M. A., Sagreya H., Altman R. B., Shahin M. H., Scott S. A., Khalifa S. I., Chowbay B., Suriapranata I. M., Teichert M., Stricker B. H., Taljaard M., Botton M. R., Zhang J. E., Pirmohamed M., Zhang X., Carlquist J. F., Horne B. D., Lee M. T., Pengo V., Guidi G. C., Minuz P., Fava C. Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2012, vol. 92, no. 6, pp. 746–756.
3. Du Breuil A. L., Umland E. M. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am. Fam. Physician*, 2007, vol. 75, no. 7, pp. 1031–1042.
4. Fauchier L., Clementy N., Saint-Etienne C., Simeon E., Angoulvant D., Bernard-Brunet A. Efficacy of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation previously treated with warfarin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*, 2014, vol. 173, no. 1, pp. 122–124.
5. Hankey G. J. Replacing aspirin and warfarin for secondary stroke prevention: is it worth the costs? *Curr Opin Neurol*, 2010, vol. 23, no. 1, pp. 65–72.
6. Hynicka L. M., Cahoon W. D., Bukaveckas B. L. Genetic testing for warfarin therapy initiation. *Annals of Pharmacotherapy*, 2008, vol. 42, no. 9, pp. 1298–1303.
7. Liang R., Wang C., Zhao H., Huang J., Hu D., Sun Y. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*, 2012, vol. 130, no. 1, pp. 38–44.
8. Marinigh R., Lip G. Y. H., Fiotti N., Giansante C., Lane D. A. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, vol. 56, no. 11, pp. 827–837.
9. Menke J., Luthje L., Kastrup A., Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 2010, vol. 15, no. 105(4), pp. 502–510.
10. Ogilvie I. M., Newton N., Welner S. A., Cowell W., Lip G. Y. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med.*, 2010, vol. 123, no. 7, pp. 638–645.
11. Perret-Guillaume C., Wahl D. G. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose: a meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2004, vol. 91, no. 2, pp. 394–402.
12. Poon I. O., Lal L., Brown E. N., Braun U. K. The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2007, vol. 32, no. 1, pp. 21–29.
13. Savelieva I., Bajpai A., Camm A. J. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann. Med.*, 2007, vol. 39, no. 5, pp. 371–391.
14. Saokaew S., Permsuwan U., Chaiyakunapruk N., Nathisuwan S., Sukonthasarn A. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, vol. 8, no. 11, pp. 2418–2427.
15. Stergiopoulos K., Brown D. L. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, 2014, vol. 174, no. 8, pp. 1330–1338.
16. Tang Q., Zou H., Guo C., Liu Z. Outcomes of pharmacogenetics-guided dosing of warfarin: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2014, vol. 175, no. 3, pp. 587–591.
17. Tsuyuki R. T., Bungard T., Grant C. M., Ackman M. L. Anticoagulation clinics in North America: operational insights. *Can. J. Hosp. Pharm.*, 2008, vol. 61, no. 4, pp. 245–246.

18. Xu H., Xie X., Wang B., Chen Y., Meng T., Ma S., Wang F. Meta-analysis of efficacy and safety of genotype-guided pharmacogenetic dosing of warfarin. *International Journal of Cardiology*, 2014, vol. 177, no. 2, pp. 654–657.
19. Xu Z., Wang Z., Ou J., Xu Y., Yang S., Zhang X. Two monitoring methods of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2012, vol. 33, no 1, pp. 38–47.
20. Yang J., Chen Y., Li X., Wei X., Chen X., Zhang L., Zhang Y., Xu Q., Wang H., Li Y., Lu C., Chen W., Zeng C., Yin T. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2013, vol. 168, no. 4, pp. 4234–4243.
21. Zhao N., Zhang Y. T., Cheng G., Zou M. J., Hu X. Safety and efficacy of pharmacogenomics-guided warfarin dosing algorithms: a systematic review. *Chinese Journal of New Drugs*, 2012, vol. 21, no. 15, pp. 1722–1728.

© И.В. Гладинец, Ю.И. Будул, К.Г. Гуревич,
О.П. Свистунов, О.П. Каражелясков, А.В. Пысиков, 2016

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВНУТРЕННИХ ВОЙСК МВД РОССИИ

Гладинец Иван Васильевич, начальник Военно-медицинского управления, Главное командование внутренних войск МВД России, Россия, 111250, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 9а, тел.: 8-495-361-80-00, e-mail: vmugkvv@mail.ru.

Будул Юрий Иванович, главный государственный санитарный врач внутренних войск МВД России, Россия, 111250, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 9а, тел.: 8-495-361-80-00, e-mail: vmugkvv@mail.ru.

Гуревич Константин Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел.: (495) 681-88-01, e-mail: kgurevich@mail.ru.

Свистунов Олег Петрович, командир отдельного медико-санитарного батальона отдельной дивизии оперативного назначения внутренних войск МВД России, Россия, 143956, Московская область, г. Балашиха, микрорайон Никольско-Архангельский, шоссе Энтузиастов, д. 2/10, тел.: 8-495-524-80-95, e-mail: svistunov_o@mail.ru.

Каражелясков Олег Петрович, заместитель командира – начальник медицинской части отдельного медико-санитарного батальона, Отдельная дивизия оперативного назначения внутренних войск МВД России, Россия, 143956, Московская область, г. Балашиха, микрорайон Никольско-Архангельский, шоссе Энтузиастов, д. 2/10, тел.: 8-495-495-89-10, e-mail: olegkara@mail.ru.

Пысиков Алексей Валентинович, старший врач-эпидемиолог, Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора внутренних войск МВД России, Россия, 111250, Москва, ул. Красноказарменная, д. 9а, тел.: 8-495-361-87-65, e-mail: pyssirov_alex@gambler.ru.

Несмотря на современное развитие медицины, заболеваемость органов дыхания личного состава Вооруженных Сил остается одной из главных проблем военно-медицинской службы. В настоящее время она составляет более 50 % в структуре заболеваемости. В осенне-зимний период высокая заболеваемость органов дыхания может привести к срыву служебно-боевых задач, а внебольничная пневмония может обусловить и смерть военнослужащего. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, уровень заболеваний органов дыхания во внутренних войсках остается высоким, особенно отчетливо это проявляется среди военнослужащих нового пополнения.

Ключевые слова: заболеваемость военнослужащих, болезни органов дыхания, острая респираторная инфекция, внебольничная пневмония.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF RESPIRATORY DISEASES OF SERVICEMEN OF INTERNAL TROOPS OF THE RUSSIAN MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS

Gladinets Ivan V., Head of the Military Medical Department of the General Command of Internal Troops of Russia, 9a Krasnokazarmennaya St, Moscow, 111250, Russia, tel.: (495) 361-80-00, e-mail: vmugkvv@mail.ru.

Budul Yuriy I., Chief State Sanitary Doctor of Internal Troops of Russia, 9a Krasnokazarmennaya St, Moscow, 111250, Russia, tel.: (495) 361-80-00, e-mail: vmugkvv@mail.ru.

Gurevich Konstantin G., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 20/1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia, tel.: (495) 681-88-01, e-mail: kgurevich@mail.ru.

Svistunov Oleg P., Commander of a separate sanitary-medical battalion of a separate operative division of Internal Troops of the MIA of Russia, 2/10 Shosse Entuziastov, Moscow region, Balashikha, Nikol'sko-Arkhangel'skiy district, 143956, Russia, tel.: (495) 524-80-95, e-mail: svistunov_o@mail.ru.

Karazhelyaskov Oleg P., Deputy Commander - Chief of the medical unit of a separate sanitary-medical battalion of a separate operative division of Internal Troops of the MIA of Russia, 2/10 Shosse Entuziastov, Moscow region, Balashikha, Nikol'sko-Arkhangel'skiy district, 143956, Russia, tel.: (495) 524-80-95, e-mail: olegkara@mail.ru.

Pysikov Aleksey V., Senior Epidemiologist, Main Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision of Internal Troops of the MIA of Russia, 9a Krasnokazarmennaya St, Moscow, 111250, Russia, tel.: (495) 361-87-65, e-mail : pyssirov_alex@rambler.ru.

Despite the modern development of medicine, the incidence of respiratory diseases among the Armed Forces personnel is one of the main issues of the military medical service. Currently, the incidence of respiratory diseases is more than 50 % in the structure of general morbidity. In autumn and winter high incidence of respiratory infections can lead to a failure of service and combat missions, while community-acquired pneumonia can be the cause of death of a serviceman. Despite ongoing prevention activities, the level of respiratory diseases in the internal troops remains high, especially high incidence being observed among the troops of a new replenishment.

Key words: *military men morbidity, respiratory diseases, acute respiratory infection, community-acquired pneumonia.*

Введение. Здоровье военнослужащих силовых структур Российской Федерации имеет приоритетное значение и является одним из основных факторов боевой готовности. Важнейшей проблемой военной медицины как в России [5, 9], так и в других странах [12, 13] становятся заболевания органов дыхания. В структуре общей заболеваемости военнослужащих X класс по МКБ-10 занимает 1 место, что подтверждает остроту указанной проблемы для медицинской службы Вооруженных Сил РФ [4]. Наибольшую актуальность среди болезней X класса имеют острые респираторные инфекции (ОРИ) и внебольничные пневмонии (ВП) [10]. Важное значение ОРИ связано с большим удельным весом в структуре заболеваемости X класса, а актуальность внебольничных пневмоний обусловлена тяжестью заболевания и возможными летальными исходами [3].

Если среди военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, заболеваемость ВП составляет 4,4–4,8 % и вполне сопоставима с таковой у гражданского населения, то у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, она выше и составляет 45–50 % [7, 9], а среди новобранцев в учебных воинских частях подобная заболеваемость достигает 150–250 % в год [1, 2, 8]. Прибытие нового пополнения в воинские части служит пусковым фактором активизации эпидемического процесса при ОРИ и ВП. Так, в осенне-зимний период в формирующихся воинских коллективах респираторными заболеваниями в течение 2–3 месяцев переболевают до 70–100 % лиц из числа нового пополнения [6, 11].

Цель: провести ретроспективный анализ болезней органов дыхания военнослужащих по призыву и по контракту во внутренних войсках МВД России.

Материалы и методы исследования. Объект исследования:

- структура заболеваемости среди военнослужащих по контракту и по призыву во внутренних войсках МВД России с 2000 по 2014 гг.;

- военнослужащие, проходящие военную службу по призыву, в возрасте 18–26 лет;

- военнослужащие, проходящие военную службу по контракту, в возрасте 19–55 лет.

Оценку заболеваемости военнослужащих основывали на результатах годовых отчетов медицинской службы внутренних войск МВД России (30 отчетах). Анализ заболеваемости проводили по номенклатуре согласно «Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра».

Результаты исследования и их обсуждение. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости военнослужащих внутренних войск МВД России (рис. 1). В ходе исследования дана оценка динамики общей заболеваемости за 15 лет среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву и по контракту.

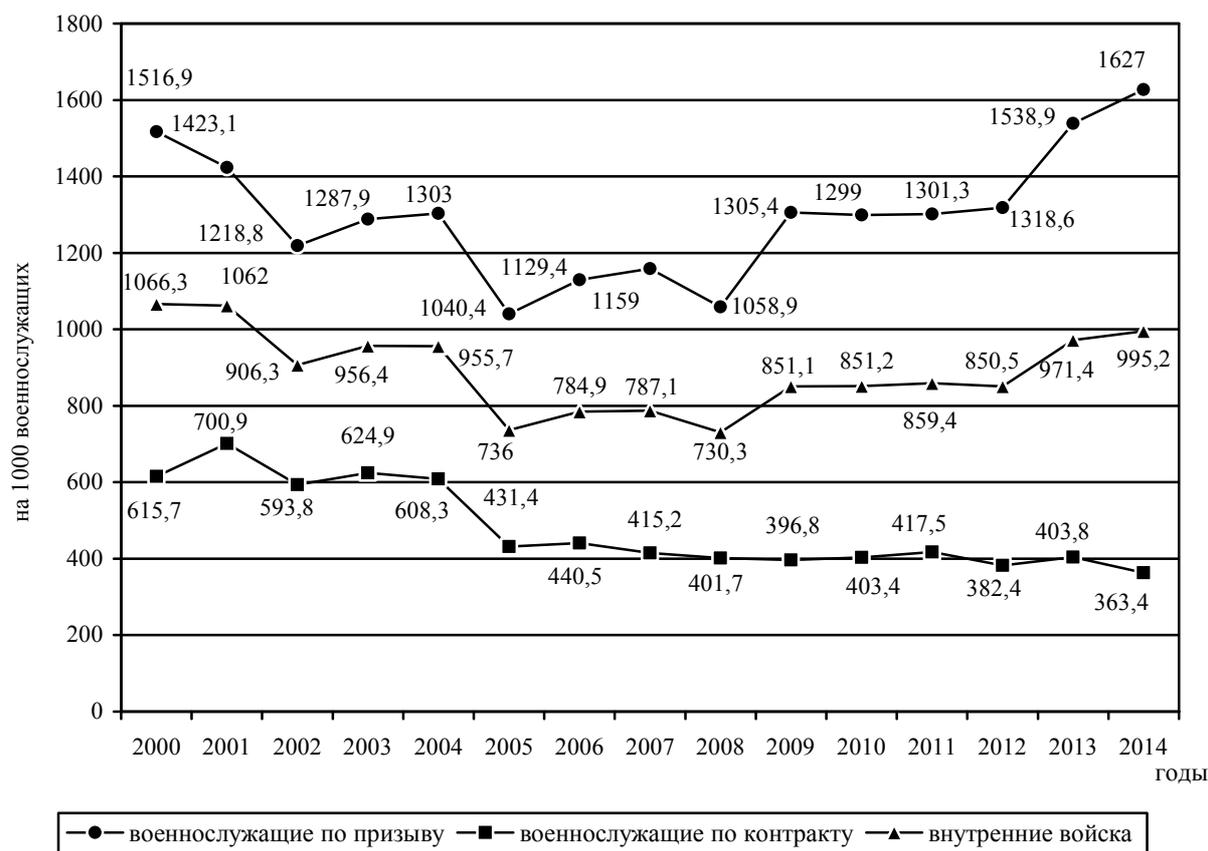


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости военнослужащих внутренних войск МВД России по призыву и по контракту

Общая заболеваемость среди военнослужащих по призыву за 2000–2014 гг. варьировала от 1040,4 до 1627,0 ‰, а среди военнослужащих по контракту за аналогичный период – от 363,4 до 700,9 ‰.

Отмечается увеличение общей заболеваемости среди военнослужащих по призыву, начиная с 2009 г. Вероятно, это связано с уменьшением срока военной службы военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, с 2 лет до 1 года. Такой подход привел к увеличению доли личного состава, прибывающего к месту службы во время призыва, и повысил вероятность развития микстинфекции в воинском коллективе.

Из анализа общей заболеваемости следует, что военнослужащие по призыву болеют чаще военнослужащих по контракту в 2,7 раза (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение между заболеваемостью военнослужащих по призыву и по контракту

Показатель	Нозология			
	Общая заболеваемость	Заболеваемость органов дыхания	ОРИ	Внебольничная пневмония
Заболеваемость, призыв/контракт	2,7	2,4	2,4	8,7

Анализ заболеваемости по классам МКБ-10 показал, что во внутренних войсках МВД России преобладающими являются заболевания X класса. Болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости военнослужащих по призыву в 2000–2014 гг. составили от 33,58 до 54,26 % (рис. 2). А среди военнослужащих по контракту – от 41,45 до 72,27 % (рис. 3).

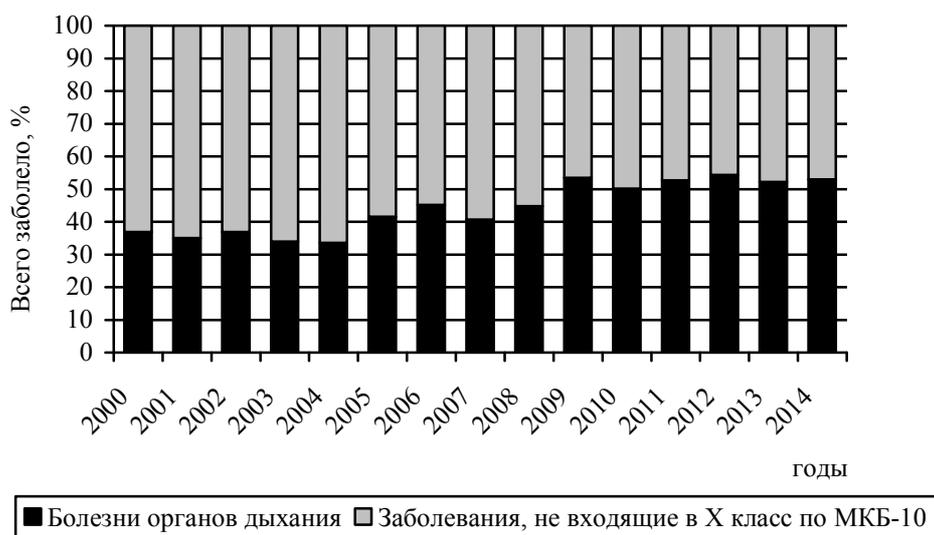


Рис. 2. Структура заболеваемости болезнями органов дыхания среди военнослужащих внутренних войск МВД России, проходящих военную службу по призыву

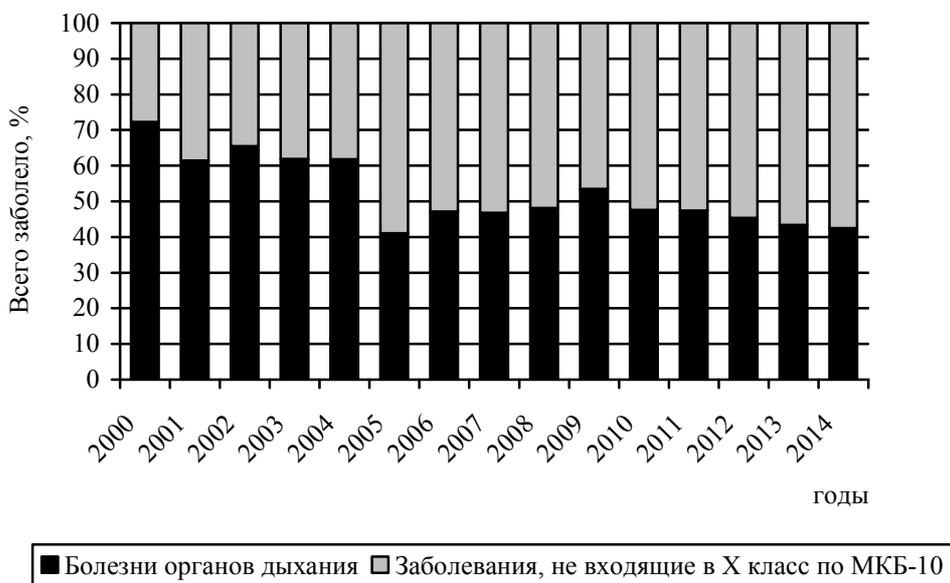


Рис. 3. Структура заболеваемости болезнями органов дыхания среди военнослужащих внутренних войск МВД России, проходящих военную службу по контракту

Как видно из представленных данных, болезни органов дыхания, начиная с 2009 г., составляют более 50 % в структуре общей заболеваемости военнослужащих по призыву, что совпадает с ранее опубликованными сведениями [8].

При анализе заболеваемости органов дыхания среди военнослужащих по призыву и по контракту внутренних войск МВД России получены данные, представленные на рисунке 4. С 2000 по 2014 гг. заболеваемость болезнями органов дыхания среди военнослужащих по призыву варьировала от 432,49 до 862,68 ‰. За аналогичный период заболеваемость среди военнослужащих по контракту составила от 154,25 до 444,9 ‰.

Уровень заболеваемости болезнями органов дыхания среди военнослужащих по призыву выше такового по сравнению с военнослужащими по контракту в 2,4 раза (табл. 1).

С 2009 г. наблюдается удельный рост болезней X класса по МКБ-10, что вносит наиболее существенный вклад в рост общей заболеваемости среди военнослужащих внутренних войск МВД России по призыву. Превалирующими среди заболеваний X класса являются ОРИ верхних дыхательных

путей, составляющие более 50 % от заболеваний X класса МКБ-10. При анализе заболеваемости ОРИ в течение 15 лет (с 2000 по 2014 гг.) были получены результаты, представленные на рисунке 5.

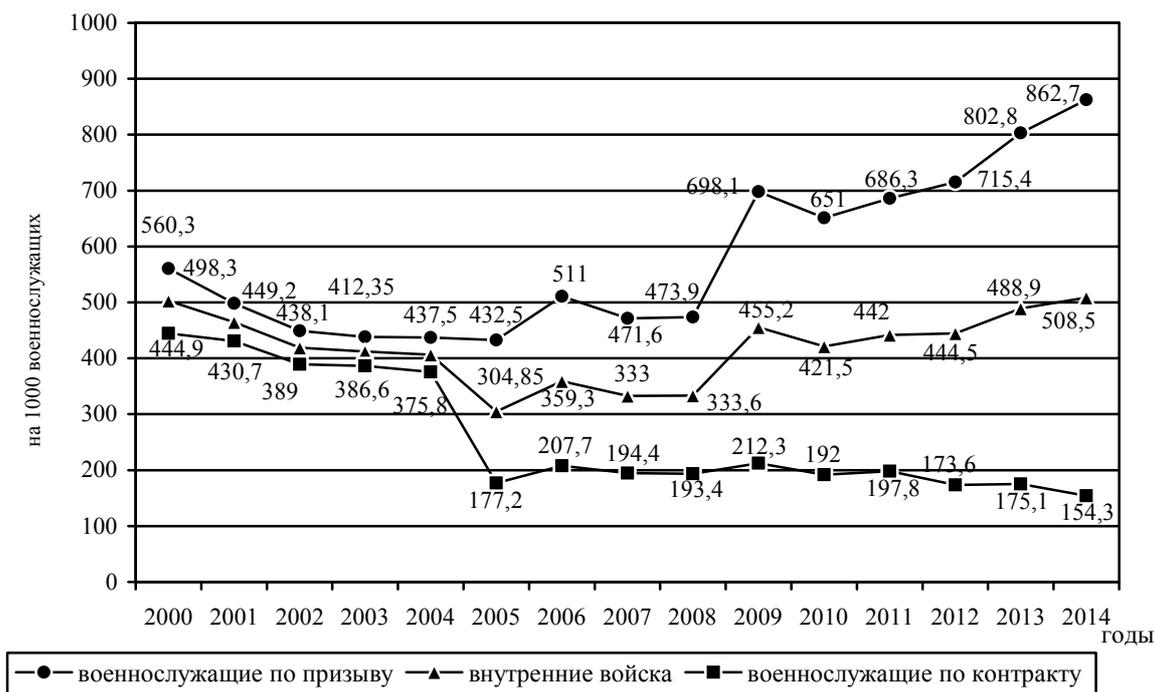


Рис. 4. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания военнослужащих внутренних войск МВД России по призыву и по контракту

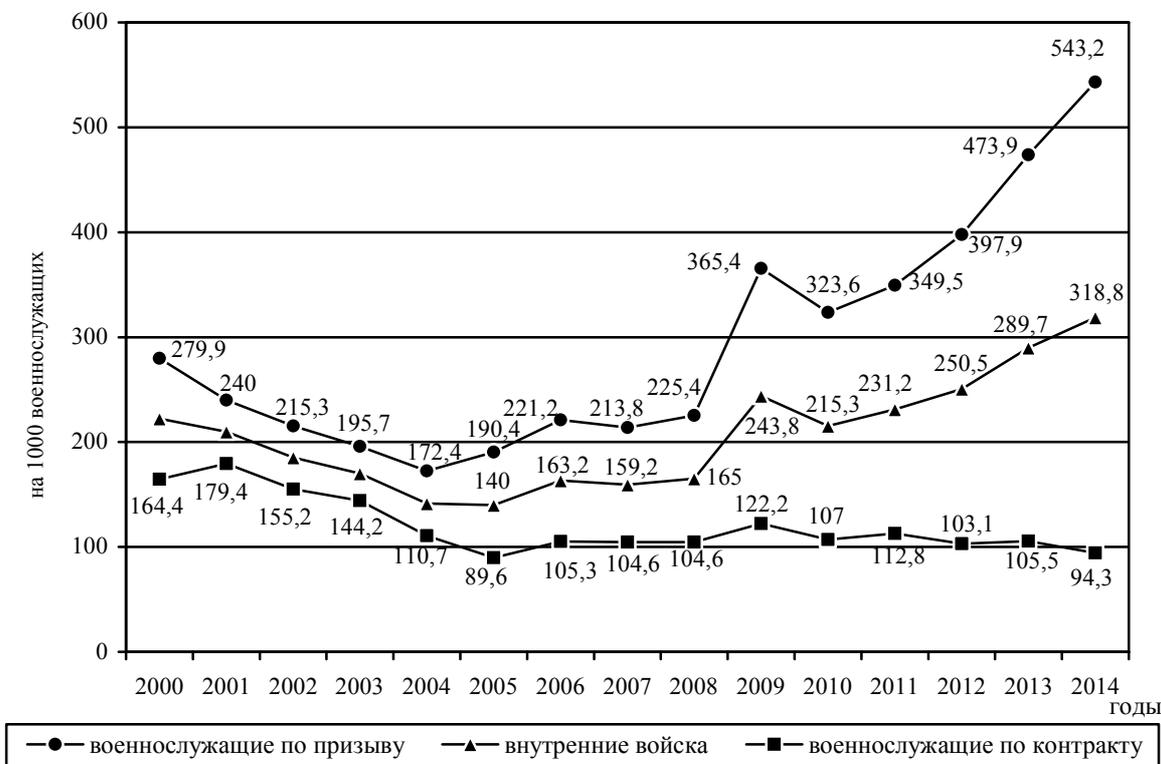


Рис. 5. Динамика заболеваемости ОРИ среди военнослужащих внутренних войск МВД России по призыву и по контракту

Заболеваемость ОРИ военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, изменялась в разные годы от 172,4 до 543,23 ‰. С 2009 г. отмечается резкий подъем заболеваемости, что может быть связано с уменьшением срока военной службы военнослужащих по призыву.

За аналогичный период заболеваемость ОРИ среди военнослужащих по контракту варьировала от 89,57 до 179,39 ‰. Заболеваемость ОРИ военнослужащих по контракту меньше таковой у военнослужащих по призыву в 2,4 раза (табл. 1).

Основными вирусными возбудителями респираторных заболеваний, по данным литературы, являются риновирусы (25–40 % всех ОРИ), коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, энтеровирусы, реовирусы и пикорнавирусы. Смешанная гриппозно-аденовирусная инфекция регистрируется в 10–15 % случаев во время эпидемии гриппа. В межэпидемическое время сочетание парагриппа и аденовирусной инфекции отмечается в 2,5–4 % случаев. Острые вирусные заболевания респираторного тракта нередко осложняются бактериальной инфекцией и формированием вирусно-бактериальных ассоциаций, что приводит к более тяжелому течению обострений и изменению клинической картины заболевания.

Была проанализирована этиологическая структура заболеваемости ОРИ среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву и по контракту. Так, в 7,5 % наблюдений выявлены антигены вируса гриппа В, в 2,1 % – гриппа А и в 90,2 % – возбудители ОРИ, преимущественно аденовирусы (81,7 %). Статистической значимости различий в этиологической структуре заболеваемости ОРИ между анализируемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Этиологический профиль заболеваемости по месяцам позволил установить некоторые особенности циркуляции ОРИ. Заболеваемость начала эпидемического сезона определяли аденовирус и вирус парагриппа. Начиная с декабря-января в зависимости от характера активной циркуляции лидирующую позицию занимал вирус гриппа.

В большинстве случаев ОРИ имели циклическое течение и заканчивались полным выздоровлением. Однако в ряде случаев заболевание приводило к развитию осложнений, наиболее частыми из которых стали вирусно-бактериальные пневмонии. Другими осложнениями ОРИ являлись поражения ЛОР-органов – средний отит, синуситы.

Наиболее тяжелым заболеванием X класса МКБ-10 является внебольничная пневмония. Анализ заболеваемости ВП среди военнослужащих с 2000 по 2014 гг. представлен на рисунке 6. Заболеваемость среди военнослужащих по призыву за 15 лет варьировала от 23,22 до 56,68 ‰, а заболеваемость внебольничной пневмонией военнослужащих по контракту за аналогичный период – от 1,74 до 5,81 ‰.

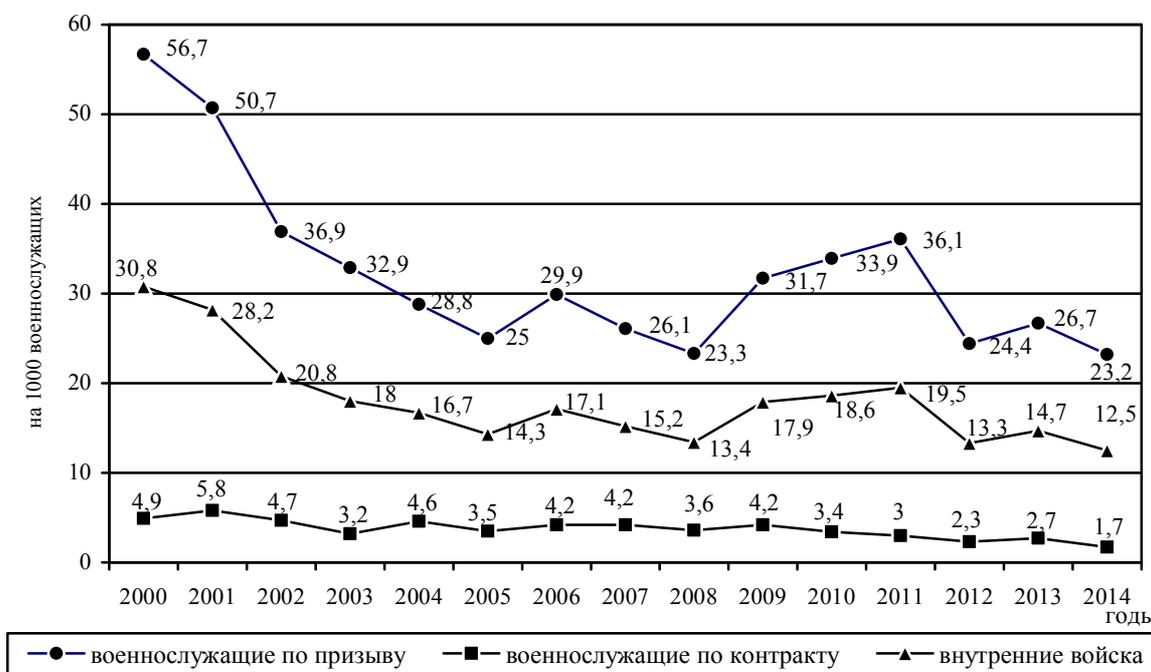


Рис. 6. Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией среди военнослужащих внутренних войск МВД России по призыву и по контракту

Военнослужащие внутренних войск МВД России по контракту болеют ВП реже военнослужащих по призыву в 8,7 раз (табл. 1). Отмечаются значительные отличия между заболеваемостью военнослужащих по призыву и по контракту именно ВП, а по остальным нозологиям соотношение колеблется в интервале от 2,4 до 2,7 раза.

Ключевым возбудителем ВП в обеих исследуемых группах являлся *Streptococcus pneumoniae* (до 38 % всех случаев заболевания). Существенное значение в этиологии ВП имели так называемые атипичные возбудители (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), удельный вес которых варьировал от 8 до 25 %. Причем в группе военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, ВП, вызванные атипичными возбудителями, встречались чаще (23–25 %), чем в группе военнослужащих по контракту (8–12 %). Нечастым (3–5 %), но клинически значимым возбудителем ВП среди военнослужащих являлся *Haemophilus influenzae*. Встречались также грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* и др., однако их вклад в этиологическую структуру заболеваемости оказался незначительным и не превышал 1,5 %.

При лечении военнослужащих с ВП использовали амоксициллин, амоксиклав, макролиды, цефалоспорины 3 поколения, реже респираторные фторхинолоны. Учитывая увеличение доли атипичных возбудителей, в качестве стартовой терапии наиболее эффективными оказались современные макролиды (азитромицин, кларитромицин, джозамицин). Устойчивость возбудителей ВП к макролидам в исследуемых группах была невысокой – частота выявления штаммов, нечувствительных к макролидам (кларитромицин, азитромицин), составила 6–7 %. Высокую активность в отношении возбудителей ВП показали респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Устойчивость возбудителей ВП (преимущественно *S. pneumoniae*) к антибактериальным препаратам пенициллинового ряда в обследуемых группах военнослужащих была выше и достигала 10 %. Длительность лечения ВП, вызванной *S. pneumoniae* или другими типичными возбудителями, при неосложненном течении составляла 7–10 дней. Однако, учитывая увеличение доли атипичных возбудителей в группе военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, при предпочтении в данной группе макролидов в качестве стартовой терапии, продолжительность курса антибиотикотерапии составляла от 3 до 5 дней в большинстве наблюдений.

Выводы.

1. Болезни органов дыхания составляют более 50 % в структуре общей заболеваемости военнослужащих.
2. Наиболее распространенными заболеваниями органов дыхания у военнослужащих являются острые респираторные инфекции, а наиболее тяжелыми – внебольничные пневмонии.
3. С 2009 г. наблюдается рост заболеваемости среди военнослужащих по призыву во внутренних войсках МВД России по всем анализируемым показателям, что может быть связано с переходом на одногодичную службу по призыву.
4. Заболеваемость среди военнослужащих по контракту ниже, чем среди военнослужащих по призыву. Отличия между военнослужащими, проходящими военную службу по призыву и по контракту, по общей заболеваемости, болезням X класса по МКБ-10 и острым респираторным инфекциям составляют 2,4–2,7 раза, тогда как отношение по внебольничным пневмониям составляет 8,7 раз.
5. В этиологической структуре заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву и по контракту, преобладали аденовирусы (81,7 %). Статистической значимости различий в этиологической структуре заболеваемости острыми респираторными инфекциями между анализируемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).
6. Ключевым возбудителем внебольничных пневмоний в обеих исследуемых группах являлся *Streptococcus pneumoniae* (до 38 % всех случаев заболевания). Частота выявления атипичных возбудителей (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) варьировала от 8 до 25 %. Причем в группе военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, внебольничные пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, встречались чаще (23–25 %), чем в группе военнослужащих по контракту (8–12 %). Использование современных макролидов в качестве стартовой терапии ВП наиболее рационально в группе военнослужащих, проходящих военную службу по призыву.

Список литературы

1. Агапитов, С. А. Заболеваемость внебольничной пневмонией среди военнослужащих по призыву / С. А. Агапитов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. – № 25. – С. 7–11.

2. Бенья, Ф. М. Опыт иммунопрофилактики внебольничных пневмоний в воинских коллективах / Ф. М. Бенья, П. А. Шевчук, С. В. Рахчеев // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 12. – С. 39–41.
3. Борисов, И. М. Пневмония у военнослужащих в организованных воинских коллективах / И. М. Борисов // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 12–16.
4. Гладинец, И. В. О совершенствовании профилактики острых болезней органов дыхания во внутренних войсках МВД России / И. В. Гладинец, А. Н. Иващенко, В. В. Рыбин, В. В. Ярославцев, В. В. Рихтер, П. А. Суин, В. А. Заволожин, Т. А. Лянгусова, А. А. Грищик, С. Н. Кузин // Медицинский вестник МВД. – 2014. – № 2 (69). – С. 29–34.
5. Давидович, И. М. Внебольничная пневмония у людей молодого возраста в организованных коллективах : современные подходы к профилактике / И. М. Давидович, Н. Н. Жолондзь, Т. П. Мамровская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 18. – С. 52–55.
6. Ершов, Ф. И. Совершенствование профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций / Ф. И. Ершов, А. А. Шульдяков, М. Г. Романцов, К. Х. Рамазанова, О. Г. Шульдякова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 492–495.
7. Коньков, А. В. Примерная программа активной медицинской реабилитации внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста / А. В. Коньков, А. И. Пономарева, В. Л. Хацкевич // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – № 1. – С. 47–50.
8. Марьин, Г. Г. Опыт применения средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, в профилактике инфекций в организованных коллективах / Г. Г. Марьин, В. В. Валевский, О. А. Груздева, М. А. Соколов, М. Б. Багдасарян // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 151–155.
9. Николенко, Е. Е. Внебольничные пневмонии у военнослужащих: проблемы и пути их решения / Е. Е. Николенко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – № 1 (59). – С. 66–69.
10. Сидоренко, В. А. Оценка заболеваемости органов дыхания среди военнослужащих внутренних войск МВД России / В. А. Сидоренко, А. Д. Фесюн, К. Г. Гуревич, А. Г. Ластовецкий, О. П. Свистунов, О. П. Каражелясков, В. В. Бондаренко // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 2 (63) – С. 62–65.
11. Харитонов, М. А. Внебольничная пневмония у военнослужащих в условиях локальных вооруженных конфликтов / М. А. Харитонов, А. В. Николаев, А. Б. Богомолов, А. А. Татаркин // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2012. – Т. 47-48, № 1-2. – С. 133.
12. Balicer, R. D. Control of Streptococcus pneumoniae serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination / R. D. Balicer, S. Zarka, H. Levine, E. Klement, T. Sela, N. Porat, N. Ash, R. Dagan // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 34. – P. 5591–5596.
13. Heo, J. Y. Acute lower respiratory tract infections in soldiers South Korea, April 2011-March 2012 / J. Y. Heo, J. E. Lee, H. K. Kim, K. W. Choe // Emerg Infect Dis. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 875–877.

References

1. Agapitov S. A. Zabolevayemost' vnebol'nichnoy pnevmoniyey sredi voyennosluzhashchikh po prizyvu [Out-of-hospital pneumonia rate among draft military men]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of the physiology and pathology of breathing], 2007, no. 25, pp. 7–11.
2. Benya F. M., Shevchuk P. A., Rakhcheyev S. V. Opyt immunoprofilaktiki vnebol'nichnykh pnevmoniy v voinskikh kollektivakh [Experience of immuno-prophylaxis of outhospital pneumonia among military collectives]. Voyenno-meditsinskiy zhurnal [Military Medical Journal], 2008, no. 12, pp. 39–41.
3. Borisov I. M. Pnevmoniya u voyennosluzhashchikh v organizovannykh voinskikh kollektivakh [Subclinical pneumonia for servicemen in the organized military collectives]. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik [Zabaikal'skii Medical Gazette], 2012, no. 1, pp. 12–16.
4. Gladinets I. V., Ivashchenko A. N., Rybin V. V., Yaroslavtsev V. V., Rikhter V. V., Suin P. A., Zavolozhin V. A., Lyangusova T. A., Gritsik A. A., Kuzin S. N.. O sovershenstvovanii profilaktiki ostrykh bolezney organov dykhaniya vo vnutrennikh voyskakh MVD Rossii [Improvement of prophylaxis of acute respiratory diseases in the internal troops of the Ministry of the Interior of Russia]. Meditsinskiy vestnik MVD [MIA Medical Bulletin], 2014, no. 2 (69), pp. 29–34.
5. Davidovich I.M., Zholondz' N. N., Mamrovskaya T. P. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u lyudey molodogo vozrasta v organizovannykh kollektivakh : sovremennye podkhody k profilaktike [Outpatient pneumonia in young people: new trends in prevention treatment]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of the physiology and pathology of breathing], 2004, no. 18, pp. 52–55.
6. Yershov F. I., Shul'dyakov A. A., Romantsov M. G., Ramazanova K. Kh., Shul'dyakova O. G. Sovershenstvovaniye profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy [Improvement of prophylax and treatment of acute respiratory viral infections]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2013, no. 3, pp. 492–495.
7. Kon'kov A. V., Ponomareva A. I., Khatskevich V. L., Chivanov A. A., Shul'zhevskiy R. V. Primernaya programma aktivnoy meditsinskoj rehabilitatsii vnebol'nichnoy pnevmonii u lits molodogo vozrasta [Model of Active Medical Rehabilitation of Outhospital Pneumonia of Young People]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2006, no. 1, pp. 47–50.

8. Mar'in G. G., Valevskiy V. V., Gruzdeva O. A., Sokolov M. A., Bagdasaryan M. B. Opyt primeneniya sredstv, povyshayushchikh nespetsificheskuyu rezistentnost' organizma, v profilaktike infektsiy v organizovannykh kollektivakh [The experience of the usage of preparations which increase non-specific resistance of the organism in the prophylaxis of infections in organized collectives]. Meditsinskiy al'manakh [Medical almanac], 2012, no. 3, pp. 151–155.
9. Nikolenko Ye. A. Vnebol'nichnyye pnevmonii u voyennosluzhashchikh: problemy i puti ikh resheniya [Community-acquired pneumonia in servicemen: problems and solutions]. Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka [Health. Medical Ecology. Science], 2015, no. 1 (59), pp. 66–69.
10. Sidorenko V. A., Fesyun A. D., Gurevich K. G., Lastovetskiy A. G., Svistunov O. P., Karzhelyaskov O. P., Bondarenko V. V. Otsenka zabolevayemosti organov dykhaniya sredi voyennosluzhashchikh vnutrennikh voysk MVD Rossii [Assessment of structure of respiratory system morbidity among members of russian interior ministry troops]. Meditsinskiy vestnik MVD [MIA Medical Bulletin], 2013, no. 2 (63), pp. 62–65.
11. Kharitonov M. A., Nikolayev A. V., Bogomolov A. B., Tatarkin A. A. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u voyennosluzhashchikh v usloviyakh lokal'nykh vooruzhennykh konfliktov [Community-acquired pneumonia in soldiers in the local armed conflict]. Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka [Health. Medical Ecology. Science], 2012, vol. 47-48, no. 1-2, pp. 133.
12. Balicer R. D., Zarka S., Levine H., Klement E., Sela T., Porat N., Ash N., Dagan R. Control of Streptococcus pneumoniae serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination // Vaccine, 2010, vol. 28, no. 34, pp. 5591–5596.
13. Heo J. Y., Lee J. E., Kim H. K., Choe K. W. Acute lower respiratory tract infections in soldiers South Korea, April 2011–March 2012 // Emerg Infect Dis, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 875–877.

УДК 616.24+616.12:616.153.96

14.03.00 – Медико-биологические науки

© Б.В. Ковалев, П.Г. Джувалыков, В.К. Татьянченко,
Ю.В. Красенков, Ю.В. Сухая, 2016

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПРИ ТРАВМЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Ковалев Борис Васильевич, заведующий отделом экспертизы потерпевших обвиняемых и других лиц, ГБУ Ростовской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»; ассистент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с курсом судебно-медицинской экспертизы, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 250-41-88, e-mail: kovalev.bog@yandex.ru.

Джувалыков Павел Георгиевич, доктор медицинских наук, доцент, министр здравоохранения Астраханской области, заведующий кафедрой судебной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

Татьянченко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с курсом судебно-медицинской экспертизы, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 250-41-88, e-mail: vladimirtatyanchenko@mail.ru.

Красенков Юрий Викторович, ассистент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с курсом судебно-медицинской экспертизы, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 250-41-88, e-mail: braun099@mail.ru.

Сухая Юлиана Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с курсом судебно-медицинской экспертизы, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 250-41-88, e-mail: suhaiaulia@yandex.ru.

Проанализировано 340 случаев смерти лиц разных возрастных групп, погибших в результате механических повреждений грудной клетки, в разных сочетаниях с травмами головы, живота и конечностей. Повреждения грудной клетки имели три механизма возникновения: удар, сотрясение и сдавление. Каждый из перечисленных способов отличался многообразием условий возникновения травмы, их сочетанием, последовательностью, направлением и величиной кинетической энергии, вызвавшей повреждения. Пол и возраст погибших являются факторами, от которых зависит прочность каркаса груди. Так, скелет грудной клетки женщин противостоял сдавлению значительно в меньшей степени, чем у мужчин. Меньшую степень сдавления выдерживала и грудная клетка у лиц пожилого возраста обоего пола. При сочетанных повреждениях груди острая массивная кровопотеря выступала на первый план среди смертельных осложнений у 68,9 % умерших на месте происшествия, особенно при двусторонних переломах ребер, разрывах ткани легкого и повреждении органов средостения.

Ключевые слова: *танатогенез, травма груди, летальность.*

PECULIARITIES OF THE PATHOGENESIS AT CHEST INJURY

Kovalev Boris V., Head of Department, "Bureau of forensic medical examination" of the Rostov region; Assistant, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (863) 250-41-88, e-mail: kovalev.bor@yandex.ru.

Dzhuvalyakov Pavel G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Minister of Health of the Astrakhan region, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

Tat'yanchenko Vladimir K., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (863) 250-41-88, e-mail: vladimirtatyanchenko@mail.ru.

Krasenkov Yuriy V., Assistant, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (863) 250-41-88, e-mail: braun099@mail.ru.

Sukhaya Yuliana V., Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (863) 250-41-88, e-mail: suhaiaulia@yandex.ru.

We analyzed 340 deaths of people belonging to various age groups, caused by mechanical injuries of the chest and thoracic organs combined with traumas of the head, abdomen, and extremities. The mechanism of chest injury depended on three effects: impact, concussion, and compression. Each of the mentioned occasions had diverse trauma conditions, their combination, order, and the direction of kinetic energy, which caused the injuries. Sex and age were the factors affecting the chest skeleton strength. Thus, compression resistance of female chest skeletons was much lower than the same of males. Compression, which the chests of older people of both sexes were able to sustain, was also lower. In cases of chest multitrauma an acute massive blood loss was the primary effect in 68,9 % of deaths at the accident site, particularly in case of bilateral rib fractures, lung lacerations, and injuries of mediastinal organs.

Key words: *thanatogenesis, chest injury, lethality.*

Введение. Судебно-медицинская оценка травм грудной клетки остается сегодня сложной проблемой. В последнее десятилетие врачи разных специальностей столкнулись с возрастающей тяжестью торакальной травмы, гораздо чаще стали встречаться огнестрельные ранения груди. Повреждения органов грудной клетки обнаруживаются у 10–20 % госпитализированных больных, они занимают третье место после переломов костей конечностей и черепно-мозговой травмы и имеют высокую летальность (от 17 до 30 %) [1, 5, 6, 7].

Эту картину дополняют данные судебно-медицинской экспертизы, согласно которым частота травмы грудной клетки составляет 43 % механических повреждений с летальным исходом, при этом 60,3 % пострадавших умирают от тяжелых повреждений органов грудной клетки непосредственно на месте происшествия, 22,4 % – во время транспортировки в лечебное учреждение (С.Р. Добровольский и соавторы, 2007) [7]. Учитывая вышеизложенное, разработка вопросов экспертизы повреждений груди при сочетанной травме обозначена в числе важных задач судебно-медицинской экспертизы (Ю.И. Пиголкин, 2006) [9, 10, 11]. Подавляющее большинство работ по судебно-медицинскому установлению давности повреждений касается ссадин, кровоподтеков и ран кожи, изредка костей и мозга с оболочками (В.А. Акбашев 2001; Е.А. Киреева, 2008) [2, 8]. В настоящее время травма груди в судебно-медицинском аспекте изучена недостаточно как в части определения давности возникновения повреждений, так и в плане квалификации по степени тяжести вреда причиненного здоровью человека.

Цель: провести танатологический анализ повреждений органов грудной клетки у пострадавших при сочетанной травме.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ результатов судебно-медицинских исследований лиц, погибших от изолированных и сочетанных травм грудной клетки (данные ГБУ Ростовской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»). Для анализа результатов судебно-медицинских исследований изучено 340 случаев смерти лиц с механическими повреждениями груди и органов грудной клетки в различных сочетаниях (голова, живот, опорно-двигательный аппарат). Анализ причин смерти при сочетанных повреждениях груди проведен в двух группах: погибших на месте происшествия и умерших в стационаре в различные периоды травматической болезни. 239 человек погибло на месте происшествия, 108 пострадавших умерло в отделении множественной и сочетанной травмы. Проведен анализ медицинской документации: сопроводительных листов скорой медицинской помощи, историй болезни, данных судебно-медицинских экспертиз. Принимали во внимание характер повреждения грудной клетки, легких и органов средостения, время и точность топической диагностики повреждений груди, объем оказанной помощи на догоспитальном и госпитальном этапах, соответствие выполненных лечебных мероприятий характеру и локализации повреждений органов грудной клетки.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди умерших в обеих группах подавляющее большинство находилось в трудоспособном возрасте от 21 до 55 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение умерших по возрастным группам

Возраст	Мужчины (n, %)		Женщины (n, %)		Всего (n, %)	
	n	%	n	%	n	%
До 20 лет	7	2,6	1	1,3	8	2,3
21–30 лет	78	28,9	16	20,8	94	27,1
31–40 лет	89	33,0	19	24,7	108	31,1
41–50 лет	39	14,4	21	27,3	60	17,3
51–60 лет	40	14,8	14	18,2	54	15,6
61 и старше	17	6,2	6	7,8	23	6,6
Итого	270	100,0	77	100,0	347	100

Как видно из представленных выше данных, подавляющее большинство погибших составили мужчины (n = 270; 77,8 %), женщин было почти в 4 раза меньше (n = 77; 22,2 %). 60,5 % от всех погибших составили лица до 40 лет.

Согласно материалам судебно-медицинских исследований, изолированная травма грудной клетки, относящаяся в подавляющем числе к транспортной травме и падениям с высоты, встречалась редко (2,0 %). При наличии повреждений груди в большинстве случаев наблюдались травмы других анатомических областей.

Установлено, что в общей структуре всего судебно-медицинского материала закрытые торакальные травмы с повреждением легких составили 6,2 %. В случаях насильственной смерти различного происхождения они достигали 21,3 %, летальные исходы только от механической тупой травмы составили 78,7 %. Виды травматизма среди умерших представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика травматизма среди умерших

Характер травмы	Мужчины (n, %)		Женщины (n, %)		Всего (n, %)	
	n	%	n	%	n	%
Умышленная	65	24,3	9	11,8	75	21,5
Дорожно-транспортная	116	43,2	37	47,3	153	44,1
Кататравма	20	7,4	14	17,7	34	9,7
Бытовая	8	2,8	5	6,3	12	3,6
Производственная	10	3,9	1	1,6	12	3,4
Суицидальная	5	1,7	0	0,2	5	1,4
Механизм не установлен	45	16,7	12	15,1	57	16,3
Всего	269	100,0	78	100,0	347	100,0

Наибольшую группу составили лица, пострадавшие в результате производственной травмы, – 335 (96,5 %) наблюдений, значительно меньше был представлен производственный травматизм – 12 (3,4 %) эпизодов. Производственная травма была связана преимущественно с транспортными повреждениями – 153 (44,1 %) наблюдения. В единичных наблюдениях повреждения причинялись с целью самоубийства – 5 (1,4 %) случаев.

Высокий процент неизвестных обстоятельств смерти (57 (16,4 %) эпизодов) в структуре летальности травмы груди обусловлен большим количеством погибших на месте происшествия.

Многочисленные причины летального исхода в соответствии с периодами травматической болезни были распределены на три группы: 1) смерть от непосредственного воздействия травмы; 2) кончина от полиорганной недостаточности (нарушение функции жизненно важных органов); 3) смерть от осложнений травм в первый период травматической болезни [4].

При анализе актов судебно-медицинской экспертизы погибших на месте происшествия выявлено четыре наиболее значимые непосредственные причины смерти: несовместимые с жизнью механические повреждения жизненно-важных органов и систем организма – 39,4 %, разрыв и кровоизлияние в головной мозг – 31,7 %, анемия в результате острой кровопотери – 21,1 %, шок при множественных переломах костей скелета – 7,8 %.

При сочетанных повреждениях груди острая массивная кровопотеря выступала на первый план у 232 (66,9 %) человек, умерших на месте происшествия, особенно при двухсторонних переломах ребер, разрывах ткани легкого и повреждении органов средостения. У 9 (2,6 %) пострадавших непосредственной причиной смерти стало проникающее ранение сердца, разрыв грудной аорты и легочной артерии. Коллабирование обоих легких было отмечено у 201 (57,9 %) человека. Макроскопическими признаками смертельной кровопотери на аутопсии выступили: выраженная бледность трупных пятен, резкое малокровие мышц и внутренних органов, «пустое сердце», пятна П.А. Минакова под эндокардом.

Частота шока и «немедленной» смерти, очевидно, были обусловлены синдромом взаимного отягощения, а также ограниченными компенсаторными возможностями у лиц пожилого и старческого возраста, погибающих на месте происшествия, при относительно «небольших» сочетанных повреждениях (перелом 1–3 ребер без повреждения внутренних органов в сочетании с переломами длинных трубчатых костей и др.). Таких пострадавших было 12 (3,5 %) человек: 7 мужчин и 5 женщин. Переломы грудного и поясничного отделов позвоночника имели место в 15 (4,3 %) случаях, переломы таза – в 27 (7,8 %) эпизодах [2].

Механизм повреждения грудной клетки был представлен тремя видами воздействий: удар, сотрясение и сдавление. Каждый из перечисленных способов отличался многообразием конкретных условий возникновения травмы, их сочетанием, последовательностью, направлением и кинетической энергией, вызвавшей повреждения, так как их источники были различны. Основываясь на определяющем способе повреждения груди, установили, что число наблюдений, при которых были нанесены удары по грудной клетке, значительно превышало цифровые показатели других типов воздействий. Они наблюдались в 196 (56,5 %) случаях. Закрытые повреждения в результате сдавления и переездов через грудную клетку были отмечены в 63 (18,2 %) наблюдениях. Общее сотрясение тела было ведущим механизмом торакопультмональной травмы у 26 (7,5 %) пострадавших.

Среди погибших в течение первых суток после травмы обнаружены морфологические признаки травматического шока. Сущность этого процесса сводится к быстрому резервированию крови в крупных артериальных венозных коллекторах с развитием генерализованной вазоконстрикции сосудов микроциркуляторного русла, что сопровождается замедлением кровотока и развитием гипоксии органов и тканей в результате снижения их инфузии. Микроскопически были обнаружены следующие изменения: периваскулярный и перибронхиальный отек, распространяющийся на интерстиций альвеолярных перегородок, завершающийся альвеолярным отеком, при этом объем интерстициального пространства увеличивался на 60 %. В просветах мелких вен, артериол обнаруживаются гиалиновые микротромбы. Одновременно наблюдаются дистрофические изменения вплоть до некроза эндотелия капилляров и эпителия альвеолярной выстилки с появлением альвеолярных макрофагов, многочисленные альвеолярные макрофаги в просветах альвеол, гиалиновые мембраны. Отмечалась мозаичность легочного рисунка: очаги острой эмфиземы, чередующиеся с очагами ателектазов, бронхоспазм; мегакарицитоз как проявление раздражения красного костного мозга с появлением в крови юных форм, тканевая эмболия (фрагментами костного мозга); жировая эмболия, возникающая в результате переломов длинных трубчатых костей и попадания в кровоток желтого костного мозга, а также из-за дезэмульгирования жиров; лейкоцитоз капилляров межальвеолярных перегородок – проявление сгущения крови, повышенной проницаемости капилляров. У 66 (19,0 %) умерших наблюдались ушиб легкого, который характерен для закрытой травмы грудной клетки, он часто локализуется в зоне механического повреждения или под «реберным клапаном». Диффузное пропитывание паренхимы легких приводит к выключению из вентиляции пораженных участков легкого, внутрилегочному шунтированию крови и гипоксии. Эти изменения развиваются постепенно и достигают максимума

через 36–48 часов. Таким образом, при повреждении легких нарушается проницаемость аэрогематического барьера с развитием мембраногенного отека легких, который является главной патогенетической составляющей острого респираторного дистресс-синдрома.

Постоянным и характерным компонентом патоморфологии ушиба легких стали кровоизлияния (93,2 %). Исходя из различного патогенеза нарушений кровообращения в легких, при закрытой травме различали первичные травматические кровоизлияния, возникающие вследствие анатомического разрыва сосуда, и вторичные травматические кровоизлияния диапедезного характера.

Кроме перечисленных источников легочных геморрагий, при закрытой травме груди имели место скопления эритроцитов в респираторных отделах бронхов вследствие перемещения крови по дыхательным путям. Внутриальвеолярные и внутрибронхиальные скопления эритроцитов являются характерным признаком ушиба легкого.

Группа первичных травматических кровоизлияний морфологически являлась неоднородной. Она определялась не только локализацией, характером поврежденного сосуда (в плевре, паренхиме, строме, прекапиллярного, капиллярного и посткапиллярного отделов), морфогенезом его разрыва – от растяжения вдоль или поперек просвета, но и способом и механизмом внешнего воздействия, которое вызвало повреждение сосудистой стенки.

Нарушение гемодинамики в легких при закрытой травме уже в начальном периоде возникало в виде не только кровоизлияний, но и местных и общих вазомоторных изменений. Типичным оказалось равномерное кровенаполнение артериальной, капиллярной и венозной сети. Картина неравномерного кровенаполнения сосудов, свойственная ушибу легких, была обусловлена в значительной степени фазой дыхательного цикла в момент повреждения, а также различным тонусом сосудов неодинаковой принадлежности (пре- и посткапиллярных отделов), генезом вазомоторных изменений, вовлеченных в сферу механического воздействия, как близко расположенных к участку поражения, так и отдаленных, вовлеченных в процесс рефлекторно и вследствие нервно-гуморальных влияний.

Несмотря на значительную частоту переломов ребер, повреждения легких отломками ребер выявлены в 16,2 % случаев. Большое значение для развития изменений в легких имели множественные переломы ребер по нескольким анатомическим линиям, приводящие к флотирующей груди. Причиной прогрессирующей легочной недостаточности при подобных состояниях являлось образование полосчатых ателектазов легких, по размерам и форме повторяющих фрагменты западающих ребер. Такие ателектазы выключали из вентиляции большую поверхность легочной паренхимы, рано осложнялись пневмонией, значительно отягощающей течение посттравматического периода. Гистологически в этих случаях выявлялась типичная картина ателектаза со спадением просвета альвеол и бронхиол, слущиванием альвеолоцитов в их просвет и полнокровием сосудов альвеолярных перегородок. Распространенным видом травматических повреждений легкого являлись субплевральные и интрапультмональные гематомы, которые отмечены в 44,6 % случаев. При этом в 37,4 % наблюдений они сочетались с другими повреждениями органов груди (всего изолированных гематом было 96, что оставило 27,6 % от общего числа погибших). Они имели округлую форму и вид субплевральных кровоизлияний диаметром 1,5–8,0 см, часто отслаивающихся расположенную над ними плевру. При надрыве висцеральной плеврой в зоне таких очагов быстро появлялись наложения фибрина. Очаги поражения были одиночными или располагались цепочкой по длине легкого. В большинстве наблюдений они локализовались в верхней и средней долях. Вид очагов и их содержимое определялось сроками, прошедшими после травмы. В ближайшие часы после нее в зоне повреждения под плеврой содержался воздух, такой очаг быстро спадался после выделения из грудной полости. У погибших к концу суток после травмы такие очаги были пропитаны кровью. Через сутки после травмы они были заполнены кровью, принимающей к концу недели буроватый оттенок (2 наблюдения). У основания таких очагов имелись узкие полосчатые кровоизлияния разной протяженности, приобретающие сливной характер.

У умерших в сроки свыше 2 суток после травмы морфологическая картина субплевральных разрывов при отсутствии фиксации легкого с париетальной плеврой спайками свидетельствовала об их связи с острой очаговой эмфиземой. Одной из непосредственных причин разрывов стали внезапные резкие перепады внутрилегочного давления с неравномерным запредельным растяжением одних участков и заполнением изливающейся кровью других. Исследование посегментарной локализации гематом позволило выявить, что подавляющее их число было расположено в верхних долях (47,4 % наблюдений). При сравнении полученных результатов по преимущественной локализации субплевральных и интрапультмональных гематом в переднем и верхушечном сегментах верхней доли со сведениями об анатомо-функциональных их особенностях установлено, что разрывам подвержены наиболее под-

вижные отделы легких, имеющие наиболее отчетливое разделение на дольчатые структуры и обладающие неравномерной вентиляцией вследствие отсутствия коллатерального распространения воздуха. Территории отчетливой дольчатости в периферической зоне являлись наименее благоприятными для выравнивания внутрилегочного давления при его внезапных перепадах. Учитывая различия в преимущественной локализации гематом, пневмотом и эмфизематозных расширений, можно заключить, что первым свойственно местоположение, соответствующее месту удара или противоудара, а другим – расположение на отдалении, в сегментах с менее благоприятной вентиляцией.

Тяжелым травматическим поражением легкого является его разрыв (22,6 % случаев). В большинстве наблюдений подобное повреждение выявляли в области ранее имевших место (до травмы) спаек и шварт. Такие разрывы сопровождалась массивным, иногда напряженным пневмотораксом. Их глубина не превышала 0,5–1 см, а в краях располагались ограниченные кровоизлияния. В связи с повреждениями мелких сосудов при разрывах легкого обширного гемоторакса не наблюдалось, при напряженном пневмотораксе в ряде случаев они сопровождалась эмфиземой средостения. При разрывах легкого, сопровождающихся повреждением висцеральной плевры, различали: прямые, причиняемые костными отломками или травмирующей поверхностью через неповрежденную кожу (их морфогенез описан выше), и не прямые, возникающие в отдалении от места контактного воздействия, путем внезапного перепада внутрилегочного давления, растяжения тканевых структур при движении легкого по инерции, перемещения долей легких при резкой деформации грудной клетки, однообразных колебательных растяжений при общем сотрясении. Материалы судебно-медицинских исследований показали, что летальный исход у 25 человек при частичных отрывах легких или разрывах главных бронхов наступал сразу после травмы. Основное повреждение у этих лиц характеризовалось сложной комбинированной травмой 2–3 областей тела с грубыми разрушениями не только бронхолегочного комплекса, но и других жизненно важных органов. У пострадавших с разрывами основных элементов корня легкого летальный исход наступал не сразу.

Морфологические особенности отрыва легких складывались из характера повреждения основных элементов его корня: главного бронха, ветвей легочной артерии, верхней и нижней легочных вен. Полный отрыв легкого (или меньших объемов его паренхимы) характеризовался нарушением целостности всех основных элементов корня легкого (доли, сегмента). При этом главный бронх, легочная артерия и вены полностью вырывались, а связочный аппарат повреждался полностью или частично. Такой вид травмы отмечен у 3 погибших. Неполный отрыв легкого (доли, сегмента) характеризовался разрывом главного бронха при сохранности или частичном повреждении сосудов корня легкого и связочного аппарата. Повреждения с относительной сохранностью сосудов корня легкого обнаруживались значительно чаще, чем полные отрывы легких (или их частей). При разрывах корня легких практически во всех случаях выявлялась подкожная эмфизема и эмфизема средостения. Почти у половины лиц эмфизема средостения распространялась вверх по паратрахеальной клетчатке. В случаях смертельного исхода частота обнаружения медиастинальной эмфиземы превышала частоту лиц с подкожной эмфиземой.

Проявлением отрыва легких или разрыва главных бронхов являлся пневмоторакс, обнаруженный почти у половины с двух сторон, несколько реже – в гомолатеральной полости и, как исключение, – в контрлатеральной. Обнаружение пневмоторакса только на стороне, противоположной разрыву корня легкого, было связано с обширными спаечными сращениями гомолатерального легкого с пристеночной плеврой.

Гемоторакс различного объема выявлен у всех погибших с тяжелой травмой грудной клетки. У подавляющего числа погибших кровь имела в обеих плевральных полостях, реже – только на стороне разрыва корня. Выявление источника кровотечения в плевральную полость при разрывах корня легкого особого труда не вызывало. Наряду с кровотечением из поврежденных сосудов корня в плевральную полость одноименной и противоположной стороны почти у половины пострадавших кровотечение было вызвано разрывами крупных магистральных сосудов, отходящих или упдающих в сердце, разрывами самого сердца и перикарда.

При отрывах легких или их частей в 2,3 % (от общего числа) обнаруживались грубые нарушения стенок груди, образование обширных подкожных «окон», «реберного клапана», карманов, разрывов диафрагмы с перемещением легкого или его частей. Перечисленные особенности травмы стенок груди создавали своеобразные особенности патоморфологии повреждений.

Острая эмфизема и ателектазы легких были постоянными находками и всегда сочетались с другими повреждениями легких. Острое неравномерное вздутие легких с нарушением целостности паренхимы, разрывами альвеолярных перегородок и бронхиол хронологически были первичными,

вслед за ними или одновременно нарушалась целостность сосудов. Этот факт объясняется патологическим растяжением легких, обусловленным перепадами внутрилегочного давления в момент травмы. Очаговая острая эмфизема наблюдалась чаще, чем диффузная. Ее локализация в паренхиме легкого, сочетание с кровоизлияниями и разрывами создавали многочисленные морфологические разновидности топографии. Наряду с очаговой острой эмфиземой при закрытых повреждениях груди обнаруживалось уменьшение воздушности различных объемов легочной ткани – их коллапс и очаговый ателектаз. Макроскопическая диагностика ателектаза при осмотре поверхности легких до их извлечения из плевральных полостей ориентировала только в некоторых формах (конусовидный, дисковидный, пятнистый).

Конусовидный ателектаз представлялся западающим синюшно-красным участком в периферической зоне легкого, занимающим площадь нескольких долек. Основание конусовидного участка обращено к острому краю легкого, вершина – к прикорневой зоне. Дисковидный ателектаз характеризовался расположением по ходу межсегментарных границ, чаще в верхней доле. Полосы шириной 1,0–1,5 см, длиной 5–8 см западали по сравнению с окружающей поверхностью легкого и быстро восстанавливали свою воздушность при перемещении воздуха из рядом расположенных воздушных участков. Пятнистая форма ателектаза отличалась распространенностью по поверхности легкого. Под плеврой очаги представлены округлыми или полигональными участками величиной до 3 см.

Различная форма и топография очагов спавшихся альвеол в значительной степени определялась механизмом их образования, теми сложными соотношениями, которые возникали в гемо- и аэродинамических системах легкого при закрытой травме. Очаги спавшихся альвеол конусовидной формы локализовались исключительно в сегментах верхней доли, что подчеркивает связь формы ателектаза с функциональными нарушениями бронхиальной вентиляции.

Разнообразные формы полосовидного ателектаза локализовались в зависимости от посегментарного расположения разрывов, первичных травматических кровоизлияний, полос острой очаговой эмфиземы, тем самым подтверждая связь своего происхождения с первичной баротравмой. Посегментарная локализация пятнистого очагового ателектаза продемонстрировала множественность его фокусов как в одном сегменте, так и в доле легкого при отсутствии связи с локализацией первичных поражений и анатомофункциональными свойствами бронхо-легочных структур.

Исследование патоморфологии изменений воздушности легких, возникших в момент повреждения и сразу вслед за повреждением грудной клетки, показывали, что патогенетические механизмы острой очаговой эмфиземы и очагового ателектаза разного характера взаимосвязаны. Кровоизлияния в клетчатку средостения встретились в 19,1 % всех закрытых травм груди. Обычно они развивались при прямых ударах в грудь, сочетающихся с переломами грудины и верхних ребер. Наиболее частым источником кровоизлияний в клетчатку средостения являлись вены средостения. Кровоизлияния встречались также при разрывах грудной аорты и прикорневых отделов легкого. Своевременное распознавание кровоизлияний в средостение в клинике предоставляет определенные трудности и возможно только по косвенным признакам смещения трахеи или пищевода при нарастании размеров гематомы средостения.

Сопоставление частоты повреждений различных органов грудной клетки при закрытой травме с очевидностью указывало на большую частоту повреждений легких – 336 (96,8 %) эпизодов [3].

Заключение. Многообразие различных сочетаний травм органов и костей скелета грудной клетки обуславливает необходимость разработки детального и систематического подхода к экспертной оценке данного вида травмы. Приведенные выше информационные материалы показывают основные травматические субстраты, участвующие в формировании общей картины повреждений. Ведущим звеном в танатогенезе данного вида травмы, является шок, следовательно, каждое повреждение может рассматриваться как отдельно, так и в контексте формирования общей картины шока. Кроме того, при прочих равных условиях, в зависимости от пола и возраста наблюдаются разные проявления травмы грудной клетки.

Список литературы

1. Абакумов, М. М. Оценка объема и степени кровопотери при травме груди и живота / М. М. Абакумов, А. В. Ложкин, В. Б. Хватов // Хирургия. – 2002. – № 11. – С. 4–7.
2. Акбашев, В. А. Объективизация оценки кровопотек методом определения коэффициента их теплопроводности / В. А. Акбашев, А. Ю. Вавилов, И. А. Ледянкина // Проблемы экспертизы в медицине. – 2001. – № 1. – С. 35–37.

3. Акбашев, В. А. Теплофизические свойства кровоподтеков как диагностический критерий прижизненности и давности их причинения / В. А. Акбашев, В. И. Витер // Проблемы экспертизы в медицине. – 2002. – № 3. – С. 37-39.
4. Аскерханов, Р. Г. Тактика при торакоабдоминальных ранениях / Р. Г. Аскерханов, А. Х. Халилов, С. М. Магомедов // Материалы IX съезда хирургов Российской Федерации (г. Волгоград, октябрь 2011 г.). – Волгоград : ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», 2011. – С. 557.
5. Багненко, С. Ф. Медицинская помощь при механической травме груди и живота на догоспитальном этапе / С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот, А. Н. Тучунов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2007. – № 2. – С. 47–51.
6. Дегтярев, О. Л. Торакоабдоминальные ранения в неотложной хирургии / О. Л. Дегтярев, В. Н. Ситников, М. В. Турбин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2010. – Приложение. – С. 669.
7. Добровольский, С. Р. О лечении ранений груди / С. Р. Добровольский, В. К. Попович, А. С. Бурцев // Хирургия. – 2007. – № 5. – С. 32–38.
8. Киреева, Е. А. Судебно-медицинское определение давности переломов ребер : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Е. А. Киреева. – М., 2008. – 22 с.
9. Клевно, В. А. Судебно-медицинское определение давности переломов ребер / В. А. Клевно, Е. А. Киреева, И. Н. Богомолова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – Т. 51, № 1. – С. 44–47.
10. Пиголкин, Ю. И. Атлас по судебной медицине / Ю. И. Пиголкин, И. Н. Богомолова – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 312 с.
11. Татьянченко, В. К. Клинико-анатомические аспекты в хирургическом лечении повреждений грудной стенки. Учебно-методическое пособие / В. К. Татьянченко. – Ростов-н/Д. : Издательство Ростовского государственного медицинского университета, 2006. – 21 с.

References

1. Abakumov M. M., Lozhkin A. V., Khvatov V. B. Otsenka ob"ema i stepeni krvopoteri pri travme grudi i zhivota [Assessment of the scope and extent of blood loss in traumas of the chest and abdomen]. *Khirurgiya [Surgery]*, 2002, no. 11, pp. 4–7.
2. Akbashev V. A., Vavilov A. Yu., Ledyankina I. A. Ob"ektivizatsiya otsenki krvopodtekov metodom opredeleniya koeffitsienta ikh teploprovodnosti [Objectivisation of bruise estimate by definition of thermal conductivity coefficient]. *Problemy ekspertizy v meditsine [Problems of expertise in medicine]*, 2001, no. 1, pp. 35–37.
3. Akbashev V. A., Viter V. I. Teplofizicheskie svoystva krvopodtekov kak diagnosticheskiy kriteriy prizhiznennosti i davnosti ikh prichineniya [Thermo-physical bruise characteristics of lifetime and age diagnostic criterions]. *Problemy ekspertizy v meditsine [Problems of expertise in medicine]*, 2002, no. 3, pp. 37–39.
4. Askerkhanov R. G., Khalilov A. Kh., Magomedov S. M. Taktika pri torakoabdominal'nykh raneniyakh [Management of thoracoabdominal injuries]. *Materialy IX s"ezda khirurgov Rossiyskoy Federatsii (g. Volgograd, oktyabr' 2011 g.) [Materials of the IXth congress of surgeons of the Russian Federation (Volgograd, October 2011)]*. Volgograd, Volgograd State Medical University, 2011, pp. 557.
5. Bagnenko S. F., Shapot Yu. B., Tuchunov A.N. Meditsinskaya pomoshch' pri mekhanicheskoy travme grudi i zhivota na dogospital'nom etape [Medical care for mechanical trauma of the chest and abdomen at the pre hospital stage]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Herald of Surgery n. a. I.I. Grekov]*, 2007, no. 2, pp. 47–51.
6. Degtyarev O. L., Sitnikov V. N., Turbin M. V. Torakoabdominal'nye raneniya v neotlozhnoy khirurgii [Thoracoabdominal injuries in emergency surgery]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina. [Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 11. Medicine]*, 2010, Suppl., pp. 669.
7. Dobrovolskiy S. R., Popovich V. K., Burtsev A. S. O lechenii raneniy grudi [Treatment of thorax wounds]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Surgery. Journal named after N.I. Pirogov]*, 2007, no. 5, pp. 32–38.
8. Kireeva E. A. Sudebno-meditsinskoe opredelenie davnosti perelomov reber. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Forensic identification of prescription of ribs fractures. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 22 p.
9. Klevno V. A., Kireeva E. A., Bogomolova I. N. Sudebno-meditsinskoe opredelenie davnosti perelomov reber [Forensic analysis of prescription of ribs fractures]. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]*, 2008, vol. 51, no. 1, pp. 44–47.
10. Pigolkin Yu. I., Bogomolova I. N. Atlas po sudebnoy meditsine [Atlas of Forensic Medicine]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2006, 312 p.
11. Tat'yanchenko V. K. Kliniko-anatomicheskie aspekty v khirurgicheskom lechenii povrezhdeniy grudnoy stenki. Uchebno-metodicheskoe posobie [Clinical and anatomical aspects of surgical treatment of injuries of the chest wall. Training Toolkit]. Rostov-on-Don, 2006, 21 p.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулирующему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica (StatSoft, США; StatSoft, Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать **международные непатентованные наименования**. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках только после его международного непатентованного наименования.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе «**Результаты и их обсуждение**» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание: * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)*;

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoy pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii» [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2016

ТОМ 11

№ 1

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 11.04.2016
Уч. печ. л. – 8,7
Заказ № 4047
Тираж 500 экз. (Первый завод – 110 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121