

Научно-практический
медицинский
журнал



**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**№ 1
2019**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 14
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2019

***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 14
№ 1

ASTRAKHAN – 2019

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2019 **Том 14** **№ 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

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

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

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

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

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

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

Д.А. КОНОВАЛОВ – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

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)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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

А. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

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

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

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

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

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

Редакционный совет

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

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

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

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

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКЕРЕВА – 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)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Т. ОГАНЕСЯН – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

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

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Ф. СТЕПАНОВА – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – 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)

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 ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2019

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
2019 **Volume 14** **№ 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

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

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

A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)

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

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

D.A. KONOVALOV – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

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)

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)

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

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

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

V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

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

Editorial Council

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

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

E.A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

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

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

L.V. DIKAREVA – 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. ZURNADZHANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

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

M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.T. OGANESYAN – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

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

M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.F. STEPANOVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

E.N. STREL'TSOVA – 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)

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 FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2019

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

<i>А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, М.П. Воронкова</i> Психофизическая утомляемость и пути ее фармакологической коррекции.....	8
<i>О.В. Лебедева, Э.З. Полянина, О.К. Кирилочев, Е.И. Каширская</i> Абилитация глубоко недоношенных новорожденных: значение и перспективы развития.....	17
<i>З.М. Нуржанова, О.А. Башкина, М.А. Самотруева</i> Коморбидная патология при детском церебральном параличе и особенности реабилитационного процесса.....	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Б.Н. Левитан, И.Ю. Петелина, М.С. Локотюш, Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова</i> Диагностика аутоиммунных нарушений печени при гемобластозах.....	39
<i>А.В. Локарев, М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Е.В. Ковтун, А.А. Чахирова, Н.Л. Нам, С.Г. Ижагаева</i> Разработка и биологические исследования комплексного извлечения с мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью.....	45
<i>А.Ю. Мухина, О.А. Медведева, М.В. Свищева, А.В. Шевченко, Н.Н. Ефремова, И.И. Бобынцев, П.В. Калущий</i> Оценка состояния микробиоценоза толстой кишки экспериментальных животных в условиях иммобилизационного стресса.....	54
<i>Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина, Г.Н. Мухамбетова, О.С. Полунина</i> Ассоциации постоянной формы фибрилляции предсердий с параметрами структурного ремоделирования левых отделов сердца у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца.....	61
<i>А.В. Суханов</i> Опыт применения препарата «Семакс» в терапии когнитивных нарушений у лиц молодого возраста, перенесших повторные закрытые черепно-мозговые травмы.....	70
<i>Д.С. Тарасочкина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина</i> Значение показателя объемной фракции интерстициального коллагена при хронической сердечной недостаточности.....	78

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>О.К. Кирилочев, А.А. Жидовинов, И.П. Дорфман, А.С. Эйберман, С.И. Панин</i> Клинические варианты поражения гепатобилиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях и сепсисе.....	85
<i>О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, Е.А. Денисова, И.П. Дорфман, О.К. Кирилочев</i> Прогнозирование риска развития неблагоприятных лекарственных реакций при комбинированной фармакотерапии: педиатрический аспект.....	92
<i>М.А. Чичкова, Б.Г. Завьялов, Ю.М. Чичков, О.С. Козлова, А.М. Чичков, Г.М. Кадиев</i> Влияние коморбидной патологии и клинико-прогностических факторов на исходы инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста.....	101

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

М.В. Губанова, Л.А. Калашикова, Л.А. Добрынина,

А.С. Кадыков, А.В. Белопасова, М.В. Древаль

Изолированная головная и шейная боль

при диссекции обеих внутренних сонных артерий (клиническое наблюдение).....108

А.В. Тверской, В.Н. Морозов, С.А. Петричко,

Т.С. Мухина, В.В. Пушкарский

Описание варианта ветвления подлопаточной артерии

и дополнительного фиброзного образования плеча (клинический случай).....116

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....123

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

A.V. Voronkov, A.D. Gerashchenko, M.P. Voronkova

Psychophysical fatiguability
and the ways of its pharmacological correction.....8

O.V. Lebedeva, E.Z. Polyanina,

O.K. Kirilochev, E.I. Kashirskaya

Abilitation of very premature newborns:
significance and prospects for development.....17

Z.M. Nurzhanova, O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva

Comorbid pathology in infantile cerebral palsy
and features of the rehabilitation process.....27

ORIGINAL INVESTIGATIONS

B.N. Levitan, I.Yu. Petelina, M.S. Lokotosh,

L.V. Zakliakova, E.G. Ovsianikova

Diagnostics of autoimmune liver disorders
in hemoblastosis.....39

A.V. Lokarev, M.A. Ogay, E.F. Stepanova, E.V. Kovtun,

A.A. Chakhirova, N.L. Nam, S.G. Izhagaeva

Development and biological investigations of complex extraction
with membrane stabilizing and antioxidant activity.....45

A.Yu. Mukhina, O.A. Medvedeva, M.V. Svisheva,

A.V. Shevchenko, N.N. Efremova, I.I. Bobyntsev, P.V. Kalutskiy

State of experimental animals' colon microbiocenosis
under restraint stress.....54

E.I. Myasoedova, L.P. Voronina,

G.N. Mukhambetova, O.S. Polunina

Association of permanent form of atrial fibrillation
with the parameters of structural remodeling of the left heart
in patients with chronic forms of ischemic heart disease.....61

A.V. Sukhanov

The experience of the «Semax» medicine in the therapy of cognitive impairment
in young patients who have undergone repeated closed craniocerebral injury.....70

D.S. Tarasochkina, L.P. Voronina, E.A. Polunina,

E.I. Myasoedova, O.S. Polunina

The value of the increased volume fraction of interstitial collagen
in chronic heart failure.....78

AID TO PRACTICAL DOCTOR

O.K. Kirilochev, A.A. Zhidovinov, I.P. Dorfman,

A.S. Eyberman, S.I. Panin

Clinical variants of hepatobiliary system disorders
in the newborns with intrauterine infections and sepsis.....85

O.O. Kirilochev, A.R. Umerova, E.A. Denisova,

I.P. Dorfman, O.K. Kirilochev

Predicting the risk of adverse drug reactions in combined
pharmacotherapy: pediatric aspect.....92

M.A. Chichkova, B.G. Zav'yalov, Yu.M. Chichkov,

O.S. Kozlova, A.M. Chichkov, G.M. Kadiev

The effect of comorbid pathology and clinical and prognostic factors
on the outcome of myocardial infarction in elderly and senile patients.....101

OBSERVATION FROM PRACTICE

*M.V. Gubanova, L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina,
A.S. Kadykov, A.V. Belopasova, M.V. Dreval'*

Isolated headache and cervical pain in dissection
of both internal carotid arteries (clinical case).....108

*A.V. Tverskoy, V.N. Morozov, S.A. Petrichko,
T.S. Mukhina, V.V. PushkarSKIY*

Description of the subscapular artery branching variant
and additional fibrous cord-like structure of the arm (case report).....116

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....123

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)
14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки)

УДК613.731: 611.737:615.322

DOI 10.17021/2019.14.1.8.17

© А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, М.П. Воронкова, 2019

ПСИХОФИЗИЧЕСКАЯ УТОМЛЯЕМОСТЬ И ПУТИ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Воронков Андрей Владиславович, доцент, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Геращенко Анастасия Дмитриевна, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-928-820-89-54, e-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru.

Воронкова Мария Павловна, доктор биологических наук, доцент, старший преподаватель кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Представлены механизмы развития утомления, связанные с психофизическими перегрузками. Целью работы явился анализ имеющихся литературных источников, затрагивающих проблему психофизической утомляемости. Исследование проводили с использованием информационно-поисковых систем (PubMed), а также баз данных (eLibrary). Физические нагрузки, которым подвергаются высококвалифицированные спортсмены, а также лица опасных профессий (водолазы, космонавты, альпинисты), приводят к активации свободнорадикальных реакций, нарушению центральной нервной системы, метаболическим нарушениям, оксидативному стрессу, а также дисфункции митохондрий, что обуславливает развитие множества различных заболеваний и снижению трудовой деятельности. Установлено, что патогенез психофизического утомления объединяет в себе психоментальные и скелетно-мышечные симптомы, воздействуя на которые, можно нивелировать проявления утомляемости. Проведенный анализ различных публикаций позволил установить ключевые звенья патогенеза данной дисфункции с возможными путями ее фармакологической коррекции.

Ключевые слова: психофизическая усталость, высококвалифицированные спортсмены, актопротекторы, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, апоптоз, Метапрот.

PSYCHOPHYSICAL FATIGUABILITY AND THE WAYS OF ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Voronkov Andrey V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Gerashchenko Anastasia D., postgraduate student, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel: + 7-928-820-89-54, e-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru.

Voronkova Maria P., Dr. Sci (Bio.), Associate Professor, Senior teacher, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: + 7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

This review presents the mechanisms for the development of fatigue associated with psychophysical overload. The aim of the work was the analysis of available literature sources touching upon the problem of psychophysical fatigability. This study was conducted using information retrieval systems (PubMed), as well as databases (eLibrary). Physical exertion experienced by highly skilled athletes, as well as persons in hazardous occupations (divers, astronauts, alpinists), leads to the activation of free radical reactions, CNS disorders, metabolic disorders, oxidative stress,

and mitochondrial dysfunctions, which lead to the development of many different diseases and reduced labor activity. It has been established that the pathogenesis of psychophysical fatigue combines psychomental and musculoskeletal symptoms, by acting upon which, it is possible to reduce the manifestations of fatigue. The analysis of various publications made it possible to establish the key elements of the pathogenesis of this dysfunction with possible ways of its pharmacological correction.

Key words: *psychophysical fatigue, highly skilled athletes, actoprotectors, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, Metaprot.*

Как в повседневной, так и в профессиональной деятельности организм человека подвергается воздействию различных факторов окружающей среды, чаще всего негативному. Среди них можно выделить: шум, радиацию, ионизирующее излучение, вибрацию, вызывающие определенные сдвиги в системе гомеостаза и способствующие развитию психофизической усталости [20]. Профилактика и фармакотерапия психической и физической усталости, которая имеет широкую теоретическую базу, представляет собой глобальную проблему во многих областях медицины, поскольку данная патология трудно диагностируется и часто может сопровождать ряд других заболеваний. Последние исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), показывают, что доля хронических заболеваний, ассоциированных с усталостью, в процентном выражении составляет 76,6 % [42]. Стоит также отметить, что низкий уровень физической активности, вызванный физической усталостью, по данным ВОЗ, является причиной смерти в 6–10 % случаев от общего числа летальных исходов, которые вызваны неинфекционной патологией, что составляет более 5 млн человек ежегодно (в абсолютном выражении) [22]. Примечателен и тот факт, что ограничение физической подвижности непосредственно отрицательно сказывается на когнитивном потенциале человека. Ввиду чего возникшее психическое и ментальное напряжение отягощает уже имеющийся дефицит физической активности, что приводит к развитию новых патологий, а иногда и их обострению, связанных с сердечно-сосудистой системой и системой дыхания [32].

Оптимальный уровень физической работоспособности для некоторых категорий лиц имеет первостепенное значение в их профессиональной деятельности. В первую очередь, к данному числу лиц следует отнести спортсменов высокого уровня [14]. Интенсивная соревновательная и предсоревновательная деятельность приводит к истощению всех энергетических и психоэмоциональных ресурсов организма, что без должного фармакологического обеспечения дезадаптирует спортсмена, ухудшая результат соревновательной деятельности и удлиняя период реабилитации. Прежде всего спортивные травмы затрагивают костно-мышечный аппарат и нервную систему [25, 26].

Помимо спортсменов, постоянному психическому и физическому перенапряжению подвержены представители экстремальных профессий: военные, спасатели, космонавты и т.д. [5, 6, 10]. Стоит сказать, что у лиц данных профессий отмечается также риск развития психического стресса, который вторично способен ухудшить соматические и вегетативные функции, наряду со скелетно-мышечной и эндокринной дисфункцией [3].

В связи с этим, опираясь на высокую эпидемиологическую роль психофизической дисфункции, можно предположить, что коррекция данного патологического состояния представляет одну из актуальных проблем современной фармакологии и медицины.

Психофизическое утомление и его патогенез базируются на положениях, предложенных А. Моссо в 1904 г., а в 2013 г. они были дополнены В.М. Клугер и соавторами [29].

Данная теория базируется на двух постулатах:

1. Утомляемость есть объективное снижение производительности деятельности в течение определенного дискретного временного промежутка.

2. Утомляемость объединяет в себе психоментальные и скелетно-мышечные симптомы [29].

В данном контексте психоментальные симптомы включали в себя такие факторы, как тревожность, агрессивность, депрессия, ажитация, трудности выбора / принятия решения, уменьшение объема и мощности кратковременной памяти [15].



Рис. 1. Симптомы психофизического утомления

Агрессия, ажитация, тревога, депрессия и т.д. связаны с нарушением нейромедиаторных систем, контролирующих процессы возбуждения и торможения.

В патогенезе психофизической дисфункции существенную роль отводят восходящей системе возбуждения, которая является одной из нейромедиаторных систем головного мозга. Данный сложный комплекс состоит из групп нейронов, он включает в себя множество областей мозга, а также обеспечивает проведение возбуждающих импульсов к коре и таламусу (холинергические нейроны, моноаминергические группы клеток) [24]. Непосредственно нарушения в данных структурах головного мозга (\uparrow концентрации ацетилхолина (АЦХ) и \uparrow дофамина) могут лежать в основе снижения мотивационного компонента действий, ажитации, трудности в принятии решения, что в экспериментальных условиях проявляется в виде уменьшения ориентировочной, исследовательской и локомоторной активности животных [31]. В то же время излишняя агрессия, тревожность и снижение когнитивных функций [39], вероятно, связаны со сниженной активностью ГАМК-эргической системы. Дисбаланс концентраций дофамина и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в головном мозге приводит к ухудшению течения метаболических процессов в нейронах, что, в свою очередь, может обусловить интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (оксидативный стресс) и активации каскада апоптоза [21].

Наряду с психоментальными симптомами, скелетно-мышечная симптоматика усталости объединяет в себе факторы, лимитирующие активность поперечно-полосатой мускулатуры. Сюда следует отнести: уровень кровотока в скелетных мышцах, концентрацию ионов кальция, генерацию свободных радикалов, метаболические процессы в мышечной ткани (рис. 1) [1].

При этом фактором, лимитирующим активность скелетной мышцы, является снижение уровня кровотока в ткани. Известно, что интенсивные физические нагрузки приводят к повышенному потреблению кислорода мышечной тканью [28]. При его снижении до 50 % в скелетной мышце наблюдаются изменения чаще всего необратимого характера, приводящие к активации оксидантного стресса, апоптозу, расстройству метаболических путей. Основываясь на данных фактах, можно сказать, что в патогенезе мышечного утомления [23] одну из ведущих ролей занимает оптимальное кровоснабжение скелетной мускулатуры, при этом эндотелию сосудов [19] придают основополагающее значение.

Сосудистый эндотелий – ключевое регуляторное связующее звено между кровью и тканями. Представляет собой тонкий монослой специализированных клеток, выстилающих просвет кровеносных сосудов. Интенсивные физические нагрузки и усиленная мышечная работа приводят к повышению частоты сердечных сокращений, увеличению сердечного выброса, провоцирующих образование турбулентного тока крови, который повреждает эндотелиальную выстилку, формируя патологический процесс, именуемый эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [35]. В свою очередь, ЭД определяется как сдвиг активности клеток эндотелия в сторону образования вазоконстрикторных, проагрегантных, провоспалительных и пролиферативных агентов [7]. Известно, что эндотелиальная дисфункция связана с недостатком оксида азота (NO), который является центральной биомолекулой сосудистого

гомеостаза [12]. Истощение NO наблюдается в условиях интенсивной работы мышц и сопряжено с прогрессирующей инактивацией eNOS метилированными производными L-аргинина (ADMA) [35]. В результате компенсаторной реакции происходит активация индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), которая продуцирует NO в значительно большей концентрации. Оксид азота, образовавшийся в избытке, инактивируется рядом ферментов, генерирующих супероксидный анион-радикал [40]. В дальнейшем реакционное взаимодействие данных радикалов (NO^- и O_2^-) приводит к образованию цитотоксичного пероксонитрита (ONOO^-), инициирующего клеточное повреждение, запуская новый патогенетический механизм повреждения скелетной мускулатуры – окислительный стресс [17]. В свою очередь, продукты липопероксидации и ацилгидроперекиси инициируют вторичное повреждение миоцитов поперечно-полосатой мускулатуры, приводящее к усиленной деструкции мышечной ткани [30].

В патогенезе повреждения мышечной ткани [16] огромную роль играют митохондрии. При снижении кровотока в мышцах до критического значения происходит формирование субпопуляций митохондрий: SSM (subsarcolemmal mitochondria) и IFM (interfibrillar mitochondria) (рис. 2).

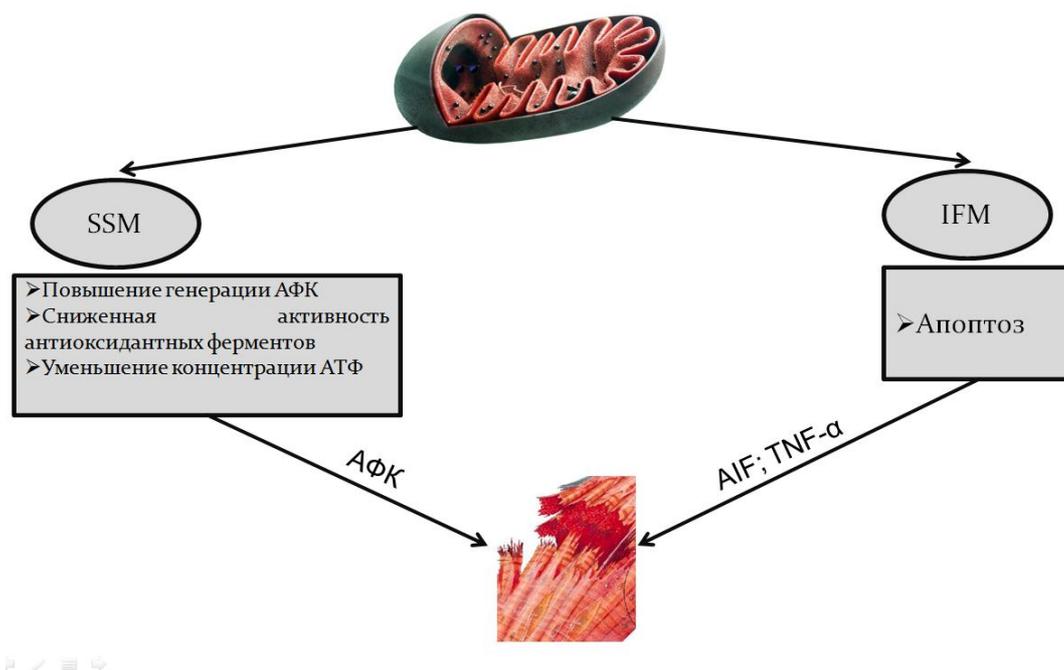


Рис. 2. Структурно-функциональные особенности митохондрий в условиях интенсивной работы скелетной мускулатуры

Примечание: SSM-subsarcolemmal mitochondria, IFM-interfibrillar mitochondria, АФК-активные формы кислорода, AIF-апоптоз-индуцирующий фактор, TNF-α-фактор некроза опухоли

Основным внутриклеточным источником активных форм кислорода являются митохондрии типа SSM. Благодаря быстрому окислению субстратов в комплексах I, II, III, приводящему к терминции окислительно-восстановительных реакций митохондриальной дыхательной цепи, происходит перенаправление потока кислорода в сторону образования его активных форм, уменьшая при этом синтез аденозинтрифосфата (АТФ) [16]. Важно также то, что в митохондриях типа SSM отмечается повышение функциональных свойств НАДФ-оксидазы и снижение активности АТФ-синтазы (комплекс V), что ведет к образованию продуктов окисления глюкозы-молочной кислоты [27].

Митохондрии субпопуляции IFM, в противовес субпопуляции SSM, более чувствительны к апоптотическим процессам в мышечной ткани. Стоит отметить при этом два возможных варианта течения апоптотического события, известных как каспаз-зависимый и каспаз-независимый пути апоптоза [34].

Таким образом, дисфункция митохондрий субпопуляции SSM может опосредовать ацидоз в клетках скелетной мускулатуры и энергодифицит.

Апоптоз в условиях интенсивной работы мышц, наряду с окислительным стрессом, является

одним из основных патогенетических механизмов деструкции миоцитов скелетной мускулатуры [24].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что патогенез психофизического утомления (затрагивающий как центральное, так и периферическое звено регуляции мышечной активности) сложен и многофазен и носит комплексный характер, что предполагает целесообразность назначения препаратов поливалентного действия с целью медикаментозной коррекции данного состояния.

Сегодня фармакотерапия психофизической дисфункции основывается на двух основных стратегиях [9]:

- 1) мобилизация внутренних ресурсов организма;
- 2) оптимизация процессов энергопродукции и энергопотребления в организме [11].

В этой связи в качестве корректоров психофизического утомления выделяют две фармакотерапевтические группы (табл. 1).

Таблица 1

Группы препаратов, применяемых для коррекции психофизического утомления

Средства «мобилизующего» действия [18, 33]	Средства «оптимизирующего» действия [1]
Аналоги фенамина (первитин, пиридрол)	Адаптогены (препараты женьшеня, лимонника китайского, золотого корня, элеутерококка, левзеи, аралии маньчжурской, заманихи)
Производные сидномина (сиднокарб, сиднофен)	Макроэргические субстраты и корректоры метаболизма (АТФ, креатинфосфат, аминокислоты, субстраты цикла трикарбоновых кислот (яблочная, янтарная, кетоглутаровая кислоты)
Ксантины (кофеин, тебромин, теofilлин) и другие средства природного происхождения (секуренин, стрихнин)	Поливитаминовые комплексы
Антидепрессанты-ингибиторы моноаминоксидазы (ниаламид)	Антиоксиданты и антигипоксанты (токоферол, эмоксипин, мексидол, гипоксен)

Препараты «мобилизующего» действия имеют ряд недостатков, особенно при длительном приеме (истощение запасов медиаторов центральной нервной системы), а также ряд побочных эффектов: головная боль, изжога, аритмогенное действие, увеличение силы и частоты сердечных сокращений [13, 37]. Кроме того, согласно списку World Anti-Doping Agency (WADA), большинство препаратов относится к средствам регламентированного отпуска и запрещены к применению [1, 43].

Группа средств «оптимизирующего» действия обладает активирующим и противострессорным действием, повышает неспецифическую резистентность организма, оптимизирует процессы синтеза белка и ДНК, устраняет негативные проявления окислительного стресса, энергодефицита [41]. Однако, несмотря на перечисленные «позитивные» стороны данной группы, эффект от применения данных средств отмечается только при их длительном употреблении, что исключает возможность их использования для кратковременного повышения физической и ментальной активности [38].

В последнее время все большее внимание уделяется концепции актопротекторных препаратов, относительно новой группе фармакотерапевтических средств.

Существует несколько определений термина «актопротектор», суммируя которые, можно сказать, что «актопротекторы – это группа веществ неистощающего типа действия, способных повышать физическую работоспособность, а также проявлять антиоксидантную и антигипоксическую активность» [2].

Актопротекторы – это группа препаратов «неистощающего» действия с более широким механизмом, предназначенных для коррекции психофизического утомления как в стрессовых, так и повседневных условиях, имеющих синтетическое или природное происхождение.

Кроме того, данная группа препаратов, помимо перечисленных видов активности, безусловно, должна обладать ноотропной, анксиолитической и эндотелиотропной активностью (рис. 3).



Рис. 3. Виды фармакологической активности актопротекторов

Важно отметить, что актопротекторы обладают пролонгированным действием и проявляют низкую системную токсичность [4].

Несмотря на перспективность применения препаратов данной группы истинным актопротектором, разрешенным для использования в практической медицине, является Метапрот. Как и любой другой синтетический препарат, данный препарат не всегда обеспечивает оптимальный профиль безопасности применения при всей своей терапевтической эффективности [8]. В данное время Метапрот не зарегистрирован как лекарственное средство в Российской Федерации [1].

В этой связи целесообразным является поиск веществ, обладающих данным видом активности. Особое внимание стоит обратить на природные соединения, безопасность от применения которых (при сопоставимой эффективности) выше, чем у аналогичных веществ, полученных путем химического синтеза.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 11.02.2019.
2. Гунина, Л. М. Эргогенный вклад регуляции антиоксидантных процессов в создание здоровьесберегающей технологии улучшения работоспособности тяжелоатлетов / Л. М. Гунина, С. А. Конюшок, Р. В. Головащенко, С. А. Рябина, Л. И. Коцера // Современные здоровьесберегающие технологии. – 2016. – № 3 (4). – С. 34–43.
3. Дьячкова, О. М. Психолого-педагогические принципы профессионального отбора для профессий экстремального профиля деятельности / О. М. Дьячкова // Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия : Педагогика. Психология. – 2014. – № 3. – С. 94–96.
4. Кулиненко, О. С. Фармакология спорта в таблицах и схемах / О. С. Кулиненко. – М. : Советский спорт, 2011. – 192 с.
5. Купко, Е. Н. Анализ фармакологических подходов к повышению физической работоспособности спасателей в условиях чрезвычайных ситуаций / Е. Н. Купко, Б. А. Гусова, М. В. Молчанов, А. Н. Семухин // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С. 88–91.

6. Савилов, Е. Д. Техногенное загрязнение окружающей среды – новый фактор риска инфекционной патологии / Е. Д. Савилов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2011. – № 2 – С. 4–8.
7. Тюренков, И. Н. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецац, Е. В. Волотова // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2012. – № 7. – С. 50–57.
8. Шабанов, П. Д. Клиническая фармакология Метапрота, нового противоастенического препарата с психоактивирующими свойствами / П. Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – Т. 7, № 3. – С. 48–81.
9. Шустов, Е. Б. Обоснование направлений коррекции функционального состояния спортсменов исходя из методологии экстремальных состояний / Е. Б. Шустов, Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко // *Биомедицина*. – 2013. – № 3. – С. 26–35.
10. Яковлев, А. А. Экологическое направление в эпидемиологии / А. А. Яковлев // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2011. – № 3 – С. 33–37.
11. Abbiss, C. R. Role of ratings of perceived exertion during self-paced exercise; what are we actually measuring? / C. R. Abbiss, J. J. Peiffer, R. Meeusen, S. Skorski // *Sport Med*. – 2015. – Vol. 45. – P. 1235–1243. doi: 10.1007/s40279-015-0344-5.
12. Adler, A. L. Age and exercise training alter signaling through reactive oxygen species in the endothelium of skeletal muscle arterioles / A. L. Adler, R. Reyes, B. Chen, P. Ghosh, A. N. Gurovich, L. S. Kang, A. J. Cardounel // *J. Appl. Physiol*. – 2013. – Vol. 114. – P. 681–693. doi: 10.1152/jappphysiol.00341.2012.
13. Asser, A. Psychostimulants and movement disorders / A. Asser, P. Taba // *Front Neurol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 75. doi:10.3389/fneur.2015.00075.
14. Baron, D. A. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review / D. A. Baron, D. M. Martin, S. Abol Magd // *World Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6. – P. 118–123.
15. Blank, M. Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents / M. Blank, J. Zhang, F. Lamers, A. D. Taylor, I. B. Hickie, K. R. Merikangas // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, № 2. – P. 197–204. doi: 10.5665/sleep.4396.
16. Dai, D. F. Mitochondria and cardiovascular aging / D. F. Dai, P. S. Rabinovitch, Z. Ungvari // *Circ. Res*. – 2012. – Vol. 110, № 8. – P. 1109–1124. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246140.
17. Di Meo, S. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions / S. Di Meo, T. T. Reed, P. Venditti, V. M. Victor // *Oxid. Med. Cell Longev*. – 2016. – Vol. 2016. – P. e1245049. doi:10.1155/2016/.
18. Docherty, J. R. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA) / J. R. Docherty // *Br. J. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 154, № 3. – P. 606–622. doi:10.1038/bjp.2008.124.
19. Eitenmuller, I. The range of adaptation by collateral vessels after femoral artery occlusion / I. Eitenmuller, O. Volger, A. Kluge, K. Troidl, M. Barancik, W. J. Cai, M. Heil, F. Pipp, S. Fischer, A. J. Horrevoets, T. Schmitz-Rixen, W. Schaper // *Circ. Res*. – 2006. – Vol. 99. – P. 656–662. doi: 10.1161/01.RES.0000242560.77512.dd.
20. Ferguson, A. Review of the Field on Children's Exposure to Environmental Contaminants : A Risk Assessment Approach. / A. Ferguson, R. Penney, H. A. Solo-Gabriele // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 265–290. doi:10.3390/ijerph14030265.
21. Govindpani, K. Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer's Disease / K. Govindpani, B. Calvo-Flores Guzmán, C. Vinnakota, H. J. Waldvogel, R. L. Faull, A. Kwakowsky // *Int. J. Mol. Sci*. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1813–1854. doi:10.3390/ijms18081813.
22. Hallal, P. C. Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels : surveillance progress, pitfalls, and prospects / P. C. Hallal, L. B. Andersen, F. C. Bull, R. Guthold, W. Haskell, U. Ekelund // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 247–257. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.881888.
23. Hamburg, N. M. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease Functional impact and mechanisms of benefits / N. M. Hamburg, G. J. Balady // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 87–97.
24. Hao, Y. β -Hydroxy- β -methylbutyrate reduces myonuclear apoptosis during recovery from hind limb suspension-induced muscle fiber atrophy in aged rats / Y. Hao, J. R. Jackson, Y. Wang, N. Edens, S. L. Pereira, S. E. Alway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2011. – Vol. 301, № 3. – P. 701–715. doi:10.1152/ajpregu.00840.2010.
25. Harington, M. Neurobiological studies of fatigue / M. Harington // *Prog. Neurobiol*. – 2012. – Vol. 99, № 2. – P. 93–105. doi: 0.1016/j.pneurobio.2012.07.004.
26. Hespanhol Junior, L. C. Measuring sports injuries on the pitch : a guide to use in practice / L. C. Hespanhol Junior, S. D. Barboza, W. van Mechelen, E. Verhagen // *Braz. J. Phys. Ther*. – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 369–380. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0110.
27. Hollander, J. M. Physiological and structural differences in spatially distinct subpopulations of cardiac mitochondria : influence of cardiac pathologies / J. M. Hollander, D. Thapa, D. L. Shepherd // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2014. – Vol. 307, № 1. – P. 1–14. doi:10.1152/ajpheart.00747.2013.

28. Joyner, M. J. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise : a hierarchy of competing physiological needs / M. J. Joyner, D. P. Casey // *Physiol. Rev.* – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 549–601. doi: 10.1152 / physrev.00035.2013.
29. Kluger, B. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy / B. M. Kluger, L. B. Krupp, R. M. Enoka // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80. – P. 409–416. doi:10.1212 / WNL.0b013e31827f07be.
30. Kozakowska, M. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration : focus on antioxidant enzymes / M. Kozakowska, K. Pietraszek-Gremplewicz, A. Jozkowicz, J. Dulak // *J. Muscle Res. Cell Motil.* – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 377–393. doi:10.1007 / s10974-015-9438-9.
31. Kudo, T. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease / T. Kudo, D. H. Loh, D. Truong, Y. Wu, C. S. Colwell // *Exp. Neurol.* – 2011. – Vol. 232. – P. 66–75. doi:10.1016 / j.expneurol.2013.01.014.
32. Ouellet, J. Patients presenting to an outpatient sport medicine clinic with concussion [Cas de commotion en clinique externe de médecine du sport] : Retrospective observational analysis / J. Ouellet, L. Boisvert, L. Fischer // *Can. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 62, № 6. – P. e340–e345.
33. Peña, I. Psychostimulants affect dopamine transmission through both dopamine transporter-dependent and independent mechanisms / I. Peña, R. Gevorkiana, W. X. Shi // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 764. – P. 562–570.
34. Pérez-Garijo, A. Apoptotic cells can induce non-autonomous apoptosis through the TNF pathway / A. Pérez-Garijo, Y. Fuchs, H. Steller // *Elife.* – 2013. – Vol. 2. – P. e01004-e01022. doi:10.7554/eLife.01004.
35. Shuvaev, V. V. Targeted endothelial nanomedicine for common acute pathological conditions / V. V. Shuvaev, J. S. Brenner, V. R. Muzykantov // *J. Control Release.* – 2015. – Vol. 219. – P. 576–595.
36. Smith, A. R. Vascular endothelial dysfunction in aging : loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid / A. R. Smith, T. M. Hagen // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1447–1449. doi:10.1042/bst0311447.
37. Smith, T. E. Subjective Report of Side Effects of Prescribed and Nonprescribed Psychostimulant Use in Young Adults / T. E. Smith, M. M. Martel, A. D. De Santis // *Subst. Use Misuse.* – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 548–552. doi: 10.1080/10826084.2016.1240694.
38. Sreemantula, S. Adaptogenic and nootropic activities of aqueous extract of *Vitis vinifera* (grape seed) : an experimental study in rat model / S. Sreemantula, S. Nammi, R. Kolanukonda, S. Koppula, K. M. Boini // *BMC Complement Altern. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 1–8. doi:10.1186/1472-6882-5-1.
39. Stagg, C. J. Magnetic Resonance Spectroscopy as a tool to study the role of GABA in motor-cortical plasticity / C. J. Stagg // *Neuroimage.* – 2014. – Vol. 86. – P. 19–27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.009.
40. Su, J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment / J. B. Su // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. 719–741.
41. Thakur, A. K. Adaptogenic potential of andrographolide : An active principle of the king of bitters (*Andrographis paniculata*) / A. K. Thakur, S. S. Chatterjee, V. Kumar // *J. Tradit. Complement. Med.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 42–50. doi:10.1016/j.jtcme.2014.10.002.
42. Vos, T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi, R. Lozano, C. Michaud, M. Ezzati // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
43. World Anti-Doping Agency. List of prohibited substances and methods 2019. – Режим доступа : <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 11.02.2019.

References

1. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of Medicines] Available at : <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 11 February 2019).
2. Gunina L.M., Konyushok S. A. Golovashchenko R. V., Ryabina S. A., Kotseruba L. I. Ergogenyy vklad regulyatsii antioksidantnykh protsessov v sozdanie zdorov'esberegayushchey tekhnologii uluchsheniya rabotosposobnosti tyazheloatletov [Ergogenic contribution to the regulation of antioxidant processes in the creation of health-saving technologies improve efficiency of weightlifters.]. *Sovremennye zdorov'esberegayushchie tekhnologii [Modern Health Saving Technologies]*, 2016, no. 3 (4), pp. 34–43.
3. D'yachkova O. M. Psikhologo-pedagogicheskie printsipy professional'nogo otbora dlya professiy ekstremal'nogo profilya deyatelnosti [Psychology and pedagogical principles of professional selection for extreme professions]. *Vektor nauki Tol'yatinskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pedagogika. Psikhologiya [Vector of Science of Togliatti State University. Series: Pedagogy. Psychology]*, 2014, no. 3, pp. 94–96.
4. Kulinenkov O. S. *Farmakologiya sporta v tablitsakh i skhemakh [Sports pharmacology in tables and charts]*. Moscow, Soviet sport, 2011. 192 p.
5. Kupko E. N., Gusova B. A., Molchanov M. V., Semukhin A. N. Analiz farmakologicheskikh podkhodov k povysheniyu fizicheskoy rabotosposobnosti spasateley v usloviyakh chrezvychaynykh situatsiy [Analysis of pharmacological approaches to improve the physical health of rescue workers in emergency situations]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]*, 2014, no. 6 (7), pp. 88–91.

6. Savilov E. D. Tekhnogennoe zagryaznenie okruzhayushchey sredy – novyy faktor riska infektsionnoy patologii [Anthropogenic environmental pollution is a new risk factor in infectious pathology]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases], 2011, no. 2, pp. 4–8.
7. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Slietsans A. A., Volotova E. V. Endotelioprotektory-novyy klass farmakologicheskikh preparatov [Endothelial protection drugs - a new class of pharmacological agents]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences], 2012, vol. 67, no. 7. pp. 50–57.
8. Shabanov P. D. Klinicheskaya farmakologiya Metaprot, novogo protivoastenicheskogo preparata s psikhoaktiviruyushchimi svoystvami [Clinical pharmacology of metaprot, a new antiasthenic drug with psychoactivating properties]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy], 2009, vol. 7, no. 3, pp. 48–81.
9. Shustov E. B., Karkishchenko N. N., Karkishchenko V. N. Obosnovanie napravleniy korrleksii funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov iskhodya iz metodologii ekstremal'nykh sostoyaniy [Justification directions of correction of functional state of athletes according to the basis of the methodology of extreme states]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2013, no. 3, pp. 26–35.
10. Yakovlev A. A. Ekologicheskoe napravlenie v epidemiologii [An ecological area in epidemiology]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases], 2011, no. 3, pp. 33–37.
11. Abbiss C. R., Peiffer J. J., Meeusen R., Skorski S. Role of ratings of perceived exertion during self-paced exercise; what are we actually measuring? *Sport Med.*, 2015, vol. 45, pp. 1235–1243. doi: 10.1007/s40279-015-0344-5.
12. Adler A. L., Reyes R., Chen B., Ghosh P., Gurovich A. N., Kang L. S., Cardounel A. J. Age and exercise training alter signaling through reactive oxygen species in the endothelium of skeletal muscle arterioles. *J. Appl. Physiol.*, 2013, vol. 114, pp. 681–693. doi: 10.1152/jappphysiol.00341.2012.
13. Asser A., Taba P. Psychostimulants and movement disorders. *Front Neurol.*, 2015, vol. 6, pp. 75. doi:10.3389/fneur.2015.00075.
14. Baron D. A., Martin D. M., Abol Magd S. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review. *World Psychiatry*, 2007, vol. 6, pp. 118–123.
15. Blank M., Zhang J., Lamers F., Taylor A. D., Hickie I. B., Merikangas K. R. Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents. *Sleep*, 2015, vol. 38, no. 2, pp. 197–204. doi: 10.5665 / sleep.4396.
16. Dai D. F., Rabinovitch P. S., Ungvari Z. Mitochondria and cardiovascular aging. *Circ. Res.*, 2012, vol. 110, no. 8, pp. 1109–1124. doi: 10.1161 / CIRCRESAHA.111.246140.
17. Di Meo S., Reed T. T., Venditti P., Victor V. M. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid. Med. Cell. Longev*, 2016, vol. 2016, pp. e 1245049. doi:10.1155/2016/1245049.
18. Docherty J. R. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 154, no. 3, pp. 606–622. doi:10.1038/bjp.2008.124.
19. Eitenmuller I., Volger O., Kluge A., Troidl K., Barancik M., Cai W. J., Heil M., Pipp F., Fischer S., Horrevoets A. J., Schmitz-Rixen T., Schaper W. The range of adaptation by collateral vessels after femoral artery occlusion. *Circ. Res.*, 2006, vol. 99, pp. 656–662. doi: 10.1161/01.RES.0000242560.77512.dd.
20. Ferguson A., Penney R., Solo-Gabriele H. A. Review of the Field on Children's Exposure to Environmental Contaminants: A Risk Assessment Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 265–290. doi:10.3390/ijerph14030265.
21. Govindpani K., Calvo-Flores Guzmán B., Vinnakota C., Waldvogel H. J., Faull R. L., Kwakowsky A. Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 8, pp. 1813–1854. doi:10.3390/ijms18081813.
22. Hallal P. C., Andersen L. B., Bull F. C., Guthold R., Haskell W., Ekelund U. Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*, 2012, vol. 380, pp. 247–257.
23. Hamburg N. M, Balady G. J. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease Functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation*, 2011, vol. 123, pp. 87–97.
24. Hao Y., Jackson J. R., Wang Y., Edens N., Pereira S. L., Alway S. E. β -Hydroxy- β -methylbutyrate reduces myonuclear apoptosis during recovery from hind limb suspension-induced muscle fiber atrophy in aged rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 3, pp. 701–715. doi:10.1152 / ajpregu.00840.2010.
25. Harington M. Neurobiological studies of fatigue. *Prog Neurobiol.*, 2012, vol. 99, no. 2, pp. 93–105. doi: 0.1016 / j.pneurobio.2012.07.004.
26. Hespahan Junior L. C., Barboza S. D., van Mechelen W., Verhagen E. Measuring sports injuries on the pitch: a guide to use in practice. *Braz. J. Phys. Ther.*, 2015, vol. 19, no. 5, pp. 369–380. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0110.
27. Hollander J. M, Thapa D., Shepherd D. L. Physiological and structural differences in spatially distinct subpopulations of cardiac mitochondria: influence of cardiac pathologies. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2014, vol. 307, no. 1, pp. 1–14. doi:10.1152 / ajpheart.00747.2013.
28. Joyner M. J, Casey D. P. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev.*, 2015, vol. 95, no. 2, pp. 549–601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013.

29. Kluger B. M., Krupp L. B., Enoka R. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 2013, vol. 80, pp. 409–416. doi:10.1212 / WNL.0b013e31827f07be.
30. Kozakowska M., Pietraszek-Gremplewicz K., Jozkowicz A., Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 2016, vol. 36, no. 6, pp. 377–393. doi:10.1007 / s10974-015-9438-9.
31. Kudo T., Loh D. H., Truong D., Wu Y., Colwell C.S. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 2011, vol. 232, pp. 66–75. doi:10.1016 / j.expneurol.2013.01.014.
32. Ouellet J., Boisvert L., Fischer L. Patients presenting to an outpatient sport medicine clinic with concussion [Cas de commotion en Clinique externe de médecine du sport]: Retrospective observational analysis. *Can. Fam. Physician*, 2016, vol. 62, no. 6, pp. e340–e345.
33. Peña I., Gevorkiana R., Shi W. X. Psychostimulants affect dopamine transmission through both dopamine transporter-dependent and independent mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 764, pp. 562–570.
34. Pérez-Garijo A., Fuchs Y., Steller H. Apoptotic cells can induce non-autonomous apoptosis through the TNF pathway. *Elife*, 2013, vol. 2, pp. e01004–e01022. doi:10.7554/eLife.01004.
35. Shuvaev V. V., Brenner J. S., Muzykantov V. R. Targeted endothelial nanomedicine for common acute pathological conditions. *J. Control Release*, 2015, vol. 219, pp. 576–595.
36. Smith A. R., Hagen T. M. Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid. *Biochem Soc Trans.*, 2003, vol. 31, pp. 1447–1449. doi:10.1042/bst0311447.
37. Smith T. E., Martel M. M., De Santis A. D. Subjective Report of Side Effects of Prescribed and Nonprescribed Psychostimulant Use in Young Adults. *Subst. Use Misuse*, 2017, vol. 52, no. 4, pp. 548–552. doi: 10.1080/10826084.2016.1240694.
38. Sreemantula S., Nammi S., Kolanukonda R., Koppula S., Boini K. M. Adaptogenic and nootropic activities of aqueous extract of *Vitisvinifera* (grape seed): an experimental study in rat model. *BMC Complement Altern. Med.*, 2005, vol. 5, p. 1–8. doi:10.1186/1472-6882-5-1.
39. Stagg C. J. Magnetic Resonance Spectroscopy as a tool to study the role of GABA in motor-cortical plasticity. *Neuroimage*, 2014, vol. 86, pp. 19–27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.009.
40. Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J. Cardiol.*, 2015, vol. 7, no. 11, pp. 719–741.
41. Thakur A. K., Chatterjee S. S., Kumar V. Adaptogenic potential of andrographolide: An active principle of the king of bitters (*Andrographis paniculata*). *J. Tradit. Complement. Med.*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 42–50. doi:10.1016/j.jtcm.2014.10.002.
42. Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, vol. 380, pp. 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736 (12)61729-2.
43. World Anti-Doping Agency. List of prohibited substances and methods 2019. Available at : <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited> (accessed 11 February 2019).

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616-853.32-036.838

DOI 10.17021/2019.14.1.17.27

© О.В. Лебедева, Э.З. Полянина,

О.К. Кирилочев, Е.И. Каширская, 2019

АБИЛИТАЦИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Лебедева Оксана Вячеславовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-362-19-00, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

Полянина Элла Заурбековна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-614-31-56, e-mail: polyanina.ez@mail.ru.

Кирилочев Олег Константинович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevleg@gmail.com.

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-564-99-73, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Рассмотрены вопросы абилитации глубоко недоношенных детей, проблемы перспективы развития данного направления. Отражено значение абилитации и методик развивающего ухода для дальнейшего физического и психомоторного развития недоношенных детей. Подчеркнуто, что методология выхаживания глубоко незрелых новорожденных неотделима от гуманизации диагностических и лечебных процедур, что предполагает активное участие матери на всех этапах оказания помощи ребенку. Особое внимание уделено вопросам катамнестического наблюдения, его основным задачам и их решению в современных условиях. Показано значение комплексного, мультидисциплинарного подхода в вопросах выхаживания маловесных детей, преемственности между специалистами смежных специальностей, отражена роль семьи в максимальном использовании индивидуального «потенциала компенсаций» ребенка. Доказано, что объединение медицинской, психологической, социальной и педагогической моделей в системной концепции абилитации является особой методологической установкой, дающей возможность получения максимально положительного эффекта для поступательного развития глубоко недоношенного ребенка.

Ключевые слова: абилитация, развивающий уход, катамнез, недоношенные новорожденные, психомоторное развитие.

ABILITATION OF VERY PREMATURE NEWBORNS: SIGNIFICANCE AND PROSPECTS FOR DEVELOPMENT

Lebedeva Oksana V., Dr. Sci (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-905-362-19-00, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

Polyanina Ella Z., Cand. Sci (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-614-31-56, e-mail: polyanina.ez@mail.com.

Kirilochev Oleg K., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevleg@gmail.com.

Kashirskaya Elena I., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-564-99-73, e-mail: rmn2001@mail.ru.

The work is devoted to the issues of abilitation of extremely premature infants, as well as problems and prospects of development of this direction. The importance of abilitation and methods of developmental care for further physical and psychomotor development of premature infants are reflected. It is emphasized that the methodology of nursing extremely preterm newborns is inseparable from the humanization of diagnostic and therapeutic procedures, which involves the active participation of the mother at all stages of child care. Special attention is paid to the issues of catamnestic observation, its main tasks and their solution in modern conditions. The importance of an integrated, multidisciplinary approach to the care of low birth-weight babies, continuity between specialists of related specialties is shown; the role of family in the maximum use of individual "compensation potential" of the child is reflected. The authors argue that the combination of medical, psychological, social and pedagogical models in the system concept of abilitation is a special methodological setting that makes it possible to obtain the most positive effect for the progressive development of very premature infants.

Key words: abilitation, developmental care, follow-up, preterm newborns, psycho-motor development.

Вопросы оптимизации выхаживания маловесных детей занимают одно из приоритетных мест среди важнейших проблем современной российской медицины. Дети, родившиеся с очень низкой массой тела (от 1 000 до 1 500 г, ОНМТ), и экстремально низкой массой тела (менее 1 000 г, ЭНМТ), составляют значительную долю пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в учреждениях перинатального профиля. Основные проблемы этого контингента новорожденных

обусловлены их глубокой морфофункциональной незрелостью и тяжелой сопутствующей перинатальной патологией. Повсеместное внедрение высокотехнологичных методик выхаживания недоношенных, включая техники родовспоможения с учетом интересов плода, заместительное введение сурфактанта, использование методик неинвазивной респираторной поддержки и др. позволили существенно снизить летальность и уменьшить число отдаленных осложнений у этих пациентов [2, 3].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), ранняя неонатальная смертность детей с ЭНМТ за период с 1995 по 2012 г. снизилась на 37 % [16]. В последующие годы отдельные регионы России по показателям выживаемости детей с массой тела при рождении менее 1 500 г приблизились к европейским странам [2, 16]. Однако показатели выживаемости нельзя считать единственным адекватным критерием конечных результатов выхаживания маловесных новорожденных. Имеющийся опыт мировой и отечественной медицины показывает, что подавляющее большинство глубоко недоношенных детей (ГНД) нуждается в длительном медицинском наблюдении и лечении [5, 13, 18, 26, 27]. Крайней степени морфологическая незрелость центральной нервной системы (ЦНС) при рождении в сочетании с воздействием других факторов способствует формированию детского церебрального паралича (ДЦП), нейросенсорных нарушений, когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих расстройств [20, 21, 23, 24, 25, 30]. По данным Министерства здравоохранения РФ, число детей-инвалидов в нашей стране в 2014 г. составляло 579 574 человек, в 2016 г. эта цифра достигла 616 905 человек, увеличившись за 3 года более чем на 37 тыс. случаев [17]. В структуре первичной детской инвалидности наряду с врожденными пороками развития ведущее место занимают заболевания нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения. По сведениям Научного центра здоровья детей РАМН, 30 % детей в возрасте 6 лет не готовы к обучению в школе, из них половина от преждевременных родов [17]. В связи с этим проблемы здоровья ГНД и отдаленные результаты их выхаживания становятся с каждым годом все более актуальными. Перед многими специалистами: врачами-реаниматологами, неонатологами, педиатрами, педагогами и психологами сегодня поставлены новые задачи, связанные с улучшением состояния здоровья, – снижение показателей инвалидности и повышение качества жизни выживших маловесных младенцев.

Неотъемлемой составной частью процесса выхаживания и лечения ГНД с первых часов его жизни являются реабилитационные мероприятия. Реабилитация заключается в осуществлении комплексных лечебно-педагогических мер, направленных на предупреждение и лечение патологических состояний, которые могут привести к временной или стойкой утрате трудоспособности. Цель реабилитации – восстановление ранее утраченных функций [8].

Термин «абилитация» (от латинского *habilis* – удобный, ловкий, приспособительный) подразумевает комплекс лечебно-педагогических мероприятий, направленный на предупреждение и лечение у детей раннего возраста патологических состояний, приводящих к стойкой утрате возможности учиться, трудиться, и быть адаптированным в обществе [1]. Об абилитации идет речь в тех случаях, когда патологическое состояние возникло в раннем возрасте, поэтому основная ее цель – формирование и развитие новых навыков у ребенка первых лет жизни.

У ГНД абилитация предусматривает оптимизацию условий выхаживания. В основе абилитации ГНД лежит оптимизация условий окружающей среды как с первых минут, так и в последующие месяцы жизни. Этим достигается обеспечение поступательного развития с поэтапным приобретением и сохранением возрастных умений и навыков. Нарушения нервно-психического и физического развития маловесных детей, как правило, носят многофакторный характер, поэтому решение данной проблемы должно быть комплексным.

Мероприятия по снижению инвалидности у ГНД включают в себя несколько направлений, ведущим из которых является создание перинатальных центров для оказания высоко технологической медицинской помощи беременным высокого риска. При рождении маловесного ребенка в этих учреждениях создаются оптимальные условия для интенсивной терапии. В контексте этих мероприятий огромное значение имеет повышение социального уровня населения, психологической готовности и культуры родителей, их образования и материального достатка для полноценного оказания последующего развивающего ухода в первые дни, месяцы и годы жизни недоношенных детей [9].

В современных специализированных перинатальных центрах и многопрофильных стационарах (учреждения III уровня) созданы условия для абилитации ГНД. Именно в них организовано оказание эффективной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи беременным и детям. Для улучшения перинатальных исходов при преждевременных родах необходимо создание оптимальных условий при транспортировке и госпитализации беременных и новорожденных, разумное распределение медицинского персонала и ресурсов, необходимое финансирование и использование научной

доказательной базы при оказании медицинской помощи. Многочисленные исследования подтверждают, что дети с ЭНМТ, рожденные в перинатальных центрах III уровня, имеют более благоприятные исходы, как краткосрочные, так и долгосрочные, чем дети, доставленные в такие учреждения уже после рождения [3].

Исследования в области перинатальной психологии указывают на важность психоэмоциональных связей между родителями и еще не рожденным плодом, необходимость постоянного контакта между матерью и новорожденным младенцем с первых минут его жизни. Поэтому на всех этапах выхаживания недоношенных новорожденных необходимо активное участие семьи ребенка, особенно матери. Вместе с этим огромное значение для глубоко незрелых детей имеет гуманизация диагностических и терапевтических процедур, что закладывает основы создания оптимальных условий безопасной развивающей среды для недоношенного младенца. При длительном стационарном лечении ребенка для предоставления ему мягкой и одновременно насыщенной психосенсорной стимуляции и разнообразия внешней среды необходимо не только совместное пребывание матери, но и активное участие в уходе, кормлении и простейших медицинских манипуляциях. В совокупности с применением методик физической и психолого-педагогической реабилитации в условиях этого тесного эмоционального контакта можно одновременно избежать сенсорной депривации [19].

Поиски путей улучшения микросоциальной среды маловесных пациентов при пребывании в ОРИТ велись давно. Наибольшую известность в 1980-е гг. получила программа развивающего ухода для отделений реанимации и интенсивной терапии Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP), созданная в Соединенных Штатах Америки [7]. На ее основе в России также была создана программа раннего вмешательства в реабилитацию для недоношенных детей. Основные задачи этого вмешательства заключались в разработке и внедрении методик ранней профилактики нейросенсорных и когнитивных нарушений у недоношенного ребенка, осуществлении мер психологической поддержки матери и других членов семьи [14, 19].

В настоящее время в рамках ранней профилактики нейросенсорных и когнитивных нарушений активно применяются: охранительный режим с минимизацией факторов окружающей среды (шума, светового воздействия, вибрации) с соблюдением правила «ТТТ» (тепло, тихо, темно), ограничение манипуляций, создающих «дефицит отдыха» у недоношенного новорожденного. Повсеместно в ОРИТ неонатологического профиля практикуется максимальный отказ от «агрессивных», инвазивных методов диагностики и лечения. У матерей, с первых дней имеющих возможность активного участия в развитии своего ребенка, позитивно меняется эмоциональный настрой, появляется готовность продолжить абилитацию ребенка после выписки из стационара. Многие авторы отмечают, что оптимизация условий выхаживания с первых минут жизни недоношенного младенца позволяет избежать тяжелых нейросенсорных расстройств и задержки становления когнитивных функций в последующие годы жизни [14, 19].

Психолого-педагогическая коррекция недоношенных детей входит в создание развивающего ухода. Научно доказана высокая результативность применения в условиях ОРИТ и в палатах интенсивной терапии таких методик, как тактильный контакт, «кенгуру», тонкий пальцевой тренинг по Е. Токовой, музыкотерапия. Применение этих альтернативных методик улучшает показатели соматического здоровья и неврологический статус у детей, обеспечивая состояние эмоционального комфорта у матерей. При использовании этих методик обычно сочетают 2–3 метода физического воздействия с психоэмоциональной и/или психосенсорной коррекцией [9, 14, 19, 24, 28].

Большой интерес и актуальность в развивающем уходе имеет методика музыкотерапии для недоношенных детей, разработанная в клинике Научного центра здоровья детей РАМН, которая включает в себя индивидуально подбираемые программы (музыка в записи) и пение кормящих матерей. По утверждению ряда отечественных авторов, сенсорные и эмоциональные воздействия являются своего рода немедикаментозными «ноотропами» для развивающегося мозга незрелого ребенка [14, 19].

После выписки ребенка из стационара, на амбулаторном этапе абилитации целесообразно использование методики «кенгуру» с обоими родителями, а также музыкотерапии «живой голос» и прослушивания в записи, выполнения родителем тонкого пальцевого тренинга по Е. Токовой [11]. Подборка произведений для музыкотерапии при перинатальной патологии ЦНС зависит от ведущего синдрома восстановительного периода. Например, при синдроме угнетения ЦНС, вегетативно-висцеральных нарушениях, снижении сосательного и глотательного рефлексов рекомендуются прослушивать такие произведения, как 1 часть «Маленькая ночная серенада» В. Моцарта и вальсы из балетов П.И. Чайковского. При этом длительность прослушиваний составляет от 7 до 10–15 мин, что

предпочтительнее делать в первой половине дня. Синдром гипервозбудимости ЦНС, срыгивания и другие расстройства автономной вегетативной иннервации являются показанием для прослушивания музыкальных фрагментов в темпе адажио и анданте. Длительность прослушивания обычно 5–7 мин между кормлениями. Существует мнение, что при наличии у ребенка гипертензионно-гидроцефального синдрома лучше всего использовать негромкое «живое» пение матери [11].

При пребывании ребенка в ОРИТ осуществляется консультация и проведение некоторых занятий с инструктором по раннему развитию и массажу. При этом положительное влияние на развитие двигательных функций у недоношенных детей, находившихся на искусственной вентиляции легких, оказывает проведение комплексов упражнений в воде [29].

Очень важной задачей современной педиатрической службы является наблюдение и лечение недоношенных детей после выписки из стационара. До сегодняшнего дня имеется определенная разобщенность между научно обоснованными высокими технологиями выхаживания недоношенных младенцев и наблюдением за их развитием в амбулаторно-поликлинических условиях. Согласно проводимым опросам, почти половина матерей не знает диагноз своих недоношенных младенцев, часто родители не ориентируются в медицинских терминах и не просят разъяснений у врачей [15]. Педиатры амбулаторно-поликлинической службы при наблюдении за недоношенными детьми сталкиваются с многочисленными проблемами, в основе которых лежит недостаточная осведомленность в вопросах физиологии патологии детей с ОНМТ, ЭНМТ и отсутствие опыта работы с этим контингентом детей на первом году жизни [14]. Знание закономерностей развития ГНД чрезвычайно важно для объективной оценки состояния их здоровья, обоснованного назначения лечения, повышения качества медицинской помощи и профилактики ранней инвалидизации детей.

В исследованиях Е.С. Сахаровой и Е.С. Кешишян показано, что динамика психомоторного развития ГНД при относительно одинаковом «старте» наиболее зависима от степени зрелости и структурных изменений в ЦНС. Дети без тяжелых структурных изменений в ЦНС чаще имеют транзиторную задержку психомоторного развития, а формирование двигательных, психоэмоциональных и речевых навыков у них характеризуется относительной синхронностью и положительным поступательным развитием [14].

Несомненно, компенсаторные возможности недоношенного ребенка достаточно высоки, но наличие внешних причин и влияние микросоциума, в котором растет и развивается ребенок, играют важную роль. По мнению некоторых исследователей, неблагоприятная психологическая обстановка в семье является одной из главных причин дизонтогенеза психики детей с ОНМТ и ЭНМТ. При этом отмечается, что когнитивное, речевое и моторное развитие ГНД, прежде всего, зависит от социально-экономического статуса семьи и образовательного уровня родителей и лишь во вторую очередь от акушерского анамнеза матери и соматоневрологических последствий глубокой недоношенности [5, 22]. Есть исследование, доказывающее связь уровня познавательного развития ГНД с социальным положением родителей, отсутствием грудного вскармливания, наличием структурных мозговых повреждений, дефицита веса и многодетностью в семье [23].

Определенный интерес представляют данные о роли неблагоприятных перинатальных факторов в формировании задержки речевого развития (ЗРР) у детей. В детском возрасте проблема ЗРР является очень актуальной. В группе детей в возрасте от 3 до 7 лет, имеющих ЗРР, был проведен тщательный анализ анамнестических, клинических и параклинических данных. В результате исследования был сделан вывод о том, что самыми значимыми перинатальными факторами риска ЗРР со стороны матери являются наличие маркеров внутриутробной инфекции, соматическая патология и тяжелая преэклампсия; со стороны новорожденного – церебральная гипоксия-ишемия. Неблагоприятным фактором развития ЗРР является сочетание вышеперечисленных факторов. С другой стороны, отсутствие преобладания в изученной группе недоношенных детей косвенно указывает на то, что потенциал компенсаций у преждевременно родившегося ребенка велик. У части детей все-таки удается добиться успешного когнитивного развития без формирования нарушений речи. Это возможно при правильно организованной комплексной реабилитации недоношенных с ранним привлечением семьи, при помощи семейных психологов, ранней психолого-педагогической коррекции выявляемых нарушений [10].

В последние годы в РФ открыто множество отделений (кабинетов) катамнеза, амбулаторно-консультативных центров. В отдельных регионах функционируют неврологические стационары для детей с ЭНМТ. Благодаря подобной организации работы в развивающем уходе участвуют не только педиатры, неврологи и родители, так как большая роль отведена помощи психологов, специалистов-реабилитологов, логопедов-дефектологов.

Основными задачами катамнестического наблюдения являются: комплексное динамическое наблюдение за недоношенными детьми до достижения возраста 3 лет; разработка и использование индивидуальных лечебно-реабилитационных программ для каждого недоношенного ребенка до достижения им 3-летнего возраста; обязательное проведение профилактической вакцинации по индивидуальному графику.

Существенной проблемой амбулаторного этапа абилитации является то, что дети с ОНМТ и ЭНМТ нуждаются в многоплановом обследовании и лечении. При этом каждый врач-специалист детской поликлиники назначает несколько препаратов, общее количество одновременно назначенных лекарств может достигать 10–15 наименований [12]. Практика наблюдения за недоношенными детьми первого года жизни показывает, что полипрагмазия у них часто не обоснована. Это отчасти связано с тем, что вынесенное в основной диагноз отставание в развитии не всегда обусловлено тяжелой патологией ЦНС. При этом рутинная коррекция соматических проблем (например, лечение ранней анемии недоношенных), изменение режима кормлений, рациональный уход за ребенком может привести к положительным изменениям в развитии младенца.

Несмотря на некоторую разницу в методологических подходах, в РФ существует общая мультидисциплинарная концепция коррекции поражений ЦНС у детей первого года жизни, которая основана на нижеизложенных принципах:

- индивидуальный диагностический подход к оценке состояния ЦНС с учетом степени зрелости ребенка (срока гестации), постконцептуального/скорректированного возраста и конституционально-генетических характеристик;
- индивидуальный подход в составлении лечебно-реабилитационных программ, учитывающих характер и степень тяжести основной патологии и сопутствующих заболеваний;
- применение в лечении комплекса различных средств: фармпрепаратов, методов физического воздействия, эстетопсихотерапии и кондуктивной педагогики;
- преемственность и этапность восстановительного лечения детей с тяжелой патологией ЦНС, коллегиальность в подборе лечения и оценке его эффективности;
- гуманизация методов диагностики и лечения, отказ от болезненных манипуляций в ОРИТ в пользу щадящих методик;
- работа по улучшению микросоциума («терапия средой») и взаимодействие с семьей ребенка на всех этапах выхаживания [11].

Первые в мире учреждения мультидисциплинарного профиля с работой сотрудников как единой команды – абилитационные центры и лекотеки для развивающего ухода – появились в Швеции, где была применена семейно-центрированная модель помощи детям в первые годы их развития. В России первая лекотека была открыта в 1993 г. в Санкт-Петербурге, а несколькими годами позже во многих других регионах страны появились свои лекотеки (игротеки), практикующие применение психолого-педагогических методик абилитации ГНД на амбулаторно-поликлиническом (третьем) этапе выхаживания [7].

Примером семейно-центрированной модели помощи недоношенным детям стал опыт работы Центра коррекции развития детей раннего возраста при Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ. В Центре практикуют краткосрочную госпитализацию ребенка вместе с родителем. При этом выделяют отдельный бокс, в котором младенец в привычном режиме спит, вскармливается, но обслуживается по системе «врач к больному». Такой подход исключает длительное ожидание в очереди и ограничивает контакты недоношенных пациентов с возможными инфекционными больными. Эта методика является удобной для родителей, так как вносит ощущение доступности медицинской помощи, собственной психологической защищенности, уверенности в благоприятном исходе для ребенка. Данная практика удобна и для специалистов, она дает возможность коллегиального обсуждения проблем пациента с разработкой единой стратегии лечения с исключением полипрагмазии. В результате создается еще и дополнительная возможность налаживания тесного контакта с семьей и обучения родителей доступным методикам абилитации для дальнейшего самостоятельного выполнения в домашних условиях [4, 14].

Впоследствии каждый возрастной этап жизни ребенка диктует определенные развивающие задачи. На начальных этапах развития стимулируется интерес ребенка к окружающей среде, затем развивается исследовательское поведение, в дальнейшем укрепляются межанализаторные связи, формируются сенсомоторные навыки и умения, далее расширяются предметные и игровые действия, с последующим развитием социальной активности. Очень важным условием оценки психомоторного развития в первый год жизни ГНД является учет постконцептуального и скорректированного возраста

(СВ) ребенка. Примерно до 5–6 мес. фактического возраста, что соответствует 3–4 мес. СВ, имеет место «платообразный период развития» младенца. Это может ошибочно расцениваться как нарушение моторного развития или отставание в психомоторном развитии. Именно в этот период ребенку требуется коррекция функциональных расстройств пищеварения, подбор питания, многим недоношенным показано лечение поздней анемии, а также профилактика рахита и коррекция остеопении. Именно на этом этапе применение стимулирующей медикаментозной терапии не всегда оправданно, ребенок в большей степени нуждается в щадящем массаже, лечебной физкультуре. С 7–8 мес. фактического возраста, который примерно соответствует 5–6 мес. СВ, можно наблюдать скачок в психомоторном развитии недоношенного ребенка. В этом возрасте более рациональным является назначение лечебного массажа, водных процедур, дифференцированной лечебной физкультуры. Назначение медикаментов требует строго дифференцированного подхода с учетом ведущего синдрома. В этом возрастном периоде огромное значение имеют занятия с дефектологом и обучение матери отдельным упражнениям для выполнения в домашних условиях [14].

Не менее важной составляющей реабилитации недоношенного ребенка является организация психологической помощи матери и членам семьи. Вне всякого сомнения, родственники преждевременно родившегося ребенка часто находятся в состоянии тяжелейшего стресса, они испытывают страх, разочарование. Со стороны родителей возможно эмоциональное отвержение больного младенца, и они нуждаются в психологической поддержке [12]. Женщины, имеющие соматические проблемы и болезни репродуктивной сферы, пережившие трудности с зачатием и вынашиванием ребенка и одновременно перенесшие тяжелые роды, могут иметь высокий уровень эмоционального напряжения. Усугубляет степень психологического дискомфорта у матери необходимость навещать своих детей в ОРИТ, осознание тяжести их состояния. Родители чрезвычайно переживают за жизнь младенца, его здоровье и будущее развитие. Свой вклад в эмоциональный спад женщины, несомненно, вкладывают внешние проявления крайней степени незрелости, отсутствие возможности комфортного общения с собственным ребенком. Некоторые женщины переживают чувство вины за свою проблемную беременность и страдания, которые из-за этого испытывает преждевременно родившийся ребенок [13]. Совокупность психологической поддержки с приведенными методиками развивающего ухода должна положительно повлиять на состояние недоношенного ребенка и эмоциональный настрой матери.

Результаты катамнестического наблюдения, полученные группой российских исследователей, показали, что неврологическую компенсацию у детей с ОНМТ и ЭНМТ, как правило, можно наблюдать на третьем году жизни. Одновременно с этим достоверно показано значительное снижение соматоневрологических последствий у недоношенных к 6–10 годам жизни. В этих случаях дети не имели грубого неврологического дефицита, но их развитие происходило в благоприятной психосоциальной обстановке [9].

Подводя итог, можно резюмировать, что реабилитация недоношенных детей положительно отражается на их физическом и психоэмоциональном состоянии, позволяет выявлять самые ранние нарушения развития. Мультидисциплинарный подход к коррекции поражений ЦНС дает возможность оценить сенсорные и моторные навыки растущего недоношенного ребенка, его умственные способности, развитие языка и речи, социальные навыки. В результате комплексной реабилитации детей при легких и среднетяжелых формах неврологических нарушений возможна частичная или полная компенсация неврологических проявлений, а при тяжелых формах – смягчение моторных и сенсорных расстройств.

Лечение детей продолжается в преддошкольном и дошкольном возрасте. В этом возрастном периоде психолого-педагогическое сопровождение бывших недоношенных детей должно быть направлено на их дальнейшую социализацию. Существующий комплекс социально-педагогической помощи включает в себя нейропсихологическую и педагогическую диагностику для определения уровня знаний, умений и навыков в своей возрастной группе. После определения этого уровня необходимо проводить дальнейшую соответствующую коррекцию, включающую в себя семейную психологическую поддержку, психогимнастику, терапию творчеством и коррекцию познавательных процессов [6].

Таким образом, выхаживание недоношенных детей, изначально направленное на сохранение жизни, впоследствии, помимо медицинских задач, должно содержать усилия по поддержанию эмоционального и физического контакта матери и ребенка. Методики развивающего ухода должны повсеместно внедряться в практику работы перинатальных учреждений, начиная с этапа отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, затем в отделениях II этапа выхаживания недоношенных детей с постепенным расширением участия матери в процессе лечения. Положительно

отражаются на состоянии ребенка и повышают эмоциональный фон матери «щадящие» условия пребывания в стационаре, ограничение боли, максимальный отказ от высокоинвазивных вмешательств в пользу менее «агрессивных» манипуляций, гуманизация методик выхаживания и применение элементов развивающего ухода. Непосредственно развивающий уход способствует положительному психологическому настрою всех членов семьи недоношенного младенца и придает им уверенность в своих силах на последующем, амбулаторно-поликлиническом этапе выхаживания.

Своевременная диагностика и ранняя коррекция нарушений развития недоношенных детей требуют участия специалистов отделений (кабинетов) катамнеза перинатальных и неонатальных центров. Важную часть этой работы могут выполнять специалисты реабилитационных центров (детский невролог, педиатр, физиотерапевт, инструктор ЛФК, логопед-дефектолог, медицинский психолог). Вне сомнения, отдельные методики развивающего ухода, освоенные в стационаре, могут выполняться матерью (родителями) на дому. Это положительно влияет на соматический статус, физическое, нервно-психическое развитие детей и хорошо дополняет проводимую медикаментозную терапию.

Объединение медицинской, психологической, социальной и педагогической моделей в единую систему абилитации является современной методологической установкой, направленной на получение максимального положительного эффекта при выхаживании глубоко недоношенных детей.

Список литературы

1. Бадалян, Л. О. Невропатология: учебник / Л. О. Бадалян. – М. : Академия, 2003. – 317 с.
2. Байбарина, Е. Н. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации / Е. Н. Байбарина, З. Х. Сорокина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 17–20.
3. Башмакова, Н. В. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела / Н. В. Башмакова, В. В. Ковалев, А. М. Литвинова, Е. О. Девятова, Г. В. Якорнова, Б. Т. Чарипова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 4–7.
4. Валиулина, А. Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А. Я. Валиулина, Э. Н. Ахмадеева, Н. Н. Крывкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 34–41.
5. Волянюк, Е. В. Комплексная реабилитация недоношенных детей на первом году жизни / Е. В. Волянюк, А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 59–62.
6. Дмитриева, М. В. Организация комплексной реабилитации детей, родившихся с низкой массой тела, в условиях реабилитационного центра / М. В. Дмитриева, Л. И. Мазур, О. В. Щербичкая // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5–3. – С. 758–761.
7. Зубова, Е. П. Медико-психолого-педагогическая коррекция нарушений развития у детей раннего возраста в детской поликлинике / Е. П. Зубова, М. М. Садыков // Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 103–105.
8. Козлова, Л. В. Основы реабилитации для медицинских колледжей: учебное пособие / Л. В. Козлова, С. А. Козлов, Л. А. Семененко. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2012. – 475 с.
9. Мазурова, Н. В. Психолого-педагогическое сопровождение недоношенного ребенка и его семьи в структуре комплексной реабилитации / Н. В. Мазурова, С. Б. Лазуренко, Т. А. Карниз, Р. С. Зайнитдинова // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 13–17.
10. Полянина, Э. З. Роль перинатальных факторов риска в формировании задержки речевого развития / Э. З. Полянина // Инновационные технологии работы с людьми с ограниченными возможностями : мат-лы научно-практической конференции (Астрахань, 20–21 марта 2013 г.). – Астрахань : Астраханский государственный университет, 2013. – С. 39–43.
11. Полянина, Э. З. Принцип абилитации в системе медико-педагогической коррекции детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Э. З. Полянина, О. В. Лебедева, Г. О. Неврюзина // Теоретические и практические аспекты психологии и педагогики : коллективная монография. – Уфа : Аэтерна, 2016. Выпуск 14. – С. 124–138.
12. Рыбкина, Н. Л. Этико-психологические аспекты консультирования родителей недоношенных детей : роль педиатра и неонатолога / Н. Л. Рыбкина, А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 62–67.
13. Сафина, А. И. Последующее наблюдение недоношенных в клинике развития университета ЭМОРИ (США) / А. И. Сафина, И. Я. Лутфуллин, Н. Л. Рыбкина, О. А. Степанова, Е. В. Волянюк, И. И. Закиров, М. А. Даминова, М. А. Сатруднинов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 86–90.
14. Сахарова, Е. С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014 – Т. 59, № 1. – С. 40–45.

15. Скорикова, Е. А. Анализ ошибок ведения детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении на амбулаторном этапе / Е. А. Скорикова, А. А. Муканова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 322.
16. Суханова, Л. П. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации / Л. П. Суханова, Н. Н. Бушмелева, З. Х. Сорокина // Социальные аспекты здоровья населения : электронный журнал. – 2012. – Т. 28, № 6. – Р. 2.
17. Узденов, И. М. Результаты изучения заболеваемости и инвалидности детей в РФ, СКФО и Ставропольском крае за 2008–20012 годы / И. М. Узденов, В. Б. Зафиров, А. А. Третьяков, К. Р. Амлаев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 5 (147). – С. 127–132.
18. Фатыхова, Н. Р. Отдаленные результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Н. Р. Фатыхова, Р. Г. Гамирова, В. Ф. Прусаков // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2014. – № 2. – С. 31–34.
19. Яцык, Г. В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова, О. В. Тресорукова // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 23–27.
20. Aarnoudse-Moens, C. S. H. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children / C. S. H. Aarnoudse-Moens, N. Weisglas-Kuperus, J. B. van Goudoever, J. Oosterlaan // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124, № 2. – P. 717–728.
21. Arpi, E. Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children : a review of the recent literature / E. Arpi, F. Ferrari // Dev. Med. Child Neurol. – 2013. – Vol. 55, № 9. – P. 788–796.
22. Barlow, J. Parent-infant psychotherapy for improving parental and infant mental health / J. Barlow, C. Bennett, N. Midgley, S. K. Larkin, Y. Wei // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 8, № 1. – CD010534.
23. Beaino, G. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants : the EPIPAGE prospective cohort / G. Beaino, B. Khoshnood, M. Kaminski, S. Marret, V. Pierrat, R. Vieux, G. Thiriez, J. Matis, J. C. Picaud, J. C. Rozé, C. Alberge, B. Larroque, G. Bréart, P. Y. Ancel // Acta Paediatrica. – 2011. – Vol. 100, № 3. – P. 370–378.
24. Larroque, B. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study) : a longitudinal cohort study / B. Larroque, P. Y. Ancel, S. Marret, L. Marchand, M. André, C. Arnaud // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9615. – P. 813–820.
25. Moore, G. P. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age. A Meta-analysis / G. P. Moore, B. Lemyre, N. Barrowman, T. Daboval // JAMA Pediatrics. – 2013. – Vol. 167, № 10. – P. 967–974.
26. Orcesi, S. Neurodevelopmental outcomes of preterm very low birth weight infants born from 2005 to 2007 / S. Orcesi, I. Olivieri, S. Longo, G. Perotti, R. La Piana, C. Tinelli // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 716–723.
27. Serenius, F. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden / F. Serenius, K. Källén, M. Blennow, U. Ewald, V. Fellman, G. Holmström, E. Lindberg, P. Lundqvist, K. Maršál, M. Norman, E. Olhager, L. Stigson, K. Stjernqvist, B. Vollmer, B. Strömberg // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 17. – P. 1810–1820.
28. Spittle, A. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants / A. Spittle, J. Orton, P. J. Anderson, R. Boyd, L.W. Doyle // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 24, № 11. – CD005495.
29. Valizadeh, L. Effect of Early Physical Activity Programs on Motor Performance and Neuromuscular Development in Infants Born Preterm : A Randomized Clinical Trial. / L. Valizadeh, M. Sanaeefar, M. B. Hosseini, M. Asgari Jafarabadi, A. J. Shamili // J. Caring. Sci. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 67–79.
30. Zwicker, J. G. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood : a systematic review / J. G. Zwicker, S. R. Harris // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121, № 2. – P. 366–376.

References

1. Badalyan L. O. Nevropatologiya. Uchebnik, 2-e izdanie [Neuropathology. Textbook. 2nd edition], Moscow, Akademiya [Academy], 2003, 317 p.
2. Baybarina E. N., Sorokina Z. Kh. Iskhody beremennosti v sroki 22–27 nedel' v meditsinskikh uchrezhdeniyakh Rossiyskoy Federatsii [Outcomes of 22–27 weeks of pregnancy in health care institutions of Russian Federation]. Voprosy sovremennoy pediatrii. [Current Pediatrics], 2011, vol. 10, no. 1, pp. 17–20.
3. Bashmakova N. V., Kovalev V. V., Litvinova A. M., Devyatova E. O., Yakornova G. V., Charipova B. T. Vyzhivaemost' i aktual'nye perinatal'nye tekhnologii pri vykhazhivanii novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela [Survival and urgent perinatal nursing technologies for extremely low birth weight neonates]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist], 2012, vol. 12, no. 1, pp. 4–7.
4. Valiulina A. Ya., Akhmadeeva E. N., Kryvkina N. N. Problemy i perspektivy uspeshnogo vykhazhivaniya i reabilitatsii detey, rodivshikhsya s nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela [The problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation children born with low and extremely low birth weight]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2013, vol. 6, no. 1, pp. 34–41.

5. Volyanyuk E. V., Safina A. I. Kompleksnaya reabilitatsiya nedonoshennykh detey na pervom godu zhizni [Integrated rehabilitation premature infants in the first year of life]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2013, vol. 6, no. 6, pp. 59–62.
6. Dmitrieva M. V., Mazur L. I., Shcherbitskaya O. V. Organizatsiya kompleksnoy reabilitatsii detey, rodivshikhsya s nizkoy massoy tela, v usloviyakh reabilitatsionnogo tsentra [The organization of complex rehabilitation for premature children in the rehabilitation center]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* [Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2015, vol. 17, no. 5–3, pp. 758–761.
7. Zubova E. P., Sadykov M. M. Mediko-psikhologo-pedagogicheskaya korrektsiya narusheniy razvitiya u detey rannego vozrasta v detskoj poliklinike [Medical-psychological-pedagogic correction of development disorders of infants in children hospital]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical Almanac], 2013, no. 6 (30), pp. 103–105.
8. Kozlova L. V., Kozlov S. A., Semenenko, L. A. Osnovy reabilitatsii dlya meditsinskikh kolledzhey. Uchebnoe posobie [Basics of rehabilitation for medical colleges. Study guide]. Rostov-on-Don, Feniks, 2012, 475 p.
9. Mazurova N. V., Lazurenko S. B., Karniz T. A., Zaynitdinova R. S. Psikhologo-pedagogicheskoe soprovozhdenie nedonoshennogo rebenka i ego sem'i v strukture kompleksnoy reabilitatsii [Psychological and pedagogical support for premature baby and his family in the structure of complex rehabilitation]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics], 2012, no. 5, pp. 13–17.
10. Polyanina E. Z. Rol' perinatal'nykh faktorov v formirovaniy zaderzhki rechevogo razvitiya [The role of perinatal factors in the formation of delayed speech development]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Innovatsionnye tekhnologii raboty s lyud'mi s ogranichennymi vozmozhnostyami"*. Astrakhanskiy gosudarstvennyy universitet [Materials of the scientific-practical conference "Innovative technologies of work with people with disabilities"]. Astrakhan, Astrakhan State University, 2013, pp. 39–43.
11. Polyanina E. Z., Lebedeva O. V., Nevryuzina G. O. Printsip abilitatsii v sisteme mediko-pedagogicheskoy korrektsii detey, rozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela [The principle of habilitation in the system of medical and pedagogical correction of children born with very low and extremely low body mass]. *Kollektivnaya monografiya "Teoreticheskie i prakticheskie aspekty psikhologii i pedagogiki"* [Collective monograph "Theoretical and practical aspects of psychology and pedagogy"]. Ufa, Aeterna, 2016, issue 14, pp. 124–138.
12. Rybkina N. L., Safina A. I. Etiko-psikhologicheskie aspekty konsul'tirovaniya roditeley nedonoshennykh detey: rol' pediatria i neonatologa [Ethical and psychological aspects of counseling for parents of premature infants: the role of pediatricians and neonatologists]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2013, vol. 6, no. 1, pp. 62–67.
13. Safina A. I., Lutfullin I. Ya., Rybkina N. L., Stepanova O. A., Volyanyuk E. V., Zakirov I. I., Daminova M. A., Satrutdinov M. A. Posleduyushchee nablyudenie nedonoshennykh v klinike razvitiya universiteta EMORI (SShA) [Follow-up of premature in progress clinic EMORY University (USA)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2013, vol. 6, no. 1, pp. 86–90.
14. Sakharova E. S., Keshishyan E. S. Printsipy organizatsii pomoshchi nedonoshennym detyam v postneonatal'nom periode [Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2014, vol. 59, no. 1, pp. 40–45.
15. Skorikova E. A., Mukanova A. A. Analiz oshibok vedeniya detey s ONMT i ENMT pri rozhdenii na ambulatortnom etape [Analysis of the errors in the management of children with very low birth weight and extremely low birth weight at birth on an outpatient stage]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* [Bulletin of Medical Internet Conferences], 2014, vol. 4, no. 4, p. 322.
16. Sukhanova L. P., Bushmeleva N. N., Sorokina Z. Kh. Mladencheskaya smertnost' v Rossii s pozitsiy dostovernosti ee registratsii [Infantile mortality in Russia: the issue of verified registration]. *Elektronnyy zhurnal. "Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya"* [Electronic journal. "Social Aspects of Population Health"], 2012, vol. 28, no. 6, pp. 2.
17. Uzdenov I. M., Zafirova V. B., Tret'yakov A. A., Amlaev K. R. Rezul'taty izucheniya zaboлеваemosti i invalidnosti detey v RF, SKFO i Stavropol'skom krae za 2008–2012 gody [Results of the study of morbidity and disability in children in Russia, North Caucasus Federal District and the Stavropol region for the years 2008–2012]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin], 2014, no. 5 (147), pp. 127–132.
18. Fatykhova N. R., Gamirova R. G., Prusakov V. F. Otdalennyye rezul'taty vykhazhivaniya detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela [Long-term effects of nursing of extremely low birth weight infants]. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie* [Public Health and Health Care], 2014, no. 2, pp. 31–34.
19. Yatsyk G. V., Bombardirova E. P., Tresorukova O. V. Vykhozivanie i rannyya reabilitatsiya detey [Nursing and early rehabilitation of children]. *Lechashchiy vrach* [Attending Doctor], 2007, no. 7, pp. 23–27.
20. Aarnoudse-Moens C. S. H., Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J. B., Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 2, pp. 717–728.
21. Arpi E., Ferrari F. Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: a review of the recent literature. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2013, vol. 55, no. 9, pp. 788–796.
22. Barlow J., Bennett C., Midgley N., Larkin S. K., Wei Y. Parent-infant psychotherapy for improving parental and infant mental health. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, vol. 8, no. 1, CD010534.

23. Beaino G., Khoshnood B., Kaminski M., Marret S., Pierrat V., Vieux R., Thiriez G., Matis J., Picaud J. C., Rozé J. C., Alberge C., Larroque B., Bréart G., Ancel P. Y. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatrica*, 2011, vol. 100, no. 3, pp. 370–378.
24. Larroque B., Ancel P. Y., Marret S., Marchand L., André M., Arnaud C. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*, 2008, vol. 371, no. 9615, pp. 813–820.
25. Moore G. P., Lemyre B., Barrowman N., Daboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age. A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 2013, vol. 167, no. 10, pp. 967–974.
26. Orcesi S., Olivieri I., Longo S., Perotti G., La Piana R., Tinelli C. Neurodevelopmental outcomes of preterm very low birth weight infants born from 2005 to 2007. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2012, vol. 16, no. 6, pp. 716–723.
27. Serenius F., Källén K., Blennow M., Ewald U., Fellman V., Holmström G., Lindberg E., Lundqvist P., Maršál K., Norman M., Olhager E., Stigson L., Stjernqvist K., Vollmer B., Strömberg B. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*, 2013, vol. 309, no. 17, pp. 1810–1820.
28. Spittle A., Orton J., Anderson P. J., Boyd R., Doyle L. W. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, vol. 24, no. 11: CD005495.
29. Valizadeh L., Sanaeefar M., Hosseini M. B., Asgari Jafarabadi M., Shamili A. Effect of Early Physical Activity Programs on Motor Performance and Neuromuscular Development in Infants Born Preterm: A Randomized Clinical Trial. *J. Caring Sci.*, 2017, vol. 6, no. 1, no. 67–79.
30. Zwicker J. G., Harris S. R. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics*, 2008, vol. 121, no. 2, pp. 366–376.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки)

УДК 616.831-009.11-053.3-06-036.838

DOI 10.17021/2019.14.1.27.38

© З.М. Нуржанова, О.А. Башкина, М.А. Самотруева, 2019

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ И ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Нуржанова Зульфия Маликовна, заведующая отделением кинезиотерапии, ГАУ АО «Астраханский областной социально-реабилитационный центр «РУСЬ», Россия, 414042, г. Астрахань, ул. Коновалова, д. 14, тел.: 8-917-181-84-56, e-mail: lax-07@mail.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «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.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Представлена информация о некоторых аспектах коморбидной патологии и особенностях процесса реабилитации при детском церебральном параличе. В настоящее время отсутствует единая система взглядов в понимании вопросов этиологических критериев, патогенеза, диагностических аспектов заболевания, оценки степени тяжести, а также факторов, влияющих на течение болезни. Процессы дисфункции эндотелия и окислительного стресса, усугубляющие дистрофические изменения нейронов, нарушения работы сердечно-сосудистой системы, тесно взаимосвязаны. Имеют место определенные сложности формирования реабилитационной программы у детей с детским церебральным параличом, что обусловлено низкой адаптированностью детского организма к возрастающим физическим нагрузкам, обусловленной как проявлением основного заболевания, так и наличием коморбидной патологии, которая усугубляет тяжесть состояния ребенка.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, эксайтотоксичность, коморбидная патология, реабилитация, сердечно-сосудистая система, дыхательная система.

COMORBID PATHOLOGY IN INFANTILE CEREBRAL PALSY AND FEATURES OF THE REHABILITATION PROCESS

Nurzhanova Zulfiya M., Head of Department, Astrakhan Regional Social and Rehabilitation Center “Rus”, 14 Konovalov St., Astrakhan, 414042, Russia, tel.: 8-917-181-84-56, e-mail: lax-07@mail.ru.

Bashkina Ol'ga 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.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

The review provides information on some aspects of comorbid pathology, as well as features of the rehabilitation process in cerebral palsy. There is currently no uniform system of views in understanding of etiological criteria, pathogenesis, diagnostic aspects of the disease, the assessment of the severity, as well as factors that influence the course of illness. Processes of endothelial dysfunction and oxidative stress contributing to dystrophic changes of neurons, disorders of the cardiovascular system are closely interrelated. There are certain difficulties in the formation of a rehabilitation program in children with cerebral palsy. Part of the problem lies in the low adaptability of the child's body to increasing physical exertion, caused both by the manifestation of the underlying disease and by the presence of comorbid pathology, which exacerbates the severity of the child's condition.

Key words: *infantile cerebral palsy, excitotoxicity, comorbid pathology, rehabilitation, cardiovascular system, respiratory system.*

В настоящее время детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из самых распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). ДЦП ведет не только к нарушениям локомоции, связанным с неправильным распределением мышечного тонуса, но и к задержке умственного и речевого развития, патологии слуха и зрения, а также к изменениям функционального состояния различных систем организма, возникновению коморбидной патологии, что, в свою очередь, приводит к нарушениям социальной адаптации больных и затруднениям проведения реабилитационного процесса.

Сегодня в России сложилась критическая совокупность обстоятельств, связанная с высокой степенью инвалидизации больных ДЦП [17, 19, 63]. Согласно сведениям Государственного комитета Российской Федерации по статистике, наблюдается увеличение количества детей с ДЦП. По данным различных научных исследований установлено, что ДЦП диагностируется в 1,9–2,7 случаев на 1 000 детей, однако известны и более высокие значения данного показателя – до 10 случаев на 1 000 новорожденных [13, 61]. Распространенность ДЦП среди недоношенных детей составляет 1 %. У детей с массой тела менее 1 500 г при рождении ДЦП выявляется в 5–15 % случаев, у новорожденных с экстремально низкой массой тела – в 25–30 % [3]. Одними из первых клинических симптомов при ДЦП являются нарушения локомоции (100 %), также имеют место речевые (75 %), психические (50 %) и сенсорные (25 %) нарушения [47, 69].

Если ранее о ДЦП говорили как о стационарном состоянии, то в последнее время многими авторами доказан прогрессирующий характер патологических изменений не только в нервной системе, но и в других функциональных системах организма. В патогенезе ДЦП основное значение имеют гипоксически-ишемические изменения головного мозга, ведущие к энцефаломалации [11, 59, 62, 64, 65]. В рамках теории эксайтотоксичности доказано, что разрушение мембраны нервных клеток развивается в результате инициирования каскада биохимических реакций, в основе которого лежит активное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров. Подобные изменения нейронов приводят к развитию серьезных заболеваний ЦНС, в том числе и перинатальных энцефалопатий и ДЦП [58]. Дисфункция эндотелия и активация окислительного стресса, усугубляющие дистрофические изменения нейронов, нарушения работы сердечно-сосудистой системы, тесно взаимосвязаны. Эндотелиальные клетки по своей природе являются мультифункциональными, поскольку обеспечивают процессы вазоконстрикции и вазодилатации, участвуют в воспалительных реакциях, регуляции реологических свойств крови, и изменения в них, вероятно, вызывают прогрессирование основного

заболевания и развитие сопутствующей патологии. В связи с вышесказанным представляется интересным изучение особенностей функционирования различных систем организма у детей с ДЦП.

Соматические заболевания выявляются у 93–95 % детей, страдающих ДЦП [22, 45]. Так, регистрируются изменения пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, терморегуляторной и других систем организма [10, 15].

Н.В. Гордеева [15] отмечает наличие у детей с ДЦП в 43 % случаев заболеваний дыхательной системы (фарингиты, аденоидиты, бронхиты и др.), у 34 % – гипотрофии, у 32,6% – различных вариантов дефицитной анемии, у 18 % – атопической патологии, у 23,1 % – врожденных аномалий развития, в основном представленных малыми аномалиями развития сердца, у 19,7% – заболеваний желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз кишечника, моторные нарушения, пупочные грыжи), у 10 % – болезней органов мочевого выделения (дисметаболическая нефропатия, пиелонефрит). Исследователи отмечают наличие взаимосвязи соматической патологии с изменениями эмоционального статуса, особенностями вегетативной дисрегуляции, интенсивностью перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с патологией ЦНС, в том числе и при ДЦП [12, 43, 52].

I. Novak с соавторами описывает изменения слуха (4 %), зрения (11 %), запоры (24 %), нарушения глотания (6 %), патологию сна (23 %), эпилепсию (35 %) [66]. D. Reddihough с соавторами пишет о распространенности таких заболеваний, как воспалительные заболевания мочевыделительной системы, эзофагит, остеопороз [67].

Согласно данным Е.Б. Копиловой [28], более чем у 55 % младенцев с перинатальной патологией нервной системы наблюдаются различные изменения в функционировании пищеварительного тракта, такие как синдром срыгивания, рвота и др. [6]. У каждого третьего ребенка с ДЦП выявляются морфофункциональные отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта, среди которых чаще встречаются дискинезии, дисбактериоз, колиты. Большая роль в развитии функциональных и органических заболеваний пищеварительного тракта у детей принадлежит вегетативной нервной системе [4, 30, 48]. В основе данной патологии прежде всего лежит расстройство вегетативно-висцеральной регуляции. Целью подавляющего большинства исследований по данной теме является изучение моторно-сфинктерных дискинезий гастродуоденальной зоны [15, 36, 44, 49, 53]. Спастические формы ДЦП сочетаются с выраженным расширением желудка [40]. Изменения в функционировании гастродуоденальной системы влекут за собой снижение росто-весовых показателей. Дилатация желудка, являющаяся одним из факторов развивающегося дефицита веса, является показанием для проведения оперативного вмешательства. После гастростомии показатели роста и веса у данной категории детей улучшаются [40].

Аномалии и деформации зубочелюстной системы приводят в дальнейшем к нарушениям речи [25]. Прослеживается и обратная зависимость: усугубление патологических изменений зубочелюстного аппарата развивается за счет артикуляционных нарушений. Такие особенности стоматологического состояния детей с детским церебральным параличом, как наличие зубов, пораженных кариесом, повышенная вязкость слюны, выраженный зубной налет в результате несоблюдения гигиены ротовой полости из-за двигательных нарушений приводят к повышению распространенности хронического катарального гингивита [21].

В работах Р.Р. Галеевой (2015) [14] отмечена прямая зависимость влияния соматического статуса на состояние полости рта детей с ДЦП. Зафиксированы следующие виды жалоб: сухость губ (64,40 %), слизистой оболочки рта (76,27 %), кровоточивость десен (40,67 %), зуд и жжение десен (28,81 %). Отмечена высокая интенсивность и распространенность кариеса зубов (100 %) и заболеваний пародонта (83,1 %). В.Р. Огонян (2003) отмечает высокую степень встречаемости нарушений функций зубо-челюстного аппарата и стоматологической патологии у пациентов с ДЦП. Наблюдалась выраженная взаимосвязь между тяжестью стоматологических поражений и клиническими проявлениями основного заболевания. Нарушение глотательного рефлекса и дыхательные дисфункции отмечали при расстройстве физиологического смыкания губ в 80,3 % случаев у детей при легких формах и в 100 % случаев у детей с тяжелыми формами. У всех пациентов наблюдали изменения губной каймы (80,5 %), аномалии строения уздечек и мелкое преддверие полости рта (98,1 %). Диагностировали следующие виды патологии: инфекционный ангулярный хейлит (чаще всего кандидоз) был зафиксирован у 23,6 % детей с легкими формами ДЦП и у 54,2 % детей с более тяжелыми формами; эксфолиативный хейлит у 42,5 и 48,2 %, соответственно; низкое прикрепление уздечки верхней губы – 77,2 и 80,7 %, соответственно, укорочение уздечки нижней губы и недоразвитие преддверия полости рта – 56,6 и 75,9 %, соответственно [39].

Перечисленные выше изменения ведут к существенным нарушениям росто-весовых значений у

детей с ДЦП [56, 60]. При формировании заключения о физическом развитии, многие исследователи сталкиваются с таким аспектом, как малоинформативность классических центильных таблиц для оценки параметров детей с двигательными нарушениями [57].

Функциональные изменения кардиореспираторной системы как одной из самых остро реагирующих на метаморфозы внешней и внутренней среды диагностируются у 30 % детей с перинатальной патологией нервной системы [1, 8, 18, 28, 29, 38, 42, 50].

Клинические проявления патологии сердечно-сосудистой системы достаточно многообразны, и нередко требуется тщательная дифференциальная диагностика с другими заболеваниями [5]. У детей с перинатальной патологией нервной системы дезадаптация сердечно-сосудистой системы может быть представлена в виде следующих синдромов: гиперкинетического, гипокинетического, дизритмического, а также неонатальной легочной гипертензии и персистирования фетальных коммуникаций [50]. Т.Г. Мутовкина и Г.А. Шорин (2008) [37] отмечают гипокинетический тип кровообращения у детей с ДЦП, однако возможно сочетание нескольких синдромов у одного пациента, поскольку процессы, приводящие к патологическим изменениям в сердечно-сосудистой и нервной системах, имеют общий патогенетический механизм. У трети детей с перинатальной патологией имеются явления в виде недостаточности клапанов, снижения сократительной способности миокарда, некоторых признаков легочной гипертензии. Исследователи фиксировали снижение ударного объема крови и минутного объема крови, ударного индекса и сердечного индекса. Авторы также отмечали, что, возможно, при ДЦП за счет гиподинамического варианта кровообращения усиливаются явления церебральной гипоксии. При длительной гипокинезии отмечается рост частоты сердечных сокращений, что свидетельствует о низкой адаптированности организма. Изменяются вегетативные влияния на сердечную деятельность, в частности наблюдается активация симпатического отдела нервной системы на фоне подавления активности парасимпатического отдела, в результате чего показатели артериального давления нестабильны. Ряд исследователей отмечает тенденцию к снижению параметров артериального давления. Существуют работы, свидетельствующие о склонности артериального давления к повышению [20, 24, 33]. По некоторым же данным [23], значения артериального давления у детей с ДЦП не отличаются от показателей здоровой популяции. Зафиксированы случаи увеличения частоты возникновения коллапсов во время ортостатических проб [35]. Д.И. Киимова (2005) описывает увеличение показателей частоты сердечных сокращений, диастолического артериального давления, удельного периферического сопротивления сосудов, снижение величин ударного объема крови, пульсового давления во всех возрастно-половых группах детей и подростков с последствиями церебрального паралича [26].

Дыхательные нарушения определяются выраженностью изменений центральной регуляции и локомоции. Клиническая картина патологических изменений дыхательной системы проявляется, прежде всего, в нарушении частоты и глубины дыхательного акта. Выраженность изменений достигает своего пика у детей с наиболее тяжелыми формами ДЦП. Так, у тех детей, которые не обладают навыком самостоятельной ходьбы, с вынужденным положением тела, невозможностью самообслуживания нарушения дыхания особенно тяжелы.

Исследователи отмечают, что у части детей с ДЦП наблюдается снижение индекса Тиффно, что свидетельствует о наличии обструкции дыхательных путей. С другой стороны, снижение этого показателя может говорить о нарушении регуляции мышечного тонуса, вследствие чего изменяется процесс выдоха. Изменения жизненной емкости легких отмечены у 26 % детей с ДЦП, более выраженное – при спастических формах, что наблюдается в 67 % случаев [34, 41].

Нарушения регуляции мышечного тонуса при ДЦП приводят к асинхронности акта вдоха и выдоха, что сопровождается изменением координации между дыханием, артикуляцией и фонацией. Как правило, у детей с ДЦП отмечается поверхностное дыхание, тип дыхания верхний или ключичный, что предрасполагает к развитию бронхолегочной патологии. Отмечается снижение экскурсии диафрагмы при спокойном дыхании более чем у 28 % детей с ДЦП, уменьшение контрактильной функции, компенсаторная гипертрофия – более чем у 57 %, что является причиной нарушения механики дыхания и формирования рестриктивного типа вентиляционной недостаточности [2]. Клиницисты отмечают, что наиболее выраженные изменения дыхательных циклов наблюдаются при гиперкинетической форме ДЦП (58 %). Часто имеются застойные явления в легких, которые являются субстратом для развития воспалительных заболеваний органов дыхания: бронхитов, хронической пневмонии, способствуют развитию бронхиальной астмы, что в результате приводит к хронической гипоксии, оказывающей угнетающее воздействие на нервно-психическое и двигательное развитие. Нарушения вентиляции оказывают отрицательное влияние на глотательный рефлекс.

Дыхательные нарушения достаточно часты при дизартриях у детей с церебральными параличами, более выражены при гиперкинетической и мозжечковой формах [46]. Подобные нарушения дыхания имеют сложный патогенез. Среди этиологических факторов присутствуют паретичность дыхательных мышц, нарушение их реципрокной иннервации и др. Как известно, при дизартрии нарушается нормальное функционирование голосового аппарата в результате напряжения мышц-антагонистов, осуществляющих вдох и формирующих выдох. В механизме дыхательных нарушений у детей важную роль играет изменение реципрокной иннервации, когда развивается одновременная спастическая коконтракция мышц-антагонистов: инспираторных (диафрагмы, передней зубчатой мышцы (*m. serratus anterior*), а также наружных межреберных мышц (*mm. intercostales externi*) и экспираторных (внутренних межреберных мышц (*mm. intercostales int.*) и мышц брюшного пресса – прямой мышцы живота (*m. rectus abdominis*), наружной и внутренней косых мышц живота (*mm. obliqui abdominis ext. et int.*), поперечной мышцы живота (*m. transversus abdominis*) [46].

В настоящее время отсутствует единая система взглядов в понимании вопросов этиологических критериев, патогенеза, диагностических аспектов заболевания, оценки степени тяжести, а также факторов, влияющих на течение болезни и возможное развитие коморбидной патологии [32, 68, 70].

Эффективность восстановительного лечения больных ДЦП во многом определяется трофическим обеспечением двигательной системы. В связи с этим особую роль играет изучение не только первичных двигательных нарушений, но и коморбидной патологии у подобных пациентов. При формировании реабилитационного процесса необходимо принимать во внимание возможности кардиореспираторной системы, поскольку двигательный режим программы восстановительного лечения подразумевает определенный уровень функционирования указанных структур. В этой связи наиболее актуальной прикладной задачей является профилактика нарушений функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Как известно, любая программа восстановительного лечения пациентов с ДЦП подразумевает решение вопроса двигательной мобильности, в связи с чем при формировании алгоритма медицинской реабилитации необходимо учитывать не только проявления основного заболевания, но и особенности функционального состояния всех систем организма. Важно отметить, что для детей, больных ДЦП, организация режимов двигательной активности достаточно часто носит бессистемный характер [9, 55]. При пребывании в домашних условиях физическая активность у ребенка с ДЦП значительно снижена. Далеко не все родители имеют возможность организовать необходимый ребенку-инвалиду двигательный режим. Самостоятельные попытки выполнения физических упражнений не всегда приводят к удовлетворительным результатам. Отсутствие физической нагрузки ведет к ухудшению состояния ребенка, однако бессистемные спонтанные занятия физическими упражнениями вызывают закрепление существующих порочных двигательных установок [16]. Так, происходит рост импульсации из работающих мышц, активация искаженного афферентного потока нервных импульсов, вследствие чего развивается гиперфункция тех нейронов, которые и так избыточно возбуждены и, следовательно, склонны к дезадаптации [27, 51]. С другой стороны, гипокинетический вариант двигательной активности приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, нарушению гемодинамики [54].

Физические упражнения являются одним из главных механизмов физического развития [7]. Однако их подбор является строго индивидуальным, в соответствии с физическими возможностями каждого ребенка [31]. Кроме того, составляя программу занятий физическими упражнениями у ребенка с ДЦП, необходимо принимать во внимание сопутствующую патологию, прежде всего, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы, поскольку они оказывают влияние на переносимость физической нагрузки ребенком, определяют ее характер и компоненты. Свидетельством сложности формирования программы реабилитации является тот факт, что при организации процесса реабилитации в условиях реабилитационных центров специалисты встречаются с проблемой низкой адаптированности детского организма к возрастающим физическим нагрузкам, обусловленной как проявлением основного заболевания, так и наличием коморбидной патологии.

Современное состояние проблемы детского церебрального паралича не позволяет осуществлять комплексный результативный реабилитационный процесс. Для создания эффективной программы реабилитации ребенка с детским церебральным параличом необходимо принимать во внимание множество факторов, одним из которых является коморбидная патология, которая не только оказывает влияние на тяжесть состояния ребенка, но и во многом определяет эффективность реабилитационной программы.

Список литературы

1. Ажкамалов, С. И. Церебродиагностический синдром у детей раннего возраста / С. И. Ажкамалов, В. В. Белопасов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – Т. 43, № 5. – С. 26–29.
2. Айшауова, Р. Р. Функциональная характеристика диафрагмы у детей при детском церебральном параличе / Р. Р. Айшауова // Педиатрия Жане бала хирургиясы. – 2017. – № 2 (88). – С. 10–15.
3. Баранов, А. А. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом : учебно-методическое пособие / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, А. Л. Куренков, О. А. Ключкова, Х. М. Каримова, А. М. Мамедъяров, К. В. Жердев, Л. М. Кузенкова, Б. И. Бурсагова. – М. : ПедиатрЪ, 2014. – 84 с.
4. Баранов, А. А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии / А. А. Баранов // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 12–17.
5. Белоконов, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей : руководство для врачей : в 2 т. / Н. А. Белоконов, М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – 448 с.
6. Беляева, И. А. Дисфункции пищеварительного тракта у грудных детей, перенесших церебральную ишемию : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Беляева. – М., 2007. – 50 с.
7. Беркутова, И. Ю. Развитие двигательных возможностей у детей инвалидов 4–7 лет с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата : автореф. дис. ... канд. пед. наук / И. Ю. Беркутова. – М., 2008. – 24 с.
8. Бокерия, Е. Л. Нарушения ритма сердца у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии / Е. Л. Бокерия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 19–21.
9. Валеев, Н. М. Подвижные игры в системе реабилитации детей с церебральными параличами / Н. М. Валеев // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2004. – № 5 (9). – С. 29–31.
10. Винокурова, Т. С. Возрастные особенности регуляции кровообращения при двигательных нарушениях у детей с церебральными спастическими параличами : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Т. С. Винокурова. – СПб, 1992. – 24 с.
11. Власюк, В. В. Патология головного мозга у детей при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития / В. В. Власюк. – СПб. : Лема, 2012. – 160 с.
12. Воробьева, Е. А. Формирование здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка и детских домах, профилактика его нарушений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Воробьева. – Иваново, 2008. – 36 с.
13. Гайсина, Л. З. Нейроиммунологические аспекты патогенеза детского церебрального паралича / Л. З. Гайсина, Д. Д. Гайнетдинова, Р. Ф. Хакимова // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2–3. – С. 115–120.
14. Галеева, Р. Р. Оптимизация комплексной профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с детским церебральным параличом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. Р. Галеева. – Уфа, 2015. – 24 с.
15. Гордеева, Н. В. Комплексная характеристика нарушений здоровья у детей раннего возраста со спастическими формами ДЦП и их прогнозирование : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Гордеева. – Иваново, 2015. – 16 с.
16. Гросс, Н. А. Оценка степени адаптации физиологических механизмов организма у детей-инвалидов при физических нагрузках / Н. А. Гросс, И. Ю. Беркутова, Г. А. Гончарова // Вестник спортивной науки. – 2014. – № 6. – С. 46–48.
17. Диамант, И. И. Коррекция двигательных нарушений у детей с детским церебральным параличом с помощью инновационных методик ЛФК / И. И. Диамант, Ю. А. Чуйко // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2014. – № 1 (142). – С. 136–140.
18. Домарева, Т. А. Нарушение сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / Т. А. Домарева, Г. В. Яцык // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 29–33.
19. Евстигнеева, О. В. Влияние физических упражнений на функциональное состояние и работоспособность детей и подростков с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата : автореф. дис. ... канд. биол. наук / О. В. Евстигнеева. – Ульяновск, 2012. – 24 с.
20. Епифанов, В. А. Коррекция изменений сердечно-сосудистой системы у больных детским церебральным параличом в хронической резидуальной стадии со спастической формой методом мезодиэнцефальной модуляции / В. А. Епифанов, Н. Н. Кораблева, Н. В. Журавлева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1999. – № 1. – С. 15–18.
21. Ерзина, С. В. Комплексная этиопатогенетическая терапия хронического катарального гингивита у детей, больных детским церебральным параличом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Ерзина. – Новосибирск, 2005. – 139 с.
22. Ермоленко, Н. А. Клинико-психологический анализ развития дыхательных, перцептивных, интеллектуальных и речевых функций у детей с церебральными параличами / Н. А. Ермоленко, И. А. Скворцов, А. Ф. Неретина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 3. – С. 19–23.
23. Ершов, В. Л. Гемодинамика у больных с нарушениями опорно-двигательного аппарата в условиях наркоза и операции в стационаре одного дня : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Л. Ершов. – М., 1998. – 23 с.

24. Журавлева, Н. В. Реакции сердечно-сосудистой системы и их коррекция средствами физической реабилитации у больных детским церебральным параличом в хронической резидуальной стадии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Журавлева. – М., 1998. – 29 с.
25. Залазаева, Е. А. Зубочелюстные, речевые и двигательные нарушения у детей со спастическими формами церебрального паралича. Этиология, патогенез, профилактика и реабилитация : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Залазаева. – Пермь, 2013. – 21 с.
26. Киимова, Н. И. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и физическое развитие детей и подростков с ограниченной двигательной активностью : дис. ... канд. биол. наук / Н. И. Киимова. – Казань, 2005. – 135 с.
27. Клендар, В. А. Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы при двигательных режимах разной направленности у детей и подростков с врожденными нарушениями функций опорно-двигательного аппарата методом анализа вариабельности сердечного ритма : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Клендар. – М., 2017. – 126 с.
28. Копилова, Е. Б. Системный анализ клинических и функциональных проявлений вегето-висцеральных нарушений у детей раннего возраста с перинатальными поражениями нервной системы : автореф. дис. канд. мед. наук / Е. Б. Копилова. – Иваново, 2004. – 24 с.
29. Котлукова, Н. П. Нарушения сердечного ритма и проводимости у новорожденных и грудных детей / Н. П. Котлукова, Л. И. Лукина, С. В. Тихонова, О. М. Хузина // Актуальные вопросы кардиологии детского возраста / под ред. Ю. М. Белозерова. – М., 1997. – С. 16–24.
30. Кубергер, М. Б. Состояние вегетативной нервной системы у детей с неинфекционной желудочно-кишечной патологией / М. Б. Кубергер, А. В. Зарочинцев, А. В. Капустин // Вопросы охраны материнства и детства. – 1990. – Т. 35, № 4. – С. 13–16.
31. Курбанова, И. М. Функциональное состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у юных спортсменов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. М. Курбанова. – Иваново, 2002. – 22 с.
32. Куренков, А. Л. Оценка двигательных нарушений при детском церебральном параличе и других болезнях нервной системы детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Л. Куренков. – М., 2005. – 41 с.
33. Маслова, О. И. Нейровегетативные и гипоталамические синдромы у больных ДЦП / О. И. Маслова, Б. В. Лебедев // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1980. – Т. 80, № 10. – С. 1458–1461.
34. Мизерницкий, Ю. Л. Реабилитация детей раннего возраста, больных бронхиальной астмой / Ю. Л. Мизерницкий, А. Д. Царегородцев // Пульмонология детского возраста : проблемы и решения. – 2002. – Вып. 2. – С. 117–121.
35. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2000. – 200 с.
36. Михайлов, М. К. Нейрорентгенология детского возраста / М. К. Михайлов. – Казань : Таткнигоиздат, 1986. – 223 с.
37. Мутовкина, Т. Г. Состояние мозгового и внемозгового кровообращения у детей и подростков с детским церебральным параличом в динамике релаксационного оздоровления // Т. Г. Мутовкина, Г. А. Шорин // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2008. – № 19, Выпуск 16. – С. 21–25.
38. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Н. Володина. – М. : Гэотар-Медиа, 2013. – 896 с.
39. Огонян, В. Р. Эффективность стоматологической диспансеризации детей, страдающих детским церебральным параличом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Р. Огонян. – М., 2005. – 21 с.
40. Осокин, В. В. Детский церебральный паралич : медицинская коррекция и психолого-педагогическое сопровождение : монография / В. В. Осокин, Д. Х. Астрахан, Ж. Н. Головина. – Иркутск : Иркутский государственный университет, 2010. – 307 с.
41. Пелевин, Ю. В. Динамическая оценка функционального состояния кардио-респираторной системы у детей с детским церебральным параличом / Ю. В. Пелевин, В. И. Николаенко, О. В. Кудряшова, Е. В. Афанасьева, М. А. Лебедева, В. А. Бадил, М. М. Хомич, Л. А. Носкин // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 82–87.
42. Прахов, А. В. Клинико-электрокардиографические особенности транзиторной ишемии миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию / А. В. Прахов, Е. В. Мурашко // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 38–41.
43. Пыхтина, Л. А. Формирование здоровья детей раннего возраста с задержкой нервно-психического развития, воспитывающихся в семье и домах ребенка, профилактики и коррекция его нарушений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Пыхтина. – Иваново, 2011. – 40 с.
44. Рокицкий, М. Р. Причины дискинезий желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей первого года жизни / М. Р. Рокицкий, В. И. Морозов // Хирургия. – 1986. – № 8. – С. 14–17.
45. Семенов, А. С. Дальнейшее изучение иммунного статуса детей с церебральными параличами / А. С. Семенов, Б. Л. Жизневский // Организационные и клинические проблемы детской неврологии и психиатрии : тезисы докладов / под ред. К. А. Семенов, О. Д. Сосюкало. – М.: Руссомед, 1994. – Т. I. – С. 258–260.
46. Семенова, К. А. Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей / К. А. Семенова, Е. М. Мастюкова, М. Я. Смуглин. – М. : Книга по Требованию, 2013. – 328 с.

47. Семенова, К. А. Медицинская реабилитация и социальная адаптация больных детским церебральным параличом : руководство для врачей / К. А. Семенова, Н. М. Махмудова. – Ташкент : Медицина УзССР, 1979. – 488 с.
48. Солодчук, О. Н. Нарушения состояния вегетативной нервной системы и их влияние на кислотообразующую и двигательную функции при хронической гастродуоденальной патологии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Н. Солодчук. – Иваново, 2003. – 17 с.
49. Степанов, Э. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / Э. А. Степанов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 88–90.
50. Таболин, В. А. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В. А. Таболин, Н. П. Котлукова, Л. В. Симонова, Л. И. Жданова, А. А. Давыдовская, Е. Г. Левченко, Н. А. Чернявская, Е. В. Радькова, В. Г. Антоненко, В. Г. Солниченко, Н. О. Ильина // Педиатрия. – 2000. – № 5. – С. 13–18.
51. Титаренко, Н. Ю. Новые подходы к применению метода динамической проприоцептивной коррекции в восстановительном лечении больных спастической диплегией / Н. Ю. Титаренко, А. В. Аверкин, М. В. Дворовой, К. А. Семенова // Вестник восстановительной медицины. – 2011. – № 6. – С. 24–31.
52. Филькина, О. М. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей : клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье / О. М. Филькина, Т. В. Чаша, Т. В. Самсонова, Н. Ю. Сотникова, М. Э. Беликова, А. В. Кудряшова, Е. А. Воробьева, Н. В. Дологова, О. Ю. Кочерова, Л. А. Пыхтина, Т. Г. Шанина, Е. А. Боброва. – Иваново : Издательство «Иваново», 2007. – 238 с.
53. Хавкин, А. И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста : пособие для врачей / А. И. Хавкин. – М., 2000. – 70 с.
54. Шлык, Н. И. Типологические особенности функционального состояния регуляторных систем у школьников и юных спортсменов (по данным вариабельности сердечного ритма) / Е. Н. Сапожникова, Т. Г. Кириллова, В. С. Семенов, Н. И. Шлык // Физиология человека. – 2008. – Т. 35, № 6. – С. 1–9.
55. Юрко, Г. П. Критерии оценки влияния некоторых факторов на организм детей дошкольного возраста / Г. П. Юрко, Л. В. Веремкович, О. В. Силина // Гигиенические аспекты охраны здоровья детей и подростков : тезисы Всесоюзной научной конференции (Москва, 23-24 октября 1984 г.) / под ред. Г. Н. Сердюковской. – М. : Министерство здравоохранения СССР, НИИ гигиены детей и подростков, 1984. – С. 11–12.
56. Andrew, M. J. Feeding difficulties in children with cerebral palsy / M. J. Andrew, J. R. Parr, P. B. Sullivan // Arch. Dis. Child Educ. Pract. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 222–229.
57. Araújo, L. A. Anthropometric assessment of patients with cerebral palsy : which curves are more appropriate? / L. A. Araújo, L. R. Silva // J. Pediatr. (Rio J). – 2013. – Vol. 89, № 3. – P. 307–314.
58. Beaino, G. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study / G. Beaino, B. Khoshnood, M. Kaminski, V. Pierrat, S. Marret, J. Matis, B. Ledésert, G. Thiriez, J. Fresson, J. C. Rozé, V. Zupan-Simunek, C. Arnaud, A. Burguet, B. Larroque, G. Bréart, P. Y. Ancel // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2010. – Vol. 52, № 6. – P. 119–125.
59. Folkerth, R. D. Periventricular leukomalacia : overview and recent findings / R. D. Folkerth // Pediatr. Dev. Pathol. – 2009. – № 1. – P. 3–13.
60. Fung, E. B. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy / E. B. Fung, L. Samson-Fang, V. A. Stallings, M. Conaway, G. Liptak, R. C. Henderson, G. Worley, M. O'Donnell, R. Calvert, P. Rosenbaum, W. Chumlea, R. D. Stevenson // J. Am. Diet Assoc. – 2002. – Vol. 102, № 3. – P. 361–373.
61. Hemminki, K. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology / K. Hemminki, X. Li, K. Sundquist // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2007. – № 3. – P. 35–41.
62. Kaur, C. Periventricular white matter damage in the hypoxic neonatal brain : role of microglial cells / C. Kaur, E. A. Ling // Prog. Neurobiol. – 2009. – № 4. – P. 64–80.
63. Krigger, K. W. Cerebral Palsy : an overview / K. W. Krigger // Am. Fam. Physician. – 2006. – Vol. 73, № 1. – P. 91–100.
64. Msall, M. E. Neuroimaging and cerebral palsy in children / M. E. Msall, C. Limperopoulos, J. J. Park // Minerva Pediatr. – 2009. – Vol. 61, № 4. – P. 415–424.
65. Nelson, K. B. The epidemiology of cerebral palsy in term infants / K. B. Nelson // Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. – 2002. – Vol. 8. – P. 146.
66. Novak, I. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy / I. Novak, M. Hines, S. Goldsmith, R. Barclay // Pediatrics. – 2012. – Vol. 130, № 5. – P. 1285–1312.
67. Reddihough, D. Cerebral palsy in childhood / D. Reddihough // Aust. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 192–196.
68. Sakzewski, L. Clinimetric properties of participation measures for 5- to 13-year-old children with cerebral palsy : a systematic review / L. Sakzewski, R. Boyd, J. Ziviani // Developmental Medicine and Child Neurology. – 2007. – Vol. 49. – P. 232–240.
69. Strijbis, E. M. Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia / E. M. Strijbis, I. Oudman, P. van Essen, A. H. MacLennan // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 107, № 6. – P. 1357–1365.
70. Varni, J. W. The PedsQL in pediatric cerebral palsy : reliability, validity, and sensitivity of the Generic Core Scales and Cerebral Palsy Module / J. W. Varni, T. M. Burwinkle, S. J. Berrin, S. A. Sherman, K. Artavia, V. L. Malcarne, H. G. Chambers // Development Med. and Child Neurology. – 2006. – Vol. 48. – P. 442–449.

References

1. Azhkamalov S. I., Belopasov V. V. Tserbrokardial'nyy sindrom u detey rannego vozrasta (differentsial'naya diagnostika) [Cerebrocardiac syndrome in infants]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 1998, vol. 43, no. 5, pp. 26–29.
2. Ayshauova R. R. Funktsional'naya kharakteristika diafragmy u detey pri detskom tserbral'nom paraliche [Functional characteristic of the diaphragm in children with children cerebral paralysis in children]. *Pediatriya Zhane bala khirurgiyasy* [Pediatrics and Pediatric Surgery], 2017, no. 2 (88), pp. 10–15.
3. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Kurenkov A. L., Klochkova O. A., Karimova Kh. M., Mamed'yarov A. M., Zherdev K. V., Kuzenkova L. M., Bursagova B. I. Kompleksnaya otsenka dvigatel'nykh funktsiy u patsientov s detskim tserbral'nyim paralichom: uchebno- metodicheskoe posobie [Comprehensive evaluation of motor function in patients with cerebral palsy. Teaching guide]. Moscow, *Pediatr* [Pediatrician], 2014, 84 p.
4. Baranov A. A. Nauchnye i organizatsionnye priority v detskoj gastroenterologii [Scientific and organizational priorities in pediatric gastroenterology]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2002, no. 3, pp. 12–17.
5. Belokon' N. A., Kuberger M. B. Bolezni serdtsa i sosudov u detey. Rukovodstvo dlya vrachey v 2-kh tomakh. Tom 1. [Heart and vascular disease in children. A guide for doctors: in 2 volumes. Volume 1.]. Moscow, *Meditsina* [Medicine], 1987, 448 p.
6. Belyaeva I. A. Disfunktsii pishchevaritel'nogo trakta u grudnykh detey, perenesshikh tserbral'nyu ishemiyu. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Digestive tract dysfunction in infants undergoing cerebral ischemia. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 50 p.
7. Berkutova I. Yu. Razvitie dvigatel'nykh vozmozhnostey u detey invalidov 4-7 let s narusheniyami funktsiy oporno-dvigatel'nogo apparata. Avtoreferat dissertatsii kandidata pedagogicheskikh nauk [The development of motor ability of disabled children of 4-7 years of age with disabilities of locomotor system. Abstract of thesis of Candidate of Pedagogical Sciences]. Moscow, 2008, 24 p.
8. Bokeriya E. L. Narusheniya ritma serdtsa u novorozhdennykh detey pri gipoksicheski-ishemicheskoy entsefalopatii [Cardiac rhythm disorders in newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2001, no. 1, pp. 19–21.
9. Valeev N. M. Podvizhnye igry v sisteme reabilitatsii detey s tserbral'nyimi paralichami [Action games in the system of rehabilitation of children with cerebral palsy]. *Fizkul'tura v profilaktike, lechenii i reabilitatsii* [Physical Training in the Prevention, Treatment and Rehabilitation], 2004, no. 5 (9), pp. 29–31.
10. Vinokurova T. S. Vozrastnye osobennosti regulyatsii krovoobrashcheniya pri dvigatel'nykh narusheniyakh u detey s tserbral'nyimi spasticheskimi paralichami. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Age peculiarities of regulation of blood circulation with motor violations in children with spastic cerebral palsy. Abstract of thesis of Candidate of Biological Science]. Saint Petersburg, 1992, 24 p.
11. Vlasjuk V. V. Patologiya golovnogo mozga u detey pri infektsiyakh, gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh i porokakh razvitiya [Brain pathology in children with infections, hypoxic-ischemic lesions and malformations]. Saint Petersburg, *Lema*, 2012, 160 p.
12. Vorob'eva E. A. Formirovanie zdorov'ya detey s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noy nervnoy sistemy, vospityvayushchikhsya v domakh rebenka i detskikh domakh, profilaktika ego narusheniy. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [The formation of the health of children with perinatal lesions of the central nervous system, brought up in children's homes and orphanages, preventing its violation. Abstract of thesis of Doctor of Biological Science]. Ivanovo, 2008, 36 p.
13. Gaysina L. Z., Gaynetdinova D. D., Khakimova R. F. Neyroimmunologicheskie aspekty patogeneza detskogo tserbral'nogo paralicha [Neuroimmunological aspects of pathogenesis in children's cerebral palsy]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology], 2011, vol. 13, № 2-3, pp. 115–120.
14. Galeeva R. R. Optimizatsiya kompleksnoy profilaktiki i lecheniya stomatologicheskikh zabolevaniy u detey s detskim tserbral'nyim paralichom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Optimization of comprehensive prevention and treatment of dental diseases in children with cerebral palsy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ufa, 2015, 24 p.
15. Gordeeva N. V. Kompleksnaya kharakteristika narusheniy zdorov'ya u detey rannego vozrasta so spasticheskimi formami DTsP i ikh prognozirovanie. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Comprehensive characterization of health disorders in young children with spastic forms of cerebral palsy and their prediction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2015, 16 p.
16. Gross N. A., Berkutova I. Yu, Goncharova G. A. Otsenka stepeni adaptatsii fiziologicheskikh mekhanizmov organizma u detey-invalidov pri fizicheskikh nagruzkakh [Determination of the level of adaptation of children with disabilities to physical activities]. *Vestnik sportivnoy nauki* [Sports science bulletin], 2014, no. 6, pp. 46–48.
17. Diamant I. I., Chuyko Yu. A. Korrektsiya dvigatel'nykh narusheniy u detey s detskim tserbral'nyim paralichom s pomoshch'yu innovatsionnykh metodik LFK [Correction of movement disorders of children with cerebral palsy with the help of innovative techniques]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta* [Tomsk State Pedagogical University Bulletin], 2014, no 1 (142), pp. 136–140.
18. Domareva T. A., Yatsyk G. V. Narushenie serdechnogo ritma u novorozhdennykh detey s perinatal'nyim porazheniem tsentral'noy nervnoy sistemy [Cardiac arrhythmias in newborn infants with perinatal lesions of the central nervous system]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics], 2003, vol. 2, no. 1, pp. 29–33.

19. Evstigneeva O. V. Vliyanie fizicheskikh uprazhneniy na funktsional'noe sostoyanie i rabotosposobnost' detey i podrostkov s narusheniyami funktsiy oporno-dvigatel'nogo apparata. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [Influence of physical exercise on functional status and health of children and adolescents with disabilities of locomotor system. Abstract of thesis of Doctor of Biological Science]. Ul'yanovsk, 2012, 24 p.
20. Epifanov V. A., Korableva N. N., Zhuravleva N. V. Korrektsiya izmeneniy serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh detskim tserebral'nym paralichom v khronicheskoy rezidual'noy stadii so spasticheskoy formoy metodom mezodientsefal'noy modulyatsii [Correction of cardiovascular system changes in patients with cerebral palsy in the chronic phase with residual spastic form by means of mesodiencephalic modulation method]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury [Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy], 1999, no. 1, pp. 15–18.
21. Erzina C. B. Kompleksnaya etiopatogeneticheskaya terapiya khronicheskogo kataral'nogo gingivita u detey, bol'nykh detskim tserebral'nym paralichom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Etiopathogenetic complex therapy of chronic catarrhal gingivitis in children with cerebral palsy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Novosibirsk, 2005, 139 p.
22. Ermolenko N. A., Skvortsov A., Neretina A. F. Kliniko-psikhologicheskii analiz razvitiya dykhatel'nykh, pertseptivnykh, intellektual'nykh i rechevykh funktsiy u detey s tserebral'nymi paralichami [Clinical-psychological analysis of development of respiratory, perceptual, intellectual and speech functions in children with cerebral palsy]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2000, vol. 100, no. 3, pp. 19–23.
23. Ershov V. L. Gemodinamika u bol'nykh s narusheniyami oporno-dvigatel'nogo apparata v usloviyakh narkoza i operatsii v statsionare odnogo dnya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Hemodynamics in patients with disorders of the locomotor system in conditions of anesthesia and surgery in one-day hospital. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1998, 23 p.
24. Zhuravleva N. V. Reaktsii serdechno-sosudistoy sistemy i ikh korrektsiya sredstvami fizicheskoy reabilitatsii u bol'nykh detskim tserebral'nym paralichom v khronicheskoy rezidual'noy stadii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The reaction of the cardiovascular system and their correction by means of physical rehabilitation in patients with cerebral palsy in the chronic residual phase. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 1998, 29 p.
25. Zalazaeva E. A. Zubochelyustnye, rechevye i dvigatel'nye narusheniya u detey so spasticheskimi formami tserebral'nogo paralicha. Etiologiya, patogenez, profilaktika i reabilitatsiya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Dental, speech and movement disorders in children with spastic forms of cerebral palsy. Etiology, pathogenesis, prevention and rehabilitation. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Perm', 2013, 21 p.
26. Kiamova N. I. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy i fizicheskoe razvitie detey i podrostkov s ogranichennoy dvigatel'noy aktivnost'yu. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [The functional state of the cardiovascular system and physical development of children and adolescents with limited physical activity. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Kazan', 2005, 135 p.
27. Klendar V. A. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy pri dvigatel'nykh rezhimakh raznoy napravlenosti u detey i podrostkov s vrozhdannymi narusheniyami funktsiy oporno-dvigatel'nogo apparata metodom analiza variabel'nosti serdechnogo ritma. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Assessment of the functional state of the autonomic nervous system in various modes of movement patterns in children and adolescents with congenital disorders of the functions of the musculoskeletal system by analyzing heart rate variability. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2017, 126 p.
28. Kopilova E. B. Sistemnyy analiz klinicheskikh i funktsional'nykh proyavleniy vegeto-vistseral'nykh narusheniy u detey rannego vozrasta s perinatal'nymi porazheniyami nervnoy sistemy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [System analysis of the clinical and functional manifestations of vegetovascular visceral disorders in infants with perinatal lesions of the nervous system. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2004, 24 p.
29. Kotlukova N. P., Lukina L. I., Tikhonova S. V., Khuzina O. M. Narusheniya serdechnogo ritma i provodimosti u novorozhdennykh i grudnykh detey [Cardiac rhythm and conduction disorders in newborns and infants]. Aktual'nye voprosy kardiologii detskogo vozrasta [Topical Issues of Pediatric Cardiology]. Moscow, 1997, pp. 16–24.
30. Kuberger M. B., Zarochintsev A. V., Kapustin A. V. Sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy u detey s neinfektsionnoy zheludochno-kishechnoy patologiyey [The state of autonomic nervous system in children with non-infectious gastro-intestinal pathology]. Voprosy okhrany materinstva i detstva [Issues of maternal and child welfare], 1990, vol. 35, no. 4, pp. 13–16.
31. Kurbanova I. M. Funktsional'noe sostoyanie vegetativnoy nervnoy i serdechno-sosudistoy sistem u yunyh sportsmenov. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The functional state of the autonomic nervous and cardiovascular systems in young athletes. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2002, 22 p.
32. Kurenkov A. L. Otsenka dvigatel'nykh narusheniy pri detskom tserebral'nom paraliche i drugikh boleznyakh nervnoy sistemy detey. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Evaluation of motor disorders in cerebral palsy and other childhood illnesses of the nervous system. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 41 p.

33. Maslova O. I., Lebedev B. V. Neyrovegetativnye i gipotalamicheskie sindromy u bol'nykh DTsP [Vegetative and hypothalamic syndromes in patients with cerebral palsy]. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry], 1980, vol. 80, no. 10, pp. 1458–1461.
34. Mizernitskiy Yu. L., Tsaregorodtsev A. D. Reabilitatsiya detey rannego vozrasta, bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Rehabilitation of young children with bronchial asthma]. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya [Pulmonology of childhood: challenges and solutions], 2002, no. 2, pp. 117–121.
35. Mikhaylov V. M. Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo primeneniya metoda [Heart rate variability. Experience of practical application of the method], Ivanovo, Ivanovo State Medical Academy, 2000, 200 p.
36. Mikhaylov M. K. Neyrorentgenologiya detskogo vozrasta [Pediatric neuroradiology]. Kazan', Tatknigoizdat, 1986, 223 p.
37. Mutovkina T. G., Shorin G. A. Sostoyanie mozgovogo i vnemozgovogo krovoobrashcheniya u detey i podrostkov s detskim tserebral'nyim paralichom v dinamike relaksatsionnogo ozdorovleniya [State of the Cerebral and Non-cerebral Blood Flow in the Process of Relaxation Health-improvement of the Children and Adolescents Suffering from Cerebral Palsy]. Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdравookhranenie, fizicheskaya kul'tura [Bulletin of South Ural State University. Series "Education, Healthcare, Physical Education"], 2008, no. 19, issue 16, pp. 21–25.
38. Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie [Neonatology. National guide. Brief edition]. Ed. N. N. Volodin. Moscow, GEOTAR-Media, 2013, 896 p.
39. Ogonyan V. R. Effektivnost' stomatologicheskoy dispanserizatsii detey, stradayushchikh detskim tserebral'nyim paralichom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The effectiveness of dental examinations for children suffering from cerebral palsy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2005, 21 p.
40. Osokin V. V., Astrakhan D. Kh., Golovina Zh. N. Detskiy tserebral'nyy paralich: meditsinskaya korrektsiya i psikhologo-pedagogicheskoe soprovozhdenie [Cerebral palsy: medical correction and psychological and pedagogical support. Monograph]. Irkutsk: Irkutsk State University, 2010, 307 p.
41. Pelevin Yu. V., Nikolaenko V. I., Kudryashova O. V., Afanas'eva E. V., Lebedeva M. A., Badil V. A., Khomich M. M., Noskin L. A. Dinamicheskaya otsenka funktsional'nogo sostoyaniya sostoyaniya kardio-respiratornoy sistemy u detey s detskim tserebral'nyim paralichom [Dynamic assessment of the functional state of the cardio-respiratory system in children with cerebral palsy]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky], 2011, vol. 90, no. 5, pp. 82–87.
42. Prakhov A. V., Murashko E. V. Kliniko-elektrokardiograficheskie osobennosti tranzitnoy ishemii miokarda u novorozhdennykh, perenessikh gipoksiyu [Clinical electrocardiographic features of transient myocardial ischemia in newborns with hypoxia]. Pediatriya [Pediatrics], 1996, no. 1, pp. 38–41.
43. Pykhtina L. A. Formirovanie zdorov'ya detey rannego vozrasta s zaderzhkoy nervno-psikhicheskogo razvitiya, vospityvayushchikhsya v sem'e i domakh rebenka, profilaktika i korrektsiya ego narusheniy. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [The formation of the health of young children with delayed mental development, brought up in family and children's homes, prevention and correction of its violations. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Ivanovo, 2011, 40 p.
44. Rokitskiy M. R., Morozov V. I. Prichiny diskineziy zheludochno-kishechnogo trakta u novorozhdennykh i detey pervogo goda zhizni [Causes of gastrointestinal dyskinesia in newborns and babies in the first year of life]. Khirurgiya [Surgery], 1986, no. 8, pp. 14–17.
45. Semenov A. S., Zhiznevskiy B. L. Dal'neyshee izuchenie immunnogo statusa detey s tserebral'nymi paralichami [Further study of the immune status of children with cerebral palsy]. Organizatsionnye i klinicheskie problemy detskoy nevrologii i psikiatrii: tezisy dokladov [Organizational and clinical problem of pediatric neurology and psychiatry: abstracts]. Ed. K. A. Semenova, O. D. Sosyukalo. Moscow, Russomed, 1994, vol. I, pp. 258–260.
46. Semenova K. A., Mast'yukova E. M., Smuglin M. Ya. Klinika i reabilitatsionnaya terapiya detskikh tserebral'nykh paralichey [Clinical features and rehabilitation therapy of children's cerebral palsy]. Moscow, Kniga po Trebovaniyu [Book on Demand], 2013, 328 p.
47. Semenova K. A., Makhmudova N. M. Meditsinskaya reabilitatsiya i sotsial'naya adaptatsiya bol'nykh detskim tserebral'nyim paralichom [Medical rehabilitation and social adaptation of patients with cerebral palsy]. Rukovodstvo dlya vrachey [Guide for physicians], Tashkent, Meditsina UzSSR, 1979, 488 p.
48. Solodchuk O. N. Narusheniya sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy i ikh vliyanie na kislootobrazuyushchuyu i dvigatel'nuyu funktsii pri khronicheskoy gastroduodenal'noy patologii u detey. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Disorders of the state of the vegetative nervous system and their effect on the acid-forming and motor functions in chronic gastroduodenal pathology in children. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2003, 17 p.
49. Stepanov E. A. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u detey [Gastroesophageal reflux disease in children]. Rossiyskiy zhurnal gastroente-rologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 1998, vol. 8, no. 1, pp. 88–90.
50. Tabolin V. A., Kotlukova N. P., Simonova L. V., Zhdanova L. I., Davydovskaya A. A., Levchenko E. G., Chernyavskaya N. A., Rad'kova E. V., Antonenko V. G., Solnichenko V. G., Il'ina N. O. Aktual'nye problemy perinatal'noy kardiologii [Actual problems of perinatal cardiology]. Pediatriya [Pediatrics], 2000, no. 5, pp. 13–18.

51. Titarenko N. Yu., Averkin A. V., Dvorovoy M. V., Semenova K.A. Novye podkhody k primeneniyu metoda dinamicheskoy propriotseptivnoy korrektsii v vosstanovitel'nom lechenii bol'nykh spasticheskoy diplegiy [New approaches to the use of the method of dynamic proprioceptive correction in the rehabilitation treatment of patients with spastic diplegia]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny [Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation]*, 2011, no. 6, pp. 24–31.
52. Fil'kina O. M., Chasha T. V., Samsonova T. V., Sotnikova N. Yu., Belikova M. E., Kudryashova A. V., Vorob'eva E. A., Dolotova N. V., Kocherova O. Yu., Pykhtina L. A., Shanina T. G., Bobrova E. A. Perinatal'nye porazheniya nervnoy sistemy i ikh posledstviya u detey: klinika, prognozirovaniye, diagnostika, profilaktika i korrektsiya, somaticheskoe zdorov'e [Perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children: clinical picture, diagnosis, prediction, prevention and correction, somatic health]. Ivanovo, Publishing House "Ivanovo", 2007, 238 p.
53. Khavkin A. I. Funktsional'nye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detey rannego vozrasta [Functional disorders of the gastrointestinal tract in infants]. *Posobie dlya vrachey [A handbook for physicians]*. Moscow, 2000, 70 p.
54. Shlyk N. I., Sapozhnikova E. N., Kirillova T. G., Semenov V. S., Shlyk N. I. Tipologicheskie osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya regulyatornykh sistem u shkol'nikov i yunyh sportstmenov (po dannym variabel'nosti serdechnogo ritma) [Typological features of functional status of regulatory systems among schoolchildren and young athletes (according to heart rate variability)]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*, 2008, vol. 35, no. 6, pp. 1–9.
55. Yurko G. P., Veremkovich L. V., Silina O. V. Kriterii otsenki vliyaniya nekotorykh faktorov na organizm detey doskol'nogo vozrasta. Gigienicheskie aspekty okhrany zdorov'ya detey i podrostkov [Criteria for evaluating the influence of some factors on organism of preschool children]. *Tezisy Vsesoyuznoy nauchnoy konferentsii "Gigienicheskie aspekty okhrany zdorov'ya detey i podrostkov"* [Abstracts of the All-Union Scientific Conference "Hygienic aspects of health care for children and adolescents"]. Moscow, 1984, pp. 11–12.
56. Andrew M. J., Parr J. R., Sullivan P. B. Feeding difficulties in children with cerebral palsy. *Arch. Dis. Child Educ. Pract.*, 2012, vol. 97, no. 6, pp. 222–229.
57. Araújo L. A., Silva L. R. Anthropometric assessment of patients with cerebral palsy: which curves are more appropriate? *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2013, vol. 89, no. 3, pp. 307–314.
58. Beaino G., Khoshnood B., Kaminski M., Pierrat V., Marret S., Matis J., Ledésert B., Thiriez G., Fresson J., Rozé, J. C., Zupan-Simunek V., Arnaud, C., Burguet A., Larroque B., Bréart G., Ancel P. Y. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2010, vol. 52, no. 6, pp. 119–125.
59. Folkerth R. D. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2009, no. 1, pp. 3–13.
60. Fung E. B., Samson-Fang L., Stallings V. A., Conaway M., Liptak G., Henderson R. C., Worley G., O'Donnell M., Calvert R., Rosenbaum P., Chumlea W., Stevenson R. D. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. *J. Am. Diet Assoc.*, 2002, vol. 102, no. 3, pp. 361–373.
61. Hemminki K., Sundquist Li X. K. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2007, no. 3, pp. 35–41.
62. Kaur C., Ling E. A. Periventricular white matter damage in the hypoxic neonatal brain: role of microglial cells. *Prog Neurobiol.*, 2009, no. 4, pp. 64–80.
63. Krigger K. W. Cerebral Palsy: an overview. *Am. Fam. Physician*, 2006, vol. 73, no. 1, pp. 91–100.
64. Msall M. E., Limperopoulos C., Park J. J. Neuroimaging and cerebral palsy in children *Minerva Pediatr.*, 2009, vol. 61, no. 4, pp. 415–424.
65. Nelson K. B. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2002, vol. 8, p. 146.
66. Novak I., Hines M., Goldsmith S., Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*, 2012, vol. 130, no. 5, pp. 1285–1312.
67. Reddihough D. Cerebral palsy in childhood. *Aust. Fam. Physician*, 2011, vol. 40, no. 4, pp. 192–196.
68. Sakzewski L., Boyd R., Ziviani J. Clinimetric properties of participation measures for 5-to 13-year-old children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2007, vol. 49, pp. 232–240.
69. Strijbis E. M., Oudman I., van Essen P., MacLennan A. H. Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet. Gynecol.*, 2006, vol. 107, no. 6, pp. 1357–1365.
70. Varni J. W., Burwinkle T. M., Berrin S. J., Sherman S. A., Artavia K., Malcarne V. L., Chambers H. G. The PedsQL in pediatric cerebral palsy: reliability, validity, and sensitivity of the Generic Core Scales and Cerebral Palsy Module. *Development Med. and Child Neurology*, 2006, vol. 48, pp. 442–449.

УДК 616.155.16:612.017.1

DOI 10.17021/2019.14.1.39.45

© Б.Н. Левитан, И.Ю. Петелина, М.С. Локотш,
Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, 2019

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-91-85, e-mail: bolevo@mail.ru.

Петелина Илона Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

Локотш Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-458-68-27, e-mail: lmarina561@mail.ru.

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Представлен анализ результатов исследования противомембранных печеночных антител в сыворотке крови с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. Проведено обследование 51 больного острым и хроническим гепатитом «В», 16 – аутоиммунным гепатитом, 103 – с различными гемобластозами и 33 здоровых доноров. Целью работы явилась оценка диагностического значения противомембранных печеночных антител у больных гемобластозами как маркеров аутоиммунной патологии печени и установление частоты ее развития при гемобластозах. Полученные результаты указывают на высокую диагностическую значимость метода иммунофлюоресценции на противомембранные печеночные антитела для выявления аутоиммунной патологии печени, в том числе у больных гемобластозами. Своевременное обнаружение патологии печени и оценка выраженности ее аутоиммунной патологии при гемобластозах имеет большое значение при комплексной терапии основного заболевания и его печеночных осложнений.

Ключевые слова: гемобластоз, аутоиммунные нарушения печени, противомембранные печеночные антитела.

DIAGNOSTICS OF AUTOIMMUNE LIVER DISORDERS IN HEMOBLASTOSIS

Levitani Boleslav N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-6169185, e-mail: bolevo@mail.ru.

Petelina Iona Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

Lokotsh Marina S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-458-68-27, e-mail: lmarina561@mail.ru.

Zakliakova Ludmila V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Ovsiannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

The article presents the analysis of the results of the study of hepatic membrane antibodies in blood serum using the method of indirect immunofluorescence assay. 51 patients with acute and chronic hepatitis "B", 16 – with autoimmune hepatitis, 103 – with various hemoblastoses and 33 healthy donors were examined. The aim of the investigation was to assess the diagnostic value of hepatic membrane antibodies in patients with hemoblastoses as markers of autoimmune liver pathology and to establish the frequency of its development in hemoblastosis. The results obtained indicate a high diagnostic significance of the immunofluorescence technique to anti-membrane liver antibodies for the detection of autoimmune liver disease, including in patients with hemoblastoses. Timely detection of liver pathology and assessment of the severity of its autosensitization in hemoblastoses is of great value in complex therapy of the underlying disease and its hepatic complications.

Key words: *hemoblastosis, autoimmune liver disorders, hepatic membrane antibodies.*

Введение. Проблема ранней диагностики поражений печени у больных гемобластозами (ГБ) в настоящее время приобретает большое практическое значение [1, 12, 13, 18]. Известно, что клинические проявления патологии печени при ГБ могут варьировать от бессимптомного течения вплоть до возникновения фульминантной печеночной недостаточности [8, 9, 10, 13].

Развитие патологии печени при ГБ связано с рядом причин, в том числе с гепатотоксичностью лекарственных препаратов, используемых в терапии ГБ, развитием специфической опухолевой инфильтрации органа, инфицированием вирусами гепатита «В» и «С» и их реактивацией на фоне химиотерапии [4, 5, 6, 7, 12, 15, 16]. В связи с увеличением продолжительности жизни больных ГБ печень длительно подвергается явлениям эндотоксикоза, в значительной степени обусловленного нарушениями кишечного микробиоценоза, который нередко развивается при данной патологии [3, 11, 14]. Нарушения печеночной гемодинамики, возникающие, в первую очередь, при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) в связи с явлениями гиперкоагуляции, неравномерной перфузии печени на венозном или синусоидальном уровне, могут приводить к тромбообразованию вплоть до развития синдрома Бадда-Киари или тромбоза воротной вены [17]. В последние годы широко обсуждается механизм поражения печени, связанный с острой или хронической реакцией отторжения трансплантата после пересадки стволовых клеток [1, 19].

В то же время практически при всех формах поражения печени у больных ГБ, по-видимому, присутствует универсальный механизм, оказывающий существенное влияние на особенности течения как непосредственно патологии печени, так и основного заболевания, который в значительной степени может определять тактику медикаментозной терапии, однако трудно диагностируется. Таким механизмом является аутоиммунный процесс, возникающий в печени у больных ГБ, несмотря на проведение большинству пациентов иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем роль аутоиммунного механизма при поражениях печени у больных ГБ недостаточно изучена, так как диагностика подобных нарушений требует использования дополнительных, нередко сложных методов исследования, которые не входят в протоколы ведения пациентов с ГБ [12, 15, 18].

Одним из чувствительных неинвазивных методов диагностики аутоиммунных нарушений при заболеваниях печени является исследование содержания в крови циркулирующих гепатоспецифических аутоантител к липопротеину плазматической мембраны гепатоцитов – противомембранных печеночных антител (ППА) [2]. В то же время диагностическое значение данного метода практически не изучено у больных ГБ. В связи с этим представляется актуальным и перспективным оценить эффективность исследования ППА при данной патологии.

Цель: оценить диагностическое значение исследования противомембранных печеночных антител у больных гемобластозами как маркера аутоиммунной патологии печени и установить частоту ее развития у больных с различными их вариантами.

Материалы и методы исследования. Обследовано 103 больных ГБ: 30 (29,2 %) – хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ); 27 (26,2 %) – миелопролиферативными заболеваниями (хронический миелолейкоз, хронический идиопатический миелофиброз, истинная полицитемия); 23 (22,3 %) – острым лейкозом (ОЛ); 23 (22,3 %) – парапротеинемическими гемобластозами (ПГ) (множественная

миелома, макроглобулинемия Вальденстрема). Средний возраст пациентов составил $54,7 \pm 1,7$ лет, из них обследовано 47 (45,6 %) мужчин, 56 (54,4 %) женщин.

Диагнозы ХЛЛ, МПЗ, ОЛ, ПГ устанавливали в соответствии с общепринятыми стандартами и клиническими рекомендациями на основании жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания, общего анализа крови, миелограммы, исследования трепаната подвздошной кости, биохимических анализов, иммунограммы, цитохимических реакций для уточнения вариантов ГБ.

Кроме того, было выделено 4 группы сравнения (контрольные группы) 1 группа – 33 практически здоровых донора (ЗД), 2 группа – 17 больных острым вирусным гепатитом «В» (ОВГ), 3 группа – 34 больных хроническим вирусным гепатитом «В» (ХВГ), 4 группа – 16 больных аутоиммунным гепатитом (АГ). Диагноз заболеваний печени подтверждался современным комплексом лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Всем пациентам проводили исследование содержания ППА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции с визуальной оценкой интенсивности иммунофлюоресцентной реакции (ИФР) [2].

Определение ППА осуществляли на срезах печени крыс линии Вистар толщиной 5–7 мкм, приготовленных в криостате при температуре -20°C и фиксированных в жидкости Буэна. Первичными антителами являлись иммуноглобулины сыворотки крови больных, а вторичными иммуноглобулинами служили люминесцентные кроличьи антитела против иммуноглобулинов человека (производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи).

Благодаря фиксации в жидкости Буэна практически полностью уничтожалась флюоресценция, вызываемая аутоантителами, направленная против мышц, митохондрий и ядер гепатоцита. После такой фиксации в некоторых сыворотках обнаруживали яркую линейную флюоресценцию, окаймляющую больше половины окружности большинства мембран гепатоцитов, причем особенно яркой она была вдоль поверхностей синусоидов. Последнюю рассматривали как положительную реакцию на ППА.

Интенсивность ИФР, определяемая по линейному свечению мембран гепатоцитов, оценивалась визуально по 5-балльной системе в условных единицах (у.е.) с последующей статистической обработкой. Сыворотки больных согласно методике исследовали в разведении 1 : 40. При положительной реакции их серийно разводили в 2, 4, 8 и т.д. раз. Экстраполируя данные ИФР на концентрацию ППА в титре, получили следующий ряд зависимости: 0 у.е. – люминесценция отсутствует; 1 у.е. – 1 : 40 (минимальная интенсивность ИФР); 2 у.е. – 1 : 80 (умеренная интенсивность ИФР), 3 у.е. – 1 : 160 (средняя интенсивность ИФР), 4 у.е. – 1 : 320 (высокая интенсивность ИФР). Изучив титры аутоантител и сопоставив их со степенью ИФР, обнаружили, что имеется прямая зависимость между интенсивностью свечения мембран гепатоцитов и уровнем ППА в сыворотке крови, в связи с чем в дальнейшей работе использовали лишь визуальную оценку степени интенсивности ИФР в у.е.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для характеристики вариационного ряда был использован параметрический критерий Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования проведено определение ППА в сыворотке крови ЗД и в группах больных с различными формами поражения печени: ОВГ, ХВГ, АГ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов из групп сравнения по степени интенсивности и средним значениям ИФР

ИФР	ЗД, n = 33		ОВГ, n = 17		ХВГ, n = 34		АГ, n = 23	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	26	79,0	12	70,6	2	6,0	–	–
1	6	18,0	4	23,6	4	12,0	–	–
2	1	3,0	1	5,8	13	38,0	3	13,0
3	–	–	–	–	10	29,0	12	52,2
4	–	–	–	–	5	15,0	8	34,8
ИФР ср. (у.е.)	$0,24 \pm 0,06$		$0,35 \pm 0,14$		$2,35 \pm 0,16^{1,2}$		$4,17 \pm 0,21^{1,2,3}$	

Примечание: $p^1 < 0,001$ по сравнению с ЗД; $p^2 < 0,001$ по сравнению с ОВГ; $p^3 < 0,01$ по сравнению с ХВГ; абс. – абсолютные значения

Как следует из таблицы 1, уровень ППА в сыворотке крови в группе ЗД составил в среднем $0,24 \pm 0,06$ у.е. При этом у 97 % из них ИФР на ППА была отрицательной или минимальной, что свидетельствует об отсутствии у здоровых лиц аутоенсибилизации к печеночной ткани. Средний

уровень ППА у больных ОВГ составил $0,35 \pm 0,14$ у.е., что достоверно не отличалось от значений у ЗД ($p > 0,05$). Существенное увеличение уровня ППА отмечено у больных ХВГ ($2,35 \pm 0,16$ у.е.), что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в двух предыдущих группах сравнения. Наиболее значительное повышение средних значений ППА было обнаружено у больных АГ ($4,17 \pm 0,21$ у.е.), достоверно ($p < 0,01$) превышающее величину у больных ХВГ.

Диагностически значимыми оказались и выявленные различия в степени ИФР на ППА у больных острым и хроническим гепатитом «В», особенно АГ. Если при ОВГ в 94,2 % случаев реакция на ППА была отрицательная или минимальная, то при ХВГ, напротив, у 44 % больных имелась средняя и высокая интенсивность ИФР, а у 38 % – умеренная. При этом у больных АГ в 100 % случаев наблюдалось высоко диагностически значимое повышение интенсивности ИФР на ППА, причем в 53,2 % реакция была средней интенсивности, а в 34,8 % – высокой.

Установленные закономерности свидетельствуют о том, что в большей степени органоспецифические аутоиммунные процессы в печени проявляются при АГ и в значительно меньшей степени – при ХВГ. Повышение ППА и степени интенсивности ИФР при ХВГ, по сравнению с ОВГ, объясняется тем, что вирус гепатита «В» стимулирует аутоиммунные процессы, однако в случае ОВГ аутосенсibilизация, по-видимому, не успевает развиваться.

Таким образом, проведенное исследование ППА у здоровых лиц и пациентов с различными формами гепатита убедительно показало высокую эффективность использования в практической медицине данного метода для выявления аутоиммунной патологии печени и степени ее выраженности.

В связи с этим на втором этапе исследования было изучено значение метода ИФР на ППА в диагностике развития аутосенсibilизации печени и оценке ее выраженности при различных ГБ.

Результаты ИФР на ППА в сыворотке крови больных различными видами ГБ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных различными ГБ по степени интенсивности и средним значениям ИФР

ИФР	ХЛЛ, n = 30		МПЗ, n = 27		ОЛ, n = 23		ПГ, n = 23		ЗД, n = 33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	7	23,3	2	7,4	1	4,3	-	-	26	79,0
1	14	46,7	3	11,1	7	30,4	9	39,1	6	18,0
2	3	10,0	11	40,8	10	43,5	9	39,1	1	3,0
3	3	10,0	8	29,6	3	13,0	4	17,5	-	-
4	3	10,0	3	11,1	2	8,8	1	4,3	-	-
ИФР ср. (у.е.)	$1,42 \pm 0,31^1$		$2,2 \pm 0,27^1$		$1,89 \pm 0,21^1$		$1,79 \pm 0,19^1$		$0,24 \pm 0,06^1$	

Примечание: $p^1 < 0,001$ по сравнению с ЗД; абс. – абсолютные значения

Как следует из таблицы 2, средние значения ППА во всех исследуемых группах больных ГБ достоверно ($p < 0,001$) превышали показатели в группе ЗД. В то же время различия по средним показателям ИФР между анализируемыми группами больных ГБ не были достоверными ($p > 0,05$). При этом наиболее высокие средние значения ППА наблюдались у больных МПЗ, а наиболее низкие – ХЛЛ (соответственно, $2,2 \pm 0,27$ у.е. и $1,42 \pm 0,31$ у.е.; $p > 0,05$). Обращало на себя внимание, что среднее значение ППА в группе МПЗ приближалось к их уровню в группе больных ХВГ, что свидетельствует о тенденции к нарастанию аутоиммунных нарушений печени у этих пациентов по сравнению с другими группами обследованных больных ГБ. Тот факт, что наиболее низкие средние значения ППА были обнаружены при ХЛЛ, вероятно, связан с тем, что именно хронические лимфопролиферативные заболевания относятся к болезням иммунологической недостаточности.

Результаты исследования интенсивности ИФР на ППА в анализируемых группах ГБ показали, что положительная реакция на ППА различной степени наблюдалась у 76,7 % больных ХЛЛ, у 92,6 % – МПЗ, у 95,7 % – ОЛ и у 100 % больных ПГ. При этом большинство (64 %) обследованных пациентов с ГБ имело ИФР на ППА минимальной или умеренной интенсивности, 17,5 % – средней, и лишь 8,7 % – высокой интенсивности. У 9,8 % больных ГБ отсутствовала ИФР на ППА.

Среди больных ХЛЛ в большинстве случаев (46,7 %) ИФР была минимальной интенсивности, а у 30 % пациентов в равной степени (по 10 % случаев) определялась реакция на ППА от умеренной интенсивности до высокой. В группах больных МПЗ и ОЛ в большинстве случаев ИФР была умеренной (40,8 и 43,5 %, соответственно), а количество пациентов со средней и высокой интенсивностью ИФР составило 40,7 и 21,8 %, соответственно. Равное число больных ПГ имело слабую и умеренную ИФР на ППА (39,1 %), в то время как среднюю и высокую – 17,5 и 4,3 %, соответственно.

Таким образом, высокая степень аутосенсibilизации печени в группе больных МПЗ отмечена в 40,7 % случаев, в группах ОЛ и ПГ – по 21,8 %, в группе ХЛЛ – в 20 % наблюдений. В то же время минимальная и умеренная ИФР, характеризующая низкую степень аутосенсibilизации, зафиксирована у 78,2 % больных ПГ, у 73,9 % – ОЛ, у 56,7 % – ХЛЛ и у 51,9 % больных МПЗ.

Полученные результаты указывают на высокую диагностическую значимость метода ИФР на ППА для выявления аутоиммунной патологии печени при ГБ. Своевременное обнаружение нарушений такого жизненно важного органа, как печень и оценка выраженности ее аутосенсibilизации у больных ГБ имеет большое значение как при проведении терапии основного заболевания, так и при развивающейся патологии печени.

Заключение. Научная и практическая значимость результатов представленного исследования заключается в установлении высокой чувствительности и специфичности метода иммунофлюоресцентной реакции на противомембранные печеночные антитела в диагностике аутоиммунных поражений печени, а также обосновании возможности его использования у больных гемобластозами для выявления печеночной аутосенсibilизации различной степени выраженности в зависимости от интенсивности иммунофлюоресцентной реакции. Определение при гемобластозах содержания противомембранных печеночных антител в сыворотке крови в комплексе с другими методами исследования существенно расширяет диагностические возможности клинициста и может помочь в выборе лечебной тактики и определении прогноза как состояния печени, так и основного заболевания.

Список литературы

1. Домникова, Н. П. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластозами / Н. П. Домникова, Г. И. Непомнящих, Н. В. Тетерина // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28, № 6. – С. 41–46.
2. Левитан, Б. Н. Диагностическое значение противомембранных печеночных антител при хронических диффузных заболеваниях печени : учебно-методическое пособие / Б. Н. Левитан, П. П. Прошина, М. С. Локотош, Ю. Х. Хайрулин, В. П. Колчина, Г. Г. Сальникова. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 1996. – 15 с.
3. Левитан, Б. Н. Хроническая патология печени и кишечный микробиоценоз (клинико-патогенетические аспекты) / Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова, Н. Н. Ларина. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2010. – 135 с.
4. Непомнящих, Г. И. Морфологический анализ патологии печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях / Г. И. Непомнящих, О. А. Постникова, Н. П. Домникова, М. А. Бакарев // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 49, № 1. – С. 26–30.
5. Овсянникова, Е. Г. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза / Е. Г. Овсянникова, Е. А. Попов, И. Л. Давыдкин, Б. Н. Левитан, Л. В. Заклякова, Л. А. Щербак, А. Д. Теплый // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 27–44.
6. Попов, Е. А. Иммуногенетические маркеры хронической HBV-инфекции у больных хроническими гепатитами и гемобластозами / Е. А. Попов, Б. Н. Левитан, Е. Г. Овсянникова, Г. Б. Левитан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 87.
7. Baumhoer, D. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease / D. Baumhoer, A. Tzankov, S. Dirnhöfer, L. Tornillo, L. M. Terraciano // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 53. – P. 81–90.
8. Dellon, E. S. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/ lymphoma : a case report and review of the literature / E. S. Dellon, S. R. Morris, W. Tang, C. H. Dunphy, M. V. Russo // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 4089–4092.
9. Eisen, A. Jaundice and Acute Liver Failure as the First Manifestation of Acute Myeloid Leukemia / A. Eisen, Z. Dovrish, R. Hadari, S. Lew, H. Amital // *IMAJ*. – 2008. – Vol. 10. – P. 733–735.
10. Eshfahani, K. Acute liver failure because of chronic lymphocytic leukemia : case report and review of the literature / K. Eshfahani, P. Gold, S. Wakil, R. P. Michel, S. Solymoss // *Current Oncology*. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 39–42.
11. Hakim, H. Gut Microbiome Composition Predicts Infection Risk During Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia / H. Hakim, R. Dallas, J. Wolf, L. Tang, S. Schultz-Cherry, V. Darling, C. Johnson, E. A. Karlsson, T. C. Chang, S. Jeha, C. H. Pui, Y. Sun, S. Pounds, R. T. Hayden, E. Tuomanen, J. W. Rosch // *Clin. Infect. Diseases*. – 2018. – Vol. 67, № 4. – P. 541–548.
12. Hampel, P. J. Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia : Prevalence, outcomes, and pathological findings / P. J. Hampel, K. G. Chaffee, R. L. King, D. Simonetto, M. C. Larson, S. Achenbach // *Am. J. Hematol.* – 2017. – Vol. 92. – P. 1362–1369.
13. Kreiniz, N. The Clinical Spectrum of Hepatic Manifestations in Chronic Lymphocytic Leukemia / N. Kreiniz, K. O. Beyar, A. Polliack, T. Tadmor // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2017. – Vol. 17, № 12. – P. 863–869. doi: 10.1016/j.clml.2017.07.008.

14. Kumari, R. The human microbiom in hematologic malignancies / R. Kumari, S. Palaniyandi, G. C. Hildebrandt // *Hematol. Transfus. Int. J.* – 2016. – Vol. 2, № 5. – P. 91–93.
15. Lampson, B. L. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity / B. L. Lampson, S. N. Kasar, T. R. Matos, E. A. Morgan, L. Rassenti, M. S. Davids, D. C. Fisher, A. S. Freedman, C. A. Jacobson, P. Armand, J. S. Abramson, J. E. Arnason, T. J. Kipps, J. Fein, S. Fernandes, J. Hanna, J. Ritz, H. T. Kim, J. R. Brown // *Blood.* – 2016. – Vol. 128, № 2. – P. 195–203.
16. Pattullo, V. Hepatitis B, reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure / V. Pattullo // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 954–967. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
17. Poreddy, V. Hepatic circulatory diseases associated with chronic myeloid disorders / V. Poreddy, L. D. DeLeve // *Clin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6, № 4. – P. 909–931.
18. Singh, M. M. Hematologic and oncologic diseases and the liver / M. M. Singh, M. M. Pockros // *Clin. Liver. Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 69–87. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.013.
19. Tuncer, H. H. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation / H. H. Tuncer, N. Rana, C. Milani, A. Darko, S. A. Al-Homsi // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 16. – P. 1851–1860. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1851.

References

1. Domnikova N. P., Nepomnyashchikh G. I., Teterina N. V. Klinicheskie osobennosti porazheniya pecheni u bol'nykh gemoblastozami [Clinical features of liver damage in patients with hemoblastosis]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*, 2008, vol. 28, no. 6. pp. 41–46.
2. Levitan B. N., Proshina P. P., Lokotosh M. S., Khayrulin Yu. Kh., Kolchina V. P., Sal'nikova G. G. Diagnosticheskoe znachenie protivomembrannykh pechenochnykh antitel pri khronicheskikh diffuznykh zabolovaniyakh pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie [Diagnostic value of anti-membrane hepatic antibodies in chronic diffuse liver diseases. Study guide]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 1996, 15 p.
3. Levitan B. N., Umerova A. R., Larina N. N. Khronicheskaya patologiya pecheni i kishechnyy mikrobiotsenoz (kliniko-patogeneticheskie aspekty) [Chronic liver pathology and intestinal microbiocenosis (clinical and pathogenetic aspects)]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2010, 135 p.
4. Nepomnyashchikh G. I., Postnikova O. A., Domnikova N. P., Bakarev M. A. Morfologicheskii analiz patologii pecheni pri ostrykh leykozakh i limfoproliferativnykh zabolovaniyakh [Morphological analysis of liver pathology in patients with acute leukemia and lymphoproliferative diseases]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal [Siberian Journal of Oncology]*, 2012, vol. 49, no. 1, pp. 26–30.
5. Ovsyannikova E. G., Popov E. A., Davydkin I. L., Levitan B. N., Zaklyakova L. V., Shcherbak L. A., Teplyy A. D. Sovremennye aspekty diagnostiki, prognozirovaniya i lecheniya khronicheskogo mieloleukoza [Modern aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. 27–44.
6. Popov E. A., Levitan B. N., Ovsyannikova E. G., Levitan G. B. Immunogeneticheskie markery khronicheskoy HBV-infektsii u bol'nykh khronicheskimi gepatitami i gemoblastozami [Immunogenetic markers of chronic HBV infection in patients with chronic hepatitis and hemoblastosis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology Journal]*, 2004, no. 1, p. 87.
7. Baumhoer D., Tzankov A., Dirnhofer S., Tornillo L., Terraciano L. M. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease. *Histopathology*, 2008, vol. 53, pp. 81–90.
8. Dellon, E. S., Morris S. A., Tang W., Dunphy C. H., Russo M. V. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/ lymphoma: a case report and review of the literature. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, pp. 4089–4092.
9. Eisen A., Dovrish Z., Hadari R., Lew S., Amital H. Jaundice and Acute Liver Failure as the First Manifestation of Acute Myeloid Leukemia. *IMAJ*, 2008, vol. 10, pp. 733–735.
10. Esfahani K., Gold P., Wakil S., Michel R. P., Solymoss S. Acute liver failure because of chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. *Current Oncology*, 2011, vol. 18, no. 1, pp. 39–42.
11. Hakim H., Dallas R., Wolf J., Tang L., Schultz-Cherry S., Darling V., Johnson C., Karlsson E. A., Chang T. C., Jeha S., Pui C. H., Sun Y., Pounds S., Hayden R. T., Tuomanen E., Rosch J. W. Gut Microbiome Composition Predicts Infection Risk During Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, vol. 67, no. 4, pp. 541–548.
12. Hampel P. J., Chaffee K. G., King R. L., Simonetto D., Larson M. C., Achenbach S. Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, outcomes, and pathological findings. *Am. J. Hematol.*, 2017, vol. 92, pp. 1362–1369.
13. Kreiniz N., Beyar K. O., Polliack A., Tadmor T. The Clinical Spectrum of Hepatic Manifestations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2017, vol. 17, no. 12, pp. 863–869. doi: 10.1016/j.clml.2017.07.008.
14. Kumari R., Palaniyandi S., Hildebrandt G. C. The human microbiom in hematologic malignancies. *Hematol. Transfus. Int. J.*, 2016, vol. 2, no. 5, pp. 91–93.

15. Lampson B. L., Kasar S. N., Matos T. R., Morgan E. A., Rassenti L., Davids M. S., Fisher D. C., Freedman A. S., Jacobson C. A., Armand P., Abramson J. S., Arnason J. E., Kipps T. J., Fein J., Fernandes S., Hanna J., Ritz J., Kim H. T., Brown J. R. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood*, 2016, vol. 128, no. 2, pp. 195–203.
16. Pattullo V. Hepatitis B, reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure. *World J. Hepatol.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 954–967. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
17. Poreddy V., DeLeve L. D. Hepatic circulatory diseases associated with chronic myeloid disorders. *Clin. Liver Dis.*, 2002, vol. 6, no. 4, pp. 909–931.
18. Singh M. M., Pockros M. M. Hematologic and oncologic diseases and the liver. *Clin. Liver. Dis.*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 69–87. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.013.
19. Tuncer H. H., Rana N., Milani C., Darko A., Al-Homsi S. A. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 16, pp. 1851–1860. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1851.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.322.454

DOI 10.17021/2019.14.1.45.53

© А.В. Локарев, М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Е.В. Ковтун,
А.А. Чахирова, Н.Л. Нам, С.Г. Ижагаева, 2019

РАЗРАБОТКА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ С МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Локарев Александр Владимирович, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», Россия, 141142, Московская область, Щелковский район, поселок Биокомбината, тел.: 8-968-826-50-26, e-mail: eko-plus@mail.ru.

Огай Марина Алексеевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-988-116-35-75, e-mail: marinfarm@yandex.ru.

Степанова Элеонора Федоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-928-919-83-35, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

Ковтун Елена Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-962-442-52-46, e-mail: elena.f.73@mail.ru.

Чахирова Анна Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: annachahirova@gmail.com.

Нам Наталия Леонидовна, кандидат химических наук, доцент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева», Россия, 127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 49, тел.: 8-926-303-08-05, e-mail: namnl@ Rambler.ru.

Ижагаева Сурият Гаджиевна, ассистент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: 8-961-665-66-66, e-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Проведены технологические исследования разработки комплексного лекарственного сбора, извлечение из которого влияет на процессы, возникающие в результате поражений суставов воспалительной этиологии.

Результатом проведенных на парамециях исследований стало создание оптимального комплекса, включающего в себя 13 объектов лекарственного растительного сырья. Биологический скрининг, осуществленный на парамециях, подтвердил наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффекта в разработанном комплексе, что позволяет предполагать наличие противовоспалительного действия. Технологический аспект получения комплексного извлечения состоял из метода ремацерации, где соотношение «сырье : экстрагент» составляет 1 : 8. Исследования показали, что полученное спирто-водное извлечение из комплекса лекарственного растительного сырья соответствует требованиям Государственной фармакопеи XIII издания и позволяет отнести его к категории 4 Б микробиологической чистоты. Соответствие полученных данных указанным требованиям позволит использовать его в качестве как самостоятельного лекарственного средства, так и полупродукта при разработке более сложных лекарственных форм.

Ключевые слова: мембраностабилизирующий эффект, антиоксидантный эффект, комплексный фитоэкстракт, спирто-водное извлечение, мази, парамеции.

DEVELOPMENT AND BIOLOGICAL INVESTIGATIONS OF COMPLEX EXTRACTION WITH MEMBRANE STABILIZING AND ANTIOXIDANT ACTIVITY

Lokarev Aleksandr V., Cand. Sci. (Technic.), leading researcher, All-Russian Research and Technological Institute of the Biological Industry, Shchelkovo district, village of Biokombinata, Moscow region, 141142, Russia, tel.: 8-968-826-50-26, e-mail address: eko-plus@mail.ru.

Ogay Marina A., Dr. Sci. (Pharm.), Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-988-116-35-75, e-mail: marinfarm@yandex.ru.

Stepanova Eleonora F., Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-879-3-39-19-37, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

Kovtun Elena V., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-962-442-52-46, email: elena.f.73@mail.ru.

Chakhirova Anna A., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: (8793) 39-10-88, e-mail: annachaxirova@gmail.com.

Nam Nataliya L., Cand. Sci. (Chemic.), Associate Professor of Department, Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy, 49 Timiryazevskaya St., Moscow, 127550, Russia, tel.: 8-926-303-08-05, email: namnl@rambler.ru.

Izhagaeva Suriyat G., Assistant, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-961-665-66-66, e-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Technological studies have been carried out on the development of a complex medicinal collection, the extraction from which affects the processes arising as a result of lesions of the joints of inflammatory etiology. The result of the studies conducted on paramecia was the creation of an optimal complex including 13 objects of medicinal plant materials. Biological screening carried out on paramecia confirmed the membrane-stabilizing and antioxidant effect of the developed complex, which may suggest an anti-inflammatory action. The technological aspect of obtaining the complex extraction consisted of a remaceration method, where the ratio of “raw materials: extractant” is 1: 8. The studies have shown that the resulting alcohol-water extraction from the complex of medicinal plant raw materials meets the requirements of the State Pharmacopoeia of the XIII edition and makes it possible to refer it to Category 4 B microbiological purity. Compliance of the obtained data with the specified requirements will allow it to be used both as an independent medicinal product and as an intermediate product in the development of more complex dosage forms.

Key words: membrane stabilizing effect, antioxidant effect, complex phytoextract, alcohol-water extraction, ointments, paramecia.

Введение. В настоящее время в России наблюдается рост интереса к фитотерапии как у врачей, так и у пациентов [2, 3]. Лекарственные средства (ЛС) растительного происхождения обладают достаточно широким спектром биологического действия, что позволяет использовать их для лечения и профилактики многих заболеваний. Они входят в более чем 85 групп фармакотерапевтических ЛС и в большинстве своем не имеют равноценных синтетических заменителей [5]. Эти ЛС содержат веще-

ства, созданные в живой клетке, и поэтому могут органично участвовать в обменных процессах, что дает возможность применять их при хронических заболеваниях в течение длительного времени. ЛС растительного происхождения имеют относительно низкую токсичность, не вызывают аллергических реакций, свойственных их синтетическим аналогам [10, 11, 12].

Галеновые препараты на основе указанных ЛС, а именно – настойки и экстракты, являются одними из старейших лекарственных форм официальной медицины. Сегодня эти лекарственные системы не потеряли своей актуальности, они постоянно развиваются и, как следствие, имеют фармакопейный статус во многих государствах [7, 8]. Возрастающая популярность растительных ЛС, доказавших свою безопасность и эффективность, требует расширения их арсенала. На практике обычно используют не одно, а несколько растений (лекарственные сборы) [12, 13, 14], что увеличивает спектр применения препарата, усиливает действие отдельных видов лекарственного растительного сырья, способного влиять на различные патологические процессы, в том числе такие, которые при- сущи артриту и артрозу.

Артрит и артроз – это заболевания, связанные с воспалительным поражением суставов. Патологический процесс сопровождается дискомфортом, болезненностью пораженной хрящевой ткани, при этом подвижность пораженного участка ограничивается, нарушая привычный ход жизни пациента, существенно ухудшая ее качество [18, 19, 21]. Проблема лечения и профилактики артритов и артрозов, как и других хронических заболеваний, требует многостороннего и скрупулезного подхода к использованию в терапии как синтетических препаратов, так и препаратов на основе лекарственного растительного сырья, поскольку требует длительного, а по большому счету пожизненного использования [9, 20]. И именно растительные объекты, биологически активные вещества, которые созданы живой клеткой, способны мягко и без побочных эффектов корректировать подобные заболевания [22].

Цель: провести технологические исследования комплексного лекарственного сбора, извлечение из которого оказывает влияние на процессы, возникающие в результате поражений суставов воспалительной этиологии.

Материалы и методы исследования. Первым этапом исследований стал подбор оптимального состава. Для достижения поставленной цели использовали биологический тест-объект *Paramecium caudatum*. Биологические исследования на *Paramecium caudatum* заключались в том, что в ходе эксперимента анализировали их размножение, рост, характер движения и время остановки [1, 4].

Среди всего многообразия микроорганизмов парамеции являются одним из наиболее удобных тест-объектов для медико-экологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, так как достаточно изучены, имеют большие размеры, позволяющие работать с отдельными организмами [1, 6]. Для них разработаны методы культивирования, обеспечивающие необходимую стандартизацию культуры относительно недорогими методами, и среди них отсутствуют патогенные формы [1, 4, 6, 16, 17]. Выбор парамеций как живой модели для исследования различных веществ обусловлен еще и тем, что они являются эукариотическими клетками и реагируют на внешнюю среду как самостоятельные организмы [1, 4, 6, 16, 17].

В фармакологии парамеции как биологическую модель используют для скрининга ЛС антиоксидантного (регулирующего перекисное окисление липидов (ПОЛ)) и мембраностабилизирующего типов действия [1, 4, 6, 16, 17].

Парамециям как живым саморегулирующим структурам свойственна высокая степень адаптивности, то есть они способны вырабатывать защитные реакции, направленные на ослабление повреждающего воздействия различных раздражителей, причем устойчивость к раздражителям некоторое время после его удаления сохраняется [1, 8]. Это свойство парамеций используют для скрининга природных соединений, обладающих адаптогенными свойствами [13, 14, 15, 16].

В качестве контроля токсичности наиболее распространено изучение реакций роста и размножения в питательной среде с добавлением химических веществ, а затем реакции хемотаксиса. Критерий токсичности – различие концентраций живых парамеций в опытной и контрольной пробах, а также концентрация веществ, вызывающих морфологические и функциональные изменения клеток. В эксперименте были использованы две группы парамеций: экспериментальная, защищенная разработанной комбинацией, и контрольная с одинаковым количеством особей в каждой.

В медицинских и микробиологических исследованиях существуют различные модификации микроскопического счета. Для проведения эксперимента из взвеси с организмами забирают несколько капель и подсчитывают под микроскопом число парамеций. Микроскопический метод позволяет проводить визуальные наблюдения за изменениями функциональных и структурных показателей

парамеций под влиянием веществ различной природы в условиях как острого, так и хронического экспериментов.

В качестве фармакологического индикатора (токсиканта), преимущественно повреждающего липидную часть мембраны, предлагается пероксид водорода 1 %, который расщепляется до перекисных радикалов *in vivo*, инициирующих процесс (ПОЛ) мембран. Фармакологическим индикатором, повреждающим в основном структуру белковой биомембраны, является 14 % этиловый спирт, приводящий к денатурации и ферментных, и мембранных белков [8, 11].

Методика проведения процесса экстракции заключалась в следующем. В мацерационный бак помещали измельченное сырье и заливали 5-кратным количеством экстрагента (70 % спирт этиловый и 10 % метилхлорид). Добавление метилхлорида существенно увеличивало выход флавоноидов, что доказано количественным определением флавоноидов при экстракции чистым этанолом и в смеси с ним.

Экстракцию проводили при комнатной температуре. По истечении 24 ч вытяжку сливали и фильтровали, сырье отжимали. Повторно заливали 3-кратным количеством экстрагента и в течение 12 ч экстрагировали при комнатной температуре. Вторую порцию вытяжки сливали, фильтровали, а сырье отжимали снова. Извлечения объединяли. Периодическая смена экстрагента значительно увеличивает скорость диффузии и разность концентраций, что при меньшей затрате времени на извлечение позволяет полнее истощить сырье и уменьшить диффузионные потери. После завершения экстракции объединяли полученные вытяжки с отжимом.

Объединенное спирто-водное извлечение отстаивали в течение суток и фильтровали, упаривали под вакуумом 20–25 % сухого остатка.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента анализировали размножение, рост и характер движения, время остановки *Paramecium caudatum*.

Представленная методика позволяет подбирать оптимальные комбинации из растительного лекарственного сырья и формировать на их основе различные препараты [1].

В процессе многочисленного подбора и исследования комбинаций действующих веществ на *Paramecium caudatum* была выбрана оптимальная комбинация, включающая в себя 13 объектов из 23 проанализированных. По данным литературы отобранные объекты обладают противовоспалительной, регенерирующей и, как следствие, противоартрозной активностью [7, 9].

В число 23 исследованных объектов вошли: ромашка (цветки), календула (цветки), тмин (плоды), сосна (почки), тысячелистник (травы), мята (лист), шиповник (плоды), фенхель (плоды), солодка (корень), полынь (травы), чабрец (травы), зверобой (травы), чистотел (травы), лабазник (корни), кровохлебка (корневище), лапчатка (корневище), девясил (корень), змеевик (корень), элеутерококк (корень и корневище), боярышник (плоды), укроп (плоды), подорожник (листья), мать-и-мачеха (листья).

После эксперимента на парамециях была отобрана окончательная комбинация ЛС растительного происхождения, представленная в таблице 1.

Таблица 1

Состав оптимальной комбинации спирто-водных извлечений из лекарственного растительного сырья

№ извлечения	Спирто-водные извлечения из ЛРС	Оптимальное соотношение (части)
1	Ромашка (цветки)	0,04
2	Календула (цветки)	0,05
3	Тмин (плоды)	0,03
4	Сосна (почки)	0,50
5	Тысячелистник (травы)	0,05
6	Мята (лист)	0,10
7	Шиповник (плоды)	0,06
8	Фенхель (плоды)	0,30
9	Солодка (корень)	0,25
10	Полынь (травы)	0,40
11	Чабрец (травы)	0,15
12	Зверобой (травы)	0,05
13	Чистотел (травы)	0,02
Итого:	13 компонентов	2,00

Результаты определения протективного действия и токсичности выбранной комбинации по отношению к клеточным ядам отражены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Результаты определения влияния разработанной комбинации на количество и размер парameций

Группа	Исходное количество парameций в 0,05 мл	Количество парameций спустя 3 суток	Размер парameций и форма (мм)	Характер движения
Контрольная группа	7 ± 3	35 ± 5	0,3–0,6 удлинённые	активны
Экспериментальная группа	7 ± 3	> 150	0,1–0,3 овальные	очень активны

Размер парameций, защищенных разработанной комбинацией, был меньше, чем в контрольной группе. Однако по шкале активности эта экспериментальная группа была очень активна, и по истечении 3 суток количество парameций в 3 раза превосходило контроль. Анализ данных, приведенных в таблице 3, подтверждает, что комбинация в экологическом отношении для парameций благоприятна.

Таблица 3

Изучение защиты парameций от действия токсикантов по времени прекращения движения (острый опыт)

Группа	Время остановки парameций в 14 % этаноле, мин	Время остановки парameций в 1 % растворе пероксида водорода, мин
Контрольная группа	0,2 ± 0,01	0,09 ± 0,01
Экспериментальная группа	11,0 ± 0,30*	5,9 ± 0,20*

*Примечание: * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы*

Разработанная комбинация существенно удлиняла время прекращения движения парameций под воздействием клеточных ядов – спирта этилового и пероксида водорода. Удлинение времени прекращения движения парameций под воздействием этилового спирта характеризует мембраностабилизирующую активность разработанной комбинации, подобранные компоненты которой в качественном и количественном соотношении препятствуют повреждению белковой части биомембраны [1, 16]. Антиоксидантная активность проверена под воздействием раствора пероксида водорода по удлинению времени прекращения движения парameций, что связано со способностью компонентов разработанной комбинации тормозить ПОЛ мембраны.

Таким образом, опираясь на теоретические исследования и результаты биологического скрининга на парameциях, был предложен состав комплексного экстракта, который содержит ромашку (цветки), календулу (цветки), шиповник (плоды), фенхель (плоды), тмин (плоды), сосну (почки), тысячелистник (трава), полынь горькую (трава), чабрец (трава), зверобой (трава), чистотел (трава), мяту (листья), солодку (корень).

Календула, зверобой, мята, тмин – это заживляющие и успокаивающие растительные компоненты, флавоноиды, в значительных количествах присутствующие в комплексном экстракте, способны противодействовать воспалительным процессам и застойным явлениям в венозном кровообращении [3, 5]. Солодка – это известный адаптоген, она способна бороться с аллергическими проявлениями, а содержащийся в экстракте чабрец закрепляет этот антиаллергический эффект и обладает противовоспалительными свойствами, что позволяет не опасаться побочного действия многосоставного экстракта. Плоды шиповника, почки сосны, трава тысячелистника, цветы ромашки имеют весомый антимикробный и витаминизирующий эффект [3, 5, 7, 15].

После разработки оптимальной комбинации комплексного сбора следующим этапом исследований стал подбор экстрагента и способа экстракции.

В качестве экстрагента был выбран 70 % спирт этиловый с добавлением 10 % метилхлорида.

Затем была проведена работа по совершенствованию комплексной технологии извлечения суммарных галеновых фитоконцентратов для увеличения их количественных и качественных показателей с учетом состава растительного сырья и направленности использования конечного продукта.

Был выбран метод ремацерации в соотношении 1 : 8, описанный в разделе «Материалы и методы». Комплексное извлечение получали в мацерационном баке.

Стадии технологического процесса: подготовка ЛС растительного происхождения и экстрагента, получение комплексного спирто-водного извлечения из ЛС растительного происхождения, фасовка и упаковка.

В выбранном комплексе ЛС растительного происхождения содержатся, помимо флавоноидов, терпеновые соединения, которые при хранении и переработке теряют легколетучие вещества (эфирные масла, смолы), поэтому борьба с потерями на всех стадиях хранения и переработки имеет исключительное значение. Эфирные масла должны быть максимально извлечены, несмотря на разный характер распределения их в растениях: железистые волоски, чешуйки, ходы, вместилища. Для эффективного их извлечения большое значение имеет оптимальная форма и размер измельченных частиц. Следует учитывать и то, что воздушно-сухое растительное сырье при вальцевании образует много пыли, согревается и эфирное масло, попавшее на открытые поверхности, интенсивно испаряется. Кроме того, сухие листья и стебли после выхода из валька возвращают свою прежнюю форму. Очевидно, необходимо создать особые условия для измельчения лекарственного сырья, содержащего легколетучие вещества (эфирные масла, смолы).

Была опробована пропитка купажной смеси сырья раствором касторового масла в этаноле, что позволяет при вальцевании растворять в пропиточной жидкости эфирные масла и сформировать лепесток толщиной 0,2–0,4 мм. При этом вдавленная в лепесток пропиточная жидкость впоследствии значительно улучшает массообмен при экстракции. Касторовое масло является средством-фиксатором эфирных масел, препятствуя его испарению при подготовительных операциях. Из литературы известно, что пропитка сырья предотвращает налипание на валки некоторых видов сырья: почки тополя, сосны, березы, цветки календулы и др. Проведенные исследования показали, что пропитывание выбранного сырья перед вальцеванием дает возможность за счет улучшения массообмена и сокращения потерь увеличить содержание эфирных масел в продукте (фитоконцентрате) на 5–7 % по сравнению с контрольным процессом без пропитки.

Полученное спирто-водное извлечение было подвергнуто микробиологическим исследованиям, результаты которых представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты определения микробиологической чистоты спирто-водного извлечения из комплекса растительных ЛС

Вид продукции	Общее число аэробных микроорганизмов	Общее число дрожжевых и плесневых грибов	Энтеробактерии	Escherichia coli	Salmonella
	КОЕ в 1 мл продукции			Отсутствие	Отсутствие
Норма	Не более 10^5	Не более 10^4	Не более 10^3		
Спирто-водное извлечение из комплекса растительных ЛС	$5 \cdot 10^4$	$3 \cdot 10^3$	$3 \cdot 10^2$	–	–

*Примечание: * КОЕ – колониеобразующих единиц в 1 мл продукции*

Таким образом, проведенные исследования показали, что полученное спирто-водное извлечение из комплекса растительных ЛС соответствует требованиям Государственной фармакопеи XIII издания, и позволяют отнести его к категории 4 Б микробиологической чистоты. Соответствие полученных данных требованиям Государственной фармакопеи XIII издания позволит использовать спирто-водное комплексное извлечение из лекарственного растительного сырья в качестве и самостоятельного средства, и полупродукта при разработке более сложных лекарственных форм.

Заключение.

1. Сконструирован комплексный лекарственный сбор, который влияет на звенья патологического процесса, развивающегося в макроорганизме при артрите и артрозе.
2. Результатом проведенных исследований на парамециях стал оптимальный комплекс следящего состава: ромашка (цветки), календула (цветки), тмин (плоды), сосна (почки), тысячелистник (трава), мята (лист), шиповник (плоды), фенхель (плоды), солодка (корень), полынь (трава), чабрец (трава), зверобой (трава), чистотел (трава), лабазник (корни), кровохлебка (корневище), лапчатка (корневище), девясил (корень), змеевик (корень), элеутерококк (корень и корневище), боярышник (плоды), укроп (плоды), подорожник (листья), мать-и-мачеха (листья).

3. Разработанная комбинация существенно удлиняет время прекращения движения парameций, возникающих под воздействием клеточных ядов – спирта этилового и пероксида водорода. Удлинение времени прекращения движения парameций, характеризует мембраностабилизирующую активность разработанной комбинации, подобранные компоненты, которой препятствуют в качественном и количественном соотношении повреждению белковой части биомембраны. Антиоксидантная активность связана со способностью компонентов разработанной комбинации тормозить перекисное окисление липидов мембраны, что подтверждается удлинением времени прекращения движения парameций под воздействием раствора пероксида водорода при ее введении. Наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффекта в разработанном комплексе может характеризовать опосредованно наличие и противовоспалительного, и противоартритного, и противоартрозного действия.

4. Технологический аспект получения комплексного извлечения состоял из метода ремацерации, где соотношение «сырье : экстрагент» составляет 1 : 8.

5. Исследования показали, что полученное спирто-водное извлечение из комплекса лекарственного растительного сырья соответствует требованиям Государственной фармакопеи XIII издания и позволяет отнести его к категории 4 Б микробиологической чистоты. Данные, полученные в ходе работы, дают возможность использовать извлечение из комплекса лекарственного растительного сырья в качестве самостоятельного средства, а также как полупродукт при разработке более сложных лекарственных форм.

Список литературы

1. Балабаньян, В. Ю. Разработка системы скрининга лекарственных веществ антиоксидантного и мембраностабилизирующего типов действия : автореф. ... канд. фарм. наук / В. Ю. Балабаньян. – М., 1998. – 24 с.
2. Барнаулов, О. Д. Детоксикационная фитотерапия, или противоядные свойства лекарственных растений / О. Д. Барнаулов. – М. : Политехника, 2007. – 416 с.
3. Барнаулов, О. Д. Фитотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. Д. Барнаулов. – СПб. : Элби, 2002. – 224 с.
4. Бурновский, И. В. Основы экологии свободноживущих инфузорий : автореф. ... д-ра биол. наук / И. В. Бурновский. – М., 1986. – 43 с.
5. Вайс, Р. Ф. Фитотерапия : руководство / Р. Ф. Вайс, Ф. Финтельманн. – М. : Медицина, 2004. – 552 с.
6. Дассайе, Ч. Р. Разработка экспресс-метода фармакологической и токсикологической оценки индивидуальных лекарственных средств и комплексных препаратов (составов) на одноклеточном организме *Paramecium caudatum* : дис. ... канд. фарм. наук / Ч. Р. Дассайе. – М., 1996. – 177 с.
7. Ковалева, Н. Г. Лечение растениями / Н. Г. Ковалева. – М. : Медицина, 1972. – 352 с.
8. Кудрин, А. Н. Система экспресс-методов интегральной оценки биологической активности индивидуальных и комплексных препаратов на биологических объектах / А. Н. Кудрин, В. В. Ананин, В. Ю. Балабаньян // Российский химический журнал. – 1997. – Т. 41, № 5. – С. 114–123.
9. Маловастый, К. С. Фитотерапия в ветеринарии, традиционной и нетрадиционной медицине / К. С. Маловастый, В. Е. Ториков, И. И. Мешков. – М. : Феникс, 2007. – 384 с.
10. Огай, М. А. Исследование гипогликемического фитопрепарата / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, Ю. К. Василенко // Химия в технологии и медицине : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции (Махачкала, 17–18 мая 2001 г.) / под ред. Ш. М. Самудова. – Махачкала : Дагестанский государственный университет, 2001. – С. 25–26.
11. Огай, М. А. Разработка и исследование гипогликемического фитосбора / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия : Химия, биология, фармация. – 2006. – № 2. – С. 332–333.
12. Огай, М. А. Разработка и исследование адаптогенного фитопрепарата / М. А. Огай // Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий : работоспособность, здоровье, реабилитация и экспертиза профессиональной пригодности : мат-лы Четвертого Международного научно-практического конгресса. (Москва, 18–22 октября 2004 г.) / под ред. В. Д. Власова. – М. : Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, 2004. – С. 371.
13. Огай, М. А. Разработка технологии, методов стандартизации гипогликемического фитосиропа / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова // Материалы 57-й Региональной конференции по фармации, фармакологии и подготовке кадров (Пятигорск, 12–15 октября, 2002 г.) / под ред. Е. Н. Вергейчика. – Пятигорск : Пятигорская государственная фармацевтическая академия (Невинномысская городская типография), 2002. – С. 209–212.
14. Огай, М. А. Разработка скорректированных растительных препаратов для профилактики и лечения сахарного диабета / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, В. В. Гаврась, М. А. Веретенникова, В. А. Великанова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : мат-лы VI Международного съезда (Санкт-Петербург, 4–6 июля 2002 г.) / под ред. А. Е. Александрова. – СПб. : Научно-исследовательский институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, 2002. – С. 114–116.

15. Огай, М. А. Фитопрепараты для профилактики и лечения некоторых осложнений сахарного диабета / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, В. В. Гаврась, М. А. Веретенникова, В. А. Великанова // Фитодизайн в современных условиях : мат-лы Международной научно-практической конференции (Белгород, 14–17 июня 2010 г.) / под ред. В. К. Тохтарь, В. Н. Сорокопудова. – Белгород : ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 2010. – С. 329–331.
16. Огай, М. А. Экспресс-анализ биологической активности фитопрепаратов / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, С. И. Провоторова, В. Ф. Дзюба // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ : мат-лы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование-2010» (Воронеж, 20–22 апреля 2010 г.); Часть II : Научные основы создания новых лекарственных средств / под ред. С. А. Боевой. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2010. – Ч. 2. – С. 277–280.
17. Степанова, Э. Ф. Использование экспресс-методов оценки биологической активности на культуре клеток при разработке фитопрепаратов адаптогенного действия / Э. Ф. Степанова, И. Н. Андреева, М. А. Огай // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения : сборник научных трудов / под ред. Л. В. Мошковой. – М. : 2000. – Т. 39, ч. 1. – С. 299–302.
18. Basnyat, S. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis / S. Basnyat, S. L. Kolasinski // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 435.
19. Daily, J. W. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / J. W. Daily, M. Yang, S. Park // *J. Med. Food.* – 2016. – Vol. 19, № 8. – P. 717–729.
20. Lin, B. Inhibitory effects of the root extract of *Litsea cubeba* (lour.) pers. on adjuvant arthritis in rats / B. Lin, H. Zhang, X. X. Zhao, K. Rahman, Y. Wang, X. Q. Ma, C. J. Zheng, Q. Y. Zhang, T. Han, L. P. Qin // *J. Ethnopharmacol.* – 2013. – Vol. 147, № 2. – P. 327–334.
21. Ramadan, G. Protective effects of ginger-turmeric rhizomes mixture on joint inflammation, atherogenesis, kidney dysfunction and other complications in a rat model of human rheumatoid arthritis / G. Ramadan, O. El-Menshawey // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 219–229.
22. Zhang, C. F. Antioxidant effects of Genkwa flos flavonoids on Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats / C. F. Zhang, S. L. Zhang, X. He, X. L. Yang, H. T. Wu, B. Q. Lin, C. P. Jiang, J. Wang, C. H. Yu, Z. L. Yang, C. Z. Wang, P. Li, C. S. Yuan // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. – Vol. 153, № 3. – P. 793–800.

References

1. Balabanyan V. Y. Razrabotka sistemy skrininga lekarstvennykh veshchestv antioksidantnogo i membranostabiliziruyushchego tipov deystviya. Avtoreferat dissertatsii kandidata farmatsevticheskikh nauk [Development of a screening system for drugs of antioxidant and membrane-stabilizing types of action. Abstract of thesis of Candidate of Pharmaceutical Sciences]. Moscow, 1998, 24 p.
2. Barnaulov O. D. Detoksikatsionnaya fitoterapiya, ili protivoyadnye svoystva lekarstvennykh rasteniy [Detoxification phytotherapy, or antidote properties of medicinal plants]. Moscow, Polytechnic, 2007, 416 p.
3. Barnaulov O. D. Fitoterapiya bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Phytotherapy of patients with cardiovascular diseases]. Saint Petersburg, Elbi, 2002, 224 p.
4. Burnovskiy I. V. Osnovy ekologii svobodnozhivushchikh infuzoriy. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [Fundamentals of the ecology of free-living ciliates. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 1986, 43 p.
5. Vays R. F., Fintel'mann F. Fitoterapiya. Rukovodstvo [Phytotherapy. Guidance.]. Moscow, Medicine, 2004, 552 p.
6. Dassaye Ch. R. Razrabotka ekspress metoda farmakologicheskoy i toksikologicheskoy otsenki individual'nykh lekarstvennykh sredstv i kompleksnykh preparatov (sostavov) na odnokletochnom organizme *Paramecium caudatum*. Dissertatsiya kandidata farmatsevticheskikh nauk [Development of an express method for pharmacological and toxicological evaluation of individual medicinal products and complex preparations (formulations) on a single-celled organism *Paramecium caudatum*. Abstract of thesis of Candidate of Pharmaceutical Sciences]. Moscow, 1996, 177 p.
7. Kovaleva N. G. Lechenie rasteniyami [Herb treatment]. Moscow, Medicine, 1972, 352 p.
8. Kudrin A. N., Ananin V. V., Balabanyan V. Yu. Sistema ekspress-metodov integral'noy otsenki biologicheskoy aktivnosti individual'nykh i kompleksnykh preparatov na biologicheskikh ob"ektakh [System of express-methods of integral assessment of the biological activity of individual and complex preparations on biological objects]. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal* [Russian Journal of General Chemistry], 1997, vol. 41, no. 5, pp. 114–123.
9. Malovastyy K. S., Torikov V. E., Meshkov I. I. Fitoterapiya v veterinarii, traditsionnoy i netraditsionnoy meditsine [Phytotherapy in veterinary, traditional and alternative medicine]. Moscow, Feniks, 2007, 384 p.
10. Ogay M. A., Stepanova E. F., Vasilenko Yu. K. Issledovanie gipoglikemicheskogo fitopreparata [The study of hypoglycemic herbal remedies]. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Khimiya v tekhnologii i meditsine"* [Materials of All-Russian scientific-practical conference "Chemistry in Technology and Medicine". May 17–18, 2001]. Makhachkala, 2001. pp. 25–26.

11. Ogay M. A., Stepanova E. F. Razrabotka i issledovanie gipoglikemicheskogo fitosbora [Development and research of a hypoglycemic fitospecies]. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: khimiya, biologiya, farmatsiya [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy], 2006, no. 2, pp. 332–333.
12. Ogay M. A. Razrabotka i issledovanie adaptogenogo fitopreparata [Development and research of adaptogenic phytopreparation]. Materialy Chetvertogo Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo kongressa “Mediko-ekologicheskie problemy lits ekstremal'nykh professiy: rabotosposobnost', zdorov'e, reabilitatsiya i ekspertiza professional'noy prigodnosti” [Materials of the 4th International Scientific and Practical congress “Medical and Environmental Problems of Persons in Extreme Occupations: Efficiency, Health, Rehabilitation and Expertise Examination”. October 18–22, 2004]. Moscow, 2004. p. 371.
13. Ogay M. A., Stepanova E. F. Razrabotka tekhnologii, metodov standartizatsii gipoglikemicheskogo fitosiropa [Development of technology, methods for standardization of hypoglycemic phytosyrup]. Materialy 57-y Regional'noy konferentsii po farmatsii, farmakologii i podgotovke kadrov [Materials of the 57th Regional Conference on Pharmacy, Pharmacology and Personnel Training. October 12–15, 2002]. Pyatigorsk, 2002, pp. 209–212.
14. Ogay M. A., Stepanova E. F., Gavras' V. V., Veretennikova M. A., Velikanova V. A. Razrabotka korrigirovannykh rastitel'nykh preparatov dlya profilaktiki i lecheniya sakharnogo diabeta [Development of corrected herbal preparations for the prevention and treatment of diabetes mellitus]. Materialy VI Mezhdunarodnogo s'ezda “Aktual'nye problemy sozdaniya novykh lekarstvennykh preparatov prirodnoho proiskhozhdeniya” [Materials of the 6th International Congress “Actual problems of creating new drugs of natural origin”. July 4–6, 2002]. Saint Petersburg, 2002, pp. 114–116.
15. Ogay M. A., Stepanova E. F., Gavras' V. V., Veretennikova M. A., Velikanova V. A. Fitopreparaty dlya profilaktiki i lecheniya nekotorykh oslozhneniy sakharnogo diabeta [Phytopreparations for the prevention and treatment of some complications of diabetes mellitus]. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Fitodizayn v sovremennykh usloviyakh” [Materials of International Scientific and Practical Conference “Phytodesign in modern conditions”. June 14–17, 2010]. Belgorod, 2010, pp. 329–331.
16. Ogay M. A., Stepanova E. F., Provotorova S. I., Dzyuba V. F. Ekspress-analiz biologicheskoy aktivnosti fitopreparatov [Rapid analysis of the biological activity of phytopreparations]. Materialy 4-y Vserossiyskoy s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-metodicheskoy konferentsii “Farmobrazovanie-2010”. “Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Poisk novykh fiziologicheskii aktivnykh veshchestv” [Materials of the 4th All-Russian international scientific research conference “Pharmaceutical Education-2010”. “Ways and forms of improving pharmaceutical education. Search for new physiologically active substances” (April 20-22, 2010)]; chast' 2: Nauchnye osnovy sozdaniya novykh lekarstvennykh sredstv [Part 2: Scientific basis for the creation of new drugs], Voronezh, 2010, Voronezh State University, pp. 277–280.
17. Stepanova E. F., Andreeva I. N., Ogay M. A. Ispol'zovanie ekspress-metodov otsenki biologicheskoy aktivnosti na kul'ture kletok pri razrabotke fitopreparatov adaptogenogo deystviya [Using express-methods for assessing the biological activity of cell culture in the development of herbal remedies of adaptogenic action]. Sbornik nauchnykh trudov: Farmatsiya na sovremennom etape – problemy i dostizheniya [Collection of scientific works: Pharmacy at the present stage – problems and achievements]. Ed. L. V. Moshkova, Moscow, 2000, vol. 39, part 1, pp. 299–302.
18. Basnyat S., Kolasinski S. L. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis. Curr. Rheumatol. Rep., 2014, vol. 16, no. 8, p. 435.
19. Daily J. W., Yang M., Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J. Med. Food, 2016, vol. 19, no. 8, pp. 717–729.
20. Lin B., Zhang H., Zhao X. X., Rahman K., Wang Y., Ma X. Q., Zheng C. J., Zhang Q. Y., Han T., Qin L. P. Inhibitory effects of the root extract of *Litsea cubeba* (lour.) pers. on adjuvant arthritis in rats. J. Ethnopharmacol., 2013, vol. 147, no. 2, pp. 327–334.
21. Ramadan G., El-Menshawey O. Protective effects of ginger-turmeric rhizomes mixture on joint inflammation, atherogenesis, kidney dysfunction and other complications in a rat model of human rheumatoid arthritis. Int. J. Rheum. Dis., 2013, vol. 16, no. 2. pp. 219–229.
22. Zhang C. F., Zhang S. L., He X., Yang X. L., Wu H. T., Lin B. Q., Jiang C. P., Wang J., Yu C. H., Yang Z. L., Wang C. Z., Li P., Yuan C. S. Antioxidant effects of Genkwa flos flavonoids on Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats. J. Ethnopharmacol., 2014, vol. 153, no. 3, pp. 793–800.

УДК 616.345-008.87-092.9:616.89

DOI 10.17021/2019.14.1.54.60

© А.Ю. Мухина, О.А. Медведева, М.В. Свищева,
А.В. Шевченко, Н.Н. Ефремова, И.И. Бобынцев, П.В. Калуцкий, 2019

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Мухина Александра Юрьевна, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-919-135-29-08, e-mail: 111ms@mail.ru.

Медведева Ольга Анатольевна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-312-22-90, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

Свищева Мария Владимировна, очный аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-920-268-04-24, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

Шевченко Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-920-269-13-72, e-mail: alina7227@mail.ru.

Ефремова Наталия Николаевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-961-167-79-20, e-mail: ecolil@rambler.ru.

Бобынцев Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-316-49-09, e-mail: bobig@mail.ru.

Калуцкий Павел Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-730-86-30, e-mail: pvk62@mail.ru.

Стресс как актуальный медико-биологический фактор обуславливает необходимость изучения различных его последствий для макроорганизма. Исследовано влияние хронического иммобилизационного стресса на микробиоту толстой кишки экспериментальных животных. Для оценки качественного и количественного состава микробиоценоза данного биотопа использовали биоптаты слизистой оболочки толстой кишки крыс линии Вистар. Установлено, что воздействие стресса приводило к значительному снижению количества облигатных представителей микробиоты, при этом возрастало содержание факультативной микрофлоры. Оценка частоты встречаемости и относительного среднего идентифицированных родов микроорганизмов показала, что хроническая иммобилизация значительно изменяла значения исследованных показателей в отношении условно-патогенных представителей микробиоценоза, а также влияла на их соотношение с облигатными бактериями. Полученные данные наглядно демонстрируют роль стресса в формировании дисбиоза.

Ключевые слова: хроническая иммобилизация, стресс, микробиота, микрофлора, дисбиоз, ось «микробиота – кишечник – мозг».

STATE OF EXPERIMENTAL ANIMALS' COLON MICROBIOCENOSIS UNDER RESTRAINT STRESS

Mukhina Aleksandra Yu., Assistant, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-919-135-29-08; e-mail: 111ms@mail.ru.

Medvedeva Ol'ga A., Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-910-312-22-90, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

Svishcheva Mariya V., Post-graduate student, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-920-268-04-24, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

Shevchenko Alina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-920-269-13-72, e-mail: alina7227@mail.ru.

Efremova Nataliya N., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-961-167-79-20, e-mail: ecolil@rambler.ru.

Bobyntsev Igor' I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-910-316-49-09, e-mail: bobig@mail.ru.

Kalutskiy Pavel V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-910-730-86-30, e-mail: pvk62@mail.ru.

Stress as an actual medical and biological factor necessitates the study of its various consequences for the macroorganism. The article deals with chronic restraint stress effects on the experimental animals' colon microbiota. To assess the qualitative and quantitative composition of the microbiocenosis of this biotope, biopsy specimens of the mucous membrane of the large intestine of Wistar rats were used. It was established that stress led to a significant decrease in the number of obligate representatives of the microbiota, while the content of the facultative microflora increased. Evaluation of the frequency of occurrence and the relative average of the identified genera of microorganisms showed that chronic immobilization significantly changed the values of the studied parameters in relation to opportunistic pathogenic representatives of the microbiocenosis, and also affected their correlation with obligate bacteria. The obtained data clearly demonstrate the role of stress in the dysbiosis creation.

Key words: *restraint stress, immobilization, microbiota, microflora, dysbiosis, microbiota-gut-brain axis.*

Введение. Необходимость изучения разносторонних аспектов стресс-реакции макроорганизма обусловлена непрерывными социальными, технологическими, экологическими, экономическими изменениями как в профессиональной, так и в бытовой деятельности человека [13, 19].

В ответ на чрезмерные раздражители любой природы, являющиеся стрессорами, информация с рецепторного аппарата поступает в центральную нервную систему (ЦНС), где происходит формирование сложного координированного ответа, который характеризуется повышением общей резистентности организма, активацией защитных механизмов с последующим их ослаблением и возможным развитием патологических процессов, в том числе в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [4, 15].

Установлены двусторонние нейроиммунные и нейрохимические коммуникации между микробиотой кишечника и ЦНС, в связи с чем в настоящее время функционирование нервной системы, эмоциональный статус и стресс-реакция рассматриваются во взаимосвязи с микробиоценозом [5, 8, 12, 18]. Предположительно в основе связи между мозгом и микробиотой при стрессе лежит нарушение барьерной функции эпителия кишечника [7, 9, 11, 17]. Согласно некоторым данным, гормоны стресса изменяют непосредственно секреторную функцию и моторику ЖКТ [3, 10]. Сумма этих факторов может приводить к абберациям качественного и количественного состава кишечной микробиоты.

В связи с вышеизложенным **целью** данного исследования явилась оценка состояния микробиоценоза толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на крысах самцах линии Вистар массой 250–280 г, полученных из Питомника лабораторных животных Филиала Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (г. Пущино). Животные содержались в помещении при температуре воздуха 22–24° С, световом режиме 12 часов – свет, 12 часов – темнота и получали стандартный гранулированный корм и воду в свободном доступе в соответствии с рекомендациями ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments, 2010) и требованиями Министерства здравоохранения РФ № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» от 2016 г. На момент выполнения эксперимента все животные были здоровы. Их разделили на 2 группы по 13 особей в каждой: 1 группа – интактные крысы (контроль), 2 группа – особи, которым моделировали хронический иммобилизационный стресс (ХИС).

ХИС моделировали помещением крыс в индивидуальные тесные пластиковые боксы с отверстиями для вентиляции ежедневно на 2 часа в течение 14 дней. По истечении указанного срока животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом обескровливанием путем забора крови из правого желудочка сердца.

Количественное и качественное исследование мукозной микрофлоры толстого кишечника крыс проводили по известной методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [1]. Биоптаты слизистой оболочки толстого кишечника освобождали от химуса и взвешивали в асептических условиях. Материал

помещали в стерильный буферный раствор в соотношении 1 : 10 и термостатировали в течение 2 часов для разжижения муцина. После чего из подготовленных образцов кишки готовили разведения до концентраций 10^{-2} – 10^{-4} и засеивали газон по 0,1 мл каждого разведения на поверхность питательных сред (бифидоагар, лактоагар MRS, Эндо, SSA-агар, висмут-сульфит-агар, ЦПХ-агар, желточно-солевой агар, Сабуро) и инкубировали при температуре 37° С в аэробных и анаэробных условиях.

Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью масс-спектрометра MalDI Biotyper Microflex («Bruker», США). Количество микроорганизмов в 1 г материала рассчитывали исходя из числа колониеобразующих единиц (КОЕ) при посеве из максимального разведения, где отмечался рост не менее 10 колоний, учитывая объем посевного материала. Для расчета использовали формулу:

$$K = \frac{E}{k \times v \times n}$$

где К – колониеобразующая единица, Е – общее количество бактерий, к – количество внесенного материала, v – количество чашек Петри, n – разведение. Удельное содержание микроорганизмов выражали в lg КОЕ/г массы исследуемого материала.

Расширенная оценка состояния микробиоценоза толстой кишки включала в себя расчет частоты встречаемости рода (доля животных, у которых обнаружен данный род микроорганизмов) и относительного среднего для каждого идентифицированного рода микроорганизмов (доля микроорганизма в исследуемой популяции) [2].

Статистическую значимость различий средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых показателей с применением программы Microsoft Excel («Microsoft», США).

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании содержания облигатных представителей мукозной микробиоты толстой кишки крыс было установлено, что под воздействием ХИС количество как лактобацилл, так и бифидобактерий уменьшилось в 1,4 раза, а число кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью сократилось в 1,3 раза (табл. 1). При этом содержание эшерихий со сниженной ферментативной активностью увеличилось в 3,4 раза по сравнению с контролем.

Таблица 1

Количественный состав мукозной микрофлоры кишечника крыс в условиях ХИС (lg КОЕ/г, M ± m)

Выделенные микроорганизмы	Группы животных	
	Контроль (интактные крысы)	Опыт (крысы, подвергшиеся ХИС)
<i>Lactobacillus spp.</i>	14,48 ± 0,31	10,17 ± 0,34**
<i>Bifidobacterium spp.</i>	14,31 ± 0,395	9,97 ± 0,60**
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	5,93 ± 0,31	4,49 ± 0,12**
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	1,04 ± 0,55	3,55 ± 0,70**
<i>Enterobacter spp.</i>	0	2,13 ± 0,68**
<i>Citrobacter spp.</i>	0	1,16 ± 0,51*
<i>Proteus spp.</i>	0	3,05 ± 0,61**
<i>Klebsiella spp.</i>	0,66 ± 0,45	4,13 ± 0,53**
<i>Morganella spp.</i>	0,94 ± 0,5	2,08 ± 0,56
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	1,56 ± 0,54**
<i>Enterococcus spp.</i>	0,86 ± 0,45	0,64 ± 0,43
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательные)	2,01 ± 0,63	5,38 ± 0,36**
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1,43 ± 0,52*
<i>Candida spp.</i>	1,11 ± 0,41	2,56 ± 0,55*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** – $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Установлены достоверные изменения определяемого показателя для факультативных представителей микробиоценоза. Так, в опытной группе количество клебсиелл увеличилось в 6,3 раза, коагулазоотрицательных стафилококков – в 2,7 раза, грибов рода *Candida* – в 2,3 раза по сравнению

с интактными животными.

В контроле не было зарегистрировано присутствие условно-патогенных микроорганизмов родов *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*, тогда как у животных, подвергшихся ХИС, были выявлены энтеробактеры (lg КОЕ $2,13 \pm 0,68$), протеи (lg КОЕ $3,05 \pm 0,61$), в несколько меньшем количестве встречались цитробактеры и ацинетобактеры (lg КОЕ $1,16 \pm 0,51$ и lg КОЕ $1,56 \pm 0,54$ соответственно). Под воздействием стресса в составе микробиоценоза появились отсутствовавшие в контроле *Staphylococcus aureus*, lg КОЕ которых составил $1,43 \pm 0,52$.

Изменения значений определяемого показателя в отношении энтерококков и морганелл были недостоверны по отношению к контролю.

Оценка частоты встречаемости облигатных микроорганизмов у иммобилизованных и интактных животных показала отсутствие различий и полное соответствие показателям контрольной группы (интактные крысы) для лактобацилл, бифидобактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (табл. 2). При этом *E. coli* со сниженной ферментативной активностью в условиях ХИС встречалась на 46 % чаще.

Таблица 2

Частота встречаемости представителей мукозной микробиоты толстой кишки крыс в условиях ХИС (% , $p \pm m_p$)

Выделенные микроорганизмы	Группы животных	
	Контроль (интактные крысы)	Опыт (крысы, подвергшиеся ХИС)
<i>Lactobacillus spp.</i>	100 ± 0	100 ± 0
<i>Bifidobacterium spp.</i>	100 ± 0	100 ± 0
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	100 ± 0	100 ± 0
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	23,00 ± 11,67	69,00 ± 12,83*
<i>Enterobacter spp.</i>	0	46,00 ± 13,82**
<i>Citrobacter spp.</i>	0	31,00 ± 12,83**
<i>Proteus spp.</i>	0	69,00 ± 12,83**
<i>Klebsiella spp.</i>	15,00 ± 9,90	85,00 ± 9,90**
<i>Morganella spp.</i>	23,00 ± 11,67	54,00 ± 13,82
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	54,00 ± 13,82**
<i>Enterococcus spp.</i>	23,00 ± 11,67	15,00 ± 9,90
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательные)	46,00 ± 13,82	100 ± 0**
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	38,00 ± 13,46*
<i>Candida spp.</i>	38,00 ± 13,46	69,00 ± 12,83*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** – $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Анализ частоты встречаемости представителей факультативной микробиоты толстой кишки крыс выявил существенные различия по сравнению с контрольной группой. В частности, воздействие хронической иммобилизации привело к повышению значений определяемого показателя в отношении клебсиелл на 70 % и грибов рода *Candida* на 31 %. Кроме того, частота встречаемости коагулазоотрицательных стафилококков возросла до значений, соответствующих таковой для облигатных микроорганизмов (100 ± 0 %).

Стрессорное воздействие способствовало не только увеличению численности представителей факультативной микрофлоры, но и привело к появлению микроорганизмов, не зарегистрированных в контрольной группе. Так, обнаружены достоверные различия между значениями определяемого показателя для *Staphylococcus aureus*, а также условно-патогенных грамотрицательных палочек родов *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*.

Для оценки влияния ХИС на состояние толстокишечного микробиоценоза, помимо частоты встречаемости, проводилась оценка относительного среднего для каждого рода микроорганизмов, что позволило представить характер распределения микроорганизмов в исследуемых популяциях (рис.).

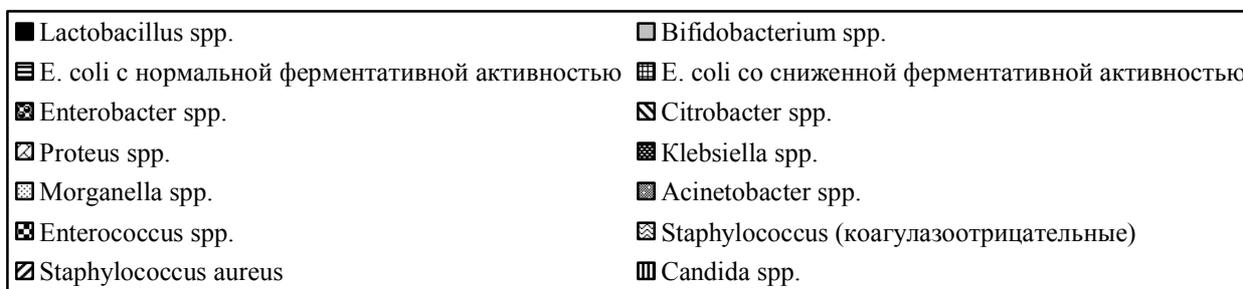
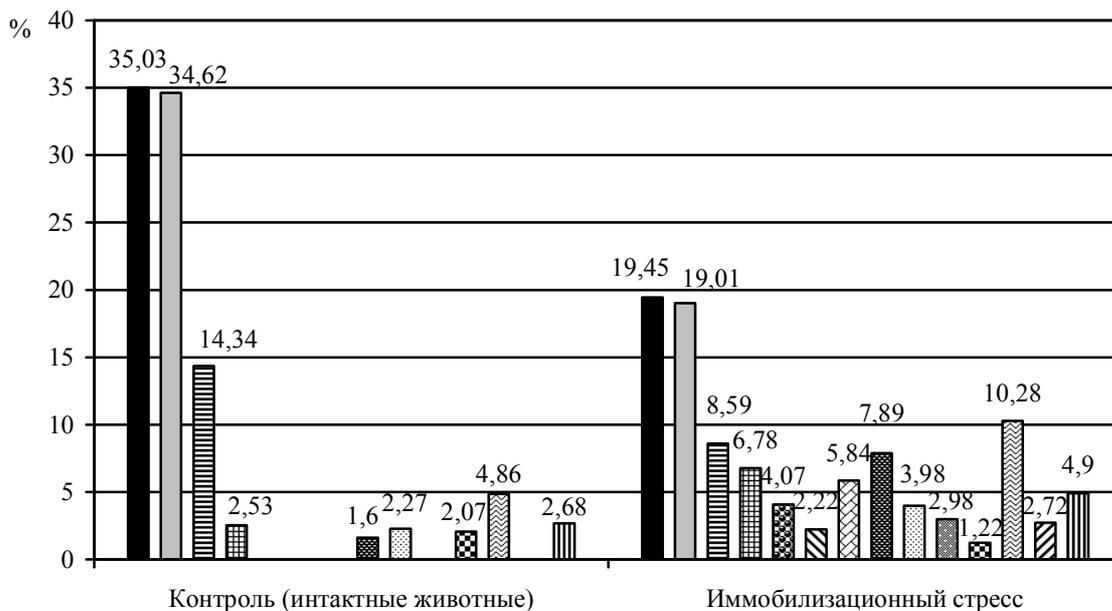


Рис. Относительное среднее (доля) для каждого рода представителей мукозной микрофлоры толстой кишки крыс в условиях иммобилизационного стресса, %

Оценка относительной доли микроорганизмов показала, что в группе интактных животных преобладали типичные облигатные представители микробиоты, среди которых *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью. Они составили ведущую долю исследуемой популяции.

В опытной группе лактобациллы и бифидобактерии остались доминирующими микроорганизмами, однако их доля значительно снизилась. При этом эшерихии с нормальной ферментативной активностью уступили ведущее положение коагулазоотрицательным стафилококкам. Снижение количества облигатных представителей микробиоты под влиянием ХИС создавало оптимальные условия для колонизации слизистой условно-патогенными микроорганизмами. В связи с этим наблюдалось увеличение относительного среднего отдельных родов микроорганизмов (*Klebsiella spp.*, *Morganella spp.*, *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные), *Candida spp.*), а также появление в исследуемой популяции условно-патогенных микроорганизмов, идентифицированных как *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter* и *Staphylococcus aureus*.

Зарегистрированные в результате проведенного эксперимента изменения динамического равновесия микробиоты толстой кишки соответствуют современной концепции коммуникации между ЦНС и микробиоценозом, которая нашла отражение в понятии ось «микробиота – кишечник – мозг» [12, 16, 17].

Выявленные изменения можно объяснить тем, что в условиях стресса активация оси «микробиота – кишечник – мозг» происходит посредством кортикотропин-рилизинг фактора, который через связанные с G-белком рецепторы изменяет проницаемость кишечника, а также способствует выработке кортизола [20]. Последний, в свою очередь, снижает экспрессию зонулина на фоне гиперпродукции фактора некроза опухоли α , что ведет к транслокации бактерий и активации иммунного ответа [6, 14, 19].

Заключение. Под влиянием хронического иммобилизационного стресса у испытуемых крыс произошло снижение количества облигатных представителей кишечной микробиоты. При этом отмечалось увеличенное по сравнению с группой контроля содержание кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, а также таких факультативных микроорганизмов, как клебсиеллы, морганеллы, коагулазоотрицательные стафилококки, грибы рода *Candida*. Кроме того, некоторые условно-патогенные бактерии, представленные энтеробактерами, цитробактерами, ацинетобактерами, протеом, золотистым стафилококком, колонизировали биотоп слизистой толстой кишки только после воздействия стрессора.

Вместе с тем хронический иммобилизационный стресс не привел к смене доминантных представителей микробиоценоза и не изменил частоту их встречаемости, однако наблюдалось выраженное изменение исследованных показателей в отношении факультативных микроорганизмов, а также их соотношения с облигатными представителями микробиоты.

Таким образом, реакция нервной системы на стресс модулирует качественный и количественный состав мукозной микробиоты, способствуя формированию дисбиоза.

Список литературы

1. Богданова, Е. А. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта крыс при пероральном введении пробиотических препаратов / Е. А. Богданова, Ю. В. Несвижский, А. А. Воробьев, С. С. Афанасьев, М. Л. Корнеев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 2. – С. 6–10.
2. Мэгарран, Э. Экологическое разнообразие и его измерение / Э. Мэгарран. – М. : Мир, 1992. – 184 с.
3. Bravo, J. A. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve / J. A. Bravo, P. Forsythe, M. V. Chew, E. Escaravage, H. M. Savignac, T. G. Dinan, J. Bienenstock, J. F. Cryan // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2011. – Vol. 108, № 38. – P. 16050–16055.
4. Clarke, G. Gut microbiota : the neglected endocrine organ / G. Clarke, R. M. Stilling, P. J. Kennedy, C. Stanton, J. F. Cryan, T. G. Dinan // Mol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 28. – P. 1221–1238.
5. Collins, S. M. Gut microbiota : intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans / S. M. Collins, P. Bercik // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 10. – P. 326–327.
6. Eckburg, P. B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein, E. Purdom, L. Dethlefsen, M. Sargent, S. R. Gill, K. E. Nelson, D. A. Relman // Science. – 2005. – Vol. 308. – P. 1635–1638.
7. Galley, J. D. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota / J. D. Galley, M. C. Nelson, Z. Yu, S. E. Dowd, J. Walter, P. S. Kumar, M. Lyte, M. T. Bailey // BMC Microbiol. – 2014. – № 14. – P. 189.
8. Greenlaw P., Ruggiero, M., Greenlaw D. Your Third Brain : The Revolutionary New Discovery to Achieve Optimum Health (The New Health Conversation Series). Greenlaw Group. – 2015. – 274 p.
9. Kim, M. H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus / M. H. Kim, Y. H. Leem // J. Exerc. Nutrition Biochem. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 97–104.
10. Macfarlane, G. T. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health / G. T. Macfarlane, S. Macfarlane // J AOAC Int. – 2012. – Vol. 95, № 1. – P. 50–60.
11. Margolis, K. G. Cellular Organization of Neuroimmune Interactions in the Gastrointestinal Tract / K. G. Margolis, M. D. Gershon, M. Bogunovic // Trends Immunol. – 2016. – Vol. 37, № 7. – P. 487–501.
12. Mayer, E. A. Gut/brain axis and the microbiota / E. A. Mayer, K. Tillisch, A. Gupta // J. Clin. Invest. – 2015. – № 125. – P. 926–938.
13. Moloney, R. D. The microbiome : stress, health and disease / R. D. Moloney, L. Desbonnet, G. Clark, T. G. Dinan, J. F. Cryan // Mammalian Genome. – 2014. – Vol. 25. – P. 49–74.
14. Moussaoui, N. Chronic early-life stress in rat pups alters basal corticosterone, intestinal permeability, and fecal microbiota at weaning : influence of sex / N. Moussaoui, J. P. Jacobs, M. Larauche, M. Biraud, M. Million, E. Mayer, Y. Tache // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 135–143.
15. O'Mahony, S. M. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats : implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses / S. M. O'Mahony, J. R. Marchesi, P. Scully, C. A. Codling, A. M. Ceolho, E. M. Quigley, J. F. Cryan., T. G. Dinan // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65, № 3. – P. 263–267.
16. Rohrscheib, C. E. Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system / C. E. Rohrscheib, J. C. Brownlie // Springer Sci. Rev. – 2013. – Vol. 1. – P. 133–140.
17. Sampson, T. R. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome / T. R. Sampson, S. K. Mazmanian // Cell Host Microbe. – 2015. – Vol. 17. – P. 565–576.
18. Stilling, R. M. Microbes do have a significant impact on epigenetic regulation in the host's gut epithelium and immune system, microbial genes, brain and behaviour-epigenetic regulation of the gut-brain axis / R. M. Stilling, T. G. Dinan, J. F. Cryan // Genes Brain Behav. – 2014. – Vol. 13. – P. 69–86.

19. Sudo, N. Effects of Gut Microbiota on Stress Response and Behavioral Phenotype of the Host / N. Sudo // *Brain Nerve*. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 595–605.
20. Taché, Y. Brain and gut CRF signaling : biological actions and role in the gastrointestinal tract // *Curr. Mol. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 51–71.

References

1. Bogdanova E. A., Nesvizhskiy Yu. V., Vorob'ev A. A., Afanas'ev S. S., Korneev M. L. Issledovanie pristenochnoy mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta krysa pri peroral'nom vvedenii probioticheskikh preparatov [A study of parietal gastrointestinal microflora of rats after oral administration of probiotics]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian academy of medical sciences]*, 2006, no. 2, pp. 6–10.
2. Megarran E. Ekologicheskoe raznoobrazie i ego izmerenie [Ecological diversity and its measurement]. Moscow, Mir [World], 1992, 184 p.
3. Bravo J. A., Forsythe P., Chew M. V., Escaravage E., Savignac H. M., Dinan T. G., Bienenstock J., Cryan J. F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2011, vol. 108, no. 38, pp. 16050–16055.
4. Clarke G., Stilling R. M., Kennedy P. J., Stanton C., Cryan J. F., Dinan T. G. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol. Endocrinol.*, 2014, vol. 28, pp. 1221–1238.
5. Collins S. M., Bercik P. Gut microbiota: intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, vol. 10, pp. 326–327.
6. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., Gill S. R., Nelson K. E., Relman D. A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, vol. 308, pp. 1635–1638.
7. Galley J. D., Nelson M. C., Yu Z., Dowd S. E., Walter J., Kumar P. S., Lyte M., Bailey M. T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota // *BMC Microbiol.*, 2014, no. 14, p. 189.
8. Greenlaw P., Ruggiero M., Greenlaw D. *Your Third Brain: The Revolutionary New Discovery to Achieve Optimum Health (The New Health Conversation Series)*. Greenlaw Group, 2015, p. 274.
9. Kim M. H., Leem Y. H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus // *J. Exerc. Nutrition Biochem.*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 97–104.
10. Macfarlane G. T., Macfarlane S., Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health // *J. AOAC Int.*, 2012, vol. 95, no. 1, pp. 50–60.
11. Margolis K. G., Gershon M. D., Bogunovic M. Cellular Organization of Neuroimmune Interactions in the Gastrointestinal Tract. *Trends Immunol.*, 2016, vol. 37, no. 7, pp. 487–501.
12. Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Invest.*, 2015, no. 125, pp. 926–938.
13. Moloney R. D., Desbonnet L., Clark G., Dinan T. G., Cryan J. F. The microbiome: stress, health and disease. *Mammalian Genome*, 2014, vol. 25, pp. 49–74.
14. Moussaoui N., Jacobs J. P., Larauche M., Biraud M., Million M., Mayer E., Tache Y. Chronic early-life stress in rat pups alters basal corticosterone, intestinal permeability, and fecal microbiota at weaning: influence of sex. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, vol. 23, no. 1, pp. 135–143.
15. O'Mahony S. M., Marchesi J. R., Scully P., Codling C., Ceolho A. M., Quigley E. M., Cryan J. F., Dinan T. G. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol. Psychiatry*, 2009, vol. 65, no. 3, pp. 263–267.
16. Rohrscheib C. E., Brownlie J. C. Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system. *Springer Sci. Rev.*, 2013, vol. 1, pp. 133–140.
17. Sampson T. R., Mazmanian S. K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*, 2015, vol. 17, pp. 565–576.
18. Stilling R. M., Dinan T. G., Cryan J. F. Microbes do have a significant impact on epigenetic regulation in the host's gut epithelium and immune system, microbial genes, brain and behaviour-epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.*, 2014, vol. 13, pp. 69–86.
19. Sudo N. Effects of Gut Microbiota on Stress Response and Behavioral Phenotype of the Host. *Brain Nerve*, 2016, vol. 68, no. 6, pp. 595–605.
20. Taché Y., Larauche M., Yuan P. Q., Million M. Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 1, pp. 51–71.

УДК 616.127-002-004:616.124

DOI 10.17021/2019.14.1.61.70

© Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина,

Г.Н. Мухамбетова, О.С. Полунина, 2019

АССОЦИАЦИИ ПОСТОЯННОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С ПАРАМЕТРАМИ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

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

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

Мухамбетова Гульназ Насихатовна, врач-пульмонолог, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-02-74, e-mail: gulnaz4ik.91@mail.ru.

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

Обследовано 65 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса левого желудочка и 80 пациентов с ишемической кардиомиопатией. Цель: выявление и проведение анализа взаимосвязи постоянной формы фибрилляции предсердий с параметрами структурного ремоделирования левых отделов сердца и показателями маркеров обмена коллагена (объемная фракция коллагена миокарда, уровень матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора) у больных хроническими формами ишемической болезни сердца. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых лиц. Исследование в обеих группах выявило ассоциацию наличия постоянной формы фибрилляции предсердий с параметрами структурного ремоделирования левых отделов сердца и уровнями маркеров обмена коллагена, что открывает новые мишени для профилактики и лечения фибрилляции предсердий у данной категории больных.

Ключевые слова: хронические формы ишемической болезни сердца, фибрилляция предсердий, ремоделирование левых отделов сердца, маркеры обмена коллагена.

ASSOCIATION OF PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION WITH THE PARAMETERS OF STRUCTURAL REMODELING OF THE LEFT HEART IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Myasoedova Ekaterina I., Cand. Sci. (Med.), ultrasonic medical investigation specialist, Volga Region District Hospital, 9 Alexandrov St., Astrakhan, 414018, Russia, tel.: 8-917-179-09-76, e-mail: k.kopnina@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.

Mukhambetova Gul'naz N., pulmonologist, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 21-02-74, e-mail: gulnaz4ik.91@mail.ru.

Polunina O'lga 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.

We have examined 65 patients with previous myocardial infarction and preserved ejection fraction of the left ventricle and 80 patients with ischemic cardiomyopathy with the aim of identifying and analyzing the relationship of a permanent form of atrial fibrillation with the parameters of the structural remodeling of the left heart and markers of collagen metabolism (volume fraction of the collagen of the myocardium, the level of matrix metalloproteinase-1 and its

inhibitor) in patients with chronic forms of ischemic heart disease. The control group included 30 somatically healthy individuals. The study in both groups revealed the association of the presence of a constant form of atrial fibrillation with the parameters of structural remodeling of the left heart and the levels of collagen metabolism markers, which opens up new targets for the prevention and treatment of atrial fibrillation in this category of patients.

Key words: *chronic forms of ischemic heart disease, atrial fibrillation, left heart remodeling, markers of collagen metabolism.*

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП), сопровождающая многие сердечно-сосудистые заболевания, является не вполне решенным и актуальным вопросом современной медицины [4, 5, 15, 16, 18]. Сегодня доказано, что возникновение и развитие ФП взаимосвязано с прогрессивным структурно-функциональным, а также электрическим ремоделированием предсердного миокарда [10, 17, 19]. В основе этого лежат процессы, затрагивающие различные уровни организации структуры сердца [1, 6, 7], начиная с активации участков генома и молекулярно-клеточных изменений и заканчивая изменением размеров и формы мышцы сердца, а также нарушением ее функции [7, 11, 12, 21]. При этом точные механизмы структурной перестройки миокарда на макро- и микроуровнях до сих пор до конца не изучены и требуют уточнения.

Цель: исследовать ассоциации постоянной формы фибрилляции предсердий с параметрами структурного ремоделирования левых отделов сердца и показателями маркеров обмена коллагена у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца.

Материалы и методы исследования. В одномоментное исследование вошли 145 пациентов:

- 65 человек с ишемической болезнью сердца (ИБС): перенесенный в прошлом инфаркт миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ПИМ-СФВЛЖ). Критерии включения: 1) Q-образующий инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе (подтвержденный документально); 2) нарушение сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) (Simpson) > 50 %; 3) отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ);

- 80 обследованных с ИБС: ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Критерии включения: 1) Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально); 2) систолическая дисфункция ЛЖ (Simpson) < 40 %; 3) дилатация ЛЖ (конечный диастолический объем (КДО) \geq 180 мл); 4) симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV функциональный класс (ФК) (NYHA).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, острые и злокачественные заболевания. Контрольная группа включала в себя 30 здоровых лиц.

Данные, отражающие клинический статус пациентов, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика клинического статуса пациентов

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ, n = 65	ИКМП, n = 80
1	2	3
Возраст, годы	56,5 [43; 64]	55,5 [43; 63] $p_1 = 0,861$
Индекс массы тела, кг/м ²	34,0 [29,4; 53,2]	31,6 [22,9; 45,9] $p_1 = 0,138$
Длительность симптомов ИБС, годы	5,1 [2; 14]	4,9 [2,13] $p_1 = 0,652$
ФК стенокардии напряжения:		
2, n (%)	17 (26)	29 (36)
3, n (%)	40 (62)	17 (21)
Без стенокардии напряжения, n (%)	8 (12)	34 (43)
Длительность симптомов ХСН, годы	1,3 [0,5; 4,0]	2,8 [1; 6] $p_1 = 0,006$
ФК ХСН (по NYHA)		
II, n (%)	31 (48)	10 (12)
III, n (%)	30 (46)	54 (68)
IV, n (%)	4 (6)	16 (20)
6-минутный тест ходьбы, м	273 [61; 434]	169 [38; 368] $p_1 < 0,001$
Шкала оценки клинического состояния больного, баллы	4,84 [1; 13]	9,19 [4; 15] $p_1 < 0,001$

1	2	3
Длительность артериальной гипертензии в анамнезе, годы	14,2 [2; 30]	14,1 [3; 25] $p_1 = 0,809$
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст.	157,4 [120; 180]	98,3 [80; 130] $p_1 < 0,001$
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	86,7 [80; 100]	62,5 [60; 80] $p_1 < 0,001$
Постоянная форма ФП, n (%)	30 (46)	43 (54)
Отягощенный наследственный анамнез, n (%)	44 (68)	58 (72) $\chi^2 = 0,08; df = 1; p_1 = 0,771$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ

В соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Минздрава России (2013) устанавливали диагноз ИБС и формулировали его по Международной классификации болезней (X пересмотра) [9]. В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 г.) устанавливали диагноз ХСН [10].

Проведение представленного исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом протокол № 11 от 06 ноября 2014 г. Все пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, получив полную информацию о нем.

Определение в крови уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1) производилось с использованием лабораторных тест систем фирмы «Bender MedSystems GmbH» (Австрия). ЭхоКГ проводили на аппарате MyLab 70 («Esaote», Италия). Исследовали следующие эхо-параметры: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ и объемы к ним; медиально-латеральный, верхне-нижний и передне-задний размеры левого предсердия; ФВ ЛЖ. По методике J. Shirani и соавторов расчет объемной фракции интерстициального коллагена миокарда (ОФИК) производили на основании роста пациента, массы миокарда ЛЖ (ЭхоКГ) и общего вольтажа комплексов QRS в 12 стандартных отведениях (ЭКГ) [20]:

$$\text{ОФИК (\%)} = \left(1 - 1,3 \times \frac{\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}} \right) \times 100 \%$$

С использованием программы для статистической обработки данных «Statistica 12.0» (StatSoft, Inc., США) производили анализ показателей, для каждого из которых рассчитывали медиану, 5 и 95 процентиля, а их сравнение осуществляли с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Пирсона (χ^2), при критическом уровне значимости 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. В соответствии с поставленной целью каждая группа обследованных была разделена на подгруппы в зависимости от наличия постоянной формы ФП. Далее были проведены внутри- и межгрупповые сравнения. Как показывают приведенные в таблице 2 данные, в группе больных ПИМ-СФВЛЖ и в группе больных ИКМП наблюдалось статистически значимое ($p = 0,017$ и $p = 0,002$) увеличение передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) относительно группы контроля.

Однако в группе больных ПИМ-СФВЛЖ наличие ФП ассоциировалось со статистически значимым ($p = 0,003$) увеличением передне-заднего размера ЛП, в то время как в группе больных ИКМП наличие ФП существенно не влияло на данный параметр ЭхоКГ ($p = 0,108$).

Кроме того, в группе больных как ПИМ-СФВЛЖ, так и ИКМП с синусовым ритмом наблюдалось статистически значимое увеличение верхне-нижнего размера ЛП по сравнению с контрольной группой ($p = 0,011$ и $p = 0,001$, соответственно). Статистически значимое увеличение данного параметра в подгруппе как больных ПИМ-СФВЛЖ с ФП ($p = 0,004$), так и ИКМП с ФП ($p = 0,024$) может указывать на связь между наличием ФП и изменением геометрии ЛП.

Таблица 2

Линейные размеры левого предсердия в исследуемых группах

Показатель/ Группы	Контрольная группа, n = 30	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
		Синусовый ритм, n = 35	Постоянная фор- ма ФП n = 30	Синусовый ритм, n = 37	Постоянная фор- ма ФП n = 43
Передне-задний размер ЛП (см)	2,9 [2,5; 3,6]	3,7 [3,2; 4,3] p ₁ = 0,017	4,2 [3,5; 5,3] p ₁ = 0,002 p ₂ = 0,003	4,2 [3,2; 6,3] p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,003	4,4 [4,1; 6,0] p ₁ = 0,001 p ₃ = 0,097 p ₄ = 0,108
Верхне-нижний размер ЛП (см)	3,0 [2,7; 3,5]	4,8 [4,0; 5,8] p ₁ = 0,011	5,4 [4,0; 6,8] p ₁ = 0,002 p ₂ = 0,004	5,2 [4,2; 7,2] p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,014	6,2 [5,0; 7,6] p ₁ < 0,001 p ₃ = 0,002 p ₄ = 0,024
Латерально- медиальный размер ЛП (см)	3,5 [3,1; 4,8]	3,7 [3,3; 4,4] p ₁ = 0,124	4,2 [3,4; 5,2] p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,002	4,5 [3,55; 5,9] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	4,7 [4,3; 5,3] p ₁ < 0,001 p ₃ = 0,007 p ₄ = 0,156

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий с контрольной группой; p₂ – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом; p₃ – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ПИМ-СФВЛЖ с постоянной формой ФП; p₄ – уровень статистической значимости различий с группой больных ИКМП и синусовым ритмом

Также в группе больных ИКМП и синусовым ритмом наблюдалось статистически значимое увеличение латерально-медиального размера ЛП по сравнению с контрольной группой (p < 0,001), а в группе больных ПИМ-СФВЛЖ с синусовым ритмом данный размер оставался сопоставимым с параметрами контрольной группы. В то же время в группе больных ПИМ-СФВЛЖ наличие ФП ассоциировалось со статистически значимым увеличением латерально-медиального размера ЛП (p = 0,002), а в группе больных ИКМП наличие ФП существенно не влияло на данный параметр (p = 0,156).

При исследовании линейных размеров и индексов сферичности ЛЖ у больных ПИМ-СФВЛЖ не было выявлено изменения размеров короткой оси ЛЖ в диастолу по сравнению с контрольной группой (p = 0,725). В то же время у больных ИКМП короткая ось ЛЖ в диастолу увеличивалась по сравнению и с контролем, и с группой больных ПИМ-СФВЛЖ (p < 0,001). Не наблюдалось значимого влияния ФП на размеры короткой оси ЛЖ в диастолу в исследуемых группах (табл. 3).

Таблица 3

Линейные размеры и индексы сферичности левого желудочка в исследуемых группах

Показатель/ Группы	Контрольная группа, n = 30	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
		Синусовый ритм, n = 35	Постоянная форма ФП n = 30	Синусовый ритм, n = 37	Постоянная форма ФП n = 43
1	2	3	4	5	6
Короткая ось ЛЖ в диастолу (см)	4,2 [3,5; 5,4]	4,65 [3,8; 5,4] p ₁ = 0,725	4,8 [3,9; 5,4] p ₁ = 0,998 p ₂ = 0,788	6,1 [6,0; 6,9] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	6,4 [6,3; 7,55] p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ = 0,044
Короткая ось ЛЖ в систолу (см)	2,6 [2,1; 4,0]	3,15 [2,6; 3,9] p ₁ = 0,313	3,3 [2,4; 3,9] p ₁ = 0,278 p ₂ = 0,64	4,8 [4,2; 6,65] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	4,9 [4,3; 6,0] p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ = 0,804
Длинная ось ЛЖ в диастолу (см)	5,95 [5,3; 7,1]	6,2 [5,1; 7,3] p ₁ = 0,121	6,4 [5,3; 7,5] p ₁ = 0,087 p ₂ = 0,462	6,5 [5,6; 6,8] p ₁ = 0,065 p ₂ = 0,055	6,8 [6,15; 7,45] p ₁ = 0,011 p ₃ = 0,641 p ₄ = 0,041

1	2	3	4	5	6
Длинная ось ЛЖ в систолу (см)	4,8 [4,6; 5,4]	4,8 [3,9; 6,0] $p_1 = 0,871$	4,7 [3,8; 5,6] $p_1 = 0,881$ $p_2 = 0,779$	5,2 [4,2; 5,9] $p_1 = 0,121$ $p_2 = 0,081$	5,75 [4,95; 6,85] $p_1 = 0,011$ $p_3 = 0,013$ $p_4 = 0,033$
Индекс сферичности ЛЖ, диастола	0,6 [0,1; 0,7]	0,723 [0,661; 0,813] $p_1 < 0,001$	0,767 [0,678; 0,815] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,051$	0,955 [0,865; 1,01] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,017 [0,938; 1,15] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,002$
Индекс сферичности ЛЖ, систола	0,45 [0,1; 0,7]	0,667 [0,544; 0,709] $p_1 < 0,001$	0,692 [0,614; 0,750] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$	0,843 [0,75; 0,98] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,962 [0,824; 1,02] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,002$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с контрольной группой; p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом; p_3 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ПИМ-СФВЛЖ с постоянной формой ФП; p_4 – уровень статистической значимости различий с группой больных ИКМП и синусовым ритмом

Размеры короткой оси ЛЖ в систолу у больных ПИМ-СФВЛЖ статистически значимо не изменялись по сравнению с группой контроля ($p = 0,313$). В группе больных ИКМП наблюдалось увеличение данного параметра относительно группы контроля и группы больных ПИМ-СФВЛЖ ($p < 0,001$). Также не было выявлено значимого влияния наличия ФП на размеры короткой оси ЛЖ у больных ИКМП ($p = 0,804$).

Длинная ось ЛЖ у больных ПИМ СФВЛЖ в диастолу значимо не менялась по сравнению с контрольной группой, независимо от наличия ФП. У больных ИКМП размеры длинной оси ЛЖ в диастолу значимо не менялись по сравнению с контролем. И лишь в подгруппе больных ИКМП с ФП наблюдали значимое увеличение данного параметра по сравнению как с контролем ($p = 0,011$), так и с группой больных ИКМП ($p = 0,041$).

Длинная ось ЛЖ в систолу у больных ПИМ-СФВЛЖ значимо не менялась по сравнению с контрольной группой, независимо от наличия ФП. У больных ИКМП размеры длинной оси ЛЖ в систолу также были сопоставимы по сравнению с контролем. И лишь в группе больных ИКМП с ФП наблюдали значимое увеличение данного параметра по сравнению как с контролем, так и с подгруппой больных ПИМ-СФВЛЖ с ФП и подгруппой ИКМП с синусовым ритмом ($p = 0,033$).

Индекс сферичности в диастолу в группе больных ПИМ-СФВЛЖ статистически значимо увеличивался по сравнению с контролем ($p < 0,001$), но существенно не нарастал при присоединении ФП ($p = 0,051$). В группе больных ИКМП наблюдалось не только значимое увеличение данного показателя по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и группой больных ПИМ-СФВЛЖ ($p < 0,001$), но и увеличение его в подгруппе больных ИКМП с ФП ($p = 0,002$).

Также выявлено увеличение индекса сферичности в систолу по сравнению с контролем как в группе больных ПИМ-СФВЛЖ ($p < 0,001$), так и в группе больных ИКМП ($p < 0,001$). Кроме того, присоединение ФП ассоциировалось с увеличением данного индекса в обеих исследуемых группах. В то же время в подгруппе больных ИКМП с ФП индекс сферичности в систолу был статистически значимо выше по сравнению с подгруппой больных ИКМП с синусовым ритмом и подгруппой ПИМ-СФВЛЖ с ФП.

Как видно из данных, представленных в таблице 4, не было выявлено статистически значимого влияния наличия ФП на показатели КДО ЛЖ как в группе больных ПИМ-СФВЛЖ ($p = 0,989$), так и в группе больных ИКМП ($p = 0,124$). Значение конечного систолического объема ЛЖ (КСО) у пациентов с ФП как в группе ПИМ-СФВЛЖ, так и ИКМП имело некоторую тенденцию к увеличению по сравнению с пациентами без ФП, однако статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,713$ и $p = 0,056$, соответственно).

Объемные показатели и фракция выброса левого желудочка в исследуемых группах

Показатель/ Группы	Контрольная группа, n = 30	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
		Синусовый ритм, n = 35	Постоянная форма ФП n = 30	Синусовый ритм, n = 37	Постоянная форма ФП, n = 43
КДО ЛЖ, (мл)	115 [88; 138]	124,5 [82; 140] $p_1 = 0,134$	127 [86; 140] $p_1 = 0,086$ $p_2 = 0,989$	187 [180; 247] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	209,5 [201,5; 310,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,124$
КСО ЛЖ, (мл)	43 [31; 67]	50 [36; 67] $p_1 = 0,919$	53 [35; 66] $p_1 = 0,642$ $p_2 = 0,713$	96 [78; 179] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	104 [78,0; 219,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,056$
ФВ ЛЖ, %	61 [57; 65]	57 [54; 62] $p_1 = 0,035$	54 [52; 58] $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,046$	37 [29; 39] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	31 [27; 36] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,042$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с контрольной группой; p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом; p_3 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ПИМ-СФВЛЖ с постоянной формой ФП; p_4 – уровень статистической значимости различий с группой больных ИКМП и синусовым ритмом

Однако выявлено статистически значимое уменьшение фракции выброса ЛЖ в подгруппах с ФП как при ПИМ-СФВЛЖ ($p = 0,046$), так и при ИКМП ($p = 0,042$).

В данном исследовании был проанализирован ряд структурно-функциональных параметров левых отделов сердца по данным ЭхоКГ и выявлено изменение геометрии ЛП во всех исследуемых группах. В подгруппе больных ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом наблюдали преимущественное увеличение передне-заднего и верхне-нижнего размеров ЛП, в то время как медиально-латеральный размер оставался сохранным. Наличие ФП у больных ПИМ-СФВЛЖ ассоциировалось со статистически значимым изменением геометрии ЛП с увеличением всех размеров. У больных ИКМП и синусовым ритмом была выявлена существенная дилатация ЛП, со статистически значимым увеличением всех трех размеров ЛП. Присоединение ФП у данной категории больных несколько изменяет геометрию ЛП, приводя к значимому увеличению только верхне-нижнего размера ЛП, но не оказывает значимого влияния на передне-задний и медиально-латеральный размеры ЛП. Все это указывает на ассоциацию ФП с процессами дилатации ЛП как в группе больных ПИМ-СФВЛЖ, так и в группе больных ИКМП.

В подгруппе больных ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом не было выявлено значимого изменения линейных отделов ЛЖ: короткой и длинной оси ЛЖ в систолу и диастолу. Присоединение ФП не оказывало значимого влияния на данные параметры. В то же время наблюдались отдельные признаки геометрической перестройки ЛЖ у больных ПИМ-СФВЛЖ, на что указывало увеличение индекса сферичности как в диастолу, так и в систолу. Присоединение ФП у больных ПИМ-СФВЛЖ изменяло геометрию ЛЖ в систолу, о чем говорило увеличение индекса сферичности в данную фазу сердечного цикла.

В группе больных ИКМП значимо увеличивалась короткая ось ЛЖ в систолу и диастолу, тогда как длинная ось ЛЖ значимых изменений не претерпевала. Наличие ФП вызывало существенное увеличение линейных размеров ЛЖ в обе фазы сердечного цикла. На значимое изменение геометрии ЛЖ у больных ИКМП также указывало увеличение индекса сферичности ЛЖ как в систолу, так и в диастолу. У больных ИКМП наличие ФП усугубляло данные изменения.

Значение показателей КДО и КСО у пациентов с ФП в сравниваемых группах имело некоторую тенденцию к увеличению по сравнению с пациентами без ФП, однако значимых различий выявить не удалось. Кроме того, наблюдалось уменьшение ФВ ЛЖ в подгруппах с ФП как при ПИМ-СФВЛЖ, так и при ИКМП.

Данная структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца, выявленная в данном исследовании, при ФП описана в литературе и носит название электрического или электрофизиологического ремоделирования [2, 7].

Проведение параллелей между процессами геометрического ремоделирования миокарда и процессами коллагенообразования в настоящее время является актуальным и проводится рядом исследователей [1, 6, 12]. Особое внимание в настоящее время уделяют процессам перестройки внеклеточного матрикса [3, 8, 13], в связи с чем на следующем этапе данного исследования была произведена оценка маркеров, отражающих обмен коллагена во внеклеточном пространстве миокарда у всех обследованных. В группе контроля показатели исследуемых маркеров были следующие: ММП-1 – 2,8 [2,4; 3,8] нг/мл, ТИМП-1 – 161,7 [151,4; 177,0] нг/мл, ММП-1/ТИМП-1 – 0,018 [0,016; 0,025], ОФИК – 2,7 [0,9; 4,8] %. В подгруппе больных ПИМ-СФВЛЖ и ФП выявлено статистически значимое преобладание уровня ТИМП-1 и показателя ОФИК, а также статистически значимо более низкий показатель соотношения ММП-1/ТИМП-1, чем в подгруппе пациентов ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом (ПИМ-СФВЛЖ и ФП: ММП-1 – 3,8 [3,2; 4,4] нг/мл, ТИМП-1 – 352,7 [319; 418] нг/мл, ММП-1/ТИМП-1 – 0,011 [0,007; 0,013], ОФИК – 12,4 [7,8; 16,4] %; ПИМ-СФВЛЖ и синусовый ритм: ММП-1 – 4,5 [3,8; 5,6] нг/мл, ТИМП-1 – 299,4 [278,1; 316,0] нг/мл, ММП-1/ТИМП-1 – 0,014 [0,012; 0,019], ОФИК – 10,5 [7,2; 13,8] %, что говорит о явном превалировании у них процессов фиброобразования внеклеточного матрикса с замедлением процессов распада коллагена в нем ($p = 0,435$, $p = 0,002$, $p = 0,031$, $p = 0,027$, соответственно).

Оценка показателя ММП-1 и соотношения ММП-1/ТИМП-1 в подгруппе обследованных с ИКМП и синусовым ритмом выявила, что они были статистически значимо выше (19,6 [11,3; 25,0] нг/мл и 0,089 [0,049; 0,129]), а показатели ТИМП-1 статистически значимо ниже (217 [193; 230] нг/мл), чем в подгруппе с ИКМП и ФП (ММП-1 – 17,7 [8,5; 18,0] нг/мл, ММП-1/ТИМП-1 – 0,071 [0,032; 0,086], ТИМП-1 – 239 [224; 247] нг/мл) ($p = 0,029$, $p = 0,004$ и $p_3 = 0,041$). В то же время значения показателя ОФИК не различались (8,5 [4,8; 12,3] % и 8,1 [3,9; 12,0] %, $p = 0,260$). Это доказывает большую выраженность коллагенолитических процессов во внеклеточном матриксе в подгруппе с ФП.

Можно предположить, что при обеих формах ИБС наличие фиброзных изменений способствует разобщению кардиомиоцитов и, следовательно, структурной и электрической миокардиальной гетерогенности, что может приводить к развитию и поддержанию аритмии. Наличие разрушенных участков сети внеклеточного матрикса в группе больных ИКМП, возможно, также способствует не только структурной, но и электрической миокардиальной неоднородности, повышению скорости распространения волны возбуждения и активации эктопий, предрасполагая к возникновению ФП.

Анализ результатов данного исследования, касающийся оценки взаимосвязи сывороточных и функциональных маркеров обмена коллагена с наличием ФП, показал, что у больных ПИМ-СФВЛЖ и ФП усиление образования фиброза одновременно с задержкой его распада было более активным, чем у обследованных с ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом.

В группе ИКМП также выявлено повышение коллагенообразования во внеклеточном матриксе, которое может способствовать увеличению анизотропии проведения возбуждения и дисперсии рефрактерных периодов в различных зонах предсердий, что приводит к реализации механизма «re-entry». При этом в подгруппе с ИКМП и ФП, как показано выше, процессы распада коллагена протекали несколько активнее, чем его синтез, в отличие от подгруппы с синусовым ритмом. Доказано, что разрушение сети коллагена во внеклеточном матриксе прерывает связи между клетками миокарда, приводит к разобщению кардиомиоцитов и, как следствие, вызывает структурную гетерогенность предсердного миокарда, что также создает субстрат для возникновения аритмий [2, 14].

Заключение. В исследовании было выявлено, что наличие фибрилляции предсердий у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка ассоциировано со статистически значимым изменением геометрии левого предсердия с увеличением всех его размеров и левого желудочка, на что указывало увеличение его индекса сферичности в систолу. У больных ишемической кардиомиопатией присоединение фибрилляции предсердий несколько изменяет геометрию дилатированного левого предсердия за счет увеличения верхне-нижнего размера левого предсердия, не оказывая значимого влияния на передне-задний и медиально-латеральный размеры левого предсердия, а также сопровождается увеличением линейных размеров дилатированного левого желудочка в обе фазы сердечного цикла. Выявленные ассоциации наличия фибрилляции предсердий с изменениями маркеров обмена коллагена в исследуемых группах позволяют рассматривать перестройку внеклеточного матрикса как один из аритмогенных субстратов. Все это открывает новые мишени для профилактики и лечения фибрилляции предсердий у данной категории больных.

Список литературы

1. Апарина, О. П. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий / О. П. Апарина, Л. Н. Чихирева, Н. А. Миронова, Е. С. Миронова, С. А. Бакалов // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86, № 1. – С. 71–77.
2. Бокерия, Л. А. Электрофизиологический субстрат при фибрилляции предсердий / Л. А. Бокерия, А. Г. Филатов, С. А. Ковалев, А. С. Ковалев // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 528–530.
3. Гайсина, А. И. Нарушения ритма и проводимости сердечных сокращений / А. И. Гайсина // *Синергия наук*. – 2017. – № 15. – С. 418–438.
4. Деревнина, Е. С. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / Е. С. Деревнина, Н. С. Акимова, Т. В. Мартынович, Н. С. Макаров, Л. Е. Коньшина, Ю. Г. Шварц // *Анналы аритмологии*. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 87–94.
5. Драпкина, О. М. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19, № 6. – С. 487–494.
6. Жолбаева, А. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий : в поиске «идеального» маркера / А. З. Жолбаева, А. Е. Табина, Е. З. Голухова // *Креативная кардиология*. – 2015. – № 2. – С. 40–53.
7. Зарецкий, А. П. Современные медико-технические концепции анализа эндокардиальных сигналов при фибрилляции предсердий / А. П. Зарецкий, А. П. Кулешов, Г. А. Громыгко // *Медицинская техника*. – 2017. – № 3 (303). – С. 23–27.
8. Ионин, В. А. Роль маркеров фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом / В. А. Ионин, Е. И. Баранова // *Трансляционная медицина*. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 17–25.
9. Карпов, Ю. А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев, В. П. Лупанов, Е. П. Панченко, А. Л. Комаров, А. А. Ширяев, А. Н. Самко, Г. Н. Соболева, Е. В. Сорокин // *Кардиологический вестник*. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3–33.
10. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев, Г. П. Артюнов, Ю. Л. Беграббекова, Ю. Н. Беленков, Ю. А. Васюк, А. С. Галевич, А. А. Гарганеева, Г. Е. Гендлин, С. Р. Гиляревский, М. Г. Глезер, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, Ж. Д. Кобалава, Н. А. Козиолова, Ю. М. Лопатин, Ю. В. Мареев, В. С. Моисеев, А. О. Недошивин, Н. Б. Перепеч, М. Ю. Ситникова, В. В. Скибицкий, Е. И. Тарловская, А. И. Чесникова, Е. В. Шляхто // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3–40.
11. Митрохина, Д. С. Ремоделирование размеров левых отделов сердца при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и при их сочетании / Д. С. Митрохина, Е. А. Полунина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева, И. С. Белякова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 31–38.
12. Мясоедова, Е. И. Фракция фиброза миокарда и структурное ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 98–103.
13. Стукалова, О. В. Фиброз миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у больных фибрилляцией предсердий / О. В. Стукалова, О. П. Апарина, Н. А. Миронова, С. П. Голицын // *Альманах клинической медицины*. – 2015. – № 43. – С. 29–37.
14. Сукачева, Т. В. Морфологические особенности миокарда ушек предсердий у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Т. В. Сукачева, В. А. Васковский, А. Ш. Ревшвили, Р. А. Серов // *Архив патологии*. – 2017. – Т. 79, № 4. – С. 3–12.
15. Филатов, А. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // *Анналы аритмологии*. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 5–13.
16. Филиппова, М. О. Оксидативный стресс у больных фибрилляцией предсердий с постинфарктным кардиосклерозом / М. О. Филиппова, Е. А. Полунина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 6. – С. 65.
17. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М. : Практика, 2005. – 344 с.
18. Andrade, J. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation relationship among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, S. Nattel // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 9, № 114. – P. 1453–1468.
19. Mukherjee, R. Plasma profiles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases predict recurrence of atrial fibrillation following cardioversion / R. Mukherjee, J. G. Akar, J. M. Wharton, D. K. Adams, C. D. McClure, R. E. Stroud // *Cardiovasc. Transl. Res.* – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 528–535.
20. Shirani, J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – № 69. – P. 1502.
21. Sonmez, O. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation / O. Sonmez, F. U. Ertem, M. A. Vatankulu, E. Erdogan, A. Tasal, S. Kucukbuzcu, O. Goktekin // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – № 20. – P. 463–470. doi: 10.12659/MSM.890635.

References

1. Aparina O. P., Chikhireva L. N., Mironova N. A., Mironova E. S., Bakalov S. A. Rol' izmeneniy struktury i funktsii predserdiy v razvitiy i progressirovaniy fibrillyatsii predserdiy [Role of atrial structural and functional changes in the development and progression of atrial fibrillation]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive], 2014, vol. 86, no. 1, pp. 71–77.
2. Bokeriya L. A., Filatov A. G., Kovalev S. A., Kovalev A. S. Elektrofiziologicheskii substrat pri fibrillyatsii predserdiy [Electrophysiological substrate upon atrial fibrillation]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Journal of Experimental and Clinical Surgery], 2012, vol. 5, no. 3, pp. 528–530. doi: 10.1007/s10554-015-0613-2.
3. Gaysina A. I. Narusheniya ritma i provodimosti serdechnykh sokrashcheniy [Disorders of rhythm and conduction of cardiac contractions]. *Sinergiya nauk* [Synergy of Sciences], 2017, no. 15, pp. 418–438.
4. Derevnina E. S., Akimova N. S., Martynovich T. V., Makarov N. S., Kon'shina L. E., Shvarts Yu. G. Kognitivnye narusheniya pri fibrillyatsii predserdiy na fone serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Cognitive impairments in atrial fibrillation associated with cardiovascular diseases]. *Annaly aritmologii* [Annals of Arrhythmology], 2013, vol. 10, no. 2, pp. 87–94.
5. Drapkina O. M., Emel'yanov A. V. Fibroz i fibrillyatsiya predserdiy – mekhanizmy i lechenie [Fibrosis and atrial fibrillation - mechanisms and treatment]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial Hypertension], 2013, vol. 19, no. 6, pp. 487–494. doi: org/10.18705/1607-419X-2013-19-6-487-494.
6. Zholbaeva A. Z., Tabina A. E., Golukhova E. Z. Molekulyarnye mekhanizmy fibrillyatsii predserdiy : v poiske «ideal'nogo» markera [Molecular mechanisms of atrial fibrillation: "ideal" marker searching]. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative Cardiology], 2015, no. 2, pp. 40–52. doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.
7. Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromytko G. A. Sovremennye mediko-tekhnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current Medical and Technical Concepts in the Analysis of Endocardial Signals in Atrial Fibrillation]. *Meditsinskaya tekhnika* [Biomedical Engineering], 2017, no. 3 (303), pp. 23–27.
8. Ionin V. A., Baranova E. I. Rol' markerov fibroza v stratifikatsii riska fibrillyatsii predserdiy u patsientov s metabolicheskim sindromom [The role of fibrotic markers in risk stratification of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome]. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational medicine], 2016, vol. 3, no. 3, pp. 17–25.
9. Karpov Yu. A., Kukharchuk V. V., Lupanov V. P., Panchenko E. P., Komarov A. L., Shiryayev A. A., Samko A. N., Soboleva G. N., Sorokin E. V. Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease]. *Kardiologicheskii vestnik* [Kardiologicheskii vestnik], 2015, vol. 10, no. 3, pp. 3–33.
10. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Artyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Galyavich A. S., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Gilyarevskiy S. R., Glezer M. G., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Lopatin Yu. M., Mareyev Yu. V., Moiseyev V. S., Nedoshivin A. O., Perepech N. B., Sitnikova M. Yu., Skibitskiy V. V., Tarlovskaya E. I., Chesnikova A. I., Shlyakhto E. V. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN) [Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. [Russian Heart Failure Journal], 2017, vol. 18, no. 1, pp. 3–40. doi: 10.18087/rhjf.2017.1.2346.
11. Mitrokhina D. S., Polunina E. A., Polunina O. S., Maslyayeva G. Yu., Belyakova I. S. Remodelirovanie razmerov levykh otdelov serdtsa pri arterial'noy gipertenzii, stenokardii napryazheniya i pri ikh sochetanii [Size remodeling of the left heart sections in arterial hypertension, angina pectoris tension and their combination] *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 3, pp. 31–38.
12. Myasoedova E. I. Fraktsiya fibroza miokarda i strukturnoe remodelirovanie levykh otdelov serdtsa u patsientov s ishemicheskoy kardiomiopatiyey [The fraction of myocardial fibrosis and structural remodeling of the left heart in patients with ischemic cardiomyopathy]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 98–103.
13. Stukalova O. V., Aparina O. P., Mironova N. A., Golitsyn S. P. Fibroz miokarda levogo predserdiya po dannym magnitno-rezonansnoy tomografii s otsrochennym kontrastirovaniem u bol'nykh fibrillyatsiyei predserdiy [Left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation according to magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine], 2015, no. 43, pp. 29–37.
14. Sukacheva T. V., Vaskovskiy V. A., Revishvili A. Sh., Serov R. A. Morfologicheskije osobennosti miokarda ushek predserdiy u patsientov s razlichnymi formami fibrillyatsii predserdiy [Morphological features of the myocardium of the atrial appendages in patients with different forms of atrial fibrillation]. *Arkhiv patologii* [Archive of Pathology], 2017, vol. 79, no. 4, pp. 3–12. doi: 10.17116/patol20177943-12.
15. Filatov A. G., Tarashvili E. G. Epidemiologiya i sotsial'naya znachimost' fibrillyatsii predserdiy [Epidemiology and social significance of atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii*. [Annals of Arrhythmology], 2012, vol. 9, no. 2, pp. 5–13.
16. Filippova M. O., Polunina E. A. Oksidativnyy stress u bol'nykh fibrillyatsiyei predserdiy s postinfarktym kardiosklerozom [Oxidative stress in patients with atrial fibrillation and postinfarction cardiosclerosis]. *Sovremennye problem nauk i iobrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2016, no. 6, pp. 65.

17. Shiller N., Osipov M. A. *Klinicheskaya ekhokardiografiya* [Clinical echocardiography]. Moscow, Praktika [Practice], 2005, 344 p.
18. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation relationship among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res.*, 2014, vol. 9, no. 114, pp. 1453–1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
19. Mukherjee R., Akar J. G., Wharton J. M., Adams D. K., McClure C. D., Stroud R. E. Plasma profiles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases predict recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Cardiovasc. Transl. Res.*, 2013, vol. 4, no. 6, pp. 528–535.
20. Shirani J., Pick R., Quo Y. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1992, no. 69, pp. 1502.
21. Sonmez O., Ertem F. U., Vatankulu M. A., Erdogan E., Tasal A., Kucukbuzcu S., Goktekin O. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med. Sci. Monit.*, 2014, no. 20, pp. 463–470. doi: 10.12659/MSM.890635.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.2; 616.1/9

DOI 10.17021/2019.14.1.70.78

© А.В. Суханов, 2019

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «СЕМАКС»
В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА,
ПЕРЕНЕСШИХ ПОВТОРНЫЕ ЗАКРЫТЫЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫЕ ТРАВМЫ**

Суханов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1, тел.: (383) 221-34-36, e-mail: 25081973@mail.ru.

Изучено действие препарата «Семакс» в случайно отобранной группе, в которую вошли 17 мужчин молодого возраста ($38,3 \pm 4,9$ лет) с высшим образованием, перенесших повторные закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе. Препарат «Семакс» в концентрации 0,1 % применяли интраназально (2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день) в течение 4 недель. Оценка когнитивных функций включала в себя выполнение корректурной пробы, теста А.Р. Лурия с запоминанием 10 слов, а также теста исключения понятий с регистрацией времени его выполнения. У всех участников была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, не выявившая грубых очаговых изменений. Показано позитивное влияние препарата «Семакс» на нейродинамические когнитивные функции обследованных лиц. У 15 мужчин отмечалось субъективное улучшение самочувствия. При этом побочные эффекты отсутствовали у всех обследованных. Препарат «Семакс» пригоден для лечения когнитивных нарушений у лиц молодого возраста с повторными черепно-мозговыми травмами и возможной соматической коморбидной патологией.

Ключевые слова: препарат «Семакс», мужчины молодого возраста, повторные закрытые черепно-мозговые травмы, когнитивные функции, терапия когнитивных нарушений.

**THE EXPERIENCE OF THE «SEMAX» MEDICINE
IN THE THERAPY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN YOUNG PATIENTS
WHO HAVE UNDERGONE REPEATED CLOSED CRANIOCEREBRAL INJURY**

Sukhanov Andrey V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, “Research Institute of Internal and Preventive Medicine” – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution “The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, 175/1 B. Bogatkoova St., Novosibirsk, 630089, Russia, tel.: 8-913-923-13-64, e-mail: 25081973@mail.ru.

The effect of the “Semax” drug was studied in a randomly selected group that included 17 young men ($38,3 \pm 4,9$ years old) with higher education having repeated closed head injuries in the anamnesis. The “Semax” medicine in a concentration of 0,1 % was used intranasally (2 drops into each nasal passage 3 times a day) for 4 weeks. The assessment of cognitive functions included doing a correction task, a test of Luria with memorization of 10 words, as well as a test of exclusion of concepts with recording the time of its execution. All participants had MRI of the brain,

which did not reveal gross focal changes. The positive effect of the “Semax” medicine on the neurodynamic cognitive functions of the examined individuals is shown. Subjective improvement of well-being was noted in 15 surveyed, all patients having no side effects. The “Semax” medicine is suitable for the treatment of cognitive impairment in young people with repeated craniocerebral injuries and possible concomitant somatic comorbid pathology.

Key words: “Semax” medicine, young men, repeated closed craniocerebral injury, cognitive functions, treatment of cognitive impairment.

Введение. Как можно более раннее выявление нарушений когнитивных функций (КФ) после перенесенных черепно-мозговых травм (ЧМТ) представляет собой важную медико-социальную проблему. В России ежегодно регистрируют около 600 тыс. случаев ЧМТ разной степени тяжести, при этом летальность составляет 5–10 %, а при наиболее тяжелых формах достигает 41–85 % [1]. Ежегодно в результате ЧМТ умирает около 50 тыс. пострадавших, и еще почти 50 тыс. человек становятся инвалидами [1, 3, 4, 7]. Одним из главных факторов, определяющих дезадаптацию пострадавших после тяжелой ЧМТ, являются психические нарушения [5, 19], не позволяющие многим больным вернуться к прежней трудовой и социальной деятельности, а некоторым – существовать без постоянного ухода и надзора со стороны окружающих. По эпидемиологическим данным, среди перенесших ЧМТ достоверно чаще, чем в популяции выявляют различные психические расстройства, в частности с тревожной и депрессивной симптоматикой, а также с агрессией [5].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ–10) состояния, возникающие после ЧМТ, обозначены термином «посткоммоционный (или постконтузионный) синдром», что указывает на наличие когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений. Для обозначения этого состояния используют и такие термины, как «травматическая болезнь головного мозга», «посттравматический синдром», «последствия ЧМТ», или «травматическая энцефалопатия» [8]. Однако последствия ЧМТ не сводятся только лишь к когнитивным нарушениям, они зачастую сопровождаются выраженными двигательными и вестибулярными нарушениями. Значимость этой неврологической симптоматики для качества жизни пострадавших от ЧМТ больных, трудности терапии и реабилитации делают проблемы своевременной диагностики и адекватного лечения пациентов с ЧМТ в анамнезе весьма актуальными [2, 6].

Вышеперечисленные факты позволяют широко применять в комплексной терапии нейропептидные препараты («Семакс» и «Селанк») с целью коррекции как когнитивно-поведенческих, так и моторных нарушений, возникших в результате перенесенных ЧМТ, особенно повторных ЧМТ. Влияние на нейротрансмиттерные системы, вовлеченные в патологический процесс вследствие ЧМТ, с помощью препарата «Семакс» (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин) может стать перспективным направлением терапии посттравматических когнитивных расстройств, что обусловлено его свойствами. Показано, что, являясь аналогом фрагмента АКТГ₄₋₁₀, препарат «Семакс», не обладая гормональной активностью, сохраняет значительную часть спектра нейротропных эффектов природных меланокортинов [9]. Препарат «Семакс» оказывает ноотропное, нейропротекторное, анксиолитическое, антидепрессантное и анальгетическое действие, влияет на развитие центральной нервной системы животных. В основе наблюдаемых эффектов препарата «Семакс» может лежать как увеличение содержания нейротрофических факторов в мозге, так и возрастание функциональной активности системы биогенных аминов.

Цель: оценить влияние препарата «Семакс» на состояние когнитивных функций у мужчин молодого возраста с высшим образованием, перенесших в прошлом повторные закрытые черепно-мозговые травмы и отобранных в группу воздействия случайным образом из общей популяции.

Материалы и методы исследования. Из ранее выполненного одномоментного популяционного обследования состояния КФ в выборке лиц 25–45 лет обоего пола г. Новосибирска случайным образом были отобраны 17 мужчин среднего возраста с высшим образованием, перенесших в прошлом повторные закрытые черепно-мозговые травмы (ЗЧМТ). Средний возраст мужчин в группе составил $38,3 \pm 4,9$ лет. Состояние КФ в исходной общей популяционной группе определяли у 1 009 человек с помощью корректурной пробы, теста А.Р. Лурия с запоминанием 10 слов, а также теста исключения понятий. Кроме того, регистрировали время выполнения этого теста [15]. Выбор методов оценки КФ основывался на ранее выполненных работах [5, 15]. Эти методы были адаптированы для целей скринингового обследования [15]. Также в общей группе выполняли сбор сведений о перенесенных в прошлом ЗЧМТ (однократных и повторных).

Все участники исследования постоянно проживали на территории Октябрьского района Новосибирска, типичного для этого города по своим социально-демографическим и экологическим

характеристикам. Все обследованные предъявляли жалобы на периодические головные боли, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, утомляемость – симптомы, часто встречающиеся при последствиях перенесенных в прошлом ЗЧМТ.

Препарат «Семакс» (ЗАО «Инновационный Научно-Производственный Центр «Пептоген», Россия) в концентрации 0,1 % применяли интраназально у 17 мужчин среднего возраста с высшим образованием (в дозе 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день) в течение 4 недель. Психометрическое тестирование проводили каждые 2 недели с использованием теста А.Р. Лурия на запоминание 10 слов, теста названия животных за 1 мин (оценивали только правильно названные животные, исключали повторно названные), а также теста исключения понятий, регистрировали время его выполнения. Всем участникам выполняли рутинное неврологическое обследование в начале и конце исследования. Все обследованные прошли магнитно-резонансную томографию головного мозга. Анализ материала выполняли при помощи методов дескриптивной статистики, анализа таблиц сопряженности, а также методов непараметрической статистики в статистическом пакете «R for Windows» [15, 18]. Учитывая малое число обследованных лиц и распределение изучаемых показателей, отличное от нормального, применяли непараметрические критерии сравнения (медианный тест, критерий Фридмана). Критерий Фридмана представляет собой обобщение критерия Уилкоксона, он является непараметрическим аналогом дисперсионного анализа с повторными измерениями ANOVA и применяется для исследования более чем 2 зависимых выборок. Тест основывается на ранговых последовательностях, которые строятся для значений всех переменных, участвующих в тесте. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [18].

Результаты исследования и их обсуждение. Субъективное улучшение общего самочувствия отмечали 15 из 17 обследованных лиц. Отрицательного воздействия препарата «Семакс» не наблюдалось ни у одного испытуемого. Все отмечали удобство применения препарата. Непосредственное воспроизведение слов оценивали как среднее значение 3 предъявлений серии из 10 слов в тесте А.Р. Лурия (методика стандартизирована для целей скрининга). Медиана усредненного по 3 воспроизведениям количества правильно названных слов в тесте А.Р. Лурия составила 8,67 слова при первом тестировании (до приема препарата) и 9,17 слов после курса приема препарата «Семакс», показав статистически значимый прирост (табл. 1). При этом средние значения рангов в этом тесте также постепенно увеличивались от 1,34 до 1,97 слова и затем до 2,69 слова при итоговом тестировании, как показано в таблице 2, ($p < 0,0001$). Вариационный ряд количества правильно названных слов в тесте А.Р. Лурия был следующим: при первом тестировании минимальное количество слов – 6,67, а максимальное – 9,0 ($\Delta = 2,33$); при итоговом тестировании – минимальное количество – 8, а максимальное – 10 слов ($\Delta = 2,0$). Графически это представлено на рисунке 1.

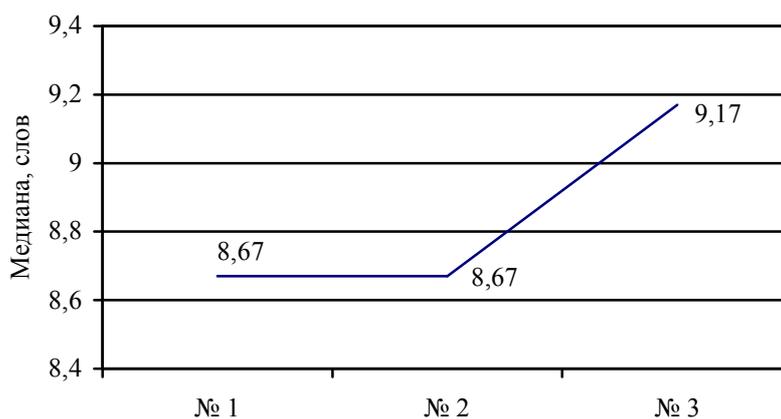


Рис. 1. Динамика медианы (Me) усредненного по 3 воспроизведениям количества правильно названных слов в тесте запоминания 10 слов до приема (№ 1), через 2 (№ 2) и 4 недели (№ 3) приема препарата «Семакс»

Статистически значимых отличий по отсроченному воспроизведению 10 слов в тесте А.Р. Лурия не зарегистрировано. Медиана количества правильно названных животных за 1 мин в тесте названия животных составила 26,5 слова при первом тестировании (до приема препарата) и 30,5 слова после курса приема препарата «Семакс», показав статистически высоко значимый прирост (табл. 1).

**Динамика результатов когнитивного тестирования обследованных лиц
до начала терапии, через 2 и 4 недели приема препарата «Семакс»
(приведены медиана, минимальное и максимальное значения тестов и размах значений)**

Показатели	Тестирование, №	Медиана	min	max	Δ
Тест на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия (количество правильно названных слов)	1	8,67	6,67	9,0	2,33
	2	8,67	8,0	9,67	1,67
	3	9,17	8,0	10,0	2,0
Количество правильно названных в тесте названий животных за 1 мин	1	26,5	19,0	31,0	12,0
	2	28,5	21,0	34,0	13,0
	3	30,5	20,0	39,0	19,0
Количество допущенных ошибок в тесте названий животных	1	2,0	0	5,0	5,0
	2	2,5	0	5,0	5,0
	3	1,0	0	1,0	1,0
Тест исключения понятий (количество правильно выбранных понятий)	1	15,5	12,0	17,0	5,0
	2	16,5	14	17	3
	3	16,0	15	17	2
Время выполнения теста исключения понятий (с)	1	137,0	87,0	160,0	73,0
	2	120,0	106,0	143,0	37,0
	3	115,0	95,0	162,0	67,0

Примечание: № 1 – исходное психометрическое тестирование до приема препарата; № 2 – психометрическое тестирование через 2 недели приема препарата; № 3 – психометрическое тестирование через 4 недели приема препарата. min – минимальное значение по данному тесту; max – максимальное значение по данному тесту; Δ – размах значения по данному тесту

Эта зависимость представлена на рисунке 2. При этом средние значения рангов в этом тесте также постепенно увеличивались от 1,39 до 2,18 слова и затем до 2,43 слова при итоговом тестировании, как показано в таблице 2 ($p = 0,012$). Вариационный ряд количества правильно названных животных за 1 мин в тесте названия животных был следующим: при первом тестировании минимальное количество верно названных животных – 19,0, а максимальное – 31,0 ($\Delta = 12,0$); при итоговом тестировании – минимальное количество – 20,0, а максимальное – 39,0 животных ($\Delta = 19,0$).

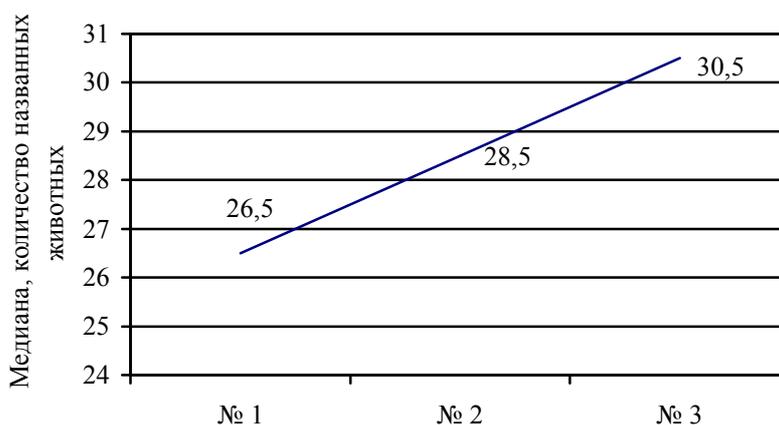


Рис. 2. Динамика медианы (Me) показателя теста названия животных за 1 мин до приема (№ 1), через 2 (№ 2) и 4 (№ 3) недели приема препарата «Семакс»

Средние значения рангов результатов когнитивного тестирования в динамике и статистическая значимость различий между ними по критерию Фридмана до начала терапии, через 2 и через 4 недели приема препарата «Семакс»

Показатели	Тестирование, №	Средние значения рангов	χ^2	p
Тест на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия (количество правильно названных слов)	1	1,34	16,536	< 0,0001
	2	1,97		
	3	2,69		
Количество правильно названных животных в тесте называния животных за 1 мин	1	1,39	8,808	0,012
	2	2,18		
	3	2,43		
Количество допущенных ошибок в тесте называния животных	1	2,03	10,920	0,004
	2	2,53		
	3	1,43		
Тест исключения понятий (количество правильно выбранных)	1	1,53	8,791	0,012
	2	2,09		
	3	2,38		
Время выполнения теста исключения понятий (с)	1	2,65	14,235	0,001
	2	2,00		
	3	1,35		

Примечание: № 1 – исходное психометрическое тестирование до приема препарата; № 2 – психометрическое тестирование через 2 недели приема препарата; № 3 – психометрическое тестирование через 4 недели приема препарата

Обращает на себя внимание уменьшение количества допущенных ошибок в тесте называния животных. Медиана количества допущенных ошибок в этом тесте составила 2,0 слова при первом тестировании (до приема препарата) и лишь 1 слово после курса приема препарата «Семакс», показав статистически высоко значимое снижение. При этом средние значения рангов допущенных ошибок в этом тесте также постепенно снижались от 2,03 до 2,53 ошибочных слова и затем до 1,43 слова при итоговом тестировании, как показано в таблице 2 ($p = 0,004$). Вариационный ряд количества сделанных ошибок в тесте называния животных также представляет интерес: при первом тестировании максимальное количество неправильно названных животных составило 5, а при итоговом тестировании – лишь 1.

Примечательно и улучшение выполнения теста исключения понятий – как по увеличению количества правильно выбранных слов, так и по уменьшению времени, затрачиваемого на их выбор. Так, медиана значений правильно выбранных слов в тесте исключения понятий составила 15,5 слова при первом тестировании (до приема препарата «Семакс») и 16 правильно выбранных слов после курса приема препарата, показав статистически высоко значимый прирост. При этом средние значения рангов в этом тесте также постепенно увеличивались от 1,53 до 2,09 слова и затем до 2,38 слова при итоговом тестировании, как показано в таблице 2 ($p = 0,012$). Вариационный ряд количества правильно названных слов в тесте исключения понятий был следующим: при первом тестировании минимальное количество слов – 12,0, а максимальное – 17,0 ($\Delta = 5,0$); при итоговом тестировании – минимальное количество – 15, а максимальное – 17 слов (то есть максимально возможный балл по этому тесту) ($\Delta = 2,0$). Графически это представлено на рисунках 3 и 4.

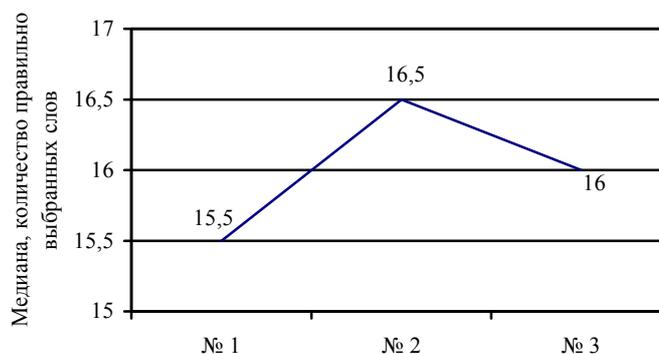


Рис. 3. Динамика медианы (Me) количества правильно исключенных слов в тесте исключения понятий до приема (№ 1), через 2 (№ 2) и через 4 (№ 3) недели приема препарата «Семакс»

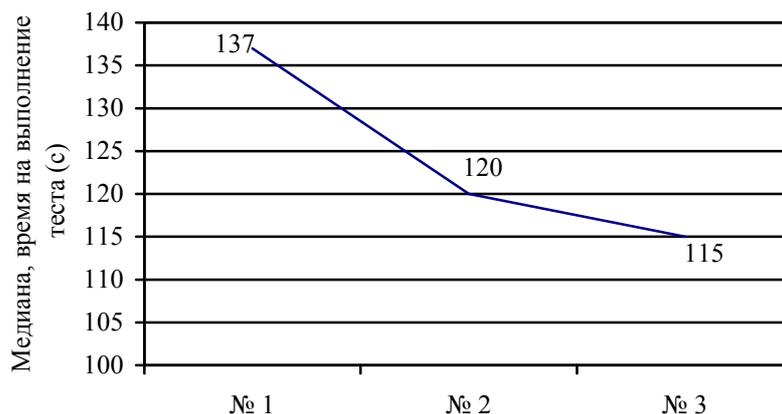


Рис. 4. Динамика медианы (Me) времени выполнения теста исключения понятий (в секундах) до приема (№ 1), через 2 (№ 2) и через 4 (№ 3) недели приема препарата «Семакс»

Балльная оценка теста исключения понятий также увеличивалась к 4 неделе тестирования, в обследованной группе значительно возросло число лиц, имевших максимальные оценки (8 и 9 баллов) по этому тесту, что показано на рисунке 5.

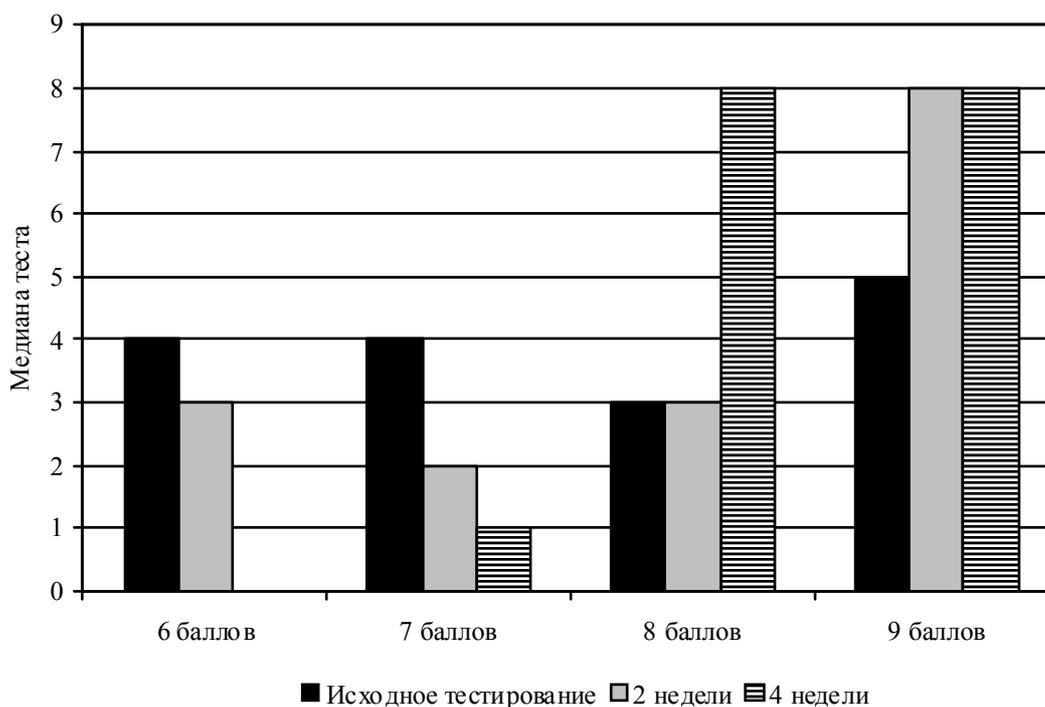


Рис. 5. Изменение балльной оценки теста исключения понятий (по оси X) в динамике до приема, через 2 и через 4 недели приема препарата «Семакс»

Полученные результаты когнитивного тестирования отражали в основном позитивные изменения параметров в первом функциональном блоке по А.Р. Лурия, показывая влияние на нейродинамические расстройства [10, 11]. Этот блок (блок активации) включает в себя стволово-подкорковые структуры и лимбическую систему: восходящую часть ретикулярной формации ствола мозга, зрительные бугры, полосатые тела, межуточный мозг, гиппокамп и его связи с миндалинами, медиобазальными лобными долями и цингулярной извилиной [16, 20].

Указанные структуры обеспечивают активацию коры головного мозга в ответ на внешнюю стимуляцию или внутреннюю мотивацию. Они поддерживают оптимальный уровень концентрации

внимания и отвечают за мотивационно-эмоциональное обеспечение деятельности. Кроме того, специфической функцией гиппокампа является сопоставление вновь поступающих стимулов с прежними, что играет большую роль в процессе усвоения новой информации [17, 20]. Положительное влияние препарата «Семакс» в более высоких концентрациях на КФ было показано и ранее [12]. Так, в работе А.В. Поляковой было изучено влияние препарата «Семакс» в концентрации 1 % у пациентов в остром периоде инсульта на течение заболевания, оценена переносимость этого нейропептида, исследованы значимые клинические эффекты. Автор зарегистрировала положительную динамику шкалы MMSE равную 7 баллам. Результаты представленной работы показали меньшее улучшение балльных оценок когнитивных функций, что, вероятно, связано с меньшей концентрацией использованного препарата (0,1 % раствор).

Заключение. При помощи психометрического тестирования обследованных лиц было выявлено, что прием препарата «Семакс» оказывает существенное положительное влияние на состояние исполнительных функций у мужчин молодого возраста с высшим образованием, перенесших в прошлом повторные закрытые черепно-мозговые травмы, повышая уровень их когнитивного функционирования. Препарат оказывает статистически значимое влияние на повышение точности и скорости выполнения психометрических тестов. Показано, что способ приема препарата «Семакс» является простым и необременительным в выполнении как для самого пациента, так и для медицинского персонала, что отмечалось и в других работах [13].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достаточной эффективности и хорошей переносимости препарата «Семакс» у лиц, перенесших закрытые черепно-мозговые травмы и позволяют рекомендовать прием этого препарата для улучшения когнитивных функций у таких пациентов. Этот препарат может существенно обогатить арсенал медикаментозных средств, представленных на российском фармацевтическом рынке и применяемых в лечении нарушений когнитивных функций у лиц молодого возраста. В настоящее время большое значение придается немедикаментозной реабилитации пациентов после черепно-мозговых травм, включая различные виды когнитивного тренинга. Для этого применяются различные компьютеризированные системы, например, способ восстановления когнитивных функций под названием A Game System for Cognitive Rehabilitation, а также программы, разработанные отечественными авторами [14]. Возможно, сочетанное использование препарата «Семакс» с методиками когнитивного тренинга будет способствовать потенцированию эффекта позитивного воздействия этого препарата на уровень когнитивного функционирования у лиц, перенесших черепно-мозговую травму.

Список литературы

1. Бойко, А. В. Черепно-мозговая травма / А. В. Бойко, Е. В. Костенко, Т. Т. Батышева, К. А. Зайцев // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 8. – С. 5–10.
2. Бофанова, Н. С. Клинико-функциональные особенности последствий черепно-мозговой травмы с использованием стабилметрического исследования как метода диагностики двигательных нарушений / Н. С. Бофанова // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2013. – № 2. – С. 66–73.
3. Дроздова, Е. А. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга / Е. А. Дроздова, В. В. Захаров // *Неврологический журнал*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 15–21.
4. Дроздова, Е. А. Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести / Е. А. Дроздова, В. В. Захаров // *Неврологический журнал*. – 2012. – Т. 17, № 6. – С. 12–18.
5. Зайцев, О. С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы / О. С. Зайцев. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 336 с.
6. Карасева, Т. А. Экспертная оценка частоты клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста / Т. А. Карасева // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2011. – № 3. – С. 132–139.
7. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме : Практическое пособие в 3-х томах / под ред. А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – М. : Антидор, 1998. – Т. 1. – 550 с.
8. Котова, О. В. Посттравматический синдром : основные клинические проявления, методы предупреждения и коррекции / О. В. Котова // *Русский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 19, № 30. – С. 1858–1861.
9. Левицкая, Н. Г. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ 4-10 гептапептида Семакс / Н. Г. Левицкая, Н. Ю. Глазова, Е. А. Себенцова, Д. М. Манченко, Д. А. Виленский, Л. А. Андреева, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов // *Нейрохимия*. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 111–118.

10. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека / А. Р. Лурия. – М. : Питер, 2008. – 621 с.
11. Лурия, А. Р. Нейропсихология памяти / А. Р. Лурия. – М. : Педагогика, 1974. – Т. 1. – 312 с.
12. Полякова, А. В. Нейропротективная терапия вне терапевтического окна : возможности Семакса / А. В. Полякова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – № 5. – С. 54–59.
13. Привалова, А. М. Интраназальное введение перспективный способ доставки лекарственных веществ в мозг / А. М. Привалова, Н. В. Гуляева, Т. В. Букреева // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 2. – С. 93–93.
14. Прокопенко, С. В. Коррекция когнитивных нарушений у больных, перенесших черепно-мозговую травму / С. В. Прокопенко, Е. Ю. Можейко, Е. М. Зубрицкая, А. Ф. Безденежных // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2–1. – С. 64–69.
15. Суханов, А. В. Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте : популяционное исследование / А. В. Суханов, Д. В. Денисова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 22–28.
16. Яхно, Н. Н. Деменции : руководство для врачей / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина, Н. Н. Коберская, Э. А. Мхитарян. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 264 с.
17. Alvarez, J. A. Executive function and the frontal lobes : A meta-analytic review / J. A. Alvarez, E. Emory, A. Julie // Neuropsychology Review. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 17–42.
18. Gentleman, R. R Programming for Bioinformatics / R. Gentleman. – Boca Raton, FL : Chapman & Hall / CRC, 2008. – 328 p.
19. Jennett, B. Altered consciousness and coma / B. Jennett // Anesthesia and neurosurgery. – St. Louis. – 1980. – P. 267–281.
20. Lezak, M. D. Neuropsychological Assessment / M. D. Lezak. – N.Y. : Oxford University Press, 1995. – 1016 p.

References

1. Boyko A. V., Kostenko E. V., Batsysheva T. T., Zaytsev K. A. Cherepno-mozgovaya travma [Cranio-cerebral injury]. Consilium Medicum [Consillium Medicum], 2007, vol. 9, no. 8, pp. 5–10.
2. Bofanova N. S. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti posledstviy cherepno-mozgovoy travmy s ispol'zovaniyem stabilometricheskogo issledovaniya kak metoda diagnostiki dvigatel'nykh narusheniy [Clinical-functional specifications of cranio-cerebral injury consequences using stabilometric investigation as a method of diagnosing movement disorder]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki [University proceedings. Volga region. Medical sciences], 2013, no. 2, pp. 66–73.
3. Drozdova E. A., Zakharov V. V. Kognitivnyye funktsii v ostrom periode sotryaseniya golovnoy mozga [Cognitive function in the acute period of cerebral commotion]. Nevrologicheskiy zhurnal [Neurological Journal], 2012, vol. 17, no. 2, pp. 15–21.
4. Drozdova E. A., Zakharov V. V. Sravnitel'naya otsenka kognitivnykh narusheniy v ostrom periode cherepno-mozgovoy travmy legkoy i sredney stepeni tyazhesti [Comparative analysis of cognitive impairments in the acute period of mild and moderate traumatic brain injury]. Nevrologicheskiy zhurnal [Neurological Journal], 2012, vol. 17, no. 6, pp. 12–18.
5. Zaytsev O. S. Psikhopatologiya tyazhelyy cherepno-mozgovoy travmy [Psychopathology of severe traumatic brain injury]. Moscow, MEDpress-inform, 2011, 336 p.
6. Karaseva T. A. Ekspertnaya otsenka chastoty klinicheskikh sindromov otdalennogo perioda cherepno-mozgovoy travmy v zavisimosti ot vida povrezhdeniy golovnoy mozga u lits prizyvnoy vozrasta [Expert assessment of the frequency of clinical syndromes of the remote period of cranio-cerebral injury, depending on the type of brain damage in people of military age]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki [University proceedings. Volga region. Medical sciences], 2011, no. 3, pp. 132–139.
7. Klinicheskoye rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme. Prakticheskoe posobie v 3-kh tomakh [Clinical Guide to Traumatic Brain Injury. Practical guide in 3 volumes]. Ed. A. N. Konovalov, L. B. Likhterman, A. A. Potapov. Moscow, Antidor, 1998, vol. 1, 550 p.
8. Kotova O. V. Posttravmaticheskiy sindrom: osnovnyye klinicheskiye proyavleniya, metody preduprezhdeniya i korrektsii [Post-traumatic syndrome: main clinical manifestations, methods of prevention and correction]. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal], 2011, vol. 19, no. 30, pp. 1858–1861.
9. Levitskaya N. G., Glazova N. Yu., Sebestsova E. A., Manchenko D. M., Vilenskiy D. A., Andreyeva L. A., Kamenskiy A. A., Myasoyedov N. F. Issledovaniye spektra fiziologicheskoy aktivnosti analoga AKTG 4-10 heptapeptida Semaks [Study of Spectrum of Physiological Effects of ACTH 4-10 Analog Heptapeptide Semax]. Neyrokhiimiya [Neurochemical Journal], 2008, vol. 25, no. 1, pp. 111–118.
10. Luriya A. R. Vysshiye korkovyye funktsii cheloveka [Human higher cortical functions]. Moscow, Piter, 2008, 621 p.
11. Luriya A. R. Neyropsikhologiya pamyati [Neuropsychology of memory]. Moscow, Pedagogika [Pedagogy], 1974, vol. 1, 312 p.

12. Polyakova A. V. Neyroprotektivnaya terapiya vne terapevticheskogo okna: vozmozhnosti Semaksa [Neuroprotective therapy out of “Therapeutic window”: possibilities of Semax]. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii [Herald of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery], 2014, no. 5, pp. 54–59.

13. Privalova A. M., Gulyayeva N. V., Bukreyeva T. V. Intranazal'noye vvedeniye perspektivnyy sposob dostavki lekarstvennykh veshchestv v mozg [Intranasal administration: A prospective drug delivery route to the brain]. Neirokimiya [Neurochemical Journal], 2012, vol. 29, no. 2, pp. 93–93.

14. Prokopenko S. V., Mozheyko E. Yu., Zubritskaya E. M., Bezdenezhnykh A. F. Korrektsiya kognitivnykh narusheniy u bol'nykh, perenesshikh cherepno-mozgovuyu travmu [Correction of cognitive impairment in patients with craniocerebral trauma]. Consilium Medicum [Consilium Medicum], 2017, vol. 19, no. 2-1., pp. 64–69.

15. Sukhanov A. V., Denisova D. V. Assotsiatsiya massy tela s sostoyaniyem kognitivnykh funktsiy v podrostkovom vozraste: populyatsionnoye issledovaniye [Association of body weight with the state of cognitive functions in adolescence: a population-based study]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatria. Journal named after G.N. Speransky], 2011, vol. 90, no. 6, pp. 22–28.

16. Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B., Koberskaya N. N., Mkhitaryan E. A. Dementsii: rukovodstvo dlya vrachey [Dementia: a guide for doctors]. Moscow, MEDpress-inform, 2013, 264 p.

17. Alvarez, J. A. Emory, E., Julie A. Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. Neuropsychology Review, 2006, vol. 16, no. 1, pp. 17–42.

18. Gentleman R. R Programming for Bioinformatics. Boca Raton, FL, Chapman & Hall / CRC, 2008, 328 p.

19. Jennett B. Altered consciousness and coma. Anesthesia and neurosurgery. St. Louis, 1980, pp. 267–281.

20. Lezak M. D. Neuropsychological Assessment. N.Y.: Oxford University Press, 1995, 1016 p.

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

УДК 616.12-008.46-036.12:616.127-006.327

DOI 10.17021/2019.14.1.78.84

© Д.С. Тарасочкина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина,

Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, 2019

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ОБЪЕМНОЙ ФРАКЦИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ¹

Тарасочкина Дария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@yandex.ru.

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

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Мясоедова Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ АО «Приволжская районная больница», 414018, г. Астрахань, ул. Александра, д. 9, 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, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Проведен анализ объемной фракции интерстициального коллагена у 345 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые были разделены на группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка (с сохраненной, промежуточной и низкой) и стадии заболевания (I, IIА и IIБ+III). Группу контроля

¹ Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

составили соматически здоровые лица. Статистически значимое увеличение значения объемной фракции интерстициального коллагена наблюдалось у всех обследуемых групп пациентов по сравнению с группой контроля. У пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка объемная фракция интерстициального коллагена была больше, чем у пациентов с промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка. Было установлено увеличение значения объемной фракции интерстициального коллагена в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания в группе пациентов с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка. Полученные данные свидетельствуют о том, что гиперпродукция интерстициального коллагена является важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, объемная фракция интерстициального коллагена, фракция выброса.

THE VALUE OF THE INCREASED VOLUME FRACTION OF INTERSTITIAL COLLAGEN IN CHRONIC HEART FAILURE

Tarasochkina Dariya S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@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.

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Myasoedova Ekaterina I., Cand. Sci. (Med.), ultrasonic medical investigation specialist, Volga Region District Hospital, 9 Alexandrov St., Astrakhan, 414018, Russia, tel.: 8-917-179-09-76, e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

Polunina O'lga 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.

In our study, the volume fraction of interstitial collagen was analyzed in 345 patients with chronic heart failure, who were divided into groups depending on the left ventricular ejection fraction (preserved, mid-range and reduced) and the disease stage (I, IIA and IIB+III). The control group consisted of somatically healthy individuals. A statistically significant increase in the volume fraction of interstitial collagen was observed in all examined groups of patients compared to the control group. In patients with preserved left ventricular ejection fraction, the volume fraction of interstitial collagen was higher than in patients with mid-range and reduced left ventricular ejection fraction. It was found that the volume fraction of interstitial collagen increased in the groups of patients with a more severe stage of the disease in the group of patients with preserved, mid-range and reduced left ventricular ejection fraction. The findings suggest that the hyperproduction of interstitial collagen is an important pathogenetic factor in the development and progression of chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, interstitial collagen volume fraction, ejection fraction.

Введение. Миокардиальный фиброз (МФ) является ведущим патогенетическим механизмом, лежащим в основе прогрессирования большинства сердечно-сосудистых заболеваний [3, 13, 14, 15, 16]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не является исключением [7, 21].

МФ у пациентов с ХСН приводит к глубоким нарушениям метаболизма миокарда и функции желудочков сердца, делая их более жесткими, лежит в основе нарушений как диастолической, так и систолической функции миокарда, а также в основе процесса структурно-геометрической перестройки левого желудочка. В результате проведенных исследований доказано, что выраженность МФ при ХСН ассоциирована со степенью тяжести заболевания и клиническими проявлениями и влияет на прогноз [1, 5, 12, 17].

В настоящее время для диагностики у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями используют различные инвазивные и неинвазивные методы. Перспективными и наиболее часто используемыми в исследованиях методами являются: определение биохимических (сывороточных), генетических маркеров и эхокардиография [2, 9, 10, 18, 19]. Одним из наиболее изученных и зарекомендовавших себя неинвазивных, косвенных методов определения выраженности МФ является определение объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) [6, 8]. Определению ОФИК при ХСН посвящено большое количество исследований, но изучению группы больных с промежуточной

фракцией выброса левого желудочка (прФВЛЖ), в том числе и определение у данной группы маркеров фиброза миокарда посвящено незначительное количество исследований.

Цель: провести анализ значений объемной фракции интерстициального коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка и стадии заболевания.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли пациенты с верифицированным диагнозом ХСН, возникшая на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий; артериальная гипертензия 2–3 степени. С учетом цели исследования пациенты были разделены на группы в зависимости от фракции выброса и стадии заболевания. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

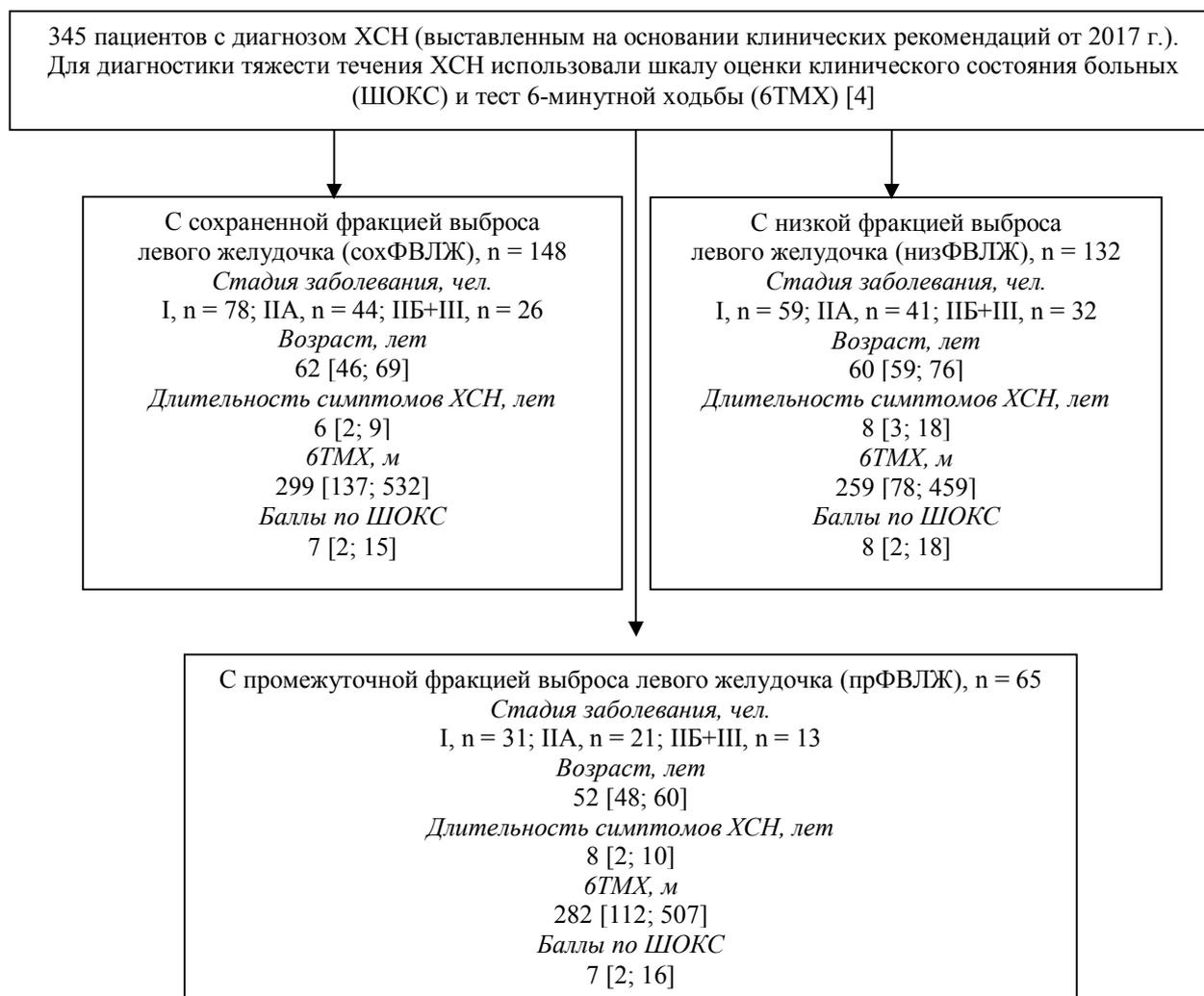


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: все группы пациентов были сопоставимы по количеству лиц мужского и женского пола

Группу контроля составили соматически здоровые лица (n = 60), которые были сопоставимы по возрасту и полу с пациентами с ХСН.

Исследование одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 2, заседание РНЭК от 17.09.2012).

Расчет ОФИК производили по методике J. Shirani и соавторов [20] путем сопоставления результатов электрокардиографии и эхокардиографии, на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), рассчитанной по формуле Penn Convention [11].

Обработку полученных данных осуществляли в программе Statistica (StatSoft, Inc., США), версия 12.0. Для каждого показателя вычисляли значения медианы (Me) и процентилей (5 % и 95 %). При значении p (уровень значимости) $< 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам анализа значения ОФИК в зависимости от фракции выброса выявлено наличие статистически значимых различий в значениях изучаемого показателя у всех групп пациентов по сравнению с группой контроля (рис. 2).

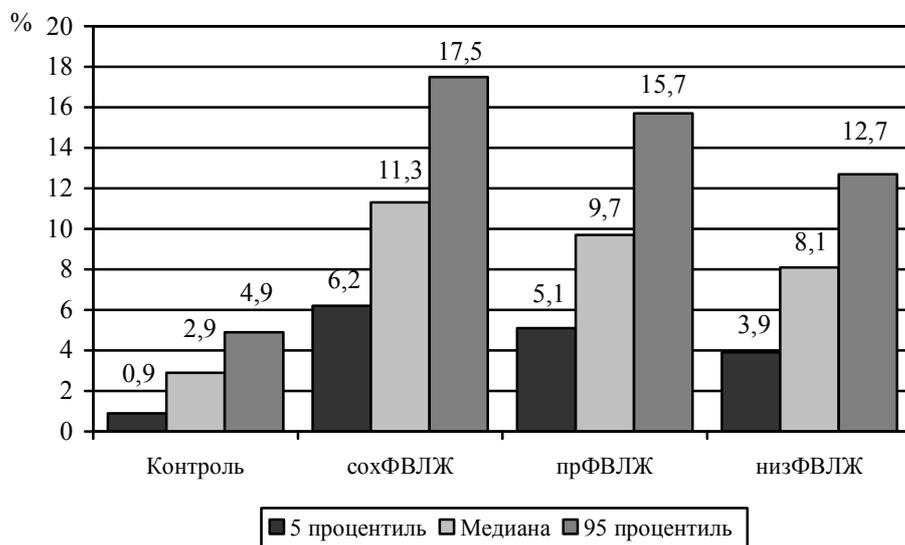


Рис. 2. Значение ОФИК у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка и у группы контроля

Так, в группе пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (сохФВЛЖ) регистрировали самое высокое значение ОФИК среди других групп пациентов по сравнению с группой контроля. У пациентов с прФВЛЖ значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля, но статистически значимо ниже ($p = 0,024$), чем у пациентов с сохФВЛЖ. В группе пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (низФВЛЖ) значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля и статистически значимо ниже, чем у пациентов с сохФВЛЖ и с прФВЛЖ ($p < 0,001$, $p = 0,035$).

Далее было проанализировано значение ОФИК в зависимости от стадии (ст.) ХСН в группах больных с разной фракцией выброса левого желудочка (рис. 3).

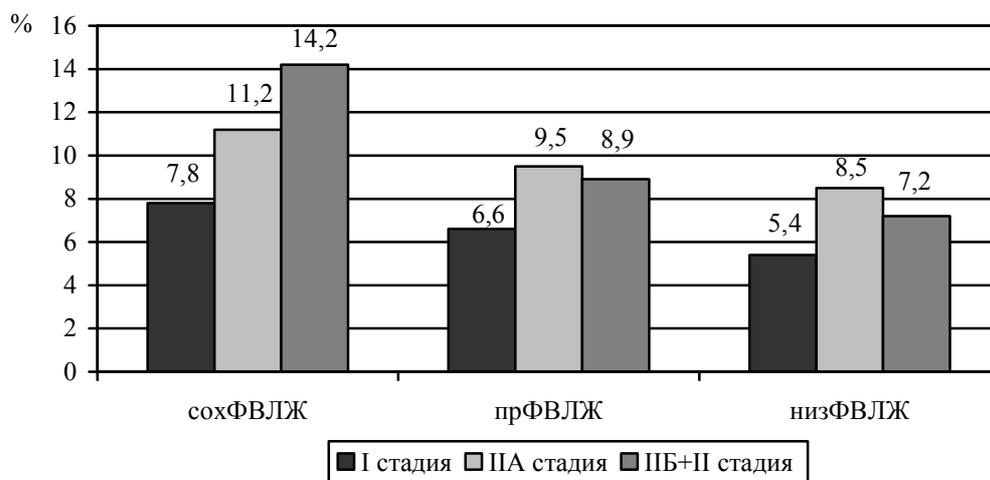


Рис. 3. Значение ОФИК у пациентов с ХСН в зависимости от стадии заболевания и фракции выброса левого желудочка

В группе пациентов с сохФВЛЖ ПА ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с сохФВЛЖ I ст., а у пациентов с сохФВЛЖ ПБ+III ст. значение ОФИК было статистически значимо выше, чем у пациентов с сохФВЛЖ I и ПА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). Такая же тенденция в изменении значения ОФИК в зависимости от стадии заболевания наблюдалась в группе пациентов с низФВЛЖ, но при этом у пациентов с низФВЛЖ I, ПА и ПБ+III ст. значение ОФИК было статистически значимо ниже, чем у пациентов с сохФВЛЖ соответствующих стадий ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). В группе пациентов с прФВЛЖ ПА ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с сохФВЛЖ I ст., а у пациентов с сохФВЛЖ ПБ+III ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с сохФВЛЖ I ст. и сопоставимо с группой пациентов с сохФВЛЖ ПА ст.

При проведении межгруппового сравнения с пациентами с сохФВЛЖ и с низФВЛЖ было выявлено, что у пациентов с прФВЛЖ I ст. и ПБ+III ст. значение ОФИК было статистически значимо ниже, чем у пациентов с сохФВЛЖ I ст. и ПБ+III ст. ($p = 0,031$, $p < 0,001$), у пациентов с прФВЛЖ ПА ст. сопоставимо ($p = 0,053$) с группой пациентов с сохФВЛЖ ПА ст. При этом значение ОФИК у пациентов с прФВЛЖ I, ПА и ПБ+III ст. было статистически значимо ниже, чем у пациентов с низФВЛЖ соответствующих стадий ($p < 0,035$, $p < 0,035$, $p < 0,043$, соответственно).

Заключение. Статистически значимое увеличение значения объемной фракции интерстициального коллагена у всех обследуемых групп пациентов по сравнению с группой контроля отражает патогенетическую роль гиперпродукции интерстициального коллагена при хронической сердечной недостаточности. Однако выявлено, что у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка выраженность гиперпродукции интерстициального коллагена выше, чем у пациентов с промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка, на что указывало значение объемной фракции интерстициального коллагена.

Полученные данные проведенного анализа по изучению значения объемной фракции интерстициального коллагена в зависимости от стадии заболевания свидетельствуют о роли увеличения выраженности гиперпродукции интерстициального коллагена в прогрессировании заболевания у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. У пациентов с промежуточной и низкой фракцией выброса с ПА и ПБ-III стадиями заболевания значение выраженности гиперпродукции интерстициального коллагена имеет меньшее значение в прогрессировании заболевания, чем у пациентов с сохраненной фракцией выброса.

Таким образом, гиперпродукция интерстициального коллагена является важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Список литературы

1. Глезер, М. Г. Гипертрофия левого желудочка и прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией / М. Г. Глезер, Р. Т. Сайгитов, А. А. Авакян, Н. Л. Проурзина // Журнал Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 1 (69). – С. 19–25.
2. Драпкина, О. М. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 26. – С. 1727–1731.
3. Каретникова В. Н. Фиброз миокарда : современные аспекты проблемы / В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап, С. Н. Косарева, О. Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 88–93.
4. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев, Г. П. Артюнов, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. Н. Беленков, Ю. А. Васюк, А. С. Галевич, А. А. Гарганеева, Г. Е. Гендлин, С. Р. Гиляревский, М. Г. Глезер, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, Ж. Д. Кобалава, Н. А. Козиолова, Ю. М. Лопатин, Ю. В. Мареев, В. С. Моисеев, А. О. Недошивин, Н. Б. Перепеч, М. Ю. Ситникова, В. В. Скибицкий, Е. И. Тарловская, А. И. Чесникова, Е. В. Шляхто // Журнал Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1 (100). – С. 3–40.
5. Медведева, Е. А. Биомаркеры фиброза, почечной дисфункции и воспаления, их корреляционные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Е. А. Медведева // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 2 (101). – С. 83–86.
6. Мясоедова, Е. И. Фракция фиброза миокарда и структурное ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 98–103.
7. Осипова, О. А. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, Г. Д. Петрова, Л. В. Шеховцова, А. И. Нагибина, О. Н. Белоусова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 29, № 4 (201). – С. 11–15.

8. Разин, В. А. Миокардиальный фиброз в артериальной гипертензии / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 7–14.
9. Сафарова, А. Ф. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки / А. Ф. Сафарова, Р. Е. Ахметов, А. С. Клименко, С. В. Виллевалде, Ю. В. Котовская // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 3. – С. 71–74.
10. Типтева, Т. А. Генетические маркеры миокардиального фиброза : возможность прогнозирования неблагоприятных исходов у больных аортальным стенозом / Т. А. Типтева, О. С. Чумакова, А. Н. Бровкин, А. Г. Никитин, Н. Е. Резниченко, Д. А. Затеищikov // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 2 (154). – С. 32–38.
11. Devereux, R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man : anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
12. Esposito, G. Sitagliptin reduces inflammation, fibrosis and preserves diastolic function in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction / G. Esposito, D. Cappetta, R. Russo, A. Rivellino, L. P. Ciuffreda, F. Roviezzo, E. Piegari, L. Berrino, F. Rossi, A. De Angelis, K. Urbanek // Br. J. Pharmacol. – 2017. – Vol. 174, № 22. – P. 4070–4086.
13. Fang, L. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / L. Fang, A. H. Ellims, A. L. Beale, A. J. Taylor, A. Murphy, A. M. Dart // Am. J. Transl. Res. – 2017. – Vol. 9, № 11. – P. 5063–5073.
14. Horckmans, M. Pericardial Adipose Tissue Regulates Granulopoiesis, Fibrosis, and Cardiac Function After Myocardial Infarction / M. Horckmans, M. Bianchini, D. Santovito, R. T. A. Megens, J. Y. Springael, I. Negri, M. Vacca, M. Di Eusanio, A. Moschetta, C. Weber, J. Duchene, S. Steffens // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 9. – P. 948–960.
15. Le, L. V. Injectable hyaluronic acid based microrods provide local micromechanical and biochemical cues to attenuate cardiac fibrosis after myocardial infarction / L. V. Le, P. Mohindra, Q. Fang, R. E. Sievers, M. A. Mkrtshjan, C. Solis, C. W. Safranek, B. Russell, R. J. Lee, T. A. Desai // Biomaterials. – 2018. – Vol. 169. – P. 11–21.
16. Ma, Z. G. Cardiac fibrosis : new insights into the pathogenesis / Z. G. Ma, Y. P. Yuan, H. M. Wu, X. Zhang, Q. Z. Tang // Int. J. Biol. Sci. – 2018. – Vol. 14, № 12. – P. 1645–1657.
17. Michalska-Kasiczak, M. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction : an overview / M. Michalska-Kasiczak, A. Bielecka-Dabrowa, S. von Haehling, S. D. Anker, J. Rysz, M. Banach // Arch. Med. Sci. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 890–909.
18. Nagao, K. Circulating markers of collagen types I, III, and IV in patients with dilated cardiomyopathy: relationships with myocardial collagen expression / K. Nagao, T. Inada, A. Tamura, K. Kajitani, K. Shimamura, H. Yukawa, K. Aida, N. Sowa, M. Nishiga, T. Horie, T. Makita, K. Ono, M. Tanaka // ESC Heart Fail. – 2018. – Vol. 5, № 6. – P. 1044–1051.
19. Sazonova, S. I. Plasma markers of myocardial inflammation at isolated atrial fibrillation / S. I. Sazonova, J. N. Ilushenkova, R. E. Batalov, A. M. Gusakova, J. V. Saranchina, J. V. Rogovskaya, S. V. Popov // J. Arrhythm. – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 493–500.
20. Shirani, J. Usefulness of the electrocardiogram and echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Guo, M. A. Silver // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69, № 17. – P. 1502–1503.
21. Wu, C. K. Combination of Plasma Biomarkers and Clinical Data for the Detection of Myocardial Fibrosis or Aggravation of Heart Failure Symptoms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients / C. K. Wu, M. M. Su, Y. F. Wu, J. J. Hwang, L. Y. Lin // J. Clin. Med. – 2018. – Vol. 7, № 11. – P. 427.

References

1. Glezer M. G., Saygitov R. T., Avakyan A. A., Prouzina N. L. Gipertrofiya levogo zheludochka i prognoz u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s sokhranennoy fraktsiei [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal], 2012, vol. 13, no. 1 (69), pp. 19–25.
2. Drapkina O. M., Zyatenkova E. V. Markery fibroza u patsientov s metabolicheskim sindromom [Fibrosis markers in metabolic syndrome]. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal], 2016, vol. 24, no. 26, pp. 1727–1731.
3. Karetnikova V. N., Kashtalap V. V., Kosareva S. N., Barbarash O. L. Fibroz miokarda: sovremennyye aspekty problem [Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive], 2017, vol. 89, no. 1, pp. 88–93.
4. Mareyev V. Yu., Fomin I. V., Ageyev F. T., Artyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Galyavich A. S., Garganeyeva A. A., Gendlin G. E., Gilyarevskiy S. R., Glezer M. G., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Lopatin Yu. M., Mareyev Yu. V., Moiseyev V. S., Nedoshivin A. O., Perepech N. B., Sitnikova M. Yu., Skibitskiy V. V., Tarlovskaya E. I., Chesnikova A. I., Shlyakhto E. V. Klinicheskiye rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN) [Chronic heart failure (CHF)]. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal], 2017, vol. 18, no. 1 (100), pp. 3–40.

5. Medvedeva E. A. Biomarkery fibroza, pochechnoy disfunktsii i vospaleniya, ikh korrelyatsionnyye vzaimosvyazi u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu ishemicheskoy etiologii [Biomarkers of fibrosis, renal dysfunction and inflammation, their correlations in patients with chronic heart failure of ischemic etiology]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2017, vol. 18, no. 2 (101), pp. 83–86.
6. Myasoedova E. I. Fraktsiya fibroza miokarda i strukturnoe remodelirovanie levykh otdelov serdtsa u patsiyentov s ishemicheskoy kardiomiopatiey [The fraction of myocardial fibrosis and structural remodeling of the left heart in patients with ischemic cardiomyopathy]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 98–103.
7. Osipova O. A., Petrova G. D., Shekhovtsova L. V., Nagibina A. I., Belousova O. N. Osnovnyye patogeneticheskiye mekhanizmy razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa [Main pathogenetic mechanisms of development of chronic heart failure against coronary heart disease]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya* [Belgorod State University Scientific Bulletin. Series Medicine. Pharmacy], 2015, vol. 29, no. 4 (201), pp. 11–15.
8. Razin V. A., Gimayev R. Kh. Miokardial'nyy fibroz v arterial'noy gipertenzii [Myocardial fibrosis in arterial hypertension]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskyy zhurnal*. [Ulyanovsk Medico-Biological Journal], 2013, no. 3, pp. 7–14.
9. Safarova A. F., Akhmetov R. E., Klimentov A. S., Villeval'de S. V., Kotovskaya Yu. V. Rol' miokardial'nogo fibroza v razvitiy remodelirovaniya levogo zheludochka i sovremennyye metody ego otsenki [The role and noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2011, vol. 20, no. 3, pp. 71–74.
10. Tipteva T. A., Chumakova O. S., Brovkin A. N., Nikitin A. G., Reznichenko N. E., Zateyshchikov D. A. Geneticheskiye markery miokardial'nogo fibroza: vozmozhnost' prognozirovaniya neblagopriyatnykh iskhodov u bol'nykh aortal'nykh stenozom [Genetic markers of myocardial fibrosis: opportunity to predict adverse outcomes in aortic stenosis]. *Rossiyskiy kardiologicheskyy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2018, no. 2 (154), pp. 32–38.
11. Devereux R. B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*, 1977, vol. 55, pp. 613–618.
12. Esposito G., Cappetta D., Russo R., Rivellino A., Ciuffreda L. P., Roviezzo F., Piegari E., Berrino L., Rossi F., De Angelis A., Urbanek K. Sitagliptin reduces inflammation, fibrosis and preserves diastolic function in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *Br. J. Pharmacol.*, 2017, vol. 174, no. 22, pp. 4070–4086.
13. Fang L., Ellims A. H., Beale A. L., Taylor A. J., Murphy A., Dart A. M. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Transl. Res.*, 2017, vol. 9, no. 11, pp. 5063–5073.
14. Horckmans M., Bianchini M., Santovito D., Megens R. T. A., Springael J. Y., Negri I., Vacca M., Di Eusanio M., Moschetta A., Weber C., Duchene J., Steffens S. Pericardial Adipose Tissue Regulates Granulopoiesis, Fibrosis, and Cardiac Function After Myocardial Infarction. *Circulation*, 2018, vol. 137, no. 9, pp. 948–960.
15. Le L. V., Mohindra P., Fang Q., Sievers R. E., Mkrtchjan M. A., Solis C., Safranek C. W., Russell B., Lee R. J., Desai T. A. Injectable hyaluronic acid based microrods provide local micromechanical and biochemical cues to attenuate cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Biomaterials.*, 2018, vol. 169, pp. 11–21.
16. Ma Z. G., Yuan Y. P., Wu H. M., Zhang X., Tang Q. Z. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *Int. J. Biol. Sci.*, 2018, vol. 14, no. 12, pp. 1645–1657.
17. Michalska-Kasiczak M., Bielecka-Dabrowa A., von Haehling S., Anker S. D., Rysz J., Banach M. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *Arch. Med. Sci.*, 2018, vol. 14, no. 4, pp. 890–909.
18. Nagao K., Inada T., Tamura A., Kajitani K., Shimamura K., Yukawa H., Aida K., Sowa N., Nishiga M., Horie T., Makita T., Ono K., Tanaka M. Circulating markers of collagen types I, III, and IV in patients with dilated cardiomyopathy: relationships with myocardial collagen expression. *ESC Heart Fail.*, 2018, vol. 5, no. 6, pp. 1044–1051.
19. Sazonova S. I., Ilushenkova J. N., Batalov R. E., Gusakova A. M., Saranchina J. V., Rogovskaya J. V., Popov S. V. Plasma markers of myocardial inflammation at isolated atrial fibrillation. *J. Arrhythm.*, 2018, vol. 34, no. 5, pp. 493–500.
20. Shirani J., Pick R., Guo Y., Silver M. A. Usefulness of the electrocardiogram and echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1992, vol. 69, no. 17, pp. 1502–1503.
21. Wu C. K., Su M. M., Wu Y. F., Hwang J. J., Lin L. Y. Combination of Plasma Biomarkers and Clinical Data for the Detection of Myocardial Fibrosis or Aggravation of Heart Failure Symptoms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J. Clin. Med.*, 2018, vol. 7, no. 11, pp. 427.

УДК 616.36-053.31:616.94+616-053.1

DOI 10.17021/2019.14.1.85.92

© О.К. Кирилочев, А.А. Жидовинов, И.П. Дорфман,
А.С. Эйберман, С.И. Панин, 2019

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И СЕПСИСЕ

Кирилочев Олег Константинович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

Жидовинов Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121, тел. : (8512) 52-36-59, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru.

Дорфман Инна Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

Эйберман Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-905-322-72-07, e-mail: aberman@bk.ru.

Панин Станислав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии, ФУВ и с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 41-02-64, e-mail: panin-74@yandex.ru.

Изучены клинические варианты поражения гепатобилиарной системы у новорожденных в зависимости от этиологии заболевания. Под наблюдением находился 41 новорожденный с внутриутробными инфекциями и бактериальным сепсисом. На фоне названных заболеваний у пациентов выявляли клинико-диагностические критерии поражения печени. Проводили продольное (проспективное) исследование пациентов с гепатобилиарными проблемами, применяя динамическое наблюдение в течение всего периода заболевания. Дана этиологическая характеристика внутриутробных инфекций и сепсиса. На основании клинико-лабораторной и инструментальной симптоматики установлено, что в случаях повреждения печени в результате внутриутробных инфекций гепатобилиарные повреждения чаще имеют обратимый характер из-за преобладания дистрофических процессов без выраженного некроза гепатоцитов. Поэтому у большинства пациентов с внутриутробной инфекцией на фоне адекватной этиологической и патогенетической терапии наблюдался благоприятный исход. При бактериальном сепсисе у новорожденных наиболее часто развивалась печеночная недостаточность с летальным исходом (58 %). У пациентов диагностировали нарушение парциальных функций гепатобилиарной системы в результате некроза гепатоцитов. Установлена тесная статистическая взаимосвязь геморрагического синдрома с увеличением показателей активированного парциального/частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени относительно бактериального сепсиса. Лабораторные и инструментальные показатели – увеличение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, снижение протромбинового индекса, гипопроотеинемия, визуализация сосудистой системы печени, усиление плотности паренхимы, по данным ультразвукового исследования находились в умеренной корреляционной связи с бактериальным сепсисом.

Ключевые слова: новорожденные дети, внутриутробная инфекция, сепсис, гепатобилиарная патология, печень.

CLINICAL VARIANTS OF HEPATOBILIARY SYSTEM DISORDERS IN THE NEWBORNS WITH INTRAUTERINE INFECTIONS AND SEPSIS

Kirilochev Oleg K., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

Zhidovinov Aleksey A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-36-59, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru.

Dorfman Inna P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

Eyberman Aleksandr S., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Saratov State Medical University, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel: 8-905-322-72-07, e-mail: aberman@bk.ru.

Panin Stanislav I., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 41-02-64, e-mail: panin-74@yandex.ru.

Clinical variants of the hepatobiliary system disorders in newborns were studied depending on the etiology of the disease. We observed 41 newborns with intrauterine infections and bacterial sepsis. Against the background of these diseases, clinical diagnostic criteria for liver damage were revealed. A longitudinal (prospective) study of patients with hepatobiliary problems was performed with case follow-up during the entire period of the disease. The etiological characteristic of intrauterine infections and sepsis is given. Basing on clinical, laboratory and instrumental symptoms, it was established that in cases of liver damage as a result of intrauterine infections, hepatobiliary injuries are more often reversible due to the prevalence of degenerative processes without significant hepatocyte necrosis. Therefore, the majority of patients with intrauterine infection on the background of adequate etiological and pathogenetic therapy had a favorable outcome. In bacterial sepsis, newborns most often developed hepatic failure with a fatal outcome in 58 % of cases. Patients were diagnosed with impaired partial functions of the hepatobiliary system as a result of hepatocyte necrosis. A close statistical relationship was established between the hemorrhagic syndrome, with an increase in the activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time rates with respect to bacterial sepsis. Laboratory and instrumental indicators – an increase in the level of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, decrease in prothrombin index, hypoproteinemia, visualization of the vascular system of the liver, increased density of the parenchyma according to the ultrasound data were in moderate correlation with bacterial sepsis.

Key words: *newborn children, intrauterine infection, sepsis, hepatobiliary pathology, liver.*

Введение. Инфекционная патология является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у новорожденных [11, 20]. Наиболее частыми инфекционными заболеваниями являются внутриутробные инфекции (ВУИ) и бактериальный сепсис (БС), которые могут протекать у новорожденных с неспецифическими симптомами и затруднять своевременную диагностику [2, 8, 18, 19]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению количества септических больных в технологически развитых странах в отделениях реанимации и интенсивной терапии [9, 10, 13].

ВУИ и БС протекают у новорожденных с вовлечением в патологический процесс разнообразных систем органов [5, 7, 12]. При ВУИ поражение органов чаще обусловлено локализацией в них очага инфекции, а при БС поражение систем органов связано как с ведущим очагом инфекции, так и с органной дисфункцией. Одним из органов, который вовлекается в патологический процесс при инфекционных заболеваниях у новорожденных, является печень [3]. С одной стороны, это связано с участием печени в осуществлении различных функций организма, а с другой – с тропностью многих микроорганизмов к этому органу и условиями попадания возбудителей в отделы гепатобилиарной системы (ГБС). В настоящее время научных работ, посвященных проблеме поражения ГБС у новорожденных при ВУИ и БС, крайне мало. Поэтому особый интерес представляет разработка объективных клинических критериев поражений различных отделов ГБС у новорожденных при этих инфекционных заболеваниях. Подобные исследования необходимы и для прогнозирования течения патологического процесса у пациента, оптимизации лечения.

Цель: определить клинические варианты поражений и характер структурных изменений гепатобилиарной системы у новорожденных в зависимости от этиологии инфекционного заболевания.

Материалы и методы исследования. Критерием включения новорожденных в исследование стало наличие у пациентов ВУИ и/или БС в сочетании с поражением ГБС. Из исследования были исключены пациенты с ВУИ и/или БС, но с отсутствием клинико-лабораторных симптомов поражения ГБС. В дальнейшем проводили продольное (проспективное) исследование с динамическим наблюдением за новорожденными в течение всего периода заболевания.

Диагностику ВУИ осуществляли на основании наличия у пациентов «TORCH-синдрома» (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalia, Herpes) [4], то есть совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующих о хронической перинатальной инфекции небактериальной этиологии. Впоследствии у всех пациентов с TORCH-синдромом предпринимались попытки верифицировать этиологию заболевания на основании интерпретации не прямых (иммуноферментный анализ) и прямых (полимеразная цепная реакция) методов исследования для диагностики ВУИ. Обнаружение с помощью иммуноферментного анализа антител класса М или положительной полимеразной цепной реакции зависело от сроков внутриутробного инфицирования плода и от других факторов. Поэтому в некоторых случаях этиологию ВУИ установить не удавалось.

Для диагностики БС у новорожденных использовали следующий алгоритм. Сначала выявляли пациентов с подозреваемой или документированной инфекцией. При этом подозреваемую инфекцию определяли как клиническую ситуацию, требующую назначения антибиотиков и бактериологического обследования. При документированной инфекции у новорожденных уже имелись микробиологические доказательства бактериальной инфекции на данный момент времени. В дальнейшем у этих новорожденных при наличии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) и органной дисфункции выставляли диагноз «сепсис» [1, 6, 14, 15, 16, 17].

Для оценки функционального состояния ГБС использовали общепринятые биохимические тесты, дающие информацию о нарушении парциальных функций печени. Оценку экскреторной функции проводили на основании исследования уровня прямого билирубина. Белково-синтетическую функцию оценивали по уровню общего белка, альбумина, протромбинового индекса, факторов свертывающей системы. Информацию о наличии цитолитического синдрома получали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Для определения вышеперечисленных показателей использовали биохимический анализатор селективной загрузки по пациентам – Аппарат «Verno» («Hospitex Diagnostics S.r.L.», Италия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы проводили с помощью аппарата «Aloka SSD 4000» («АЛОКА», Япония).

Для оценки взаимосвязи между обследуемыми группами пациентов с ВУИ и БС, а также соответствующими им качественными показателями была проведена статистическая обработка с помощью программы MedCalc Version 18.11.6 («MedCalc Software bvba», Бельгия). Качественные значения указаны в абсолютных числах и процентах. Сравнение осуществляли с использованием критерия χ^2 . Значения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Под наблюдением находился 41 новорожденный. Из них доношенных было 17 детей, недоношенных – 24. Все пациенты были разбиты на две группы. В 1 группу включены новорожденные с ВУИ (17 больных), во 2 группу – пациенты с БС (24 ребенка). Этиология ВУИ и БС представлена в таблице 1.

Таблица 1

Этиология ВУИ и БС

1 группа (ВУИ), n (%)	2 группа (БС), n (%)
Неуточненная этиология, 9 (52,9)	Неуточненная этиология, 8 (33,3)
<i>Cytomegalovirus hominis</i> , 4 (23,5)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 6 (25)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> / <i>Mycoplasma hominis</i> , 3 (17,6)	<i>Enterobacter cloacae</i> , 3 (12,5)
<i>Chlamydia trachomatis</i> , 1 (5,8)	<i>Enterococcus faecalis</i> , 2 (8,33)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , 2 (8,33)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 2 (8,33)
	<i>Escherichia coli</i> , 1 (4,1)

Этиологические причины ВУИ представлены небактериальной флорой – вирусами, облигатными внутриклеточными паразитами и прочими возбудителями. В случаях неуточненной этиологии ВУИ основным диагностическим критерием для постановки клинического диагноза был TORCH-синдром, который подразумевал наличие у новорожденного хронической перинатальной инфекции небактериальной этиологии. В данном исследовании отсутствовали пациенты с инфицированием первичными гепатотропными вирусами (вирусы гепатита А, В, С и др.).

В процессе обследования и наблюдения за новорожденными 1 группы были выявлены следующие клинические варианты поражения печени.

У 1 ребенка с ВУИ (*Cytomegalovirus hominis*) отмечалось изолированное нарушение только экскреторной функции печени. При этом основным клиническим симптомом была желтуха с увеличением уровня прямого билирубина более 25,6 мкмоль/л, а при УЗИ наблюдалась визуализация утолщенной стенки желчного пузыря с неоднородностью его содержимого. Изменений со стороны других

функций ГБС не было найдено. Этот клинический вариант поражения ГБС у пациента протекал доброкачественно и благоприятно. По-видимому, в его основе лежали функциональные расстройства ГБС в виде нарушения образования или оттока желчи из желчных капилляров на фоне инфекционного заболевания.

У 16 остальных пациентов с ВУИ клинические варианты поражения ГБС отличались выраженной манифестацией клинических, лабораторных и инструментальных критериев. Практически у всех пациентов выявляли симптомы, свидетельствующие не только о нарушении экскреторной функции печени, но и о нарушении синтеза белка, альбумина, витамин-К-зависимых факторов свертывающей системы. Дисфункция ГБС была обусловлена поражением в большей степени паренхимы печени.

При оценке клинической симптоматики выявлено, что у 17 (100 %) пациентов наблюдалась желтуха с увеличением уровня прямого билирубина; у 13 (76,4 %) детей – гепатомегалия; у 4 (23,5 %) больных – геморрагический синдром (ГС) в виде петехий и экхимозов. Биохимические маркеры поражения ГБС были следующие: повышение уровня АЛТ и АСТ – 10 (58,8 %) пациентов; снижение протромбинового индекса – 8 (47 %) детей; увеличение активированного парциального/частичного тромбoplastинового времени (АПТВ/АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ) – 4 (23,5%) пациента; гипоальбуминемия – 3 (17,6 %) ребенка; гипопроteinемия – 2 (11,7 %) пациента. При УЗИ ГБС у 12 (70,5 %) пациентов регистрировали изменения в виде утолщения стенки желчного пузыря, неоднородности его содержимого; у 6 (35,2 %) обследованных отмечали визуализацию сосудистой системы печени.

В 1 группе пациентов с ВУИ отмечено 2 случая летального исхода, который произошел у пациентов с врожденными микоплазмозом и хламидиозом (*Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis*). При патологоанатомическом исследовании была подтверждена генерализованная внутриутробная инфекция вышеуказанной этиологии. При этом в обоих случаях на секции отмечено множественное поражение внутренних органов: головного мозга (менингоэнцефалит), сердца (миокардит), легких (интерстициальная пневмония), печени (гепатит). Патоморфологические изменения со стороны печени заключались в преобладании воспалительных и дистрофических изменений с отсутствием выраженного некроза гепатоцитов. Причиной летального исхода у названных пациентов стала полиорганная недостаточность.

Резюмируя полученные результаты по выявленным клиническим вариантам поражения ГБС у новорожденных 1 группы, можно сделать следующий вывод. Поражение ГБС у новорожденных протекает как гепатит, но на фоне генерализованной ВУИ с множественным поражением других органов и систем. Морфологические изменения в паренхиме печени носили обратимый характер в силу преобладания дистрофических изменений с умеренным воспалительным компонентом, без выраженных некробиотических процессов. Поэтому на фоне адекватной этиологической и патогенетической терапии отмечался благоприятный прогноз. Из лекарственных препаратов, оказывающих влияние на функциональное состояние ГБС, пациенты получали Урсодезоксихолевую кислоту (Урсофальк, фирма-производитель «Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия). Этот препарат стимулирует экспрессию белка-транспортера и каналикулярных экспортирующих насосов, ограничивая тем самым накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазах. Урсофальк рекомендуется Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и включен в соответствующие клинические рекомендации для лечения нарушений экскреторной функции печени.

В группе новорожденных с БС отмечены клинические симптомы и лабораторно-инструментальные показатели, свидетельствующие о поражении ГБС, которые трактовались как септический гепатит – один из ведущих очагов сепсиса. В этой группе летальность составила 58 % (14 случаев). Наивысшие цифры летальности зафиксированы при сепсисе грамотрицательной этиологии – 6 пациентов (*Klebsiella pneumoniae* – 2, *Pseudomonas aeruginosa* – 2, *Enterobacter cloacae* – 1, *Escherichia coli* – 1). При неуточненной этиологии заболевания скончалось 5 детей. При сепсисе грамположительной этиологии умерло 3 пациента (*Enterococcus faecalis* – 2, *Staphylococcus epidermidis* – 1).

Клинические варианты поражения ГБС при БС выглядели следующим образом. У 24 (100 %) пациентов отмечалась выраженная желтуха, сопровождающаяся высоким уровнем преимущественно прямого билирубина. У 19 (79,1 %) больных выявлена гепатомегалия. У 17 (70,8 %) пациентов обнаружен ГС, чаще всего в виде легочного или желудочно-кишечного кровотечения.

Биохимические маркеры поражения ГБС были следующие: повышение уровня АЛТ и АСТ отмечалось у 19 (79,1 %) пациентов, снижение протромбинового индекса – у 18 (75 %) пациентов, увеличение АПТВ/АЧТВ, ПВ, ТВ – у 17 (70,8 %) больных, гипоальбуминемия – у 7 (29,1 %) пациентов;

гипопроотеинемия – у 5 (20,8 %) пациентов. При УЗИ ГБС у 22 (91,6 %) пациентов отмечены преимущественные изменения в паренхиме печени (визуализация сосудистой системы, диффузное уплотнение паренхимы, увеличение размеров печени).

У большинства пациентов с сепсисом причиной летального исхода стал ГС, чаще в виде желудочно-кишечного кровотечения, поэтому представляет интерес исследование системы гемостаза. Изменения со стороны гемостаза у пациентов сопровождались увеличением АПТВ/АЧТВ, ПВ, иногда – ТВ.

АПТВ/АЧТВ определяет процесс свертывания при запуске его по внутреннему механизму, отражая суммарное содержание всех факторов внутреннего пути свертывания – от активации фактора XII до образования растворимого фибрина. Как известно, внутренний механизм свертывания связан с массивным поражением эндотелия капилляров в результате воздействия на него бактериальных микроорганизмов. Этот пусковой механизм свертывающей системы характерен для бактериального сепсиса и сопровождается синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

ПВ характеризует процесс свертывания по внешнему механизму, определяя сумму факторов свертывания, составляющих внешний путь. Поэтому удлинение протромбинового времени свидетельствует о его дефиците и дефиците других факторов протромбинового комплекса. Запуск свертывающей системы по внешнему пути связан с высвобождением тканевого тромбопластина, уровень которого повышается в крови при массивном разрушении тканей и клеток. Это возможно у пациентов при обширных некротических процессах, в том числе в паренхиме печени, то есть при печеночной недостаточности.

ТВ оценивает конечный результат свертывания. Удлинение ТВ свидетельствует об активации свертывающей системы как по внутреннему, так и по внешнему пути, что отражается на конечном результате свертывания крови с развитием терминальной стадии ГС [7].

С учетом наличия бактериального сепсиса и одновременно септического гепатита у пациентов этой группы провести точную дифференциальную диагностику между ГС печеночного генеза и ДВС II и III стадии практически невозможно, так как увеличение показателей АПТВ/АЧТВ, ПВ, ТВ свойственно обоим синдромам [7]. В любом случае, причиной ГС была печеночная недостаточность тяжелой степени, сопровождающаяся снижением синтеза факторов свертывания и патологическим фибринолизом.

У 14 (58 %) пациентов с БС заболевание закончилось летальным исходом. На вскрытии при септическом гепатите у 8 пациентов в печени морфологически выявляли крупноклеточную инфильтрацию, дистрофические изменения в гепатоцитах и холестаза в желчных капиллярах. Причиной летального исхода у этих детей был синдром полиорганной дисфункции, обусловленный основным заболеванием. У 6 умерших новорожденных с БС при морфологическом исследовании выявлен необратимый некроз гепатоцитов, сопровождающийся клиническим вариантом нарушений всех парциальных функций органа и летальным исходом.

Этот вариант течения септического гепатита был описан в 2015 г. [5], когда были представлены результаты комплексного клинического и лабораторного обследования 6 новорожденных с сепсисом и септическим гепатитом в результате тромбоза нижней полой и воротной вены у младенцев. По характеру входных ворот у всех новорожденных был пупочный сепсис. У этих пациентов при патоморфологическом исследовании выявляли некротический гепатит. Морфологические проявления в печени были в виде необратимых воспалительных, дистрофических изменений по типу некроза гепатоцитов, в сочетании с тотальным поражением всех структур ГБС, в том числе билиарного тракта и соединительнотканной стромы. Непосредственной причиной смерти у этих пациентов стал ГС как результат нарушения синтеза факторов свертывающей системы, повышенного потребления тромбоцитов и патологического фибринолиза.

Сравнительная характеристика клинико-диагностических критериев гепатобилиарных повреждений у пациентов с ВУИ и БС представлена в таблице 2.

Резюмируя полученные результаты по выявленным клиническим вариантам поражения ГБС у новорожденных 2 группы (БС), можно сделать следующий вывод. При бактериальном сепсисе новорожденных, с вовлечением в патологический процесс печени как одного из ведущих очагов сепсиса, возникает инфекционное поражение печени в виде септического гепатита. Бактериальное воспаление вызывает поражение различных отделов ГБС, и прежде всего паренхимы печени, с развитием цитолитического синдрома, сопровождающегося печеночной недостаточностью тяжелой степени и высокой вероятностью летального исхода в случаях тотального некроза гепатоцитов.

**Сравнительная характеристика клинико-диагностических критериев
гепатобилиарных повреждений у пациентов с ВУИ и БС**

Клинические симптомы, лабораторные и инструментальные показатели	1 группа (ВУИ), n (%)	2 группа (БС), n (%)	Значение критерия χ^2
Желтуха	17 (100)	24 (100)	0,878
Гепатомегалия	13 (76,4)	19 (79,1)	0,0315
ГС	4* (23,5)	17 (70,8)	7,120
Прямая гипербилирубинемия	17 (100)	24 (100)	0,878
Увеличение уровня АЛТ и АСТ	10 (58,8)	19 (79,1)	1,128
Снижение протромбинового индекса	8 (47)	18 (75)	2,253
Увеличение показателей АПТВ/АЧТВ, ПВ, ТВ	4* (23,5)	17 (70,8)	7,120
Гипоальбуминемия	3 (17,6)	7 (29,1)	0,228
Гипопротеинемия	2 (11,7)	5 (20,8)	0,115
Визуализация сосудистой системы печени, усиление плотности паренхимы	6* (35,2)	22 (91,6)	12,117

*Примечания: * – $p < 0,05$ – связь между факторным и результативным признаками статистически значима*

Пациентам с поражением ГБС в результате сепсиса и септического гепатита проводили интенсивную терапию, включающую в себя направления, которые с позиции доказательной медицины (система GRADE) продлевают жизнь пациента и снижают уровень летальности.

Все пациенты получали бактерицидные антибиотики широкого спектра действия с учетом чувствительности бактериальной флоры. В большинстве случаев проводили ротацию лекарственных препаратов в зависимости от обнаруженной флоры или отсутствия отчетливой клинико-лабораторной динамики патологического процесса. Больным новорожденным требовалась вазопресорная, кардиотоническая (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин) и волевическая (инфузионная терапия) поддержка организма. У большинства пациентов применяли традиционную искусственную вентиляцию легких, а при отсутствии эффекта – высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких. При печеночной недостаточности тяжелой степени для поддержания основных парциальных функций печени новорожденным переливали свежемороженную плазму, при необходимости – тромбоцитарную массу, препараты альбумина и другие кровезаменители.

Летальность в группе пациентов с бактериальным сепсисом составила 58 %.

Заключение. Клинические варианты повреждений гепатобилиарной системы у новорожденных зависят от этиологии заболевания. При внутриутробных инфекциях из группы TORCH повреждения гепатобилиарной системы носят обратимый характер в результате преобладания дистрофических процессов с отсутствием выраженного цитолиза. В связи с этим у большинства пациентов на фоне адекватной этиологической и патогенетической терапии отмечался благоприятный прогноз.

При бактериальном сепсисе у новорожденных возможно развитие септического гепатита как одного из ведущих очагов заболевания. В этих случаях происходит бактериальное повреждение гепатобилиарной системы, которое протекает с выраженными воспалительными изменениями, субтотальным или тотальным некрозом гепатоцитов и отличается высокой летальностью (58 %). Клинико-диагностические критерии в виде геморрагического синдрома, увеличения активированного парциального/частичного тромбластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, визуализации сосудистой системы и усиления плотности паренхимы печени имеют статистически значимую связь ($p < 0,05$) с поражением печени при бактериальном сепсисе.

Список литературы

1. Александрович, Ю. С. Сепсис новорожденных : учебное пособие для врачей / Ю. С. Александрович, Д. О. Иванов, К. В. Пшениснов. – СПб. : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 2018. – 176 с.
2. Карапетян, Т. Э. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование) / Т. Э. Карапетян, А. Г. Антонов // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 59–63.
3. Кирилочев, О. К. Клинико-диагностические критерии и стандарты терапии печеночной недостаточности у новорожденных : дис. ... д-ра мед. наук / О. К. Кирилочев. – Астрахань, 2008. – 208 с.

4. Кирилочев, О. К. Современное состояние проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных / О. К. Кирилочев, А. И. Кибирова, Е. И. Каширская // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 6–17.
5. Кирилочев, О. К. Тромбоз нижней полой и воротной вены у новорожденных / О. К. Кирилочев // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 76–78.
6. Милая, О. В. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / О. В. Милая, О. В. Ионов, А. В. Дегтярева, А. В. Левадная, Д. Н. Дегтярев // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 66–71.
7. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
8. Перепелица, С. А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы риска внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) / С. А. Перепелица // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 54–67.
9. Руднов, В. А. Сепсис и терагностика на пути к персонализированной медицине / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 60–67.
10. Руднов, В. А. Эволюция представлений о сепсисе : история продолжается / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Инфекции в хирургии. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 6–10.
11. Самсыгина, Г. А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 32–37.
12. Самсыгина, Г. А. Сепсис новорожденных / Г. А. Самсыгина, Н. П. Шабалов, А. Г. Талалаев. – М. : Медицина, 2004. – 48 с.
13. Сепсис в начале XXI в. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика : практическое руководство. – М. : Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. – 130 с.
14. Angus, D. C. Severe sepsis and septic shock / D. C. Angus, T. van der Poll // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 9. – P. 840–851.
15. Bone, R. C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) / R. C. Bone // JAMA. – 1992. – Vol. 268, № 24. – P. 3452–3455.
16. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R. C. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, № 7. – P. 1125–1128.
17. Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation / R. C. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 163–172.
18. Schlapbach, L. J. Defining pediatric sepsis / L. J. Schlapbach, N. Kissoon // JAMA Pediatr. – 2018. – Vol. 172, № 4. – P. 312–314.
19. Weiss, S. L. Are septic children really just “septic little adults”? / S. L. Weiss, C. S. Deutschman // Int. Care Med. – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 392–394.
20. World Health Statistics: 2010. Geneva : World Health Organization, 2010. – 177 с.

References

1. Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O., Pshenisnov K. V. Sepsis novorozhdennykh: uchebnoe posobie dlya vrachey [Sepsis of newborns: a study guide for doctors]. Saint Petersburg, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2018, 176 p.
2. Karapetyan T. E., Antonov A. G. Znachenie opportunisticheskoy infektsii vlagalishcha v razvitii vnutriutrobnoy infektsii ploda i novorozhdennogo (retrospektivnoe issledovanie) [Significance of vaginal opportunistic infections in the development of fetal and neonatal infection (a retrospective study)]. Akusherstvo i Ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2010, no. 4, pp. 59–63.
3. Kirilochev O. K. Kliniko-diagnosticheskie kriterii i standarty terapii pechenochnoy nedostatochnosti u novorozhdennykh. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Clinical and diagnostic criteria and standards for the treatment of liver failure in newborns. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan', 2008, 208 p.
4. Kirilochev O. K., Kibirova A. I., Kashirskaya E. I. Sovremennoe sostoyanie problemy tsitomegalovirusnoy infektsii u novorozhdennykh [Current state of problem of cytomegalovirus infection in new-borns]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 6–17.
5. Kirilochev O. K. Tromboz nizhney poloy i vorotnoy veny u novorozhdennykh [Thrombosis of the vena cava inferior and the vena porta in newborns]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky], 2015, vol. 94, no. 1, pp. 76–78.
6. Milaya O. V., Ionov O. V., Degtyareva A. V., Levadnaya A. V., Degtyarev D. N. Kliniko-laboratornye proyavleniya vrozhdennykh infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy u detey s ekstremal'no nizkoy i ochen' nizkoy massoy tela pri rozhdenii [Clinical and laboratory manifestations of congenital infectious and inflammatory diseases in extremely low and very low birth weight infants]. Akusherstvo i Ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2014, no. 10, pp. 66–71.

7. Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Neonatology. National guide]. Ed. N. N. Volodin. Moscow, Geotar-Media, 2008, 749 p.
8. Perepelitsa S. A. Etiologicheskie i patogeneticheskie perinatal'nye faktory riska vnutriutrobnykh infektsiy u novorozhdennykh (obzor) [Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review)]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology], 2018, vol. 14, no. 3, pp. 54–67.
9. Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Sepsis i teragnostika na puti k personalizirovannoy meditsine [Sepsis and teragnostics on the way to personalized medicine]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation], 2015, vol. 12, no. 6, pp. 60–67.
10. Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Evolyutsiya predstavleniy o sepsise: istoriya prodolzhaetsya [Evolution of concepts of sepsis: the story continues]. Infeksii v Khirurgii [Infection in Surgery], 2015, vol. 13, no. 2, pp. 6–10.
11. Samsygina G. A. O predispolagayushchikh faktorakh i faktorakh riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennykh podkhodakh ego lecheniya [About predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and modern approaches to its treatment]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky], 2012, vol. 91, no. 3, pp. 32–37.
12. Samsygina G. A., Shabalov N. P., Talalaev A. G. Sepsis novorozhdennykh [Neonatal sepsis]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2004, 48 p.
13. Sepsis v nachale XXI v. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologoanatomicheskaya diagnostika. Prakticheskoe rukovodstvo [Sepsis in the early XXI century. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Postmortem diagnostics. Manual]. Moscow, Publishing house of Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2004, 130 p.
14. Angus D. C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med., 2013, vol. 369, no. 9, pp. 840–851.
15. Bone R. C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA, 1992, vol. 268, no. 24, pp. 3452–3455.
16. Bone R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med., 1996, vol. 24, no. 7, pp. 1125–1128.
17. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit. Care Med., 1996, vol. 24, no. 1, pp. 163–172.
18. Schlapbach L. J., Kisson N. Defining pediatric sepsis. JAMA Pediatr., 2018, vol. 172, no. 4, pp. 312–314.
19. Weiss S. L., Deutschman C. S. Are septic children really just “septic little adults”? Int. Care Med., 2018, vol. 44, no. 3, pp. 392–394.
20. World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010, 177 p.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.065

DOI 10.17021/2019.14.1.92.101

© О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, Е.А. Денисова,

И.П. Дорфман, О.К. Кирилочев, 2019

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ: ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Кирилочев Олег Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-10-46, e-mail: kirilochev@gmail.com.

Умерова Аделя Равильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-177-60-24, e-mail: adelya_umerova@mail.ru.

Денисова Елена Анатольевна, заведующая детским отделением, ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», 414011, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 34-80-67, e-mail: okpb@bk.ru.

Дорфман Инна Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

Кирилочев Олег Константинович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevleg@gmail.com.

Проведен анализ комбинированной лекарственной терапии у детей, находящихся на стационарном лечении психиатрического стационара, на основании выявления нерегламентированных лекарственных назначений и оценки риска потенциальных межлекарственных взаимодействий. Ретроспективно изучены карты стационарных больных и листы назначений. Неподтвержденных клинически и противопоказанных нерегламентированных назначений не выявлено. Обнаружено 14 комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к межлекарственным взаимодействиям умеренной клинической значимости и требующих мониторинга клинического состояния пациента, а также 1 комбинация, способная привести к клинически малозначимому межлекарственному взаимодействию. Противопоказанных и опасных комбинаций лекарственных средств не обнаружено. Произведена оценка безопасности комбинированной фармакотерапии с позиции клинической фармакологии.

Ключевые слова: безопасность фармакотерапии, нерегламентированное применение лекарственных средств (off-label), межлекарственные взаимодействия, неблагоприятные лекарственные реакции.

PREDICTING THE RISK OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN COMBINED PHARMACOTHERAPY: PEDIATRIC ASPECT

Kirilochev Oleg O., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-861-10-46, e-mail: kirilochev@gmail.com.

Umerova Adelya R., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-177-60-24, e-mail: adelya_umerova@mail.ru.

Denisova Elena A., Head of Hospital Department, Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, 15 Nachalovskoe Shosse St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 34-80-67, e-mail: okpb@bk.ru.

Dorfman Inna P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 89023503256, e-mail: inna1977@inbox.ru.

Kirilochev Oleg K., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevleg@gmail.com.

The analysis of the combined drug therapy of children undergoing inpatient treatment in a psychiatric hospital has been carried out based on the identification of off-label drug use and risk assessment of potential drug-drug interactions. Case histories of inpatients and lists of prescriptions have been retrospectively studied. Clinically unconfirmed and contraindicated off-label drug use has not been identified. We have found 14 drug combinations that can lead to moderate drug-drug interactions and require monitoring of the patient's clinical condition, as well as one combination that can lead to minor drug-drug interaction. Contraindicated and dangerous combinations of drugs have not been found. The safety of the combined pharmacotherapy from the perspective of clinical pharmacology has been assessed.

Key words: safety of pharmacotherapy, off-label drug use, drug-drug interactions, adverse drug reactions.

Введение. Лекарственная терапия в современных условиях редко ограничивается назначением одного препарата и, как правило, представляет собой политерапию – назначение нескольких лекарственных средств. Данное понятие подразумевает под собой комбинированную фармакотерапию, назначение которой направлено на лечение либо одного заболевания, либо сопутствующей патологии. Кроме того, применение нескольких лекарственных препаратов (ЛП) может быть продиктовано стремлением врача усилить фармакологическое действие, которое будет направлено на повышение эффективности терапии. Реже назначение нескольких препаратов необходимо для повышения безопасности базового лекарственного средства. Тем не менее любое применение нескольких ЛП сопровождается риском возникновения межлекарственного взаимодействия (МВ).

Взаимодействие лекарственных средств – это изменение фармакологического эффекта при одновременном или последовательном назначении ЛП [5, 6]. Такое изменение может привести либо к усилению фармакологического действия – синергизму, либо к его ослаблению – антагонизму. Клиническое значение этого явления заключается в том, что в обоих случаях оно может обусловить развитие нежелательных побочных реакций. Однако не каждая нерациональная комбинация приводит

к возникновению МВ. Чаще для его появления необходимы некоторые дополнительные факторы – узкий диапазон терапевтического действия ЛП, их количество, возраст пациентов, фармакогенетические особенности [1, 20].

По мнению исследователей, именно количество одновременно назначенных препаратов является главенствующим фактором риска [7, 16, 17]. По данным зарубежных авторов, при назначении 9 препаратов возникновение неблагоприятных лекарственных реакций достоверно выше, чем при назначении 6 средств, почти 60 % из которых связаны с МВ [12]. Фармакоэпидемиологические исследования указывают на то, что каждому четвертому пациенту назначается такая комбинация ЛП, которая потенциально может привести к МВ, однако только в 7 % случаев данный факт можно зафиксировать клинически [9]. Неотъемлемой частью рациональной фармакотерапии, в частности ее безопасности, является выявление нерациональных комбинаций лекарственных средств и прогнозирование риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, возникающих в результате такого взаимодействия.

В свете обсуждения комбинированной фармакотерапии нельзя не упомянуть понятие «полипрагмазия» – назначение пациенту 5 и более препаратов в сутки или 10 и более в течение 1 месяца. Данное определение несет количественную характеристику полипрагмазии и регламентируется на законодательном уровне. Однако полипрагмазии свойственна и качественная характеристика, именно поэтому ее можно определить как одновременное необоснованное назначение большого количества ЛП [10, 15]. Данный аспект напрямую связан, во-первых, с возрастанием риска межлекарственных взаимодействий при увеличении количества назначенных препаратов, во-вторых, наличием такого риска при использовании нерациональных комбинаций лекарственных средств. В зарубежной научной литературе также не существует единого определения этого понятия. Так, анализ 1 156 статей выявил 138 различных дефиниций понятия «полипрагмазия», что было отражено в опубликованном систематическом обзоре на основании баз научных данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane [18].

Исследования, посвященные распространенности потенциальных МВ среди детской популяции, свидетельствуют о высокой частоте назначения таких комбинаций ЛП, которые могут составлять от 49 % [14] до 75 % [11] в зависимости от профиля отделения. Особенности фармакокинетики ЛП, несовершенство ферментативных систем печени, детские режимы дозирования могут являться факторами риска взаимодействия лекарств при лечении детей.

Не менее важным аспектом рациональной фармакотерапии является нерегламентированное применение ЛП (off-label), то есть назначение лекарственного средства с нарушением официальных инструкций к препарату [4, 21], что представляется особенно актуальным для пациентов детского возраста. Проблема off-label назначений частично регламентируется российским законодательством и предписывает врачу назначать ЛП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, хотя в нормативно-правовых документах понятия «нерегламентированное назначение» не существует. Тем не менее Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» допускается «назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии». Однако подобные предписания должны в обязательном порядке иметь под собой не только факт невозможности использования альтернативных лекарственных средств, но и достоверную научную основу подобного применения, представленную в виде национального педиатрического формуляра или других научных источников [8].

Цель: разработать прогноз риска неблагоприятных побочных реакций при осуществлении комбинированной фармакотерапии на основании выявления нерегламентированных лекарственных назначений и оценки ожидаемых потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 32 ребенка, получающих комбинированную лекарственную терапию в условиях оказания психиатрической помощи. Для анализа применяемой фармакотерапии были изучены карты стационарного больного и листы назначений. Критериями включения в исследование явились наличие данных о комбинированной лекарственной терапии, то есть назначение 2 и более лекарственных средств одновременно, и обязательное присутствие в медицинской документации информации о назначении психотропного препарата.

Анализ off-label применения лекарственных средств осуществлялся в соответствии со следующими критериями: отсутствие показаний для применения ЛП в медицинской документации, наличие противопоказаний для применения ЛП, нерегламентированный путь введения ЛП, нарушение

дозового режима и нарушение возрастных рамок разрешенного применения ЛП.

Для оценки off-label использования лекарственных средств каждый из препаратов, имеющих в листе назначений, был сопоставлен с инструкцией по медицинскому применению. С целью большей информативности для каждого препарата были проанализированы другие препараты-синонимы: средства с идентичным международным непатентованным наименованием, но иными торговыми названиями, зарегистрированными для применения на территории Российской Федерации. Для этого были изучены все инструкции по медицинскому применению, представленные в Государственном реестре лекарственных средств [3].

Оценку потенциальных МВ осуществляли методом сопоставления всех пар ЛП, назначенных пациенту. Для этого каждый ЛП был представлен исходя из его международного непатентованного наименования. В дальнейшем каждая комбинация лекарственных средств была проанализирована на предмет возможных взаимодействий с помощью двух инструментов. Данные инструменты представляют собой специализированные интернет-ресурсы – Drug Interaction Checker, способные в автоматическом режиме выявить потенциальные МВ и выдать информацию в виде перечня научных источников для подтверждения доказательной базы клинической значимости такой комбинации. Один из инструментов является частью ресурса www.drugs.com и обеспечивает информацию о ЛП, утвержденную Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) [13]. Для получения большего количества информации был использован второй интернет-ресурс для врачей и других специалистов в области здравоохранения – Medscape Drug Reference [19]. Следует отметить, что представленные инструменты Drug Interaction Checker при выявлении потенциальных взаимодействий описывают механизм их развития, степень клинической значимости и тактику ведения пациента при наличии в листе назначения такой комбинации. Сервис Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com делит все потенциальные взаимодействия ЛП на 3 типа: Major (значимое), Moderate (умеренная значимость) и Minor (клинически малозначимое). Причем в разделе по тактике ведения пациента выделяется 4 основных типа: Contraindicated (противопоказано), Generally Avoid (как правило, следует избегать), Monitor Closely (требуется внимательное мониторинг) и Adjust Dose (требуется корректировка дозы). Сервис Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.medscape.com градуирует потенциальные МВ на 4 типа: Contraindicated (опасное взаимодействие, комбинация противопоказана); Serious (клинически значимое взаимодействие, рекомендуется применение альтернативного препарата), Monitor Closely (взаимодействие умеренной клинической значимости, требуется тщательное мониторинг), Minor (клинически малозначимое взаимодействие).

Результаты исследования и их обсуждение. Ретроспективно было проанализировано 32 медицинские карты госпитализированных детей (24 мальчика, 8 девочек) и листы назначений. Средний возраст пациентов составил $10,5 \pm 3,35$ лет. Каждому ребенку в среднем было назначено $3,5 \pm 1,3$ ЛП одновременно. Минимальное количество препаратов в листе назначений – 2, максимальное – 5. Причем 5 препаратов было назначено 13 пациентам, что составило 40,6 % от всей выборки. В данном случае можно говорить о полипрагмазии, что является дополнительным фактором в пользу проведения мониторинга рациональности назначенной фармакотерапии. Всего в медицинской документации 32 пациентов было зафиксировано 114 лекарственных назначений. Из них ЛП с уникальным международным непатентованным наименованием – 26. По частоте назначений ЛП распределились следующим образом: гопантевая кислота (15), левомепромазин (15), тиамин (11), карбамазепин (10), пиридоксин (9), перициазин (7), глицин (4), поливитамины (4), рисперидон (4), тиоридазин (4), цианокобаламин (4), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (3), хлорпротиксен (3), кломипрамин (3), вальпроевая кислота (3), хлорпромазин (2), галоперидол (2), сульпирид (2), тригексифенидил (2), бипериден (1), амброксол (1), аминофенилмасляная кислота (1), амитриптилин (1), цефтриаксон (1), пирлиндол (1), зуклопентиксол (1).

С целью оценки безопасности фармакотерапии все листы назначений были проанализированы на предмет off-label применения лекарственных средств. В результате анализа были получены следующие результаты. Отсутствия показаний для применения ЛП в медицинской документации обнаружено не было. Назначения ЛП при наличии противопоказаний в инструкции по медицинскому применению не выявлено. Нерегламентированный путь введения ЛП у исследуемой группы пациентов не применялся. Дозовый режим ни одного из детей не был нарушен.

Отдельного внимания заслуживает изучение возрастных ограничений для применения ЛП. Расхождений с инструкцией по медицинскому применению ЛП были обнаружены в 21 (18,4 % от всех назначений) случае. В медицинской документации имеются необходимые согласительные документы для всех таких назначений, в том числе информированное согласие родителей (опекуна)

и заключение врачебной комиссии с обязательной консультацией клинического фармаколога медицинского учреждения. Тем не менее актуальной задачей стала оценка безопасности таких назначений с позиции клинической фармакологии, а также поиск доказательной базы для off-label назначений.

В ходе исследования было зафиксировано 14 назначений ЛП левомепромазин детям от 4 до 11 лет. В официальной инструкции по медицинскому применению указано возрастное ограничение – 12 лет, однако в исключительных случаях отсутствия выбора в пользу альтернативного препарата допускается назначение при наличии доказательной базы безопасности применения лекарственного средства в детской популяции, об источниках которой было сказано выше. Так, Российский национальный педиатрический формуляр рекомендует назначение левомепромазина детям младше 12 лет с указанием максимально допустимых доз [2].

3 пациента от 12 до 15 лет получили назначение ЛП бромдигидрохлорфенилбензодиазепин. Инструкция по медицинскому применению предписывает назначение этого препарата лицам старше 18 лет (безопасность и эффективность не определены). Тем не менее, по информации Российского национального педиатрического формуляра, пациентам детского и подросткового возраста допустимо назначение бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина со строгим соблюдением дозового режима и контролем нежелательных побочных эффектов [2].

3 пациента от 5 до 14 лет получили назначение ЛП хлорпротиксен, в инструкции по применению которого отмечается ограничение использования в детском возрасте ввиду недостаточности проведения контролируемых клинических исследований. Однако эта информация указана в разделе «С осторожностью», то есть в данном случае можно говорить об отсутствии противопоказаний к применению этого лекарственного средства у детей.

Одному ребенку 15 лет был назначен ЛП зуклопентиксол. Как и в предыдущем случае, инструкция указывает на недостаточность клинических данных применения зуклопентиксола в детской популяции, но данный пункт содержится в разделе «С осторожностью», а не «Противопоказания».

Краткая характеристика нерегламентированных off-label назначений пациентам детского возраста психиатрического медицинского учреждения указана в таблице 1.

Таблица 1

Off-label применение ЛП и его обоснование

ЛП (международное непатентованное наименование)	Возрастное ограничение в соответствии с инструкцией, лет	Особенности назначения в соответствии с инструкцией и другими источниками	Абсолютные противопоказания к применению в детском возрасте
Левомепромазин	12	Российский национальный педиатрический формуляр указывает дозы для детей младше 12 лет	Отсутствуют
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	18	Российский национальный педиатрический формуляр указывает дозы для детей и подростков	Отсутствуют
Хлорпротиксен	18	В разделе «С осторожностью». Информация о препарате отсутствует в Российском национальном педиатрическом формуляре	Отсутствуют
Зуклопентиксол	18	В разделе «С осторожностью». Информация о препарате отсутствует в Российском национальном педиатрическом формуляре	Отсутствуют

Таким образом, анализ лекарственной терапии пациентов на предмет off-label выявил, что 18,4 % лекарственных назначений требовало внимания относительно возрастных ограничений для применения ЛП и согласования с клиническим фармакологом. Ни в одном из изученных случаев абсолютных противопоказаний к применению ЛП в детском возрасте не обнаружено. Для препаратов левомепромазин и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин существуют клинические рекомендации применения в детском возрасте на основании Российского национального педиатрического формуляра. Для препаратов хлорпротиксен и зуклопентиксол в инструкции по медицинскому применению указывается рекомендация назначения «С осторожностью». Следовательно, ни один из ЛП не был назначен пациентам детского возраста психиатрического стационара с нарушением рекомендаций

по медицинскому применению. Других критериев нерегламентированного назначения фармакотерапии не выявлено.

Несмотря на этот факт, проведенный анализ подчеркивает необходимость тщательного мониторинга лекарственной терапии для врачей любых специальностей, особенно в детской практике. Любое лекарственное назначение, расходящееся с инструкцией по медицинскому применению, должно быть тщательно выверено и обосновано как лечащим врачом, так и врачебной комиссией. Особенно стоит отметить необходимость наличия определенной доказательной базы для подобных назначений, что и было проведено для детей, включенных в данное исследование.

Сложности, с которыми сталкиваются врачи при назначении ЛП пациентам детского возраста, характерны для любого медицинского учреждения любого государства. Этот аспект имеет под собой довольно простое объяснение: проведение клинических исследований в детской популяции – это довольно затруднительный процесс как с этической, так и с законодательной точки зрения. Поэтому большинство информационных данных о применении того или иного ЛП у ребенка – это экстраполяция полученных сведений на основании клинических исследований с участием взрослых. Указанная проблема носит глобальный характер, однако это не отменяет соблюдения всех обязательных процедур при применении ЛП off-label и подчеркивает необходимость тщательного мониторинга клинического состояния пациента, оценку эффективности и безопасности, а также учета соотношения «польза – риск» для каждого из таких назначений.

Другим не менее важным компонентом безопасности лекарственной терапии является оценка рациональности комбинаций назначенных средств на предмет выявления потенциальных МВ. Благодаря инструменту по выявлению таких комбинаций Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com среди всех назначений 32 пациентам детского возраста обнаружено 10 комбинаций лекарственных средств, способных привести к взаимодействию у 8 (25 %) обследованных. 24 (75 %) пациента не имели риска взаимодействия назначенных лекарственных средств. Анализ показал, что все выявленные потенциальные МВ по классификации сервиса относятся к категории умеренной клинической значимости (moderate). Ни одного значимого, в том числе опасного (major), и клинически малозначимого (minor) обнаружено не было. Однако найденные потенциальные МВ требуют клинико-фармакологической оценки.

Среди найденных комбинаций 8 являются уникальными. Это «бипериден – карбамазепин», «карбамазепин – хлорпромазин», «карбамазепин – тиоридазин», «карбамазепин – вальпроевая кислота», «галоперидол – тригексифенидил», «рисперидон – тригексифенидил», «рисперидон – вальпроевая кислота», «тиоридазин – вальпроевая кислота».

Наиболее часто встречающейся комбинацией явилась «карбамазепин – тиоридазин», встретившаяся 3 раза. Данная moderate-комбинация по тактике ведения пациента подразумевает мониторинг состояния с целью профилактики развития неблагоприятных лекарственных реакций. Drug Interaction Checker описывает потенциальный синергизм депрессирующего воздействия на центральную нервную систему, требует осторожного дозового режима и акцентирует внимание на пожилых и ослабленных пациентах, но не запрещает подобное сочетание.

Комбинации «бипериден – карбамазепин», «карбамазепин – хлорпромазин», «тиоридазин – вальпроевая кислота» по информации указанного инструмента имеют схожий механизм фармакодинамического взаимодействия и требуют той же тактики.

Комбинация «карбамазепин – вальпроевая кислота», как и все остальные, допустима, но требует мониторинга. По информации сервиса по межлекарственным взаимодействиям карбамазепин способен снижать уровень сывороточной концентрации вальпроевой кислоты. Кроме того, вальпроевая кислота способна увеличить период полувыведения эпоксидакарбамазепина. Сервис предписывает тактику тщательного клинического и лабораторного мониторинга потенциальных измененных фармакологических эффектов обоих препаратов, особенно при смене дозового режима.

Совместный прием галоперидола и тригексифенидила обусловлен коррекцией экстрапирамидных нарушений, возникающих вследствие приема антипсихотического лекарственного препарата. Тем не менее инструмент Drug Interaction Checker сигнализирует о повышении уровня антихолинергической нагрузки при совместном приеме и рекомендует мониторинг потенциальных атропиноподобных побочных эффектов. То же самое можно отнести и к комбинации «рисперидон – тригексифенидил».

Наконец комбинация «рисперидон – вальпроевая кислота» также может привести к МВ умеренной клинической значимости. По литературным данным механизм взаимодействия до конца не изучен, но предполагается, что вышеописанные препараты вступают в него по фармакокинетическому типу на уровне связи с белками. Рекомендован тщательный мониторинг клинического состояния пациента.

Таким образом, анализ безопасности комбинированной терапии выявил возможность МВ умеренной клинической значимости, требующую мониторингования состояния пациента, что и было осуществлено во время стационарного лечения детей. Инструмент Drug Interaction Checker сервиса www.drugs.com позволяет заблаговременно оценить рациональность и безопасность той или иной комбинации и принять соответствующие меры по оптимизации фармакотерапии. И хотя в нашем случае ни одна из комбинаций не привела к межлекарственному взаимодействию с клинической манифестацией и не требовала пересмотра фармакотерапии, использование подобных инструментов позволяет получить больше информации о потенциальных рисках лечения.

Сервис по выявлению потенциальных МВ Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов www.medscape.com обнаружил 5 потенциально взаимодействующих комбинаций, из которых 4 были уникальными: «карбамазепин – цианокобаламин», «кломипрамин – сульпирид», «галоперидол – тригексифенидил», «рисперидон – тригексифенидил» у 4 (8 %) пациентов. При анализе клинической значимости обнаруженных потенциальных взаимодействий противопоказанных опасных комбинаций (contraindicated) и клинически значимых, требующих применения альтернативного препарата (serious), не обнаружено.

Комбинация «карбамазепин – цианокобаламин» зафиксирована у 1 (3,1 %) пациента и относится, по классификации сервиса, к категории клинически малозначимому взаимодействию (minor), связана со способностью карбамазепина ингибировать всасывание цианокобаламина в желудочно-кишечном тракте и имеет отношение только к пероральным формам витамина В₁₂.

Совместное назначение кломипрамина и сульпирида, встретившееся дважды, относится к потенциальному взаимодействию умеренной клинической значимости и требует мониторингования в силу увеличения седативного эффекта (monitorclosely).

Комбинации «галоперидол – тригексифенидил» и «рисперидон – тригексифенидил» относятся к этой же категории клинической значимости, их назначение обусловлено необходимостью коррекции экстрапирамидных расстройств. Тем не менее, как и при использовании первого инструмента, Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.medscape.com напоминает о потенциальном риске антихолинергических побочных эффектов.

Сравнение двух сервисов по прогнозированию МВ представлено в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика сервисов по выявлению потенциальных МВ

Критерий	Drug Interaction Checker (www.drugs.com)	Drug Interaction Checker (www.medscape.com)
Выявлено комбинаций	10	5
Уникальные комбинации	8	4
Противопоказанные комбинации	0	0
Опасные комбинации	0	0
Комбинации, способные вступить в клинически значимое взаимодействие	10	4
Комбинации, способные вступить в клинически малозначимое взаимодействие	0	1

Отметим, что вся найденная информация по потенциальным МВ коррелирует с официальными инструкциями по применению, представленными в Государственном реестре лекарственных средств. Большее количество найденных взаимодействий с помощью сервиса www.drugs.com связано с информацией о неспецифическом синергизме по отношению к центральной нервной системе препаратов психотропного действия. Комбинация «кломипрамин – сульпирид» не была найдена при помощи первого инструмента ввиду отсутствия сульпирида в базе данных используемого сервиса. Таким образом, использование обоих инструментов, а также обязательное изучение раздела «Взаимодействие» инструкции по медицинскому применению каждого из назначенных препаратов может позволить существенно снизить риски возникновения МВ и, как следствие, повысить безопасность назначенной фармакотерапии.

Заключение. Проведенное исследование по прогнозированию риска неблагоприятных лекарственных реакций при комбинированной терапии с позиции клинической фармакологии позволяет сделать следующие выводы. Неподтвержденных клинически и противопоказанных нерегламентированных off-label назначений выявлено не было. С помощью двух сервисов было найдено 10 и 5 потенциальных межлекарственных взаимодействий умеренной клинической значимости, требующих мониторингования состояния пациента. Противопоказанных комбинаций и опасных комбинаций

с рекомендацией замены одного из препаратов не обнаружено.

Тем не менее проведенный анализ показывает, что при нерегламентированном применении лекарственных препаратов по строгим показаниям в детской популяции необходима дополнительная доказательная база безопасности такого лечения и требует от врача взвешенного соотношения «польза – риск». Назначение комбинированной фармакотерапии обязывает расценить рациональность каждой из комбинаций. Прогнозирование риска межлекарственных взаимодействий должно осуществляться на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, а также с помощью сервисов для специалистов Drug Interaction Checker интернет-ресурсов www.drugs.com и www.medscape.com. Тщательный контроль нерегламентированных назначений и анализ комбинированной терапии повысит уровень безопасности лекарственной терапии пациентов детского возраста и снизит риски неблагоприятных лекарственных реакций.

Список литературы

1. Астапова, О. Оценка рациональности комбинированной фармакотерапии / О. Астапова, Р. Сюбаев, М. Журавлева, Д. Сычев, Г. Енгальчева, А. Васильев // *Врач*. – 2014. – № 5. – С. 31–36.
2. Баранов, А. А. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 22.12.2018.
4. Марцевич, С. Ю. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. А. Комкова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 667–674.
5. Отделенов, В. А. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре / В. А. Отделенов, А. И. Новакова, А. В. Карасев, Л. П. Яшина, С. А. Пающик, Д. А. Сычев, Е. Б. Клейменова, Г. И. Назаренко // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2012. – Т. 21, № 5. – С. 81–85.
6. Сычев, Д. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача / Д. Сычев, В. Отделенов, К. Данилина, Г. Аникин, С. Арсланбекова // *Врач*. – 2013. – № 5. – С. 5–9.
7. Сычев, Д. А. Полипрагмазия : взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова, Е. С. Ильина // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94–102.
8. Титова, А. Р. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике : нерешенные проблемы / А. Р. Титова, И. Л. Асецкая, С. К. Зырянов, В. А. Поливанов // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 304–308.
9. Astrand, B. Avoiding Drug-Drug Interactions / B. Astrand // *Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 215–220.
10. Bushardt, R. L. Polypharmacy : misleading, but manageable / R. L. Bushardt, E. B. Massey, T. W. Simpson, J. C. Ariail, K. N. Simpson // *Clinical interventions in aging*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 383–389.
11. Dai, D. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals / D. Dai, J. A. Feinstein, W. Morrison, A. F. Zuppa, C. Feudtner // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. e218–e228.
12. Davies, E. C. Adverse drug reactions in hospital in-patients : a prospective analysis of 3695 patient-episodes / E. C. Davies, C. F. Green, S. Taylor, P. R. Williamson, D. R. Mottram, M. Pirmohamed // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. e4439.
13. Drugs.com. Drug interaction checker. – Режим доступа: https://www.drugs.com/drug_interactions.html, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 22.12.2018.
14. Feinstein, J. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals / J. Feinstein, D. Dai, W. Zhong, J. Freedman, C. Feudtner // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. e99–e108.
15. Gnjidic, D. Polypharmacy cutoff and outcomes : five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes / D. Gnjidic, S. N. Hilmera, F. M. Blyth, V. Naganathan, L. Waite, M. J. Seibels, A. J. McLachlan, R. G. Cumming, D. J. Handelsman, D. G. Le Couteur // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2012. – Vol. 65, № 9. – P. 989–995.
16. Hanlon, J. T. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults / J. T. Hanlon, S. Perera, A. B. Newman, J. M. Thorpe, J. M. Donohue, E. M. Simonsick, R. I. Shorr, D. C. Bauer, Z. A. Marcum // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 42, № 2. – P. 228–233.
17. Leone, R. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions / R. Leone, L. Magro, U. Moretti, P. Cutroneo, M. Moschini, D. Motola, M. Tuccori, A. Conforti // *Drug Safety*. – 2010. – Vol. 33, № 8. – P. 667–675.
18. Masnoon, N. What is polypharmacy? A systematic review of definitions / N. Masnoon, S. Shakib, L. Kalisch-Ellett, G. E. Caughey // *BMC geriatrics*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 230.

19. Medscape. Drug interaction checker. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 22.12.2018.
20. Murtaza, G. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients / G. Murtaza, M. Y. G. Khan, S. Azhar, S. A. Khan, T. M. Khan // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 220–225.
21. Wittich, C. M. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use // C. M. Wittich, C. M. Burkle, W. L. Lanier // *Mayo Clinic proceedings*. – 2012 – Vol. 87, № 10. – P. 982–990.

References

1. Astapova O., Syubaev R., Zhuravleva M., Sy`chev D., Engaly`cheva G., Vasil`ev A. Otsenka ratsional'nosti kombinirovannoy farmakoterapii [Evaluation of the efficiency of combined pharmacotherapy]. *Vrach [The Doctor]*, 2014, no. 5, pp. 31–36.
2. Baranov, A. A. Rossiyskiy natsional'nyy pediatricheskiy formulyar [Russian National Formulary for Children]. Moscow, GEOTAR-media, 2009, 912 p.
3. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of Medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>) (accessed 22 December 2018).
4. Martsevich, S. Yu., Navasardyan A. R., Komkova N. A. Naznachenie lekarstvennykh sredstv ne v sootvetstvii s ofitsial'noy instruktsiyey po meditsinskomu primeneniyu (off-label). Vozmozhnye prichiny, vidy i posledstviya. Pravovoe regulirovanie v Rossiyskoy Federatsii [Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 667–674.
5. Otdelenov V. A., Novakova A. I., Karasev A. V., Yashina L. P., Payushchik S. A., Sychev D. A., Kleymenova E. B., Nazarenko G. I. Otsenka chastoty potentsial'no znachimykh mezhlekarstvennykh vzaimodeystviy u bol'nykh s polipragmaziyei v mnogoprofil'nom statsionare [Estimation of the incidence of potentially significant drug-drug interactions in patients with polypharmacy in the general hospital]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*, 2012, vol. 21, no. 5, pp. 81–85.
6. Sychev D., Otdelenov V., Danilina K., Anikin G., Arslanbekova S. Mezhlekarstvennye vzaimodeystviya i polipragmaziya v praktike vracha [Drug interactions and polypharmacy in a physician's practice]. *Vrach [The Doctor]*, 2013, no. 5, pp. 5–9.
7. Sychev D. A., Otdelenov V. A., Krasnova N. M., Il'ina E. S. Polipragmaziya: vzglyad klinicheskogo farmakologa [Polypharmacy: A clinical pharmacologist's view]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2016, vol. 88, no. 12, pp. 94–102.
8. Titova, A. R., Asetskaia I. L., Zyryanov S. K., Polivanov V. A. Nereglamentirovannoe (off-label) primenenie lekarstvennykh preparatov v pediatricheskoy praktike: nereshennye problemy [Off-Label Drug Use in Pediatric Practice: Unsolved Problems]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 304–308.
9. Astrand B. Avoiding Drug-Drug Interactions. *Chemotherapy*, 2009, vol. 55, no. 4, pp. 215–220.
10. Bushardt R. L., Massey E. B., Simpson T. W., Ariail J. C., Simpson K. N. Polypharmacy : misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 383–389.
11. Dai D., Feinstein J. A., Morrison W., Zuppa A. F., Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2016, vol. 17, no. 5, pp. e218–e228.
12. Davies E. C., Green C. F., Taylor S., Williamson P. R., Mottram D. R., Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 2, pp. e4439.
13. Drugs.com. Drug interaction checker. Available at: https://www.drugs.com/drug_interactions.html (accessed 22 December 2018).
14. Feinstein J., Dai D., Zhong W., Freedman J., Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics*, 2015, vol. 135, no. 1, pp. e99–e108.
15. Gnjjidic D., Hilmera S. N., Blythe F. M., Naganathanc V., Waitec L., Seibelc M. J., McLachland A. J., Cummingc R. G., Handelsmanc D. J., Le Couteur D. G. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2012, vol. 65, no. 9, pp. 989–995.
16. Hanlon J. T., Perera S., Newman A. B., Thorpe J. M., Donohue J. M., Simonsick E. M., Shorr R. I., Bauer D. C., Marcum Z. A. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2017, vol. 42, no. 2, pp. 228–233.
17. Leone R., Magro L., Moretti U., Cutroneo P., Moschini M., Motola D., Tuccori M., Conforti A. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions. *Drug Safety*, 2010, vol. 33, no. 8, pp. 667–675.
18. Masnoon N. Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G. E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 230.
19. Medscape. Drug interaction checker. Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (accessed 22 December 2018).

20. Murtaza G. Khan M. Y. G., Azhar S., Khan S. A., Khan T. M. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. Saudi Pharmaceutical Journal, 2015, vol. 24, no. 2, pp. 220–225.

21. Wittich C. M., Burkle C. M., Lanier W. L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. Mayo Clinic proceedings, 2012, vol. 87, no. 10, pp. 982–990.

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

УДК 616.127-005.8-053.9-06-037

DOI 10.17021/2019.14.1.101.107

© М.А. Чичкова, Б.Г. Завьялов, Ю.М. Чичков,

О.С. Козлова, А.М. Чичков, Г.М. Кадиев, 2019

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИСХОДЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, строение 1А; заместитель главного врача, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119620, г. Москва, ул. Вольнская, д. 7, тел.: (495) 435-80-92; профессор кафедры кардиологии, ФГБОУ ВО «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.

Завьялов Борис Георгиевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119620, г. Москва, ул. Вольнская, д. 7, тел.: (495) 435-80-92, e-mail: gkb17@mail.ru.

Чичков Юрий Михайлович, врач-ординатор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ 51 ДЗМ», 119620, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33, тел.: (499) 146-82-94, e-mail: chichkov1995@yandex.ru.

Козлова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119415, г. Москва, ул. Лобачевского д. 42, тел.: (499) 432-96-53; докторант кафедры кардиологии, ФГБОУ ВО «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.

Чичков Андрей Михайлович, студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Кадиев Гасан Магомедзагирович, врач-реаниматолог-анестезиолог, ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический Центр ГБОУ им. Н.И. Пирогова», Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16, к. 7, тел.: (499) 431-50-66; соискатель кафедры кардиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gasan-kadiev@bk.ru.

Представлены прогностические факторы, обуславливающие развитие осложнений инфаркта миокарда и риск летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста. Доказано, что предикторами неблагоприятного прогноза являются: пол пациента, уровень тропонина, локализации инфаркта миокарда и совокупность коморбидной патологии. Согласно полученным данным, инфаркт миокарда в 7,7 % случаев (33 пациента) сочетается с ишемическим инсультом, чаще кардиоэмболического подтипа, в первую неделю заболевания. Сочетание двух сосудистых катастроф приводит к высокой летальности (69,7 %, $p < 0,05$). При сочетании инфаркта миокарда и церебрального инсульта отмечалось превалирование мозговой очаговой симптоматики, что значительно затрудняет диагностику инфаркта миокарда. Разработка алгоритмов индивидуального доклинического прогнозирования позволяет уменьшить количество неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коморбидная патология, прогнозирование летальных исходов.

THE EFFECT OF COMORBID PATHOLOGY AND CLINICAL AND PROGNOSTIC FACTORS ON THE OUTCOME OF MYOCARDIAL INFARCTION IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

Chichkova Marina A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 19, building 1A Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Deputy Chief Doctor, City Clinical Hospital № 17, 7 Volynskaya St., Moscow, 119620, Russia, tel.: (495) 435-80-92; Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Zav'yalov Boris G., Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, City Clinical Hospital № 17, 7 Volynskaya St., Moscow, 119620, Russia, tel.: (495) 435-80-92, e-mail: gkb17@mail.ru.

Chichkov Yuriy M., resident doctor of Department, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 19, building 1A Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Cardiology Department, City Clinical Hospital № 51, 11 Sadovnicheskaya St., Moscow, 119415, Russia, tel.: (499) 432-96-53, e-mail: chichkov1995@yandex.ru.

Kozlova Ol'ga S., Cand. Sci. (Med.), cardiologist, City Clinical Hospital № 31, 42 Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia, tel.: (499) 432-96-53; doctoral student of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kozlova.os@mail.ru.

Chichkov Andrey M., student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Kadiev Gasan Magomedzagirovich, resuscitator-anesthesiologist, Russian Gerontological Research Clinical Center, 16/7 Leonovaya St., Moscow, 129226, Russia, tel.: (499) 431-50-66; external postgraduate student of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gasan-kadiev@bk.ru.

The article presents the prognostic factors that contribute to the development of complications of myocardial infarction and the risk of death in elderly and senile patients. It has been proven that the gender of the patient, the level of troponin, the localization of myocardial infarction and the combination of comorbid pathology are the predictors of unfavorable prognosis. According to the data obtained, myocardial infarction in 7,7 % of cases (33 patients) is complicated by ischemic stroke, often of a cardioembolic subtype, in the first week of the disease, the combination of two vascular accidents resulting in high lethality (69,7 %, $p < 0,05$). In the case of a combination of myocardial infarction and cerebral stroke, there was the prevalence of cerebral focal symptoms, which considerably complicates the diagnosis of myocardial infarction. The development of algorithms for individual preclinical prediction allows reducing the number of adverse outcomes and repeated hospitalizations of elderly and senile patients.

Key words: *myocardial infarction, comorbid pathology, prediction of fatal outcomes.*

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смертности среди населения развитых стран мира. Согласно показателям мировой статистики, в 2016 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,9 млн человек, что, по данным ВОЗ, составляет 31 % всех смертельных случаев в мире. В Российской Федерации в 2013 г. было зарегистрировано 32,1 млн человек с болезнями системы кровообращения, из них у 4 млн больных заболевание установлено впервые [7].

Благодаря широкому внедрению современных методов лечения последнее десятилетие характеризовалось уменьшением смертности от болезней системы кровообращения. В России с 2002 по 2012 г. этот показатель снизился на 18,7 %, однако летальность от болезней системы кровоснабжения значительно выше, чем в большинстве развитых стран мира [12]. В 2016 г. этот показатель составил 619,4 на 100 тыс. населения [5].

Актуальной медико-социальной проблемой остаются острые формы ишемической болезни сердца: инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная коронарная смерть, на долю которых приходится 5,4 % от общей заболеваемости [4].

По прогнозу ВОЗ, распространенность болезней системы кровоснабжения будет иметь тенденцию к увеличению и общее число прогнозируемых смертей к 2020 г. продолжит расти. Прогнозируемое увеличение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено широким

распространением факторов риска, коморбидной патологией и увеличением доли пациентов пожилого возраста.

Известно, что число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. По данным литературы, 36 % пациентов имеют 2–3 заболевания в возрасте 50–59 лет, у 40,2 % пациентов к 60–69 годам уже обнаруживается до 4–5 заболеваний и 65,9 % пациентов имеют более 5 заболеваний в возрасте 75 лет и старше [10]. Влияние коморбидной патологии на клиническое течение ИМ, прогноз и исход заболевания многогранно и индивидуально. Коморбидность у пациентов пожилого и старческого возраста приводит к сложному переплетению симптомов заболевания, снижая их диагностическую ценность или потенцируя эти проявления, ухудшая течение одного из компонентов [2]. Коморбидная патология может изменять клиническое течение заболевания, затрудняя диагностику, ухудшая прогноз основного заболевания.

Наиболее частыми составляющими в структуре коморбидности у больных с ИМ являются сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, хроническая болезнь почек [8, 9, 14, 16]. В основе взаимного отягощения ИМ и сопутствующих заболеваний лежит совокупность микроциркуляторных расстройств и иммуновоспалительных сдвигов, которые влияют на выраженность системной воспалительной реакции и являются предиктором летального исхода у пациентов с острым ИМ [13, 18].

Наличие коморбидной патологии у больных пожилого и старческого возраста следует рассматривать как закономерное явление в соответствии с общими этиологическими и патофизиологическими механизмами заболеваний. В связи с большой распространенностью кардиальной и цереброваскулярной патологии у данной категории пациентов актуальным является изучение проблемы сочетания двух сосудистых катастроф. Согласно данным литературы, в первые 2 недели заболевания ИМ и церебральный инсульт встречаются от 1,3 до 12,8 % случаев [6].

Общим патогенетическим фактором развития ИМ и ишемического инсульта с сочетанным поражением коронарных и сонных артерий является мультифокальный атеросклероз. По данным проведенных исследований установлено, что у пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий поражение сосудов головного мозга встречается более чем в 30 % случаях. При этом значительно ухудшается прогноз больных ишемической болезнью сердца в общей популяции (показатель выживаемости в течение 5 лет не превышает 50 %) [1]. Атеросклероз коронарных артерий диагностируется у 30–60 % пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу [1]. Сочетание двух заболеваний изменяет клиническую картину ИМ: нет болевого синдрома, одышки, падения уровня артериального давления. В основе развития безболевого ИМ лежит нарушение проведения болевых импульсов, повышение порога болевой чувствительности и индивидуальные особенности восприятия боли [6]. Преобладает аритмическая форма ИМ в виде пароксизмальных нарушений ритма сердца: наджелудочковая или желудочковая тахикардии, фибрилляция-трепетания предсердий, частая желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Известно, что ишемический очаг в вертебрально-базилярной системе нередко приводит к развитию внутрижелудочковой или атриовентрикулярной блокады [20].

У больных с ИМ старческого и пожилого возраста наличие коморбидной патологии приводит к формированию синдрома взаимоотношения, обуславливающего необходимость поиска новых подходов в диагностике и оптимизации тактики лечения данной категории пациентов.

Учитывая сложный патогенез ИМ, проблема его сочетания с коморбидной патологией у пациентов старческого пожилого возраста сложна, многообразна и недостаточно изучена. Таким образом, клиническая значимость изучения коморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста не вызывает сомнений.

Цель: выявить ведущие клиничко-прогностические факторы осложненного течения инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с оценкой влияния коморбидной патологии на исходы заболевания.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись 430 пациентов (223 мужчины; 207 женщин) с острым ИМ, пребывавшие в возрасте от 60 до 85 лет. В данное исследование были включены все случаи ИМ на основании комплексной оценки клинических проявлений заболевания: результатов электрокардиографии, эхокардиографии, лабораторных данных и коронароангиографии. У 161 (37,4 %) пациента был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. На долю повторных ИМ приходилось 22,7 % случаев. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия неблагоприятных исходов ИМ. В исследуемую 1 группу вошли 95 пациентов с развившимися в остром периоде ИМ рецидивирующими коронарными событиями и умерших от

сердечно-сосудистых причин. Под рецидивирующими коронарными событиями подразумевается нестабильная стенокардия, повторный ИМ, потребность в повторной реваскуляризации. 2 группа сравнения, в которой не отмечалось развития осложнений, состояла из 335 пациентов. Исследуемые группы не различались по возрасту, полу, проводимой лекарственной терапии и срокам проведения чрескожных коронарных вмешательств. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию острого коронарного синдрома согласно Национальным клиническим рекомендациям. Реваскуляризация миокарда (баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий) была выполнено у 85,3 % пациентов в 1 группе исследования, у 85,1 % больных во 2 группе.

У всех пациентов определяли стандартные лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови натощак, креатинин, мочевины, электролиты, коагулограмма, оценивали скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта со стандартизацией на площадь поверхности тела [11]. Изучены показатели липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности). Определяли уровни маркеров некроза миокарда: креатинфосфокиназы, включая ее МВ-фракцию (myocardial band), тропонина, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы. Показатели активности общей фракции креатинфосфокиназы и МВ-фракции исследовали спектрофотометрическим методом на анализаторе. Тропониновый тест выполняли с использованием наборов «VEDALAB», Франция.

Оценку структурно-геометрических и функциональных характеристик сердца проводили с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), включавшей доплерометрию, синхронно со II стандартным отведением ЭКГ, на ультразвуковом аппарате «Ангиодин-Соно/II-Ультра» (НПФ БИОСС, Россия). При помощи двумерной ЭхоКГ в стандартных эхокардиографических позициях определяли толщину стенок миокарда, объемные показатели камер сердца, нарушения общей сократимости по методу Симпсона. Визуально оценивали нарушения сократимости каждого сегмента левого желудочка. В импульсно-волновом режиме проводили оценку диастолической функции левого желудочка.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием редактора Microsoft Excel и программы Statistica 8.0 («StatSoft», США). Рассчитывали среднее арифметическое значение (M) с соответствующими им ошибками средней (m). Качественные значения в исследовании представлены в абсолютных числах (n) и удельном весе вариантов (%), которые сравнивали по критерию Пирсона. Статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении гендерно-возрастных аспектов исследуемой 1 группы было установлено, что наиболее высокая летальность определяется у женщин старше 80 лет (74,2 %). Достоверно чаще у больных с летальным исходом регистрировались повторные ИМ (87,4 против 76,5 %, соответственно, $p < 0,05$). Согласно полученным данным, прогностически неблагоприятным вариантом является локализация ишемического очага на передней стенке левого желудочка сердца. Среди умерших пациентов передний ИМ встречался в 60,6 % случаев, нижний ИМ наблюдался у 27,3 % умерших больных и 12,1 % приходилось на ИМ другой локализации.

В ходе исследования в 1 группе с неблагоприятными исходами зарегистрировано большее количество пациентов с III и IV классами острой сердечной недостаточности по Killip по сравнению с группой без осложнений (III класс – 22,1 %, IV класс – 13,6 % против III класс – 10,4 %, IV класс – 5,7 %, соответственно, $p < 0,05$).

Неблагоприятный исход ИМ, по данным литературы, достоверно связан с увеличением уровня кардиоспецифичных маркеров: тропонина и МВ-фракции креатинфосфокиназы [15]. Известно, что уровень содержания тропонина в сыворотке крови прямо пропорционален объему повреждения миокарда и тесно коррелирует с риском смерти [3]. Согласно полученным результатам, в 1 группе больных с рецидивирующими коронарными событиями и летальным исходом также отмечались более высокие показатели уровня тропонина ($1600,10 \pm 7,20$ пг/мл против $1094,80 \pm 6,23$ пг/мл, $p < 0,05$).

Продолжаются многочисленные исследования по выявлению прогностической значимости уровня белков острой фазы, цитокинов, молекул межклеточной адгезии, тканевых факторов, повышение которых связано с дестабилизацией течения атеросклероза коронарных артерий при ИМ [18, 19]. Доказана высокая прогностическая значимость этих маркеров, однако они не доступны в повседневной клинической практике. Следовательно, не потеряло своей актуальности определение уровня лейкоцитов. Общий анализ крови является простым, доступным и быстро выполняемым анализом в экстренной патологии. Установлено, что лейкоциты дестабилизируют бляшку в коронарной артерии в начале возникновения острого ИМ и повышенный уровень лейкоцитов может рассматриваться как независимый фактор кардиальной смертности [17]. В группе пациентов с рецидивирующими коронарными событиями и летальным исходом в сравнении с группой без осложнений отмечался выраженный лейкоцитоз

($17,9 \pm 1,06 \times 10^{12}/л$ против $9,7 \pm 0,96 \times 10^{12}/л$, $p < 0,05$).

При изучении влияния коморбидной патологии на течение ИМ доказано, что сахарный диабет является ведущим прогностически неблагоприятным предиктором летального исхода. Согласно полученным результатам, у больных с фатальным ИМ сахарный диабет 2 типа встречается в 30 % случаев, а среди пациентов без рецидивирующих коронарных событий и летальных осложнений в 21,6 % случаев ($p < 0,05$). Хроническая анемия различной степени тяжести была выявлена у 22 (36,5 %) пациентов с ИМ пожилого и старческого возраста. В результате проведенного исследования установлена прогностически неблагоприятная роль хронической анемии, с увеличением летальности более чем в 2 раза ($p < 0,05$). По нашим данным, достоверно значимого влияния хронической обструктивной болезни легких на осложненное течение ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста с развитием летального исхода выявлено не было ($p > 0,05$).

Нарушение функции почек является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти при ИМ. У 190 (44,2 %) исследуемых пациентов выявлена хроническая почечная недостаточность III–IV стадии. В 1 группе пациентов, имеющих рецидивирующие коронарные события, частота встречаемости хронической болезни почек составила 73,6 %, во 2 группе исследования данная патология встречалась у 35,8 % больных ($p < 0,05$).

В результате проведенного исследования доказана достоверно значимая связь развития осложнений и летального исхода у больных с аортальным стенозом, который в легкой и умеренной степени был диагностирован у 30 (7,0 %) обследованных пациентов, из них умер 21 (70 %) пациент.

Согласно полученным результатам, ИМ у 33 (7,7 %) пациентов осложнялся ишемическим инсультом, чаще в первую неделю заболевания. Сочетание двух сосудистых катастроф обуславливает высокую летальность (69,7 %, $p < 0,05$).

ИМ в сочетании с ишемическим инсультом достоверно чаще встречался у мужчин, чем у женщин (57,4 против 42,6 %, $p < 0,05$). Средний возраст данной категории пациентов составил $75,2 \pm 1,52$ лет. Развитие ишемического инсульта у 15 пациентов отмечалось одновременно с диагностикой ИМ (45,5 %), в течение первых 3 дней ИМ у 9 (27,3 %) пациентов, в 7 (21,2 %) случаях острое нарушение мозгового кровоснабжения было установлено на 3–14 день коронарного события; ишемический инсульт был диагностирован на аутопсии у 2 (6,1 %) пациентов.

Доказана неоднородность этиологических факторов и патогенез развития ишемического инсульта в сочетании с ИМ, что выражается в гетерогенности подтипов острого нарушения мозгового кровообращения. У 76 % пациентов, включенных в исследование, наблюдался кардиоэмболический подтип ишемического инсульта; в 10,3 % случаев инсульт был лакунарным; атеротромботический подтип выявлен у 7,3 % пациентов, инсульт неустановленной этиологии диагностирован у 6,4 % пациентов. На долю повторных острых нарушений кровообращения приходилось 33,3 % (7 мужчин, 4 женщины).

При сочетании двух патологий чаще встречался ИМ с подъемом сегмента ST 63,6 % ($p < 0,05$). Повторный инфаркт миокарда был установлен у 39,4 % пациентов данной категории. Чаще встречался ИМ передней и передне-перегородочной локализации (63,6 %), нижний ИМ был установлен в 27,3 % случаев.

Выводы:

1. Прогностически неблагоприятными предикторами развития рецидивирующих коронарных событий и летального исхода при инфаркте миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста является женский пол, наличие аортального стеноза легкой и умеренной степени, высокие уровни тропонина в сочетании с коморбидной патологией (анемией, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом).

2. Ведущими клинико-прогностическими факторами развития инфаркта миокарда в сочетании с ишемическим инсультом являются: мужской пол, возраст старше 70 лет, постинфарктный кардиосклероз, ишемический инсульт в анамнезе, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST передней стенки левого желудочка.

3. Разработка новых моделей прогнозирования, включающих в себя современные клинико-генетические аспекты оценки риска неблагоприятных исходов заболевания, позволит оптимизировать тактику ведения пациентов пожилого и старческого возраста с сохранением принципов индивидуальной персонализированной и предиктивной медицины.

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. Арьев, А. Л. Полиморбидность в гериатрии / А. Л. Арьев, Н. А. Овсянникова, Г. Т. Арьева, С. Д. Дзахова, В. Х. Хавинсон // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 83–90.
3. Бобровская, Е. Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда / Е. Е. Бобровская, Н. Н. Бутова, В. Е. Кон // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 539–542.
4. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М. : Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 2016. – 208 с.
5. Васильева, Е. Елена Васильева : По организации «инсультной сети» мы одни из первых в мире / Е. Васильева // Московская медицина. – 2017. – № 4 (19). – С. 5–10.
6. 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.
7. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. – Режим доступа : <http://old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 14.03.2019.
8. Каретникова, В. Н. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена / В. Н. Каретникова, О. В. Груздева, О. Л. Барбараш // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 20–26.
9. Качковский, М. А. Распространенность коморбидной патологии у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на интенсивность системной воспалительной реакции / М. А. Качковский, Е. Ю. Рагозина, Л. В. Дейслинг // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14331>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 14.03.2019.
10. Лазебник, Л. Б. Полипрагмазия : гериатрический аспект проблемы / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, В. Н. Дроздов, Л. И. Ефремов // Consilium medicum. – 2007. – № 12. – С. 29–34.
11. Моисеев, В. С. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, Н. А. Мухини // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 4. – С. 8–20.
12. Чазова, И. Е. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ. – 2015. – № 44. – С. 4–8.
13. Abbasi, S. H. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis : where are we now? / S. H. Abbasi, M. A. Boroumand // Open Cardiovasc. Med. J. – 2010. – № 4. – P. 38–44.
14. Ang, D. S. The prognostic significance of early and late anaemia in acute coronary syndrome / D. S. Ang, M. P. Kao, A. Noman, C. C. Lang, A. D. Struthers // QJM. – 2012. – Vol. 105, № 5. – P. 445–454.
15. Correia, L. C. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / L. C. Correia, B. B. Andrade, V. M. Borges, J. Clarêncio, A. P. Bittencourt, R. Freitas, A. C. Souza, M. C. Almeida, J. Leal, J. P. Esteves, M. Barral-Netto // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 411, № 7. – P. 540–545.
16. Donaldson, G. C. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD Hurst / G. C. Donaldson, J. R. Hurst, C. J. Smith, R. B. Hubbard, J. A. Wedzicha // Chest. – 2010. – Vol. 137, № 5. – P. 1091–1097.
17. Haim, M. Predictive value of elevated white cell count in patients with preexisting coronary heart disease / M. Haim, V. Boyko, U. Goldbourt, A. Battler, S. Behar // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164, № 4. – P. 433–439.
18. Nishida, H. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients : comparison with C-reactive protein / H. Nishida, T. Horio, Y. Suzuki, Y. Iwashima, T. Tokudome, F. Yoshihara, S. Nakamura, Y. Kawano // Cytokine. – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 342–346.
19. Rodondi, N. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. / N. Rodondi, P. Marques-Vidal, J. Butler, K. Sutton-Tyrrell, J. Cornuz, S. Satterfield, T. Harris, D. C. Bauer, L. Ferrucci, E. Vittinghoff, A. B. Newman // Am. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 171, № 5. – P. 540–549.
20. 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.

References

1. Avilova M. V., Kosmacheva E. D. Mul'tifokal'nyy ateroskleroz: problema sochetannogo ateroskleroticheskogo porazheniya koronarnogo i brakhiotsefal'nogo basseynov [Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesion of arteries]. Kreativnaya kardiologiya [Creative Cardiology], 2013, no. 1, pp. 5–13.
2. Ar'yev A. L., Ovsyannikova N. A., Ar'yeva G. T., Dzakhova S. D., Havinson V. Kh. Polimorbidnost' v geriatrii [Geriatric polymorbidity]. Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology], 2015, vol. 16, no. 3, pp. 83–90.

3. Bobrovskaya E. E., Burova N. N., Kon V. E. Prediktory oslozhnennogo techeniya i neblagopriyatnogo prognoza infarkta miokarda [Predictors of complications and of unfavorable outcomes in myocardial infarction]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension], 2009, vol. 15, no. 5, pp. 539–542.
4. Bokeriya L. A., Gudkova R. G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2015. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya [Cardiovascular surgery – 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system]. Moscow, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2016, 208 p.
5. Vasil'yeva E. Elena Vasil'yeva: Po organizatsii “insul'tnoy seti” my odni iz pervykh v mire [Elena Vasil'yeva: We are one of the first in the world to organize a “stroke network”]. *Moskovskaya meditsina* [Moscow Medicine], 2017, vol. 19, no. 4, pp. 5–10.
6. Gerasimova Yu. A. Kliniko-funktional'naya kharakteristika ishemicheskogo insulta v sochetanii s infarktom miokarda: Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskih nauk [Clinical and functional characteristics of an ischemic stroke in combination with myocardial infarction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2015, 16 p.
7. Zabolevayemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2012 godu [The morbidity of the adult population of Russia in 2012.]. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47> (accessed 14 March 2019).
8. Karetnikova V. N., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L. Rol' markerov vospaleniya v otsenke prognoza u bol'nykh infarktom miokarda s pod'yemom segmenta ST v sochetanii s narusheniyami uglevodnogo obmena [The role of inflammation markers in the assessment of prognosis in patients with myocardial infarction with ST segment elevation in combination with carbohydrate metabolism disorders]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2012, no. 8, pp. 20–26.
9. Kachkovskiy M. A., Ragozina E. Yu., Deysling L. V. Rasprostranennost' komorbidnoy patologii u bol'nykh ostrym infarktom mio-karda i ee vliyanie na intensivnost' sistemnoy vospalitel'noy reaktsii [Prevalence of comorbid pathology in patients with acute myocardial infarction and its influence on the intensity of the systemic inflammatory response]. *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=14331> (accessed 14 March 2019).
10. Lazebnik L. B., Konev Yu. V., Drozdov V. N., Efremov L. I. Polipragmaziya: geriatricheskii aspekt problemy [Polypharmacy: the geriatric aspect of the problem]. *Consilium medicum* [Consilium Medicum], 2007, no. 12, pp. 29–34.
11. Moiseev V. S., Kobalava Zh. D., Mukhina N. A. Osnovnye polozheniya proekta rekomendatsiy Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov i nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii po otsenke funktsional'nogo sostoyaniya pochek u bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami ili s povyshennym riskom ikh razvitiya [Outline of the Project Recommendations on renal function assessment in patients with cardiovascular disease or elevated cardiovascular risk. Russian Societies of Cardiology and Nephrology]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention], 2008, no 4, pp. 8–20.
12. Chazova I. E., Oshchepkova E. V. Opyt bor'by s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v Rossii [Experience in combating cardiovascular diseases in Russia]. *Analiticheskiy vestnik Soveta Federatsii Federal'nogo Sobraniya RF* [Analytical Bulletin of the Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation], 2015, no. 44, pp. 4–8.
13. Abbasi S. H., Boroumand M. A. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc. Med. J.*, 2010, no. 4, pp. 38–44.
14. Ang D. S., Kao M. P., Noman A., Lang C. C., Struthers A. D. The prognostic significance of early and late anaemia in acute coronary syndrome. *QJM*, 2012, vol. 105, no. 5, pp. 445–454.
15. Correia L. C., Andrade B. B., Borges V. M., Clarêncio J, Bittencourt A. P., Freitas R., Souza A. C., Almeida M. C., Leal J., Esteves J. P., Barral-Netto M. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin. Chim. Acta.*, 2010, vol. 411, pp. 540–545.
16. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J, Hubbard R. B., Wedzicha J. A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD Hurst. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 5, pp. 1091–1097.
17. Haim M., Boyko V., Goldbourt U., Battler A., Behar S. Predictive value of elevated white cell count in patients with preexisting coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.*, 2004, vol. 164, no. 4, pp. 433–439.
18. Nishida H., Horio T., Suzuki Y., Iwashima Y., Tokudome T., Yoshihara F., Nakamura S., Kawano Y. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein. *Cytokine*, 2010, vol. 53, no. 3, pp. 342–346.
19. Rodondi N., Marques-Vidal P., Butler J., Sutton-Tyrrell K., Cornuz J., Satterfield S., Harris T., Bauer D. C., Ferrucci L., Vittinghoff E., Newman A. B. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am. J. Epidemiol.*, 2010, vol. 171, no. 5, pp. 540–549.
20. 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.

УДК 616.133.3

DOI 10.17021/2019.14.1.108.115

© М.В. Губанова, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина,
А.С. Кадыков, А.В. Белопасова, М.В. Древаль, 2019

ИЗОЛИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ И ШЕЙНАЯ БОЛЬ ПРИ ДИСЕКЦИИ ОБЕИХ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Губанова Мария Владимировна, врач-невролог 3-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: (495) 490-24-17, e-mail: gubanova@neurology.ru.

Калашникова Людмила Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник 3-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: (495) 490-24-17, e-mail: kalashnikova@neurology.ru.

Добрынина Лариса Анатольевна, доктор медицинских наук, руководитель 3-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: (495) 490-24-17, e-mail: dobrynina@neurology.ru.

Кадыков Альберт Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник 3-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: (495) 490-24-16, e-mail: kadykov@neurology.ru.

Белопасова Анастасия Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 3-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: 8-926-861-10-28, e-mail: belopasova@neurology.ru.

Древаль Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 3-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, тел.: (495) 490-41-71.

Диссекция (расслоение) внутренних сонных и позвоночных артерий является ведущей причиной ишемического инсульта в молодом возрасте. Она представляет собой надрыв интимы артерии с образованием внутристеночной (интрамуральной) гематомы, приводя к стенозу или окклюзии ее просвета. Изолированная шейная/головная боль, не сочетающаяся с ишемией головного мозга, является одним из проявлений диссекции экстракраниальных артерий. Вопросы диагностики и ведения пациентов с данной патологией обсуждены на примере конкретного клинического случая.

Ключевые слова: диссекция экстракраниальных артерий, изолированный цервикцефалгический синдром, инсульт в молодом возрасте.

ISOLATED HEADACHE AND CERVICAL PAIN IN DISSECTION OF BOTH INTERNAL CAROTID ARTERIES (CLINICAL CASE)

Gubanova Maria V., neurologist of the 3 neurological department of the Scientific Center for Neurology, 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia, tel.: (495) 490-24-17, e-mail: gubanova@neurology.ru.

Kalashnikova Lyudmila A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief research officer of the 3 neurological department of the Scientific Center for Neurology, 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia, tel.: (495) 490-24-17, e-mail: kalashnikova@neurology.ru.

Dobrynina Larisa A., Dr. Sci. (Med.), Head of the 3 neurological department of the Scientific Center for Neurology, 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia, tel.: (495) 490-24-17, e-mail: dobrynina@neurology.ru.

Kadykov Al'bert S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief researcher of 3 neurological departments of the Scientific Center for Neurology, 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia, tel.: (495) 490-24-16, e-mail: kadykov@neurology.ru.

Belopasova Anastasia V., Cand. Sci. (Med.), Researcher of the 3 neurology department of the Scientific Center for Neurology, 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia, tel.: 8-926-861-10-28, e-mail: belopasova@neurology.ru.

Internal carotid and vertebral arteries dissection is the leading cause of ischemic stroke in young patients. It is a tearing of the intima of the artery with the formation of intramural hematoma, leading to stenosis or occlusion of its lumen. Isolated cervical / headache, not combined with cerebral ischemia, is one of the manifestations of extracranial arteries dissection. The problems of diagnosis and management of patients with this pathology are discussed on the example of the present clinical case.

Key words: *extracranial arteries dissection, isolated cervico-cephalgic syndrome, stroke at a young age.*

Введение. Широкое внедрение в клинику методов нейровизуализации показало, что диссекция (расслоение) внутренних сонных артерий (ВСА) и позвоночных артерий (ПА), ранее считавшаяся раритетной патологией, является ведущей причиной (около ¼ всех случаев) ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте [1, 2, 3, 4] и все чаще распознается в более старших возрастных группах [5]. Возраст 75 % больных с диссекцией ВСА/ПА не превышает 45 лет [2]. Отражением особой значимости диссекции как причины ИИ стало ее включение в дополненную международную классификацию причин ИИ – ASCOD (2013) (A – atherosclerosis; S – small vessel disease; C – cardiac pathology; O – other causes, D – dissection) [6].

Диссекция представляет собой проникновение крови через разрыв интимы из просвета в стенку артерии с распространением между ее слоями на различное расстояние. Преимущественно субинтимальная локализация интрамуральной гематомы (ИМГ) приводит к сужению/закупорке просвета артерии и развитию ИИ по механизму сосудисто-мозговой недостаточности. Пристеночное тромбообразование в месте повреждения интимы может служить источником артерио-артериальной эмболии и являться еще одним механизмом развития инфаркта мозга при диссекции ВСА/ПА. В тех случаях, когда ИМГ распространяется главным образом в сторону адвентиции, гемодинамически значимые стенозы просвета ВСА/ПА отсутствуют, единственным проявлением диссекции может быть изолированный цервико-цефалгический синдром. Часто он сочетается с синдромом Горнера, который становится следствием повреждения периадвентициального симпатического сплетения, а иногда диссекция ВСА проявляется поражением каудальной группы черепных нервов в связи с нарушением кровотока в артериях, отходящих от ВСА и питающих эти нервы. Редким проявлением диссекции является формирование двойного просвета артерии. Это происходит в тех случаях, когда кровь, проникшая в сосудистую стенку, распространяется между ее слоями, проделывая в ней ложный просвет, который на более дистальном уровне через еще один разрыв интимы соединяется с истинным просветом [2, 7, 8, 9, 10, 11].

Важная роль в диагностике диссекций принадлежит нейровизуализации, особенно неинвазивной – магнитно-резонансной и компьютерной ангиографии [2]. Характерными симптомами диссекции магистральных артерий головы являются: симптом струны – равномерное пролонгированное сужение просвета сосуда; симптом четок – неравномерное пролонгированное сужение просвета артерии; симптом свечи – конусообразное предокклюзионное сужение ВСА, расположенное на 2–3 см выше ее устья; двойной просвет артерии; расслаивающая аневризма и редко – флотирующая интима. Непосредственная визуализация ИМГ лучше всего доступна при магнитно-резонансной томографии (МРТ) артерий шеи в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани (fat-sat) [2, 12].

Предполагается, что причиной развития диссекции является слабость артериальной стенки, связанная с дисплазией соединительной ткани [2, 13]. Поиск генетических дефектов соединительной ткани у больных с диссекцией не дал положительных результатов, что согласуется с редкостью семейных случаев заболевания (1–5 %) [2, 14]. Дефект соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА имеет распространенный характер, на что указывает наличие различных клинических признаков слабости соединительной ткани [15], а также электронно-микроскопическое исследование биоптатов кожи [16]. По данным исследований, причиной дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией является митохондриальная цитопатия [2, 17].

В условиях имеющейся соединительно-тканной дисплазии артериальной стенки различные провоцирующие факторы, вызывающие натяжение артерии и ее дополнительное «ослабление», приводят к диссекции. Наиболее частыми провоцирующими факторами являются резкие движения головой, мышечное напряжение, травмы головы и шеи, инфекционные простудные заболевания, перенесенные незадолго до диссекции, алкоголь, прием эстрогенсодержащих препаратов у женщин, диета с ограничением белковых продуктов [2, 18].

Несмотря на существенный рост публикаций о диссекции в научной литературе, ее диагностика среди неврологов и нейрорентгенологов до настоящего времени сопряжена с немалыми трудностями, что демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Л., 45 лет, находилась в 3-м неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» в декабре 2016 г. Диагноз: «Диссекция обеих внутренних сонных артерий на экстракраниальном уровне. Извитость обеих внутренних сонных артерий. Изолированный болевой синдром (цервикальный справа и цефалгический слева). Симптом Горнера справа».

Анамнез заболевания. До развития диссекции ВСА считала себя практически здоровой, за исключением тенденции к артериальной гипотонии, периодических умеренных двухсторонних пульсирующих болей в висках или затылке, нечастых носовых кровотечений, повышенной ранимости кожи, склонности к запорам и расширения поверхностных вен ног. В конце октября 2016 г. перенесла ОРВИ. Утром 3 ноября занималась физическими упражнениями, включавшими в себя движения головой. Около 16 часов при повороте головы вправо неожиданно появилась сильная тупая боль под углом нижней челюсти справа. После приема нимесулида боль прошла. 04.11.2016 г. после дневного сна на левом боку, появилась боль по передне-боковой поверхности шеи справа, сузилась правая глазная щель, а также правый зрачок. 05.11.2016 г. проведена МРТ головного мозга, не выявившая очаговых изменений. 07.11.2016 г. появилась боль в левой лобно-глазничной области, периодически возникала пульсация за ухом и в затылке слева. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты приносили кратковременный эффект. 10.11.2016 г. была госпитализирована в Городскую клиническую больницу по месту жительства. При КТ-ангиографии был обнаружен пролонгированный стеноз правой ВСА, выраженная извитость левой ВСА. Диагностирован атеросклероз магистральных артерий головы, субтотальный стеноз правой ВСА. Предложено хирургическое лечение, от которого больная отказалась. Проводилось консервативное лечение: надопарин кальция («Фраксипарин», фирма-производитель «Aspen», Франция) 0,3 мл подкожно в течение 2 недель с последующим переходом на пероральный прием ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут («Тромбо АСС», фирма-производитель «Валеант», Россия), винпоцетин 15 мг/сут, депротеинизированный гемодериват крови телят 200 мг/сут («Актовегин», фирма-производитель «Takeda», Япония), декскетопрофен 25 мг/сут («Дексалгин», фирма-производитель «Berlin-Chemie/Menarini», Италия). Боль регрессировала на 5 день пребывания в стационаре. После выписки обратилась в Научно-консультативное отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» для уточнения диагноза и лечения, в первой половине декабря была госпитализирована в 3-е неврологическое отделение.

При общем осмотре выявлены признаки дисплазии соединительной ткани: поперечное плоскостопие, склонность к кровоподтекам, широкие послеоперационные атрофические рубцы на коже передней брюшной стенки (после аппендэктомии) и руках (после бытовых порезов), варикозное расширение поверхностных вен ног. В неврологическом статусе: синдром Горнера справа, гиперестезия кожи волосистой части головы справа, в остальном – без особенностей. В общем клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не выявлено.

При МРТ экстракраниальных артерий (12.12.2016) в режимах 3D TOF МРА и T1 fat sat – в стенке правой ВСА на расстоянии 1,7 см от устья на протяжении 5 см выявлена зона полулунной формы гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме T1 fat-sat (ИМГ), приводящая к расширению наружного диаметра артерии до 7–9 мм и сужению просвета до 2–3 мм. В левой ВСА выявлена извитость перед входом в полость черепа, неравномерность ее диаметра, а также формирование двойного просвета протяженностью около 2 см на этом же уровне. Определялась непрямолинейность хода правой позвоночной артерии в сегменте V2 (рис. 1). При контрольной МРТ-МРА, проведенной через 3 месяца (03.03.2017) после первого исследования, обнаружен регресс стеноза правой ВСА, однако ИМГ меньшей протяженности еще сохранялась (рис. 2).

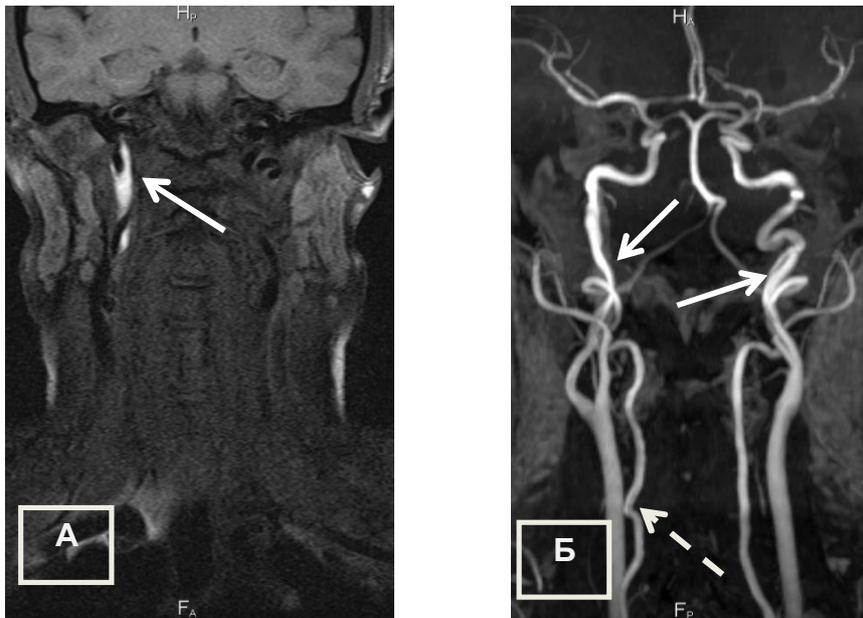


Рис. 1. МРТ артерий шеи в режимах T1 fat-sat без контрастного усиления и 3D TOF MPA (12.12.2016 г.)

А – МРТ артерий шеи, режим T1 fat-sat, коронарная проекция. В стенке правой ВСА на расстоянии 1,7 см от устья определяется зона повышенной интенсивности МР-сигнала около 5 см, «муфтообразно» охватывающая просвет артерии (А);

Б – 3D-TOF MPA, 3D-реконструкция, неравномерное сужение шейной части правой ВСА (стрелка). Формирование двойного просвета в левой ВСА протяженностью около 2 см, извитость левой ВСА перед входом в полость черепа (стрелка), непрямолинейность хода правой позвоночной артерии в сегменте V2 (пунктирная стрелка)

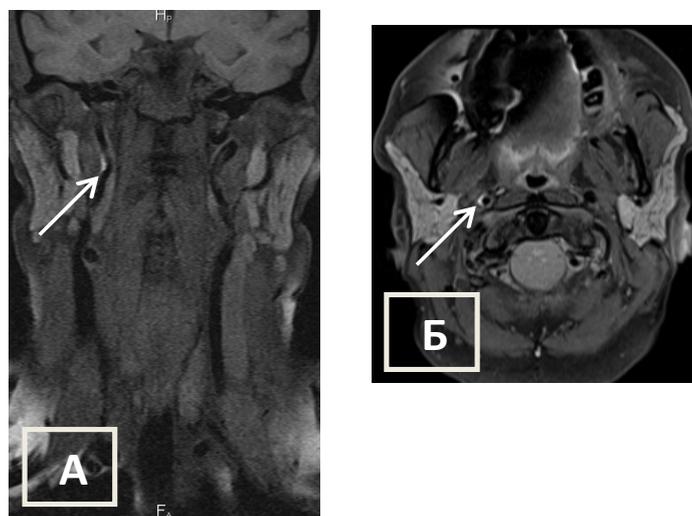


Рис. 2. МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat через 3 месяца после первого исследования (03.03.2017)

А и Б – МРТ артерий шеи, режим T1 fat-sat, коронарная (А) и аксиальная проекции (Б). В стенке правой ВСА на расстоянии 1,6 см от устья определяется зона повышенной интенсивности МР-сигнала (стрелки)

В ФГБНУ «Научный центр неврологии» проводилась антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут («Тромбо АСС», фирма-производитель «Валеант», Россия)), нейрометаболическая и трофическая терапия (этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», фирма-производитель «Фармсофт», Россия), витамины группы В, препараты глюкозамина и коэнзима Q10). За время пребывания в стационаре боль в шейно-затылочной области не беспокоила.

Обсуждение. Особенностью представленного наблюдения является развитие двухсторонней диссекции ВСА, клинически проявившейся изолированной болью по передне-латеральной поверхности шеи справа и в лобно-заглазничной области слева. В то время как ишемический инсульт, особенно у молодых пациентов, в настоящее время является достаточно известным проявлением диссекции ВСА/ПА, изолированная шейно-головная боль при диссекции ВСА/ПА остается клиницистам малоизвестной, потому – плохо диагностируемой. Отчасти это связано с немногочисленностью как зарубежных [19, 20], так и отечественных публикаций, посвященных головной и шейной боли как изолированному проявлению диссекции ВСА/ПА [2, 9]. Чаще всего изолированный болевой синдром развивается при диссекции позвоночных артерий (36 %), реже (9 %) – при диссекции каротидных артерий [2, 9]. Еще более редкой патологией является двухсторонняя диссекция ВСА, проявляющаяся изолированной болью, как это было в рассмотренном выше случае. Двухсторонние диссекции обычно развиваются с интервалом от нескольких дней до 2–3 недель, у больной Л. этот интервал составил 5 дней. Отличительными клиническими признаками, позволяющими заподозрить диссекцию ВСА как причину шейной и головной боли, является наличие сопутствующего синдрома Горнера, дебют шейной и головной боли при поворотах/наклонах головы или физической нагрузке, перенесенная ОРВИ в течение предшествующих 3 недель, кратковременность или отсутствие эффекта от приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а также несхожесть боли с той, которую больные испытывали ранее.

Провоцирующая роль движений в шее или физического напряжения объясняется происходящим при этом натяжении артерий шеи, что в условиях слабости их стенки приводит к надрыву интимы и проникновению в нее крови. Дисплазия соединительной ткани, лежащая в основе слабости стенки ВСА/ПА, обычно имеет распространенный характер. Так, более чем у половины больных с диссекцией ВСА/ПА, по данным М.В. Губановой, имеются признаки дисплазии соединительной ткани [1]. При этом вероятность диссекции как причины ишемического инсульта или шейно-головной боли достигает 91 %, если у больного имеется 4 основных признака, выделенных на основе статистического анализа различных признаков дисплазии (артериальная гипотония, головная боль по данным анамнеза, склонность к кровоподтекам, широкие атрофические рубцы на коже после ее повреждения) в сочетании с любыми двумя дополнительными признаками (тонкая, просвечивающая кожа, носовые кровотечения, голубые склеры, склонность к запорам, арковидное небо). У представленной больной имелся этот набор признаков, ассоциирующихся с диссекцией ВСА/ПА. Кроме того, выявлены и другие проявления дисплазии соединительной ткани (плоскостопие, расширение периферических вен), которые не вошли в диагностические критерии, ассоциирующиеся с диссекцией ВСА/ПА.

При наличии клинических проявлений диссекции ВСА/ПА она должна быть верифицирована с помощью нейровизуализации. Так, при МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat у рассмотренной больной была обнаружена ИМГ в правой ВСА, а при МР-ангиографии – характерное для диссекции пролонгированное сужение просвета ВСА справа и двойной просвет в левой ВСА. Тот факт, что ИМГ справа не приводила к гемодинамически значимому стенозу и распространялась преимущественно в сторону адвентиции, объяснял отсутствие у больной нарушения мозгового кровообращения, а воздействие на периваскулярное симпатическое сплетение и нервные окончания лежало в основе головной/шейной боли и синдрома Горнера. Диссекция левой ВСА, согласно МРА, привела к развитию двойного просвета, оба из которых функционировали, и потому признаков недостаточности кровоснабжения мозга также не было, тогда как расширение общего диаметра ВСА вызывало раздражение чувствительных нервных окончаний, что и определяло развитие лобно-заглазничной боли.

Лечение больных, разработанное на основе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, не определено. Лечение и профилактика при диссекции ВСА/ПА строятся с учетом механизмов развития нарушения мозгового кровообращения и структурных изменений сосудистой стенки (дисплазия), предрасполагающих к диссекции. В течение первого месяца, когда наиболее высока вероятность развития рецидива диссекции, рекомендуется ношение мягкого шейного воротника (ортеза) для ограничения движений в шейном отделе позвоночника. Для предотвращения артерио-артериальной эмболии в течение примерно 3 месяцев назначаются антиагреганты (небольшие дозы аспирина) или антикоагулянты, причем различия в результатах лечения этими препаратами отсутствуют или некоторое предпочтение отдается антиагрегантам [2, 21, 22, 23, 24, 25]. Основываясь на патоморфологических данных, выявивших митохондриальную цитопатию и энергодефицит клеток сосудистой стенки, лежащих в основе дисплазии [2, 17], обосновано применение препаратов с «трофическим» и энерготропным действием. К ним относятся препараты, являющиеся кофакторами ферментов дыхательной цепи митохондрий (этилметилгидроксипиридина сукцинат, препараты, содержащие

коэнзим Q-10, α -липовая кислота, тиамин, рибофлавин (В₂), витамины В₆ и В₁₂, витамин С, витамин Е, витамин К, витамин В₅, цинк-пиколинат и др.). При этом большинство из них показаны не только с целью «укрепления» сосудистой стенки, но и для улучшения метаболизма мозга после перенесенной ишемии. Одним из широко применяемых «энергокорректоров» является препарат «Мексидол» (фирма-производитель «Фармсофт», Россия), действующим веществом которого является предшественник янтарной кислоты – этилметилгидроксипиридина сукцинат – активный участник цикла Кребса митохондрий. Механизм действия препарата «Мексидол» связан с восстановлением функций энергетического аппарата клетки за счет оптимизации электрон-транспортной функции дыхательной цепи митохондрий, активизации собственных детоксицирующих ферментов окисления и компенсаторных метаболических путей энергетического обмена.

Заключение. В отдаленном периоде после перенесенной диссекции следует избегать травм головы и шеи, резких поворотов головы, длительного ее нахождения в неудобном положении с поворотом и запрокидыванием, мануальной терапии на шейном отделе позвоночника, длительных перелетов, пребывания в высокогорной местности, так как снижение атмосферного давления и гипоксия неблагоприятно воздействуют на артериальную стенку. Питание должно включать в себя достаточное количество белков и витаминов, противопоказано голодание и соблюдение постов. Женщинам противопоказан прием контрацептивов, так как они являются фактором риска развития диссекции, очевидно, за счет усиления диспластических изменений артериальной стенки [2].

Список литературы

1. Губанова, М. В. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции / М. В. Губанова, Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, К. В. Шамтиева, А. Б. Бердалин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 19–28.
2. Добрынина, Л. А. Диссекция внутренней сонной артерии : локализация и механизмы развития инфарктов головного мозга / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Е. И. Кремнева, Л. Н. Павлова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – № 12-2. – С. 10–16.
3. Добрынина, Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Л. Н. Павлова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 4–8.
4. Древаль, М. В. Диагностика спонтанной диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий (лекция) / М. В. Древаль, Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, М. В. Кротенкова, Е. В. Доронина, Р. Н. Коновалов, А. С. Суслин, В. В. Брюхов, Е. И. Кремнева, А. Н. Сергеева, С. Н. Морозова, И. А. Кротенкова // *Радиология-практика*. – 2016. – № 3. – С. 35–49.
5. Калашникова, Л. А. Диссекция артерий головного мозга : ишемический инсульт и другие клинические проявления / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина. – М. : ВАКО, 2013. – 208 с.
6. Калашникова, Л. А. Диссекция магистральных артерий головы : клиника, диагностика, лечение / Л. А. Калашникова // *Лечение заболеваний нервной системы*. – 2014. – № 1. – С. 24–30.
7. Калашникова, Л. А. Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 56–60.
8. Калашникова, Л. А. Митохондриальная артериопатия – причина спонтанной диссекции церебральных артерий / Л. А. Калашникова, А. В. Сахарова, Л. А. Добрынина, М. Ф. Мир-Касимов, Р. П. Чайковская, Р. Н. Коновалов, С. В. Процкий, А. А. Шабалина, М. В. Костырева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Выпуск «Инсульт». – 2010. – № 4. – С. 3–11.
9. Калашникова, Л. А. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии / Л. А. Калашникова, Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев, Р. Н. Коновалов, В. Л. Щипакин, А. О. Четкин, И. А. Авдюнина, В. В. Селиванов, Э. В. Павлов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – № 1. – С. 22–27.
10. Калашникова, Л. А. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, М. В. Древаль, Е. В. Доронина, М. А. Назарова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 9–16.
11. Amarenco, P. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping) / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L. R. Caplan, G. A. Donnan, M. E. Wolf, M. G. Hennerici // *Cerebrovasc Dis*. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 1–5.
12. Arnold, M. Pain as the only symptom of cervical artery / M. Arnold, R. Cumurciuc, C. Stapf, P. Favrole, K. Berthet, M. G. Boussier // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77, № 9. – P. 1021–1024.
13. Brandt, T. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries / T. Brandt, M. Morcher, I. Hausser // *Front Neurol. Neurosci*. – 2005. – № 20. – P. 16–29.
14. Brandt, T. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections / T. Brandt, I. Hausser, E. Orberk, A. Grau, W. Hartschuh, I. Anton-Lamprecht, W. Hacke // *Ann. Neurol*. – 1998. – Vol. 4, № 2. – P. 281–285.

15. DeBette, S. Cervical-artery dissections : predisposing factors, diagnosis and outcome / S. DeBette, D. Leys // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, № 7. – P. 668–678.
16. DeBette, S. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection / S. DeBette, B. Goeggel Simonetti, S. Schilling, J. J. Martin, M. Kloss, H. Sarikaya, I. Hausser, S. Engelter, T. M. Metso, A. Pezzini, V. Thijs, E. Touzé, S. Paolucci, P. Costa, M. Sessa, Y. Samson, Y. Béjot, A. Altintas, A. J. Metso, D. Hervé, C. Lichy, S. Jung, U. Fischer, C. Lamy, A. Grau, H. Chabriat, V. Caso, P.A. Lyrer, C. Stapf, T. Tatlisumak, T. Brandt, E. Tournier-Lasserre, D. P. Germain, M. Frank, R. W. Baumgartner, C. Grond-Ginsbach, M. G. Bousser, D. Leys, J. Dallongeville, A. Bersano, M. Arnold; CADISP-plus consortium // *Neurology.* – 2014. – № 83. – P. 2023–2031.
17. DeBette, S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection : what have we learned from large hospital-based cohorts? / S. DeBette // *Curr. Opin. Neurol.* – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 20–28.
18. Engelter, S. T. Cervical artery dissection : trauma and other potential mechanical trigger events / S. T. Engelter, C. Grond-Ginsbach, T. M. Metso, A. J. Metso, M. Kloss, S. DeBette, D. Leys, A. Grau, J. Dallongeville, M. Bodenart, Y. Samson, V. Caso, A. Pezzini, L. H. Bonati, V. Thijs, H. Gensicke, J. J. Martin, A. Bersano, E. Touze, T. Tatlisumak, P. A. Lyrer, T. Brandt // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, № 21. – P. 1950–1957.
19. Engelter, S. T. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection / S. T. Engelter, C. Traenka, A. Von Hessling, P. A. Lyrer // *Neurol. Clin.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 421–441.
20. Kennedy, F. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection : CADISS nonrandomized arm and meta-analysis / F. Kennedy, S. Lanfranconi, C. Hicks, J. Reid, P. Gompertz, C. Price, S. Kerry, J. Norris, H. S. Markus // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79, № 7. – P. 686–689.
21. Maruyama, H. Spontaneous cervicocephalic arterial dissection with headache and neck pain as the only symptom / H. Maruyama, H. Nagoya, Y. Kato, I. Deguchi, T. Fukuoka, Y. Ohe, Y. Horiuchi, T. Dembo, A. Uchino, N. Tanahashi // *J. Headache Pain.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 247–253.
22. Menon, R. Treatment of cervical artery dissection : a systematic review and meta-analysis / R. Menon, S. Kerry, J. W. Norris, H. S. Markus // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79, № 10. – P. 1122–1127.
23. Robertson, J. J. Cervical artery dissection : a review / J. J. Robertson, A. Koyfman // *J. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 51, № 5. – P. 508–518.
24. Sarikaya, H. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection : Bayesian meta-analysis / H. Sarikaya, B. R. da Costa, R. W. Baumgartner, K. Duclos, E. Touzé, J. M. de Bray, A. Metso, T. Metso, M. Arnold, A. Arauz, M. Zwahlen, P. Jüni // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 72697.
25. Traenka, C. Cervical artery dissection in patients ≥ 60 years : Often painless, few mechanical triggers / C. Traenka, D. Dougoud, B. G. Simonetti, T. M. Metso, S. DeBette, A. Pezzini, M. Kloss, C. Grond-Ginsbach, J. J. Majersik, B. B. Worrall, D. Leys, R. Baumgartner, V. Caso, Y. Béjot, A. Compter, P. Reiner, V. Thijs, A. M. Southerland, A. Bersano, T. Brandt, H. Gensicke, E. Touzé, J. J. Martin, H. Chabriat, T. Tatlisumak, P. Lyrer, M. Arnold, S. T. Engelter, CADISP-Plus Study Group // *Neurology.* – 2017. – Vol. 88, № 14. – P. 1313–1320.

References

1. Gubanova M. V., Kalashnikova L. A., Dobrynina L. A., Shamtieva K. V., Berdalin A. B. Markery displazii soedinitel'noy tkani pri dissektsii magistral'nykh arteriy golovy i provotsiryuyushchie faktory dissektsii [Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology], 2017, vol. 11, no. 4, pp. 19–28. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2
2. Dobrynina L. A., Kalashnikova L. A., Kremneva E. I., Pavlova L. N. Dissektsiya vnutrenney sonnoy arterii: lokalizatsiya i mekhanizmy razvitiya infarktov golovnogo mozga [Internal carotid artery dissection: localization of cerebral infarcts and mechanism of their development]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2011, no. 12-2, pp. 10–16.
3. Dobrynina L. A., Kalashnikova L. A., Pavlova L. N. Ishemicheskij insult v molodom vozraste [Ischemic stroke in young age]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2011, vol. 111, no. 3, pp. 4–8.
4. Dreval M. V., Kalashnikova L. A., Dobrynina L. A., Krotchenkova M. V., Doronina E. V., Konovalov R. N., Suslin A. A., Bryukhov V. V., Kremneva E. I., Sergeeva A. N., Morozova S. N., Krotchenkova I. A. Diagnostika spontan'noy dissektsii vnutrennikh sonnykh i pozvonochnykh arteriy (lektsiya) [Diagnosis of spontaneous internal carotid and vertebral arteries dissection]. *Radiologiya-praktika* [Radiology-Practice], 2016, no. 3, pp. 35–49.
5. Kalashnikova L. A., Dobrynina, L. A. Dissektsiya arteriy golovnogo mozga: ishemicheskij insult i drugie klinicheskie proyavleniya [Cervical and cerebral artery dissection: ischemic stroke and other clinical manifestations]. Moscow, Vako, 2013, 208 p.
6. Kalashnikova L. A. Dissektsiya magistral'nykh arteriy golovy: klinika, diagnostika, lechenie [Dissection of extracranial arteries: clinical manifestations, diagnosis and treatment]. *Lechenie zabolevaniy nervnoy sistemy* [Treatment of Diseases of the Nervous system], 2014, no. 1, pp. 24–30.

7. Kalashnikova L. A., Dobrynina, L. A. Klinicheskie proyavleniya dissektsii vnutrenney sonnoy arterii [Clinical manifestations of internal carotid artery dissection]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology], 2014. vol. 8, no. 1, pp. 56–60.
8. Kalashnikova L. A., Sakharova A. V., Dobrynina L. A., Mir-Kasimov M. F., Chaykovskaya R. P., Konovalov R. N., Protskiy S. V., Shabalina A. A., Kostyreva M. V. Mitokhondrial'naya arteriopatiya – prichina spontannoy dissektsii tserebral'nykh arteriy [Mitochondrial arteriopathy is the cause of spontaneous dissection of cerebral arteries]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Vypusk «Insul't»* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2010, no. 4-2, pp. 3–11.
9. Kalashnikova L. A., Gulevskaya T. S., Anufriev P. L., Konovalov R. N., Shchipakin V. L., Chechetkin A. O., Avdyunina I. A., Selivanov V. V., Pavlov E. V. Porazhenie kaudal'noy gruppy cherepnykh nervov pri dissektsii (rassloenii) vnutrenney sonnoy arterii [Lower cranial nerve palsias in the internal carotid artery dissection]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology], 2008, vol. 2, no. 1, pp. 22–27.
10. Kalashnikova L. A., Dobrynina L. A., Dreval M. V., Doronina E. V., Nazarova M. A. Sheynaya i golovnaya bol' kak edinstvennoe proyavlenie dissektsii vnutrenney sonnoy i pozvonochnoy arteriy [Neck pain and headache as the only manifestation of cervical artery dissection]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2015, vol. 115, no. 3, pp. 9–16.
11. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L. R., Donnan G. A., Wolf M. E., Hennerici M. G. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.*, 2013, vol. 36, no. 1, pp. 1–5. doi: 10.1159/000352050.
12. Arnold M., Cumurciuc R., Stapf C., Favrole P., Berthet K., Bousser M. G. Pain as the only symptom of cervical artery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006, vol. 77, no. 9, pp. 1021–1024. doi: 10.1136/jnnp.2006.094359.
13. Brandt T., Morcher M., Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol. Neurosci.*, 2005, no. 20, pp. 16–29. doi: 10.1159/000088131.
14. Brandt T., Hausser I., Orberk E., Grau A., Hartschuh W., Anton-Lamprecht I., Hacke W. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol.*, 1998, vol. 44, no. 2, pp. 281–285. doi: 10.1002/ana.410440224.
15. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis and outcome. *Lancet Neurol.*, 2009, vol. 8, no. 7, pp. 668–678. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5.
16. Debette S., Goeggel Simonetti B., Schilling S., Martin J. J., Kloss M., Sarikaya H., Hausser I., Engelter S., Metso T. M., Pezzini A., Thijs V., Touzé E., Paolucci S., Costa P., Sessa M., Samson Y., Béjot Y., Altintas A., Metso A. J., Hervé D., Lichy C., Jung S., Fischer U., Lamy C., Grau A., Chabriat H., Caso V., Lyrer P. A., Stapf C., Tatlisumak T., Brandt T., Tournier-Lasserre E., Germain D. P., Frank M., Baumgartner R. W., Grond-Ginsbach C., Bousser M. G., Leys D., Dallongeville J., Bersano A., Arnold M.; CADISP-plus consortium. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology*, 2014, vol. 83, no. 22, pp. 2023–2031. doi: 10.1212/WNL.0000000000001027.
17. Debette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr. Opin. Neurol.*, 2014, vol. 27, no. 1, pp. 20–28. doi: 10.1097/WCO.0000000000000056.
18. Engelter S. T., Grond-Ginsbach C., Metso T. M., Metso A. J., Kloss M., Debette S., Leys D., Grau A., Dallongeville J., Bodenat M., Samson Y., Caso V., Pezzini A., Bonati L. H., Thijs V., Gensicke H., Martin J. J., Bersano A., Touze E., Tatlisumak T., Lyrer P. A., Brandt T. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology*, 2013, vol. 80, no. 21, pp. 1950–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318293e2eb.
19. Engelter S. T., Traenka C., Von Hessling A., Lyrer P. A. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection. *Neurol. Clin.*, 2015, vol. 33, no. 2, pp. 421–441. doi: 10.1016/j.ncl.2014.12.002.
20. Kennedy F., Lanfranchi S., Hicks C., Reid J., Gompertz P., Price C., Kerry S., Norris J., Markus H. S. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*, 2012, vol. 79, no. 7, pp. 686–689. doi: 10.1212/WNL.0b013e318264e36b.
21. Maruyama H., Nagoya H., Kato Y., Deguchi I., Fukuoka T., Ohe Y., Horiuchi Y., Dembo T., Uchino A., Tanahashi N. Spontaneous cervicocephalic arterial dissection with headache and neck pain as the only symptom. *J. Headache Pain.*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 247–253. doi: 10.1007/s10194-012-0420-2.
22. Menon R., Kerry S., Norris J. W., Markus H. S. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, vol. 79, no. 10, pp. 1122–1127. doi: 10.1136/jnnp.2007.138800.
23. Robertson J. J., Koyfinan A. Cervical artery dissection: a review. *J. Emerg. Med.*, 2016, vol. 51, no. 5, pp. 508–518. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.10.044.
24. Sarikaya H., da Costa B. R., Baumgartner R. W., Duclos K., Touzé E., de Bray J. M., Metso A., Metso T., Arnold M., Arauz A., Zwahlen M., Jüni P. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One.*, 2013, vol. 8, no. 9, pp. 72697. doi: 10.1371/journal.pone.0072697.
25. Traenka C., Dougoud D., Simonetti B. G., Metso T. M., Debette S., Pezzini A., Kloss M., Grond-Ginsbach C., Majersik J. J., Worrall B. B., Leys D., Baumgartner R., Caso V., Béjot Y., Compter A., Reiner P., Thijs V., Southerland A. M., Bersano A., Brandt T., Gensicke H., Touzé E., Martin J. J., Chabriat H., Tatlisumak T., Lyrer P., Arnold M., Engelter S. T., CADISP-Plus Study Group. Cervical artery dissection in patients ≥ 60 years: Often painless, few mechanical triggers. *Neurology*, 2017, vol. 88, no. 14, pp. 1313–1320. doi: 10.1212/WNL.0000000000003788.

УДК 611.134.1

DOI 10.17021/2019.14.1.116.122

© А.В. Тверской, В.Н. Морозов, С.А. Петричко,

Т.С. Мухина, В.В. Пушкарский, 2019

**ОПИСАНИЕ ВАРИАНТА ВЕТВЛЕНИЯ ПОДЛОПАТОЧНОЙ АРТЕРИИ
И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ФИБРОЗНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЛЕЧА
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Тверской Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 50, тел.: +7-920-202-01-17, e-mail: tverskoy@bsu.edu.ru.

Морозов Виталий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 50, тел.: +7-952-430-90-36, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

Петричко Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 50, тел.: +7-905-676-45-79, e-mail: petrichko@bsu.edu.ru.

Мухина Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 50, тел.: +7-910-321-23-57, e-mail: mukhina@bsu.edu.ru,

Пушкарский Виталий Владимирович, кандидат медицинских наук, начальник ОГБУЗ «Белгородское областное патологоанатомическое бюро», Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9, тел.: +7(4722) 26-04-40, e-mail: tiger2910@rambler.ru.

Различные варианты хода и ветвления подмышечной артерии и ее ветвей встречаются довольно часто. Некоторые из них являются клинически значимыми, их знание необходимо для предотвращения диагностических ошибок во время хирургических вмешательств в области подмышечной ямки. Рассмотрен ранее не описанный в литературе вариант ветвления правой подлопаточной артерии, от которой отходили передняя и задняя артерии, огибающие плечевую кость, артерия, огибающая лопатку, грудоспинная артерия и глубокая артерия плеча. От последней на пути следования к каналу лучевого нерва ветви не отходили, кроме верхней локтевой коллатеральной артерии. Наружный диаметр глубокой артерии плеча составил 4 мм. Первый и второй отделы правой и все отделы левой подмышечной артерии вариаций хода и ветвления не показали. Описанный вариант ветвления подлопаточной артерии может быть важным и необходимым для хирургов и радиологов. Дано описание дополнительного фиброзного тяжа, который был обнаружен при препарировании правого плеча.

Ключевые слова: препарирование, подлопаточная артерия, вариантная анатомия, фиброзный тяж.

**DESCRIPTION OF THE SUBSCAPULAR ARTERY BRANCHING VARIANT
AND ADDITIONAL FIBROUS CORD-LIKE STRUCTURE OF THE ARM
(CASE REPORT)**

Tverskoy Aleksey V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 50 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia, tel.: +7-920-202-01-17, e-mail: tverskoy@bsu.edu.ru.

Morozov Vitaliy N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 50 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia, tel.: +7-952-430-90-36, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

Petrichko Svetlana A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 50 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia, tel.: +7-905-676-45-79, e-mail: petrichko@bsu.edu.ru.

Mukhina Ta'tyana S., Cand. Sci. (Med.) Associate Professor of Department, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 50 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia, tel.: +7-910-321-23-57, e-mail: mukhina@bsu.edu.ru.

PushkarSKIY Vitaliy V., Cand. Sci. (Med.), Head of Belgorod Regional Pathological Bureau, 8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia, tel.: +7(4722) 26-04-40, e-mail: tiger2910@rambler.ru.

Variations of the axillary artery and its branches are quite common. Some variations are clinically significant and knowledge of them can be useful for prevention of diagnostic errors during surgical interventions in the axillary fossa. The article deals with a branching pattern of the right subscapular artery (that has not been described in the literature before) from which anterior and posterior circumflex humeral arteries, circumflex scapular, thoracodorsal and profunda brachii artery arise. The latter followed downwards to the canal for radial nerve and didn't give any branches, except for the superior ulnar collateral artery. The external diameter of the profunda brachii artery was 4 mm. No variations in the first and second parts of the right and all parts of the left axillary arteries were discovered. The branching pattern description of the subscapular artery can be important and essential for surgeons and radiologists. The additional fibrous band was also found during dissection of right arm.

Key words: *dissection, subscapular artery, variant anatomy, fibrous band.*

Введение. Эмбриональное развитие кровеносных сосудов является сложным процессом, результатом которого может быть аномальный уровень отхождения, хода и ветвления [6]. Это имеет теоретический и клинический интерес для анатомов, сосудистых хирургов, врачей-радиологов и кардиохирургов.

Подмышечная артерия начинается на уровне латерального края I ребра от подключичной артерии. У данной артерии выделяют три отдела согласно треугольникам, определяемым на передней стенке подмышечной полости – ключично-грудного, грудного и подгрудного [11].

Наиболее частым вариантом отхождения ветвей от подмышечной артерии является следующий: от первого отдела отходит верхняя грудная и грудеоакромиальная артерии, во втором отделе – латеральная грудная артерия, а в третьем отделе – подлопаточная, передняя и задняя артерии, огибающие плечевую кость. От подлопаточной артерии ответвляются артерия, огибающая лопатку, и грудоспинная артерия [4].

Различные варианты начала, хода и ветвления подлопаточной артерии широко представлены в работах других анатомов. Данная работа освещает вариант ветвления подлопаточной артерии, который наблюдался у женского трупа с одной стороны.

По литературным данным, в области плеча, особенно с медиальной стороны, довольно часто встречаются дополнительные образования фиброзного строения в виде перемычек между мышцами, связок, дуг и тяжей [19]. Их наличие у человека может быть клинически не значимым явлением, а может сопровождаться компрессией сосудов и нервов плеча с соответствующей симптоматикой [9].

Цель: описать односторонний вариант ветвления подлопаточной артерии и охарактеризовать тяж фиброзного строения в передне-медиальной области плеча.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужил труп 72-летней женщины. Препарирование подмышечной области и области плеча трупа проводили согласно методике, описанной в руководстве по препарированию и изготовлению анатомических препаратов [3].

Клиническое наблюдение. На кафедре анатомии и гистологии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России во время препарирования трупа женщины 72 лет было обнаружено правостороннее необычное ветвление подлопаточной артерии, хотя при этом ветвление в первом и втором отделах, а также на противоположной стороне было классическим (рис. 1). Длина данной артерии составила 70 мм, наружный диаметр – 4 мм. Помимо классических ветвей, подлопаточная артерия отдавала глубокую артерию плеча. В данном случае глубокая артерия плеча являлась самой крупной ветвью подлопаточной артерии. От места начала она направлялась вниз в плечемышечный канал и делилась на конечные ветви без каких-либо особенностей. В верхней трети плеча отходящих от плечевой артерии ветвей обнаружено не было, и самой первой ее ветвью явилась верхняя локтевая коллатеральная артерия. Также от подлопаточной артерии отходили передняя и задняя артерии, огибающие плечевую кость, ход которых не отличался от такового, описанного в литературе.



Рис. 1. Правая подмышечная полость: 1 – подмышечная артерия; 2 – плечевая артерия; 3 – подлопаточная артерия; 4 – грудоспинная артерия; 5 – артерия, огибающая лопатку; 6 – задняя артерия, огибающая плечевую кость; 7 – глубокая артерия плеча

При препарировании области плеча с правой стороны был обнаружен плоский тяж фиброзного строения, который представлял собой утолщение фасции плеча. Он располагался латеральнее от медиального кожного нерва предплечья и медиальной подкожной вены руки. Фиброзный тяж косо пересекал двуглавую мышцу плеча и его сосудисто-нервный пучок, начинаясь от гребня большого бугорка плечевой кости (рис. 2).

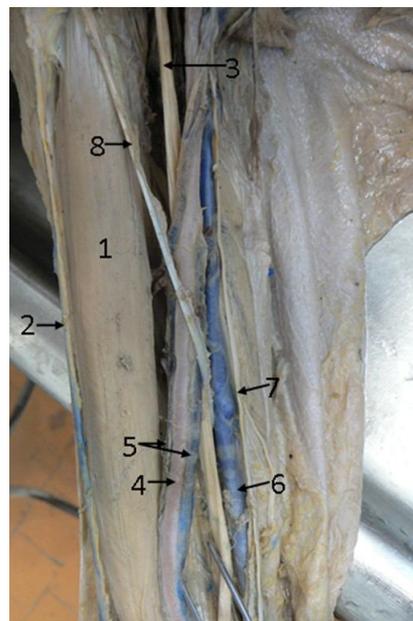


Рис. 2. Правое плечо, вид спереди: 1 – двуглавая мышца плеча; 2 – латеральная подкожная вена руки; 3 – срединный нерв; 4 – плечевая артерия; 5 – плечевые вены; 6 – медиальная подкожная вена руки; 7 – медиальный кожный нерв предплечья; 8 – фиброзный тяж

На границе верхней и средней трети плеча данный тяж сливался с медиальной межмышечной перегородкой плеча, которая следовала вниз к медиальному надмыщелку плечевой кости, где и прикреплялась (рис. 3).

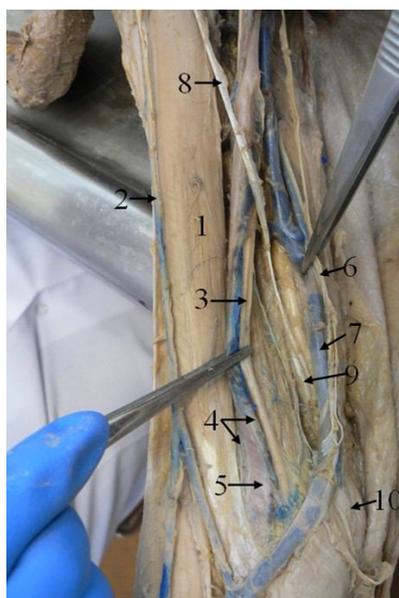


Рис. 3. Правое плечо, вид спереди: 1 – двуглавая мышца плеча; 2 – латеральная подкожная вена руки; 3 – срединный нерв; 4 – плечевые вены; 5 – плечевая артерия; 6 – медиальный кожный нерв предплечья; 7 – медиальная подкожная вена руки; 8 – фиброзный тяж; 9 – медиальная межмышечная перегородка плеча; 10 – медиальный надмыщелок плечевой кости

Обсуждение полученных результатов. Вариантная анатомия артерий верхней конечности, в частности подмышечной артерии, и отходящей от нее подлопаточной артерии широко освещена в работах течественных и зарубежных анатомов [1, 2, 5, 8].

Так, V. Saralaya и соавторы наблюдали отхождение от первого отдела подмышечной артерии необычной коллатеральной ветви, названной авторами общим подлопаточным стволом. От последнего отходили артерия, огибающая лопатку, задняя артерия, огибающая плечевую кость, грудоспинная, грудокромиальная и латеральная грудная артерии [15].

M. Pushpalatha и соавторы при препарировании мужского трупа 30 лет описали вариантную анатомию подлопаточной артерии с двух сторон. Правая подлопаточная артерия являлась ветвью первого отдела подмышечной артерии и отдавала латеральную грудную, грудоспинную и заднюю артерию, огибающую плечевую кость. Артерия, огибающая лопатку, отходила от задней артерии, огибающей плечевую кость, а передняя артерия, огибающая плечевую кость – от третьего отдела подмышечной артерии. Левая подлопаточная артерия отдавала латеральную грудную, грудоспинную артерии и артерию, огибающую лопатку. Передняя и задняя артерии, огибающие плечевую кость, отходили от третьего отдела подмышечной артерии [14].

I. Dimovelis и соавторы при препарировании мужского трупа наблюдали отхождение от подмышечной артерии общего подлопаточного ствола, который ветвился на артерию, огибающую лопатку, грудоспинную, латеральную грудную и заднюю артерию, огибающую плечевую кость [10].

В работе M.R. Bhat с соавторами, приводится отхождение от второго отдела правой подмышечной артерии общего ствола, который далее ветвился на две мышечные ветви, кровоснабжающие большую грудную и дельтовидную мышцы, грудокромиальную, латеральную грудную и подлопаточную артерии. Последняя далее делилась на заднюю артерию, огибающую плечевую кость, и общий ствол, который отдавал грудоспинную и артерию, огибающую лопатку [8].

Вариантом ветвления подлопаточной артерии, схожим с представленным в данной работе, является случай, описанный D. Venieratos с соавторами. Правая подмышечная артерия у мужского трупа давала начало крупной коллатеральной ветви (названной авторами общим подлопаточным стволом), которая ветвилась на подлопаточную артерию, переднюю и заднюю артерии, огибающие плечевую кость, глубокую артерию плеча и верхнюю локтевую коллатеральную артерию [20].

Аналогичный вариант ветвления подлопаточной артерии наблюдали Aastha и соавторы с левой стороны при препарировании мужского трупа [5].

В данной работе ветвление подлопаточной артерии несколько отличалось от описанных выше двух случаев вариантной анатомии подлопаточной артерии. Во-первых, подлопаточная артерия отходила непосредственно от третьего отдела подмышечной артерии, а не от общего подлопаточного

ствола, во-вторых, она не отдавала верхнюю локтевую коллатеральную артерию, а в-третьих, от нее отходила грудоспинная артерия.

Редкие, необычные образования фиброзного строения в области плеча, выявленные при препарировании трупов, такие как связка и аркада Струзерса и т.д., описаны в работах анатомов [9, 19].

Связка Струзерса представляет собой фиброзный тяж, натянутый между костным выростом на передне-медиальной поверхности нижней части тела плечевой кости – надмышцелковым отростком [16] и медиальным надмышцелком плечевой кости. Она встречается в 0,7–2,5 % популяции людей, чаще у европейцев и лиц женского пола. Связка Струзерса может вызывать компрессию проходящих под ней плечевой артерии и срединного нерва [7, 9].

Аркада Струзерса представляет собой фиброзный тяж, идущий от медиальной головки трехглавой мышцы плеча к медиальной межмышечной перегородке плеча. Она может быть самостоятельным апоневротическим или мышечно-апоневротическим образованием, натянутым между вышеуказанными структурами, либо являться утолщением фасции плеча. При определенных движениях плеча она может вызывать компрессию локтевого нерва [18].

Наиболее близкими к рассмотренному в данной работе случаю стали описания фиброзных тяжей в следующих двух работах. В первой работе при препарировании правого плеча мужского трупа 50 лет авторы обнаружили толстый фиброзный тяж, который начинался от короткой головки двуглавой мышцы плеча, шел в медиальном и дистальном направлениях, косо пересекая плечевую артерию, сопровождающие ее вены и срединный нерв, и сливался с медиальной межмышечной перегородкой плеча на 13,6 см выше медиального надмышцелка плечевой кости [17].

Во второй работе при препарировании левой верхней конечности трупа женщины 67 лет был выявлен узкий фиброзный тяж, который косо пересекал все плечо. Он начинался несколькими зубцами от глубокого листка грудной фасции, выходил из-под нижнего края большой грудной мышцы и следовал в задне-медиальном направлении, пересекая плечевые сосуды и срединный нерв. Данный фиброзный тяж заканчивался прикреплением к медиальному надмышцелку плечевой кости [13].

Анализируя собственные данные и мнения других анатомов можно предположить, что данный фиброзный тяж является остатком от *musculus chondroepitrochlearis* – непостоянной мышцы, которая иногда встречается у мужчин [12].

Выводы.

1. Представлен случай варианта одностороннего ветвления подлопаточной артерии, который имел некоторые отличия от ранее описанных в литературе. Знание возможных вариантов ветвления подмышечной артерии и ее ветвей особенно важно для выявления стенотических поражений, определения возможности коллатерального кровообращения, а также при эндососудистых манипуляциях, включая контрастную ангиографию, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию. Это может быть полезным для предотвращения диагностических ошибок, при выборе хирургической тактики во время выполнения оперативных вмешательств в области подмышечной ямки.

2. Одновременно с выявленным вариантом ветвления подлопаточной артерии был обнаружен дополнительный тяж фиброзного строения. Он также имеет клинический интерес, поскольку при определенных движениях плеча может вызывать компрессию его сосудиисто-нервного пучка.

Список литературы

1. Волков, Д. А. Вариантная анатомия артерий верхних конечностей / Д. А. Волков // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 100–101.
2. Гаджиева, Ф. Г. Индивидуальная изменчивость магистральных артерий верхних и нижних конечностей человека / Ф. Г. Гаджиева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2 (46). – С. 105–108.
3. Гончаров, Н. И. Руководство по препарированию и изготовлению анатомических препаратов / Н. И. Гончаров, Л. С. Сперанский, А. И. Краюшкин, С. В. Дмитриенко. – М. : Медицинская книга; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2002. – 192 с.
4. Сапин, М. Р. Анатомия человека : учебник : в 2 т. / М. Р. Сапин, В. Н. Николенко, Д. Б. Никитюк, С. В. Чава. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Т. 2. – 456 с.
5. Aastha. An unusual variation of axillary artery : a case report / Aastha, A. Jain, M. S. Kumar // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. AD05–AD07.
6. Adair, T. H. Angiogenesis / T. H. Adair, J. P. Montani. – San Rafael : Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – 84 p.
7. Ashwini, B. N. Variant Origin of Pronator Teres from Struthers Ligament with Higher Bifurcation of Brachial Artery / B. N. Ashwini, S. D. Desai, S. B. Karjagi, R. S. Bulagouda // J. Pharm. Sci. and Res. – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 1986–1988.

8. Bhat, M. R. A unique branching of the axillary artery in a South Indian male cadaver / M. R. Bhat, S. Gowda, B. K. Potu, M. S. Rao // Bratisl. Lek. Listy. – 2008. – Vol. 109, № 12. – P. 587–589.
9. Caetano, E. B. Struthers' ligament and supracondylar humeral process : an anatomical study and clinical implications / E. B. Caetano, N. J. Sabongi, L. A. Vieira // Acta Ortop. Bras. – 2017. – Vol. 25, № 4. – P. 137–142. doi: 10.1590/1413-785220172504168330.
10. Dimovelis, I. Tetrafurcation of the subscapular artery. Anatomical and clinical implications / I. Dimovelis, A. Michalinos, E. Spartalis, G. Athanasiadis, P. Skandalakis, T. Troupis // Folia Morphologica (Warsz). – 2017. – Vol. 76, № 2. – P. 312–315. doi: 10.5603/FM.a2016.0057.
11. Drake, R. L. Gray's Anatomy for Students / R. L. Drake, A. W. Vogl, A. W. M. Mitchell. – Philadelphia : Elsevier, 2015. – 1161 p.
12. Georgiev, G. P. A rare case of unilateral chondroepitrochlearis muscle / G. P. Georgiev, L. Jelev // Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. – 2008. – Vol. 61, № 11. – P. 1481–1484.
13. Iliev, A. Unusual fibrous band in the brachium – a probable remnant from the rare chondroepitrochlearis muscle / A. Iliev, L. Jelev, Y. Kartelov, L. Malinova, D. Hinova-Palova, A. Palof // Scripta Scientifica Medica. – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 115–117.
14. Pushpalatha, M. Variations in subscapular artery : a study / M. Pushpalatha, N. Chitra // J. of Evidence based Medicine and Healthcare. – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 308–312.
15. Saralaya, V. Abnormal branching of the axillary artery : subscapular common trunk. A case report / V. Saralaya, T. Joy, S. Madhyastha, R. Vadgaonkar, S. Saralaya // Int. J. Morphology. – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 963–966.
16. Shivaleela, C. Morphological study of the supracondylar process of the humerus and its clinical implications / C. Shivaleela, B. S. Suresh, S. Lakshmi Prabha // J. of Clinical and Diagnostic Research. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 1–3. doi:10.7860/JCDR/2014/6743.3915.
17. Swamy, R. S. Clinically important unilateral accessory tendinous slip from short head of biceps brachii muscle merged with medial intermuscular septum: a case report / R. S. Swamy, S. B. Nayak, M. K. G. Rao, R. T. Rao, S. R. Sirasanagandla, N. Kumar, J. Patil, P. Abhinitha, A. Guru // OA Anatomy. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 16.
18. Tubbs, R. S. The arcade of Struthers : An anatomical study with potential neurosurgical significance / R. S. Tubbs, A. Deep, M. M. Shoja, M. M. Mortazavi, M. Loukas, A. A. Cohen-Gadol // Surg. Neurol. – 2011. – Vol. 2. – P. 184. doi: 10.4103/2152-7806.91139.
19. Tubbs, R. S. Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation / R. S. Tubbs, M. M. Shoja, M. Loukas. – New Jersey : John Wiley & Sons Inc., 2016. – 1456 p.
20. Venieratos, D. Abnormal ramification of the axillary artery : sub-scapular common trunk / D. Venieratos, E. D. Lolis // Morphologie. – 2001. – Vol. 85, № 270. – P. 23–24.

References

1. Volkov D. A. Variantnaya anatomiya arteriy verkhnikh konechnostey [Variant anatomy of the arteries of the upper limbs]. Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Northern State Medical University], 2013, no. 1, pp. 100–101.
2. Gadzhieva F. G. Individual'naya izmenchivost' magistral'nykh arteriy verkhnikh i nizhnikh konechnostey cheloveka [Individual variety of main arteries of the upper and lower extremities]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Grodno State Medical University], 2014, № 2 (46), pp. 105–108.
3. Goncharov N. I., Speranskiy L. S., Krayushkin A. I., Dmitrienko S. V. Rukovodstvo po preparirovaniyu i izgotovleniyu anatomicheskikh preparatov [Guide on the dissection and making anatomical specimens]. Moscow, Meditsinskaya kniga [Medical book]; Nizhny Novgorod, Izdatel'stvo NGMA [Nizhny Novgorod State Medical Academy], 2002, 192 p.
4. Sapin M. R., Nikolenko V. N., Nikityuk D. B., Chava S. V. Anatomiya cheloveka. Uchebnik. V 2-h tomakh. Tom 2. [Human anatomy. Textbook in two volumes. Volume 2]. Moscow, GEOTAR-Media, 2015, 456 p.
5. Aastha, Jain A., Kumar M. S. An unusual variation of axillary artery: a case report. J. Clin. Diagn. Res., 2015, vol. 9, no. 1, pp. AD05–AD07.
6. Adair T. H., Montani J. P. Angiogenesis. San Rafael, Morgan & Claypool Life Sciences, 2010, 84 p.
7. Ashwini B. N., Desai S. D., Karjagi S. B., Bulagouda R. S. Variant Origin of Pronator Teres from Struthers Ligament with Higher Bifurcation of Brachial Artery. J. Pharm. Sci. and Res., 2012, vol. 4, no. 11, pp. 1986–1988.
8. Bhat M. R., Gowda S., Potu B. K., Rao M. S. A unique branching of the axillary artery in a South Indian male cadaver. Bratisl. Lek. Listy, 2008, vol. 109, no. 12, pp. 587–589.
9. Caetano E. B., Sabongi N. J., Vieira L. A. Struthers' ligament and supracondylar humeral process: an anatomical study and clinical implications. Acta Ortop. Bras., 2017, vol. 25, no. 4, pp. 137–142. doi: 10.1590/1413-785220172504168330.
10. Dimovelis I., Michalinos A., Spartalis E., Athanasiadis G., Skandalakis P., Troupis T. Tetrafurcation of the subscapular artery. Anatomical and clinical implications. Folia Morphologica (Warsz), 2017, vol. 76, no. 2, pp. 312–315. doi: 10.5603/FM.a2016.0057.

11. Drake R. L., Vogl A. W., Mitchell A. W. M. *Gray's Anatomy for Students*. Philadelphia, Elsevier, 2015, 1161 p.
12. Georgiev G. P., Jeleu L. A rare case of unilateral chondroepitrochlearis muscle. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, 2008, vol. 61, no. 11, pp. 1481–1484.
13. Iliev A., Jeleu L., Kartelov Y., Malinova L., Hinova-Palova D., Palof A. Unusual fibrous band in the brachium – a probable remnant from the rare chondroepitrochlearis muscle. *Scripta Scientifica Medica*, 2013, vol. 45, no. 1, pp. 115–117.
14. Pushpalatha M., Chitra N. Variations in subscapular artery: a study. *Journal of Evidence based Medicine and Healthcare*, 2015, vol. 2, no. 4, pp. 308–312.
15. Saralaya V., Joy T., Madhyastha S., Vadgaonkar R., Saralaya S. Abnormal branching of the axillary artery: subscapular common trunk. A case report. *Int. J. Morphology*, 2008, vol. 26, no. 4, pp. 963–966.
16. Shivaleela C., Suresh B. S., Lakshmiprabha S. Morphological study of the supracondylar process of the humerus and its clinical implications. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 1–3. doi:10.7860/JCDR/2014/6743.3915
17. Swamy R. S., Nayak S. B., Rao M. K. G., Rao R. T., Sirasanagandla S. R., Kumar N., Patil J., Abhinitha P., Guru A. Clinically important unilateral accessory tendinous slip from short head of biceps brachii muscle merged with medial intermuscular septum: a case report. *OA Anatomy*, 2013, vol. 1, no. 2, pp. 16.
18. Tubbs R. S., Deep A., Shoja M. M., Mortazavi M. M., Loukas M., Cohen-Gadol A. A. The arcade of Struthers: An anatomical study with potential neurosurgical significance. *Surg. Neurol.*, 2011, vol. 2, pp. 184. doi: 10.4103/2152-7806.91139.
19. Tubbs R. S., Shoja M. M., Loukas M. *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation*. New Jersey, John Wiley & Sons Inc., 2016, 1456 p.
20. Venieratos D., Lolis E. D. Abnormal ramification of the axillary artery: sub-scapular common trunk. *Morphologie*, 2001, vol. 85, no. 270, pp. 23–24.

**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://www.antiplagiat.ru>).

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) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р: 03.02.03 – Микробиология (медицинские науки), 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки), 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки), 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки), 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки), 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки), 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки), 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки), 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки), 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки), 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки), 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки), 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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 обязательна), 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 деления 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 квантили $Me [Q1; Q3]$ »). 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 следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

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 подрисуночными 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 языках, 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 <https://translit.net/>, ব্যব standard BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над 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 deyatelnosti. 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 deyatelnosti uchrezhdeniy zdравookhraneniya 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 zdравookhraneniya 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

ФГБОУ ВО «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**

2019

ТОМ 14

№ 1

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 29.03.2019
Уч. печ. л. – 7,4
Заказ № 4666
Тираж 500 экз. (Первый завод – 92 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121