

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 12
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2017

***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 12
№ 4

ASTRAKHAN – 2017

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2017 **Том 12** **№ 4**

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. АФНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

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

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

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

Л.Л. 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)

Д.Л. ТЕПЛА́Й – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

М.В. ПЕРАТ – MD, PhD, профессор (Словения)

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

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)

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

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

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

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

С.Т. ТУРУСПЕКОВА – доктор медицинских наук (Казахстан)

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

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

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

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

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

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

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

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2017

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
2017 **Volume 12** **№ 4**

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. AFANASJEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

M.V. PERAT – MD, PhD, Professor (Slovenia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S.T. TURUSPEKOVA – Doctor of Medical Sciences (Kazakhstan)

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

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

S. EHRHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

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

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

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

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006 (changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

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

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2017

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Д.Р. Калиев, Э.А. Кчибеков, В.А. Зурнаджьянц,
А.В. Коханов, М.А. Сердюков*

Анализ различных видов полипропиленовых имплантов
при хирургическом лечении вентральных грыж.....6

Д.В. Пахнов, Г.Д. Одишелашвили,

Л.Г. Одишелашвили, В.Г. Сердюков

Комбинированный подход
к лечению гидатидного эхинококкоза печени.....13

А.В. Прахов, Н.С. Черкасов

Эндокардиальный фиброэластоз
у новорожденных и детей первого года жизни.....20

А.А. Цибизова, М.А. Самотруева,

В.Б. Ковалев, И.Н. Тюренков

Фармакологическая активность производных бензодиазина.....27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев,

Е.А. Липницкая, М.С. Аджян

Исследование уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда
на фоне хронической обструктивной болезни легких.....44

М.У. Сергалиева, Д.Р. Чернова

Изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего на психоэмоциональное
поведение белых крыс в условиях информационного стресса.....50

Т.А. Уклистая, Е.А. Полунина

Ассоциации микроорганизмов при хронической обструктивной болезни легких,
осложненной хроническим легочным сердцем.....56

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.М. Дутаева, Н.В. Коваленко,

М.А. Чичкова, А.М. Чичков

Сравнительная характеристика статинов
в терапии острых коронарных катастроф.....63

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин

Риски развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов
с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий
в остром периоде кардиоэмболического инсульта.....70

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Л.Г. Одишелашвили

Инсулинома поджелудочной железы.....79

М.А. Чичкова, Д.В. Рубан

Пример продолжительной выживаемости после аортокоронарного шунтирования
при стенозе ствола левой коронарной артерии и постинфарктном кардиосклерозе.....82

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....89

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

D.A. Kaliev, E.A. Kchibekov, V.A. Zurnadzhyants,

A.V. Kokhanov, M.A. Serdyukov

The analysis of different types of polypropylene implants
in surgical treatment of ventral hernias.....6

D.V. Pakhnov, G.D. Odishelashvili,

L.G. Odishelashvili, V.G. Serdyukov

Combined approach to treatment
of ginate echinococcosis of the liver.....13

A.V. Prakhov, N.S. Cherkasov

Endocardial fibroelastosis

in newborns and children of the first year of life.....20

A.A. Tsibizova, M.A. Samotrueva, V.B. Kovalev, I.N. Tyurenkov

Pharmacological activity of derivatives of benzodiazine.....27

ORIGINAL INVESTIGATIONS

B.Yu. Kuzmichev, Polunina E.A., K.Yu. Kuzmichev,

E.A. Lipnitskaya, M.S. Adzhyan

The study of homocysteine level in patients with myocardial infarction
against the background of the chronic obstructive pulmonary disease.....44

M.U. Sergaliyeva, D.R. Chernova

Studying the influence of extract of herba *Astragalus vulpinus* Willd.

on psychoemotional behaviour of white rats in the conditions of information stress.....50

T.A. Uklistaya, E.A. Polunina

Associations of microorganisms in chronic obstructive pulmonary

disease with chronic pulmonary heart.....56

AID TO PRACTICAL DOCTOR

A.M. Dutaeva, N.V. Kovalenko,

M.A. Chichkova, A.M. Chichkov

Comparative characterization of statins in the treatment
of acute coronary accidents.....63

I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin

The risk of development of adverse clinical outcomes in patients with first diagnosed

atrial fibrillation in the acute phase of cardioembolic stroke.....70

OBSERVATION FROM PRACTICE

G.D. Odishelashvili, D.V. Pakhnov, L.G. Odishelashvili

Pancreatic insulinoma.....79

M.A. Chichkova, D.V. Ruban

Example of a long-term survival after coronary artery bypass grafting

with left main coronary artery stenosis and postinfarction atherosclerosis.....82

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....89

АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫХ ИМПЛАНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

Калиев Дамир Растямович, аспирант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-069-91-38, e-mail: damir-kaliev@mail.ru.

Кчибеков Элдар Абдурагимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-961-652-59-07, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru.

Сердюков Максим Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; заведующий хирургическим отделением, НУЗ «Отделенческая больница на станции Астрахань-1 ОАО «РЖД», Россия, 414041, Астрахань, ул. Сун Ят-Сена, д. 62, тел.: 8-962-754-88-00, e-mail: soroka_01@yandex.ru.

Представлен обзор проблем оптимизации способов герниопластики с целью снижения количества рецидивов у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. Определено, что грыженосителями являются от 2 до 4 % населения, при этом в ближайшем послеоперационном периоде рецидивы грыж передней брюшной стенки составляют 10–45,5 %. Использование современных синтетических сетчатых имплантов снизило частоту рецидивов до 10 %. Однако широкое внедрение аллопластики грыжевых дефектов обусловило рост числа осложнений при заживлении послеоперационной раны: нагноений, секвестраций, отторжений трансплантата, сером, лигатурных свищей. В этой связи изучение особенностей реактивности и метаболизма тканей после имплантации полипропиленовых сеток в зависимости от структуры и физико-химических свойств герниопротеза, варианта его плетения или величины ячеек позволит разработать оптимальные показания для их применения.

Ключевые слова: *вентральные грыжи, сетчатый эндопротез, обзор литературы, анализ проблемы.*

THE ANALYSIS OF DIFFERENT TYPES OF POLYPROPYLENE IMPLANTS IN SURGICAL TREATMENT OF VENTRAL HERNIAS

Kaliev Damir A., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-069-91-38, e-mail: damir-kaliev@mail.ru.

Kchibekov Eldar A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-961-652-59-07, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Zurnadzhyants Victor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Kokhanov Alexander V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru.

Serdyukov Maxim A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; Head of the surgical department, Branch hospital at the Russian railway station, Astrakhan-1. 62 Sun Yat-Sen St., Astrakhan, 414041, Russia, tel.: 8-962-754-88-00, e-mail: soroka_01@yandex.ru.

The article deals with the problems of optimization of hernioplasty methods. It was pointed out that 2–4 % of population have hernia, but postoperative reherniations of anterior abdominal wall are 10–45,5 %. Modern synthetic mesh implant use improved recurrence rate till 10 %. However, wide application of alloplasty of hernia defects determined multiplication of complication at postoperative wound intention: abscess, sequestration, graft rejection, seroma, ligature fistula. Thereby, study of peculiarities of tissue reactivity and metabolism after implantation polypropylene meshes depending on the structure and physicochemical properties of hernioprosthesis, network type or cellule size let create optimal indication for their administration.

Key words: *ventral hernia, mesh endoprosthesis, literature review, problem analysis.*

Хирургия вентральных грыж при значительных дефектах передней брюшной стенки до настоящего времени представляет собой актуальную проблему. Одной из важных задач современной оперативной герниологии является оптимизация способов герниопластики с целью снижения количества рецидивов у пациентов с грыжами передней брюшной стенки [1, 9].

Патогенез грыж включает необратимые дегенеративные изменения в передней брюшной стенке, прежде всего, за счет атрофии мышечной ткани, с последующим фиброзным и жировым перерождением мышечного корсета [3, 10, 28]. При этом происходит замещение соединительной тканью и белой линии живота, и одноименного апоневроза. Кроме того, в области формирующегося послеоперационного рубца из-за натяжения нарушается нормальный биосинтез коллагена, за счет преимущественного образования коллагена только III типа, что в совокупности приводит к формированию непрочного рубца, укрывающего грыжевой дефект после герниопластики, и становится причиной рецидива болезни. Еще одной причиной рецидивов грыж передней брюшной стенки может быть использование для хирургической коррекции собственных неполноценных в физиологическом плане тканей. Среди наследственных биохимических причин, компрометирующих эффективность аутогерниопластики, можно выделить извращенный локальный метаболизм фиброзной и соединительной ткани в области грыжевого дефекта [9, 33, 36].

С позиции хирурга в патогенезе рецидивов грыж следует предусматривать две группы факторов: предрасполагающие и производящие. К предрасполагающим к рецидиву факторам относятся: пожилой и старческий возраст, ожирение, период беременности и родов, состояния, сопровождающиеся сниженным репаративным потенциалом тканей и угнетением резистентности организма (кахексии, анемии, авитаминозы, гиподинамия, эндокринная патология, сопутствующие заболевания) [4, 10, 15, 25, 35].

К производящим рецидив факторам абдоминальные хирурги относят внутрибрюшную гипертензию, патологию желудочно-кишечного тракта, чрезмерную физическую активность пациента в раннем послеоперационном периоде, эвентрацию кишечника, гнойные осложнения послеоперационных ран, а также случаи длительного оставления в ране тампона, повторное хирургическое вмешательство через один и тот же доступ, беременность сразу после оперативных вмешательств, сшивание при герниопластике тканей, разных по своей структуре, неанатомичные и нефизиологичные разрезы, перерезка нервных стволов и их ветвей в операционной ране с последующей мышечной атрофией передней брюшной стенки [2, 3, 7, 16, 22, 35].

Операция грыжесечения является одной из самых распространенных в мире операций в плановой хирургии, уступая только оперативному вмешательству по поводу острого аппендицита в ургентной хирургии [6]. Ежегодно в мире выполняется свыше 20 миллионов операций грыжесечения, что составляет 10–15 % от общего числа оперативных вмешательств [1, 9, 11, 37]. Преимущественно грыжесечения производятся по поводу паховых грыж, за которыми следуют вентральные, составляющие 20–22 % всех грыж [11]. Имеются статистические данные о том, что от 2 до 4 % населения являются грыженосителями, при этом на долю рецидивов вентральных грыж приходится 4–7 % пациентов в ближайшем послеоперационном периоде, возрастая до 15 % спустя 3 года после вмешательства на органах брюшной полости.

Частота рецидивов после хирургической коррекции грыж передней брюшной стенки достигает 10–45,5 % [1, 5, 8, 12, 15, 17, 18, 27]. Между тем подавляющее большинство пациентов с вентральными грыжами (50–60 %) является лицами трудоспособного возраста, для них герниопластика реализует, кроме оздоравливающей и косметической функции, еще и социально-трудоуводящую адаптацию. Еще более высок результат рецидивов после грыжесечений в экстренной хирургии в связи с их ущемлением, на долю которых приходится 35 % всех подобных операций [1, 9, 23]. Кроме того, сохраняется высокая летальность среди пациентов с данной патологией (9 % и более). Если частота возникновения вентральных грыж после плановых оперативных вмешательств обычно составляет 31,5 %,

то после urgentных операций возрастает до 68,4 % [29, 37]. В связи с высокой неудовлетворенностью результатами хирургической коррекции грыж живота разработан обширный арсенал всевозможных хирургических способов лечения, подавляющее большинство из которых представляет собой пластику собственными тканями. При аутогерниопластике рецидивы грыжи встречаются в 10–40 % случаев [1, 33, 36, 37], то есть немного реже, чем при хирургическом лечении грыж в XX веке, с количеством рецидивов грыж, достигавших 60 % [11, 16, 27, 37].

Число ежегодно выполняемых герниопластик при вентральных грыжах в России в последние годы составило около 180 тысяч, в США – свыше 500 тысяч, в Германии – 280 тысяч [6, 14, 16, 18, 21, 28, 30, 34].

Огромное количество методов герниопластики классифицируется на методики кожной пластики, апоневротической, мышечной, мышечно-апоневротической пластики, эксплантации, биологических методов пластики [13, 23, 32]. Все перечисленные методы имеют следующие недостатки: использование широкого оперативного доступа, длительная госпитализация пациента и реабилитационный период, проблемы с активизацией больных, необходимость длительного (до полугода) ношения бандажа [11, 20, 27]. Кроме того, пластика собственными тканями приводит к избыточному натяжению тканей и к дегенеративным и атрофическим процессам в них [12, 18]. Еще одним недостатком натяжной герниопластики при ликвидации значительного дефекта брюшной стенки является уменьшение объема брюшной полости, приводящего к повышению давления в брюшной полости и последующим нарушениям со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [19, 29]. Применение чужеродных для пациента ксенотрансплантатов имеет свои неустраняемые недостатки – антигенная несовместимость и связанное с ней иммунное отторжение трансплантата. Вызывая длительную и выраженную воспалительную реакцию в ране, ксенотрансплантаты приводят к увеличению числа ретенционных, инфекционных раневых осложнений, нарушению процессов репаративной регенерации тканей с формированием надежного соединительно-тканного рубца, а в итоге – к увеличению числа рецидивов. Указанные недостатки ксенотрансплантатов особенно лимитируют их применение для пластики гигантских вентральных грыж [7, 10, 21, 24].

После того, как было установлено, что в патогенезе рецидивов грыж первостепенная роль отводится изменениям обмена веществ в фиброзной ткани, не позволяющим формировать прочный соединительно-тканый рубец, золотым стандартом оперативного лечения вентральных грыж признано протезирование брюшной стенки с помощью различных синтетических материалов. Во всем мире за год выполняется до 1 миллиона герниопластик с их применением [33, 36]. Использование синтетических имплантов снизило частоту рецидивов до 10 % [11, 24, 31] и позволило закрывать обширные, ранее не корригировавшиеся дефекты брюшной стенки [33, 37].

В свете современных тенденций, технологий и новых взглядов на этиологию и патогенез грыж В.Н. Егиевым (2003) [8] введена классификация способов герниопластики на натяжные, ненатяжные, комбинированные и лапароскопические. Еще в 1969 г. Н.И. Кукуджанов [16] обратил внимание на дифференцированный подход при выборе способа герниопластики. К примеру, у больных с рецидивными паховыми грыжами, имеющих измененную анатомическую структуру, рубцовые процессы и дегенеративные изменения в тканях, может появиться необходимость в специальных сложных методах грыжесечения [16].

Современные представления о патогенезе грыжеобразования позволили сформировать фундаментальный принцип оперативного лечения грыжевых дефектов – это ненатяжная герниопластика и профилактика рецидивов грыж путем формирования необходимых для этого условий.

В наибольшей степени этот фундаментальный принцип герниологии обеспечивает применение синтетических имплантов, которые, в отличие от аутопластики грыжевых дефектов собственными тканями, позволяют устранить чрезмерное натяжение тканей как основную причину рецидивов грыж [1, 7, 9, 11, 25, 37]. Широкому распространению герниопластики синтетическими сетчатыми материалами способствовало производство широкого ассортимента высококачественных пластических материалов, пригодных к использованию в организме человека. Современная химическая промышленность производит синтетические протезы высокой прочности, обладающие относительной биологической инертностью [15, 24, 29]. В наибольшей степени в качестве протезирующего материала получил распространение полипропилен [12, 27, 30].

Технологическими преимуществами сетчатых полипропиленовых протезов является их дешевизна и простота изготовления, высокая прочность и износостойкость [1, 12, 17]. Медицинскими преимуществами полипропиленовых протезов является их неспособность поддерживать инфекцию в месте имплантации, а если инфицирование импланта все-таки происходит, то он без последующего

удаления протеза доступен для антибиотикотерапии и дренирования раны [10, 27, 35].

Оптимистичные результаты после внедрения полипропиленовых сетчатых протезов и ненатяжной герниопластики сменились критическим анализом, который выявил новые проблемы выбора, порожденные имплантацией синтетического материала. Речь идет о способе выполнения операции, технике оперативного приема, определении локализации размещения синтетического протеза. Появились новые виды послеоперационных осложнений пластики полипропиленовой сеткой: нагноения, секвестрации, отторжения трансплантата и его «сморщивание», серомы, лигатурные свищи [34, 37], частота которых достигает 10–30 % [11, 22, 24, 34]. Лапароскопическая герниопластика сетчатым протезом также дает послеоперационные раневые осложнения в 13 % случаев [20, 34]. Обнаружилось, что полипропиленовый имплант приводит к выраженному и длительному воспалительному процессу, вследствие чего, с одной стороны, он прочно интегрируется с тканями брюшной стенки, но, с другой стороны, индуцированное имплантом хроническое воспаление приводит к его «сморщиванию» и миграции, вызывая болевой синдром, а впоследствии рецидивы грыжи [9, 10, 28, 31, 35]. Предполагается, что данные негативные процессы связаны с чрезмерным и неадекватным прорастанием местных тканей в сетчатый имплант [9, 25].

Обширная современная литература по герниопластике сетчатыми эндопротезами, как и литература по канонической абдоминальной хирургии, в целях улучшения результатов хирургического лечения больных с грыжами передней брюшной стенки рекомендует учитывать не только общее состояние пациента, но и функциональное состояние передней брюшной стенки, прежде всего, ее анатомические особенности в области планируемого оперативного вмешательства. Однако не разработаны четкие диагностические параметры, позволяющие оценивать анатомические и функциональные особенности строения тканей передней брюшной стенки (соединительнотканые образования, мышечный и апоневротический каркас, кровеносная и лимфатическая система и др.) [4, 6, 9, 25]. Кроме того, следует учитывать, что синтетические протезы, являясь чужеродными, имеют условную биологическую инертность, в связи с чем индуцируют и поддерживают воспалительную реакцию в послеоперационной ране [2, 15, 23, 26, 37].

Следовательно, существующие синтетические сетчатые протезы еще не полностью соответствуют критериям «идеального протеза» с высокой прочностью, максимальной гистосовместимостью и оптимальной структурой [3, 7, 28]. Несмотря на обширную литературу, посвященную данной проблематике, рецидивирующие грыжи и послеоперационные раневые осложнения оставляют много нерешенных вопросов. Настало время изучения причин рецидивов вентральных грыж путем более углубленного исследования тонких механизмов функционирования сетчатых протезов [3, 15, 26]. В частности, уже обнаружены особенности иммунного ответа на синтетические импланты в зависимости от их макроскопической и микроскопической структуры, которые проявляются в разном соотношении иммунокомпетентных клеток. Ответная реакция в основном обеспечивается макрофагами, роль других клеток в иммунном ответе неоднозначна [7, 14]. В других исследованиях установлена прямая связь между количеством полипропилена в сетчатом протезе и степенью выраженности фиброза в зоне имплантации [16].

Накапливающиеся по крупицам знания о свойствах и особенностях различных синтетических герниопротезов необходимы для рационального дифференцированного подхода к их выбору. Оптимальные синтетические материалы должны отвечать следующим требованиям: а) быть резистентными к инфекциям; б) не допускать сращения с внутренними органами; в) обладать полной гистосовместимостью и хорошо интегрироваться с тканями брюшной стенки без глубокого рубцевания и инкапсулирования; г) иметь прочность при длительном натяжении [10]. Еще более ценную информацию может дать дальнейшее изучение особенностей реактивности и метаболизма тканей после имплантации полипропиленовых сеток в зависимости от структуры и физико-химических свойств герниопротеза, варианта его плетения или величины ячеек.

Список литературы

1. Адамян, А. А. Пластика пахового канала по Лихтенштейну, непосредственные и отдаленные результаты / А. А. Адамян, Б. Ш. Гогия, Р. Р. Аляутдинов // Герниология. – 2005. – № 2. – С. 6.
2. Алиев, С. А. Эволюция методов хирургического лечения паховых грыж / С. А. Алиев // Вестник хирургии. – 2010. – № 5. – С. 109–113.
3. Васильев, С. В. Аллопластика паховых грыж полипропиленовыми сетками / С. В. Васильев, Т. А. Мошкова, В. В. Олейник // Вестник хирургии. – 2007. – № 1. – С. 80–82.
4. Веронский, Г. И. Глубокая герниопластика из предбрюшинного доступа / Г. И. Веронский, К. Ф. Комаровских // Хирургия. – 1991. – № 5. – С. 79–81.

5. Грубник, В. В. Современные методы лечения брюшных грыж / В. В. Грубник, А. А. Лосев, Н. Р. Баязитов. – Киев : Здоровье, 2001. – 280 с.
6. Дерюгина, М. С. Способ лечения паховых грыж / М. С. Дерюгина // Хирургия. – 1999. – № 12. – С. 53–55.
7. Дубова, Е. А. Морфологическая характеристика тканевой реакции при имплантации сетчатых эндопротезов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Дубова. – М., 2008. – 23 с.
8. Егиев, В. Н. Использование двухслойной перфорированной пластины политетрафторэтилена при лечении паховых грыж / В. Н. Егиев, Д. В. Чижов // Хирургия. – 2003. – № 4. – С. 23.
9. Егиев, В. Н. Результаты пластики Лихтенштейна при ущемленных паховых грыжах / В. Н. Егиев, М. Н. Рудакова, А. К. Сергейчев // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 3. – С. 3–6.
10. Жебровский, В. В. Хирургия грыж живота и эвентраций / В. В. Жебровский, Мохамед Том Эльбашир. – Симферополь : Бизнес-Информ, 2002. – 440 с.
11. Кисель, А. Г. Результаты оперативного, лечения прямых и рецидивных паховых грыж с применением аутодермального имплантата / А. Г. Кисель, В. А. Могильный, О. А. Бурназ // Вестник хирургии. – 1978. – № 4. – С. 23–28.
12. Климов, А. Е. Отдаленные результаты герниопластик по Shouldice и Lichtenstein в лечении паховых грыж / А. Е. Климов, Ю. Ф. Пауткин, А. Е. Кучерявый // Врач. – 2007. – № 8. – С. 54–57.
13. Клинге, У. Сморщивание полипропиленовых сеток после имплантации / У. Клинге, И. Конце, М. Ануров // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 21–22.
14. Клинге, У. Функциональные и морфологические результаты имплантации различных модификаций полипропиленовых сеток для пластики дефектов передней брюшной стенки / У. Клинге, Ф. Шумпелик, М. И. Ануров // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 22–23.
15. Кубачев, К. Т. Новые технологии в лечении паховых грыж / К. Т. Кубачев, С. Е. Митин // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 44–45.
16. Кукуджанов, Н. И. Паховые грыжи / Н. И. Кукуджанов. – М. : Медицина, 1969. – 439 с.
17. Митин, С. Е. Дифференцированный подход к лечению грыж брюшной стенки / С. Е. Митин, В. Н. Баранчук, А. И. Краснощека // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 40–41.
18. Мошкова, Т. А. Аллопластика срединных вентральных грыж полипропиленовыми сетками / Т. А. Мошкова // Вестник хирургии. – 2008. – № 4. – С. 36–39.
19. Новиков, К. В. К вопросу о лечении больных с паховыми грыжами / К. В. Новиков // Вестник хирургии. – 2001. – № 2. – С. 63–66.
20. Протасов, А. В. Практические аспекты современных герниопластик / А. В. Протасов, Д. Ю. Богданов. – М. : РУСАКИ, 2011. – 207 с.
21. Пушкин, С. Ю. Ранние и поздние осложнения при пластике грыж сетчатым протезом / С. Ю. Пушкин, З. В. Ковалева, А. А. Супильников // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 50–51.
22. Славин, Л. Е. Осложнения хирургических грыж живота / Л. Е. Славин, И. В. Федоров, Е. И. Сигал. – М. : Профиль, 2005. – 174 с.
23. Тимошин, А. Д. Амбулаторная герниопластика / А. Д. Тимошин, А. Л. Шестаков, А. В. Юрасов // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 65–66.
24. Тимошин, А. Д. Тактика лечения паховых грыж в общехирургическом стационаре / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 66.
25. Тимошин, А. Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков. – М. : Триада-Х, 2003. – 144 с.
26. Фатхутдинов, И. М. Полипропиленовые эндопротезы в хирургии ущемленных послеоперационных вентральных грыж / И. М. Фатхутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – 541–544.
27. Фролов, С. Д. Способ лечения паховых грыж с использованием сетки из никелида титана / С. Д. Фролов, П. С. Ветшев, А. В. Егоров // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М. : Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 68.

28. Черенько, М. П. Брюшные грыжи / М. П. Черенько. – Киев : Здоровье, 1995. – 261 с.
29. Шулуток, А. М. Решит ли применение сетчатых эндопротезов все проблемы паховой герниопластики / А. М. Шулуток, А. Ю. Моисеев, А. Х. Эль-Саед // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / отв. ред. А. Д. Тимошин. – М.: Российский научный центр хирургии. Российская академия медицинских наук, 2002. – С. 75–76.
30. Girard, A. Letter from Europe / A. Girard // J. Am. Med. Assoc. – 1894. – Vol. 22, № 6. – P. 397–398.
31. Jenkins, S. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects / S. Jenkins, T. Klamer, R. Condon // Surgery. – 1983. – Vol. 94, № 8. – P. 392–398.
32. McVay, C. B. The anatomic basis for hernioplasty / C. B. McVay // Surg. Gynecol. Obst. – 1974. – Vol. 139, № 6. – P. 931–945.
33. Nyhus, L. M. Herniology 1948–1998 : Evolution toward excellence / L. M. Nyhus // Hernia. – 1998. – Vol. 2, № 1. – P. 1–5.
34. Postempski, P. E. Uber radikal Operationen de hernien / P. E. Postempski // Zentrbl. Chir. – 1890. – Bd. 34, № 23. – S. 653.
35. Schumpelick, V. Errors and danger in hernia surgery / V. Schumpelick // Chirurg. – 1993. – Vol. 64, № 6. – P. 237–243.
36. Shouldice, E. E. Surgical treatment of hernia / E. E. Shouldice // Out. Mod. Rev. – 1945. – Vol. 4, № 11. – P. 43–48.
37. Zollinger, R. M. Classifications for groin hernias / R. M. Zollinger // Surg. Clin. North. Am. – 2003. – Vol. 83, № 4. – P. 1053–1063.

References

1. Adamyan A. A., Gogiya B. Sh., Alyautdinov P. P. Plastika pakhovogo kanala po Likhtenshteynu, neposredstvennye i otdalonnnye rezul'taty [Liechtenstein plasty of the inguinal canal, immediate and long-term results]. Gerniologiya [Gerniology], 2005, no. 2, pp. 6.
2. Aliyev C. A. Evolyutsiya metodov khirurgicheskogo lecheniya pakhovykh gryzh [Evolution of methods of surgical treatment of inguinal hernias]. Vestnik khirurgii [Bulletin of Surgery], 2010, no. 5, pp. 109–113.
3. Vasil'yev C. B., Moshkova T. A., Oleynik V. V. Alloplastika pakhovykh gryzh polipropilenovymi setkami [Alloplasty of inguinal hernia with polypropylene gauze]. Vestnik khirurgii [Bulletin of Surgery], 2007, no. 1, pp. 80–82.
4. Veronsky G. I., Komarovskikh K. F. Glubokaya gernioplastika iz predbryushinnogo dostupa [Deep hernioplasty from the preperitoneal access]. Khirurgiya [Surgery], 1991, no. 5, pp. 79–81.
5. Grubnik V. V., Losev A. A., Bayazitov N. R. Sovremennyye metody lecheniya bryushnykh gryzh [Modern methods of treatment of abdominal hernias]. Kiev, Zdorov'ye, 2001, 280 p.
6. Deryugina M. S. Sposob lecheniya pakhovykh gryzh [Method of treatment of inguinal hernias]. Khirurgiya [Surgery], 1999, no. 12, pp. 53–55.
7. Dubova Ye. A. Morfologicheskaya kharakteristika tkanevoy reaktsii pri implantatsii setchatykh endoprotezov. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Morphological characteristics of tissue reaction during implantation of reticular endoprosthesis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 23 p.
8. Egiev V. N., Chizhov D. V. Ispol'zovaniye dvukhsloynoy perforirovannoy plastiny politetraforetilena pri lechenii pakhovykh gryzh [The use of a two-layer perforated plate of polytetrafluoroethylene in the treatment of inguinal hernias]. Khirurgiya [Surgery], 2003, no. 4, pp. 23.
9. Egiev V. N., Rudakova M. N., Sergeichev A. K. Rezul'taty plastiki Likhtenshteyna pri ushchemlonnykh pakhovykh gryzhakh [The results of Liechtenstein plastics in cases of incarcerated inguinal hernias]. Endoskopicheskaya khirurgiya [Endoscopic surgery], 2006, no. 3, pp. 3–6.
10. Zhebrovskiy V. V., Elbashir Mohamed Tom. Khirurgiya gryzh zhivota i eventratsiy [Surgery of abdominal hernias and eventrations]. Simferopol, Biznes-Inform, 2002, 440 p.
11. Kisel A. G., Mogilny V. A., Burnaz O. A. Rezul'taty operativnogo, lecheniya pryamykh i retsidivnykh pakhovykh gryzh s primeneniym autodermal'nogo implantata [Results of surgical treatment of direct and recurrent inguinal hernias with the use of an autodermal implant]. Vestnik khirurgii [Bulletin of Surgery], 1978, no. 4, pp. 23–28.
12. Klimov A. E., Pautkin Yu. F., Kucheryavyy A. E. Otdalonnnye rezul'taty gernioplastik po Shouldice i Lichtenstein v lechenii pakhovykh gryzh [Long-term results of Shouldice and Lichtenstein hernioplasty in the treatment of inguinal hernias]. Vrach [Doctor], 2007, no. 8, pp. 54–57.
13. Klinge U., Konce I., Anurov M. I. Smorshchivaniye polipropilenovykh setok posle implantatsii [The shrinkage of polypropylene mesh after implantation]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 21–22.

14. Klinge U., Shumpelik F., Anurov M. I. Funktsional'nyye i morfologicheskiye rezul'taty implantatsii razlichnykh modifikatsiy polipropilenovykh setok dlya plastiki defektov peredney bryushnoy stenki [Functional and morphological results of implantation of various modifications of polypropylene mesh for the plastics of abdominal wall defects]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 22–23.
15. Kubachov K. T., Mitin S. Ye. Novyye tekhnologii v lechenii pakhovykh gryzh [New technologies in the treatment of inguinal hernias]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 44–45.
16. Kukudzhinov N. I. Pakhovyie gryzhi [Inguinal hernias]. Moscow, Meditsina 1969, 439 p.
17. Mitin S. Ye., Baranchuk V. N., Krasnoshchoka A. I. Differentsirovannyi podkhod k lecheniyu gryzh bryushnoy stenki [A differentiated approach for treatment of hernia of the abdominal wall]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 40–41.
18. Moshkova T. A. Alloplastika sredinnykh ventral'nykh gryzh polipropilenovymi setkami [Alloplastics of median ventral hernias with polypropylene gauze]. Vestnik khirurgii [Bulletin of Surgery], 2008, no. 4, pp. 36–39.
19. Novikov K. B. K voprosu o lechenii bol'nykh s pakhovymi gryzhami [On the treatment of patients with inguinal hernias]. Vestnik khirurgii [Bulletin of Surgery], 2001, no. 2, C. 63–66.
20. Protasov A. V., Bogdanov D. Yu. Prakticheskiye aspekty sovremennykh gernioplastik [Practical aspects of modern hernioplasty]. Moscow, RUSAKI, 2011, 207 p.
21. Pushkin S. Yu., Kovalyova Z. V., Supil'nikov A. A. Ranniye i pozdniye oslozhneniya pri plastike gryzh setchatym protezom [Early and late complications in the plastic surgery of hernias with a mesh prosthesis]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 50–51.
22. Slavin L. E., Fodorov I. V., Sigal E. I. Oslozhneniya khirurgicheskikh gryzh zhivota [Complications of surgical abdominal hernias]. Moscow, Profile, 2005, 174 p.
23. Timoshin A. D., Shestakov A. L., Yurasov A. B. Ambulatsionnaya gernioplastika [Ambulatory hernioplasty]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 65–66.
24. Timoshin A. D., Yurasov A. B., Shestakov A. L. Taktika lecheniya pakhovykh gryzh v obshchekhirurgicheskoy statsionare [Tactics of treatment of inguinal hernias in the general surgical hospital]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 66.
25. Timoshin A. D., Yurasov A. B., Shestakov A. L. Khirurgicheskoye lecheniye pakhovykh i posleoperatsionnykh gryzh bryushnoy stenki [Surgical treatment of inguinal and postoperative hernias of the abdominal wall]. Moscow, Triada-X, 2003, 144 p.
26. Fatkhutdinov I. M. Polipropilenovyye endoprotezy v khirurgii ushchemlonnykh posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [Polypropylene endoprosthesis in surgery of incarcerated postoperative ventral hernias]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal], 2012, vol. 93, no. 3, pp. 541–544.
27. Frolov S. D., Vetshev P. S., Yegorov A. B. Sposob lecheniya pakhovykh gryzh s ispol'zovaniyem setki iz nikelida titana [Method of treatment of inguinal hernias using a titanium nickelide mesh]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 68.
28. Cherenko M. P. Bryushnyye gryzhi [Ventral hernia]. Kiev, Zdorov'ye, 1995, 261 p.
29. Shulutko A. M., Moiseev A. Yu., El-Sayed A. Kh. Reshit li primeneniye setchatykh endoprotezov vse problemy pakhovoy gernioplastiki [Will the application of meshed endoprosthesis solve all the problems of inguinal hernioplasty]. Aktual'nyye voprosy gerniologii: Materialy konferentsii [Actual questions of herniology: Proceedings of the conference]. Moscow, Russian Scientific Centre of Surgeon. Russian Scientific Academy of Medical Sciences, 2002, pp. 75–76.
30. Girard A. Letter from Europe. J. Am. Med. Assoc., 1894, vol. 22, no. 6, pp. 397–398.
31. Jenkins S., Klamer T., Condon R. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. Surgery, 1983, vol. 94, no. 8, pp. 392–398.
32. McVay C. B. The anatomic basis for hernioplasty. Surg. Gynecol. Obst., 1974, vol. 139, no. 6, pp. 931–945.
33. Nyhus L. M. Herniology 1948–1998: Evolution toward excellence. Hernia, 1998, vol. 2, no. 1, pp. 1–5.
34. Postempski P. E. Über radikal Operationen der Hernien. Zentrbl. Chir., 1890, Bd. 34, no. 23, S. 653.
35. Schumpelick V. Errors and danger in hernia surgery. Chirurg., 1993, vol. 64, no. 6, pp. 237–243.
36. Shouldice E. E. Surgical treatment of hernia. Out. Mod. Rev., 1945, vol. 4, no. 11, pp. 43–48.
37. Zollinger R. M. Classifications for groin hernias. Surg. Clin. North. Am., 2003, vol. 83, no. 4, pp. 1053–1063.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГИДАТИДНОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Пахнов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Одишелашвили Лиана Гивиевна, клинический ординатор, ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Сердюков Василий Гаврилович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел: (8512) 38-50-63, e-mail: vgs5701@gmail.com.

Эхинококкоз – одно из распространенных эндемических паразитарных заболеваний человека, имеет длительное хроническое течение с наиболее частой локализацией гельминта в печени, что происходит, по данным разных авторов, в 30–93 % случаев. Основным видом лечения этой патологии является хирургическое вмешательство, причем это комплексная задача, решением которой должен стать выбор правильной тактики предоперационной подготовки, а также хирургического пособия и анестезиологического обеспечения. Обзор научной литературы по этому вопросу позволил установить, что при выборе метода лечения пациентов с гидатидным эхинококкозом печени целесообразно предпочесть минимально инвазивные вмешательства, непременно применяя до- и послеоперационную противогельминтную терапию. Такие методы хирургического вмешательства, как перицистэктомия и резекция печени, могут быть обоснованно использованы лишь при выявлении экзогенной пролиферации кист, объемном кальцинозе фиброзной капсулы.

Ключевые слова: эхинококкоз, печень, эхинококкэктомия, химиотерапия, лечение, паразит, облитерация, полость.

COMBINED APPROACH TO TREATMENT OF GIDATE ECHINOCOCCOSIS OF THE LIVER

Pakhnov Dmitry V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Odishelashvili Liana G., resident, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Serdyukov Vasily G., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-63, e-mail: vgs5701@gmail.com.

Echinococcosis is one of the most widespread parasitic diseases of a man, characterized by a prolonged chronic course with predominant localization of the parasite in the liver in 31–92 % cases. The main type of treatment of this disease is surgical intervention. Nevertheless, an important task is to choose the most correct tactics of preoperative preparation, surgical tactics, anesthesia. Literature review let us prefer minimal invasive surgery, use pre-and postoperative hookworm therapy. Such methods of surgical intervention as pericystectomy and hepatectomy were used in case of exogenous proliferation of cyst, fibrous capsule calcinosis.

Key words: echinococcosis, liver, echinococcectomy, chemotherapy, treatment, parasite, obliteration, cavity.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) эхинококкоз характеризуется как заболевание с наличием эндемичных очагов распространения по всему земному шару [31].

Эхинококкоз – это паразитарное заболевание с наиболее частым поражением печени, что, по сведениям различных авторов, составляет от 31–92 % случаев [13, 33]. По мнению И.В. Михина (2015), частота вероятной локализации паразитарной опухоли в легких колеблется от 6 до 40 % наблюдений, в остальных тканях и органах паразитарные кисты обнаруживаются у 25 % инвазированных [25].

Несмотря на деятельный поиск и разработку новых методов хирургического лечения больных с гидатидным эхинококкозом печени и совершенствование операционной техники, остается множество нерешенных проблем. Послеоперационные осложнения являются одним из основных качественных показателей хирургического вмешательства, вероятность возникновения которых составляет от 5,4 до 57,8 %. Послеоперационная летальность зафиксирована от 1,7 до 4,4 % наблюдений, рецидив заболевания возможен по разным сведениям в 54 % случаев [33].

В истории лечения эхинококкоза печени немаловажным является антигельминтная терапия. Одним из первых лекарственных средств, использовавшихся для химиотерапии, был мебендазол. Его относительно невысокая эффективность и значительные побочные реакции стали стимулом для ученых к разработке более эффективных и менее токсичных препаратов для лечения пациентов с подобной патологией.

В 1991 г. ВОЗ рекомендовала использование химиотерапии в качестве основного метода лечения эхинококкоза при образованиях размером менее 3 см в диаметре, а также его применение в комплексной терапии после оперативных вмешательств. Препарат альбендазол и его производные (зентель, эсказол, немозол) используются в качестве химиотерапии эхинококкоза, так как доказана их эффективность и безопасность [1, 16].

Исследования по изучению результатов консервативного лечения пациентов с гидатидным эхинококкозом печени позволяют рекомендовать химиолечение в качестве основного метода при эхинококковых кистах небольших размеров – до 4,0 см. Однако предназначенные для химиотерапии препараты могут обладать побочным эффектом, так как имеют токсическое воздействие на печень и почки. Поэтому этот метод консервативного лечения имеет ограниченное применение у больных с функциональной недостаточностью функций печени и почек [32].

Хорошим терапевтическим эффектом обладает сочетание химиотерапии с применением гепатопротекторов и детоксикационной терапией [8, 15], в 88 % наблюдений такой подход дает положительный результат. Назначение и проведение нескольких курсов химиотерапии способствует в ряде случаев кальцинированию фиброзной капсулы, а иногда и всей кисты. Во время химиолечения происходит блокирование полимеризации β -тубулина, вследствие чего нарушается процесс формирования микротрубочек в кишечнике паразитов, угнетается способность гельминта усваивать глюкозу, блокируется естественная внутриклеточная миграция органелл, синтез аденозинтрифосфорной кислоты в их мышечной ткани, что отрицательно сказывается на двигательной активности паразита и впоследствии приводит к его гибели [19, 32].

В хирургии конца XIX – начала XX веков основной целью при оперативном вмешательстве являлась эвакуация содержимого эхинококковой кисты, причем последнее достигалось как при нагноении, так и без него.

Эвакуацию содержимого кисты без нагноения старались достигнуть путем пункции с:

- частичным удалением содержимого посредством аспирации;
- полной эвакуацией содержимого в один или более этапов с использованием аспиратора;
- дальнейшим введением йодсодержащего препарата.

Эвакуацию содержимого кисты с нагноением производили посредством пункции с оставлением канюль или операции.

Ранее считалось, что нагноение способствует скорому заживлению кисты [3]. В конце XIX века F.D. Lindemann (1871) предложил одномоментный, а G.T. Volkman (1874) – двухмоментный способы эхинококкэктомии. По их мнению, в обоих случаях благодаря плотному прижиманию оболочки кисты к краям операционной раны исключалась возможность развития затека содержимого кисты в свободную брюшную полость.

В процессе накопления опыта лечения эхинококкоза возникали новые вопросы тактики и лечения данного заболевания, они обсуждались на VII съезде русских врачей (1899 г.), на VIII Пироговском съезде (1902 г.), на съездах российских хирургов (I съезд в 1900 г., XII съезд в 1912 г., XIV съезд в 1916 г.), на съездах хирургов Северного Кавказа (I съезд в 1925 г., II съезд в 1960 г.), на съездах

хирургов Закавказья (I съезд в 1925 г., II съезд в 1935 г.) [4]. В этот период отечественными и зарубежными авторами были предложены различные способы операций при эхинококкозе печени, некоторые из них до сих пор являются операциями выбора, а другие представляют лишь исторический интерес.

Хирургическое вмешательство в ряде случаев является приоритетным вариантом лечения эхинококкоза печени в настоящее время [12, 18]. Важной задачей при этом является выбор наиболее рациональной предоперационной подготовки, объема хирургического пособия. При выборе метода оперативного вмешательства необходимо учитывать глубину поражения фиброзной оболочки зародышевыми элементами. В связи с этим предпочтение отдается радикальным вмешательствам – резекции печени и перицистэктомии. При множественном эхинококкозе предлагается выполнять трансплантацию печени [24]. За более чем 100-летний период изучения и накопления опыта по хирургическому лечению эхинококкоза печени были четко определены показания и объемы хирургических вмешательств:

а) эхинококкэктомия – удаление содержимого эхинококковой кисты с оставлением фиброзной капсулы:

- закрытая эхинококкэктомия – после удаления содержимого кисты устранение остаточной полости путем ушивания стенок кисты наглухо;
- полужакрытая эхинококкэктомия – удаление содержимого кисты с последующим ее капитонажем и дренированием;
- открытая эхинококкэктомия либо марсупиализация – подшивание края фиброзной капсулы к ране брюшной стенки и установление в ее полость дренажной трубки;

б) перицистэктомия – удаление кисты вместе с фиброзной капсулой;

в) идеальная эхинококкэктомия, удаление эхинококковой кисты без вскрытия ее просвета;

г) резекция пораженной доли печени с кистой.

Перицистэктомия и резекция печени как методы хирургического вмешательства могут являться операциями выбора при кистах печени, расположенных поверхностно [11]. В то же время резекция печени является высоко травматичной операцией, сопряженной с большим процентом вероятных осложнений и возможным развитием печеночно-клеточной недостаточности, что связывают с отсутствием адекватной термической защиты органа во время перицистэктомии и удалением функционирующей части ткани печени вместе с фиброзной капсулой при резекциях [2].

Наиболее частым видом хирургического вмешательства при гидатидном эхинококкозе печени, в том числе и при осложненных формах, является эхинококкэктомия с различными вариантами ликвидации остаточной полости [7].

По данным Д.Ф. Курбановой (2010), эхинококкэктомия может являться основным методом хирургического вмешательства при эхинококкозе печени [19].

Одним из основных этапов операции по профилактике рецидива заболевания является интраоперационная сколецидная обработка эхинококковой кисты. Предложено большое количество различных способов воздействия на остаточную полость кисты гипертоническим раствором, йодсодержащими средствами, жидкостной формой альбендазола, раствором глицерина, раствором димексида, этиловым спиртом, формалином [9, 23].

При использовании гипертонического раствора в литературе встречается описание развития такого осложнения, как гипернатриемия, проявляющаяся неврологической симптоматикой, также возможно возникновение острого отека легких, лихорадки, застойной сердечной недостаточности. При использовании формалина есть вероятность возникновения анафилактической реакции, не исключена длительная гипертермия. Кроме того, препарат может оказывать токсическое действие на организм больного.

Ш.Ш. Амонов (2014) с целью деструктивного воздействия на фиброзную капсулу предлагает применять адсорбированный на марлевых салфетках 33 % раствор перекиси водорода. Данная методика, по мнению автора, может способствовать развитию регидности стенки эхинококковой кисты, что позволяет выполнять интраоперационную диагностику внутренних желчных свищей [5].

Из физических методов воздействия на остаточную полость применяют низкочастотный ультразвук, лазерное излучение, криовоздействие.

Для ликвидации остаточной полости во время операции применяется капитонаж, данный этап необходим для исключения таких осложнений, как абсцедирование остаточной полости и формирование наружных желчных свищей. Однако капитонаж не освобождает от возможности ранения крупных артериальных и венозных сосудов, билиарных протоков с развитием интраоперационных

и послеоперационных осложнений [21, 23]. При большой эхинококковой полости возможно использование метода оментопластики, при выполнении которого мобилизованную прядь большого сальника фиксируют отдельными узловыми швами к наружному краю раны в фиброзной капсуле. Кроме того, существует способ абдоминализации остаточной полости.

Применение в широкой клинической практике высокочувствительных методов диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяет ученым разрабатывать новые и совершенствовать существующие методы лечения, активно их использовать при лечении гидатидного эхинококкоза печени.

В настоящее время происходит активное внедрение малоинвазивных способов хирургического лечения эхинококкоза печени, к которым:

- чрескожная аспирационная эхинококкэктомия;
- эхинококкэктомия из минидоступа;
- лапароскопическая эхинококкэктомия:

Чрескожная аспирационная эхинококкэктомия под ультразвуковым наведением при сравнении с традиционной операцией через лапаротомный доступ обладает низкой травматичностью, может быть выполнена под местной анестезией, позволяет сократить сроки лечения пациента в условиях стационара, что выгодно отличает ее экономичностью, а также низкой частотой возможных осложнений. Данная методика позволяет снизить риск операционного вмешательства, что особенно важно при лечении больных старшей возрастной группы с наличием отягощающей сопутствующей патологии [10].

Разработанный и активно используемый набор инструментов «Мини-Ассистент» обладает рядом положительных качеств. Особенностью этого набора является особый изгиб функциональной части инструментов по оси. Данное свойство наделяет их возможностью выведения кисти хирурга, выполняющего вмешательство, из рабочей зоны операции, таким образом позволяет обеспечить обзор операционного поля [6, 26] и снизить операционную травму, наносимую больному, за счет выполнения вмешательства из минилапаротомного доступа длиной до 5–6 см. По данным М.И. Прудкова (2011), эхинококкэктомия из минидоступа расширяет возможности малоинвазивного хирургического лечения, предусматривает минимальную травматичность, высокую экономическую эффективность [28].

Лидером малоинвазивного лечения эхинококкоза печени является лапароскопическая хирургия [29]. Отрицательным моментом в этом методе является возможность попадания дочерних кист в свободную брюшную полость во время эндоскопического вмешательства. Для исключения подобной ситуации предложено использование устройства для аспирации содержимого эхинококковой кисты [17]. Малоинвазивное вмешательство обладает рядом неоспоримых преимуществ перед вмешательствами через традиционные хирургические доступы: низкая травматичность, предрасполагающая к более ранней активизации пациентов; уменьшенная потребность в использовании наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде; более благоприятный период послеоперационной реабилитации.

Лапароскопический доступ позволяет визуализировать эхинококковую кисту, тем самым оценить ее качественные характеристики и определить объем хирургического пособия. Эндоскопическая хирургия при эхинококкозе печени также позволяет свести к минимуму риск развития послеоперационных осложнений со стороны послеоперационной раны (кровотечение, нагноение, эвентрацию, образование послеоперационной грыжи) [22]. Протекающий благоприятно послеоперационный период положительно сказывается на эмоциональном состоянии больного, что, в свою очередь, является одним из качественных показателей проводимого лечения.

Несмотря на внедрение малоинвазивных способов при хирургическом лечении гидатидного эхинококкоза печени, большинство хирургов и сегодня с осторожностью относятся к таким транскожным и лапароскопическим методам лечения. Чрескожные вмешательства, несмотря на кажущуюся легкость выполнения, при отсутствии определенного навыка и специального оборудования сопряжены с риском развития серьезных интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, вплоть до смерти больного. В литературе приведены случаи развития тяжелых анафилактических реакций во время выполнения процедуры.

В настоящее время для дифференциальной диагностики общепризнано использование прицельной чрескожной пункции эхинококковой кисты [20].

Вмешательство под УЗ-контролем необходимо выполнять исключительно в условиях хирургической операционной, с соблюдением правил асептики и антисептики, при высокой квалификации

хирурга, обладающего достаточными навыками УЗ-диагностики. В случае возникшей необходимости, а именно – интраоперационного осложнения, следует быть готовым выполнить незамедлительную конверсию. Пункцию необходимо осуществлять при наличии акустического окна и хорошей видимости эхинококковой кисты.

Одновременное использование минимально инвазивного хирургического вмешательства с химиотерапией в настоящее время является приоритетным вариантом лечения эхинококкоза [30].

По мнению некоторых ученых, уменьшение процента рецидива заболевания непосредственно связано с назначением химиотерапии после хирургического вмешательства [14]. Выбор необходимого объема хирургического пособия при гидатидном эхинококкозе печени независимо от локализации является основополагающим звеном лечения больного. Операцией выбора для лечения эхинококкоза печени являются условно радикальные и радикальные операции. Позиция ученых о зависимости радикальности лечения от удаления фиброзной капсулы, изложенная в доступной литературе, в последнее время оспаривается. Сравнительный анализ данных операций показывает незначительные преимущества между ними, что не позволяет рекомендовать объемные высокотравматичные операции (резекцию печени, перицистэктомию) к широкому применению [27].

Таким образом, при определении метода лечения больных с гидатидным эхинококкозом печени следует отдавать предпочтение минимально инвазивным вмешательствам в сочетании с обязательным применением как до-, так и послеоперационной противогельминтной терапии. Использование перицистэктомии и резекции печени применимо лишь при обнаружении экзогенной пролиферации кист и объемном кальцинозе фиброзной капсулы, они должны находить ограниченное применение.

Список литературы

1. Абаршалина, М. В. Хирургическое лечение тотального эхинококкоза брюшной полости / М. В. Абаршалина, А. С. Фатьянова, Г. Х. Мусаев // Хирургия. – 2012. – № 9. – С. 87–89.
2. Аvasов, Б. А. Объемные образования печени – возможности их инструментальной диагностики / Б. А. Аvasов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 11. – С. 20–22.
3. Альберт, Е. Учебник частной хирургии / Е. Альберт; пер. с нем. д-ра С. Б. Оречкина. – СПб. : Издание журнала «Современная медицина и гигиена», 1899. – Т. 2 : Болезни брюшной полости, прямой кишки, мошонки, таза и нижних конечностей. – 788 с.
4. Альперович, Б. И. Оперативные вмешательства при эхинококкозе, их классификация / Б. И. Альперович // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 104–106.
5. Амонов, Ш. Ш. Минимально инвазивная интраоперационная диагностика и лечение внутренних желчных свищей у пациентов с эхинококкозом печени / Ш. Ш. Амонов, М. И. Прудков, М. А. Кацадзе, О. Г. Орлов // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 615–620.
6. Амонов, Ш. Ш. Первый опыт хирургического лечения эхинококкоза печени с использованием операции из мини-доступа / Ш. Ш. Амонов, М. И. Прудков, Т. Г. Гульмурадов, О. Г. Орлов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 36, № 3. – С. 65–67.
7. Аничкин, В. В. Лечение осложненных форм эхинококкоза печени в экстренной абдоминальной хирургии / В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк // Экстренная медицина. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 62–70.
8. Аничкин, В. В. Метод атипичной резекции печени с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1–2 % раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени / В. В. Аничкин, Э. А. Повелица, В. В. Мартынюк // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 360–365.
9. Аничкин, В. В. Метод перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1–2 % раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени / В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 96–101.
10. Ахмедов, Р. М. Миниинвазивные вмешательства при эхинококкозе печени / Р. М. Ахмедов, И. А. Мирходжаев, У. Б. Шарипов, Б. З. Хамдамов, Б. Б. Муаззамов // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 99–104.
11. Ахмедов, С. М. Резекция печени при эхинококкозе / С. М. Ахмедов, Н. К. Иброхимов, Б. Д. Сафаров, Н. А. Расулов, З. В. Табаров // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 49–54.
12. Барыков, В. Н. Хирургическое лечение паразитарных заболеваний печени / В. Н. Барыков, Б. Х. Сарсенбаев, Н. Ф. Зинич, А. П. Ефремов, М. С. Уфимцев // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 113, № 8. – С. 99–102.
13. Браун, Ф. Г. Обзор хирургической деятельности Астраханской Губернской больницы за 13 лет / Ф. Г. Браун. – Астрахань. : Б.и., 1913. – 168 с.
14. Бражникова, Н. А. Хирургическое лечение осложненного эхинококкоза щитовидной железы (с комментарием проф. П. С. Ветшева) / Н. А. Бражникова, В. Ф. Цхай, М. Е. Марьяна, И. А. Лызко, Л. Э. Ерендеева // Хирургия. – 2010. – № 6. – С. 58–60.

15. Вербицкий, Ф. В. К симптоматике и распознаванию однокамерного эхинококка печени / Ф. В. Вербицкий. – Петроград : Практическая медицина, 1917. – 172 с.
16. Вульфиус, Г. Г. К казуистике мультилокулярного эхинококка печени / Г. Г. Вульфиус. – Казань : Типография Казанского университета, 1909. – 16 с.
17. Иванов, С. А. Пат. 2185113 Рос. Федерация, МПК А61В17/32 Устройство для эхинококкэктомии / С. А. Иванов, В. В. Шабанов, К. В. Новиков; заявитель и патентообладатель Закрытое акционерное общество «Аксиома-Сервис». – № 2001113670/14; заявл. 10.05.2001; опубл. 20.07.2002. Бюл. № 20.
18. Коняев, С. В. Альвеолярные эхинококки : паразит паразиту рознь / С. В. Коняев, Г. М. Инговатова, Ж. Р. Кабдолов, Я. Н. Шойхет, А. Я. Бондарев // Наука из первых рук. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 24–29.
19. Курбанова, Д. Ф. Диагностика и тактика лечения при заболеваниях гениталий и эхинококкозе печени / Д. Ф. Курбанова, Г. А. Азимова, Р. А. Мамедов, Э. М. Гасымов, А. Н. Агамирова // Хирургия. – 2010. – № 7. – С. 74–75.
20. Лотов, А. Н. Сберегающая хирургия при эхинококкозе печени / А. Н. Лотов, Н. Р. Черная, С. А. Бугаев, К. Н. Луцык, В. М. Розинов, О. А. Беляева, В. И. Петлах, А. В. Чжао, О. И. Жаворонкова, С. А. Кондрашин, И. В. Горемыкин, Ю. В. Филиппов // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 11–18.
21. Мадаминов, Э. М. Результат малоинвазивного варианта эхинококкэктомии печени / Э. М. Мадаминов // Наука, новые технологии и инновации. – 2015. – № 1. – С. 111–112.
22. Махмадов, Ф. И. Возможности применения эндоскопических технологий в диагностике и лечении эхинококкоза печени / Ф. И. Махмадов, К. М. Курбонов, К. Р. Холов, С. Т. Назипов // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 147–150.
23. Меджидов, Р. Т. Профилактика рецидива абдоминального эхинококкоза / Р. Т. Меджидов, Р. С. Султанова, Ш. Р. Меджидов // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 63–67.
24. Мерзликин, Н. В. Успешное лечение множественного осложненного эхинококкоза печени / Н. В. Мерзликин, И. Ю. Клиновицкий, М. А. Максимов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 6. – С. 90.
25. Михин, И. В. Эхинококкоз левого бедра / И. В. Михин, О. А. Косивцов // Хирургия. – 2014. – № 7. – С. 97–100.
26. Мукантаев, Т. Е. Лапароскопическая эхинококкэктомия у пациентов с эхинококкозом печени / Т. Е. Мукантаев // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 138–143.
27. Назыров, Ф. Г. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, М. М. Акбаров, У. М. Махмудов, А. Х. Бабаджанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 19–24.
28. Прудков, М. И. Операции из мини-доступа в хирургическом лечении эхинококкоза печени / М. И. Прудков, Ш. Ш. Амонов, О. Т. Орлов // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 40–45.
29. Сангов, Д. С. Видеоэндоскопическая хирургия эхинококкоза печени / Д. С. Сангов, Ф. Н. Назаров, Т. Г. Гульмурадов // Здравоохранение Таджикистана. – 2013. – № 3. – С. 53–57.
30. Скипенко, О. Г. Эхинококкоз печени : современные тенденции в хирургической тактике / О. Г. Скипенко, В. Д. Паршин, Г. А. Шатверян, А. Л. Беджаниян, Н. П. Ратникова, Ф. А. Ганиев, В. Д. Завойкин, И. А. Боева // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 34–39.
31. Тодуа, Ф. И. Паразитарные заболевания билиарных протоков : диагностика и лечение / Ф. И. Тодуа, Л. Р. Цицкишвили, К. С. Лашхи, С. Д. Кахадзе, М. З. Гургенидзе // Медицинская визуализация. – 2011. – № 1. – С. 69–74.
32. Шангареева, Р. Х. Эхинококкоз печени у детей. Роль консервативной терапии / Р. Х. Шангареева // Практическая медицина. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 78–83.
33. Amado-Diago, C. A. Echinococcosis : A 15-year epidemiological, clinical and outcome overview / C. A. Amado-Diago, M. Gutiérrez-Cuadra, C. Arminanzas, F. Arnaiz de las Revillas, M. Gomez-Fleitas, M. C. Farinas // Revista Clinica Espanola. – 2015. – Vol. 215, № 5. – P. 322–327.

References

1. Abarshalina M. V., Fat'yanova A. S., Musaev G. Kh. Khirurgicheskoe lechenie total'nogo ekinokokkoza bryushnoy polosti [Surgical treatment of total echinococcosis in abdominal cavity]. Khirurgiya [Surgery], 2012, no. 9, pp. 87–89.
2. Avasov B. A. Ob"emnye obrazovaniya pecheni – vozmozhnosti ikh instrumental'noy diagnostiki [Space-occupying lesions of the liver – the possibility of their instrumental diagnosis]. Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta [Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University], 2013, vol. 13, no. 1, pp. 20–22.

3. Al'bert E. Uchebnik chastnoy khirurgii. Tom 2; Bolezni bryushnoy polosti, pryamoy kishki, moshonki, taza i nizhnikh konechnostey. Perevod s nemetskogo S. B. Orechkina [Textbook of private surgery. Vol. 2; Diseases of abdominal cavity, rectum, scrotum, pelvis and lower limbs. Translated from German by S. B. Orechkin]. Izdanie zhurnala «Sovremennaya meditsina i gigiena» [The publication of the journal “Modern medicine and hygiene”]. Saint Petersburg, 1899, 788 c.
4. Al'perovich B. I. Operativnye vmeshatel'stva pri ekhinokokkoze, ikh klassifikatsiya [Surgical interventions by hydatidosis, their classification]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The annals of surgical hepatology], 1999, vol. 4, no. 1, pp. 104–106.
5. Amonov Sh. Sh., Prudkov M. I., Kacadze M. A., Orlov O. G. Minimal'no invazivnaya intraoperatsionnaya diagnostika i lechenie vnutrennikh zhelchnykh svishchey u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [Minimally invasive intraoperative diagnosis and treatment of internal biliary fistulas in patients with liver echinococcosis]. Novosti khirurgii [News of surgery], 2014, vol. 22, no. 5, pp. 615–620.
6. Amonov Sh. Sh., Prudkov M. I., Gul'muradov T. G., Orlov O. G. Pervyy opyt khirurgicheskogo lecheniya ekhinokokkoza pecheni s ispol'zovaniem opera-tsiy iz mini-dostupa [The first experience of surgical treatment of liver echinococcosis using operations with short-scar incision]. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki [Bulletin of the Ural medical academic science], 2011, vol. 36, no. 3, pp. 65–67.
7. Anichkin V. V., Martynyuk V. V. Lechenie oslozhnennykh form ekhinokokkoza pecheni v ekstremnoy abdominal'noy khirurgii [Treatment of the complicated forms of the hepatic echinococcosis in the emergency abdominal surgery]. Ekstrennaya meditsina [Emergency medicine], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 62–70.
8. Anichkin V. V., Povelitsa E. A., Martynyuk V. V. Metod atipichnoy rezektsii pecheni s antiparazitarnoy obrabotkoy pechenochnoy tkani smes'yu glitserina i 1–2 % rastvora al'bendazola v dimekside u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [Technique of the atypical liver resection with the antiparasitic treatment of liver tissue with a mixture of glycerol and 1-2% solution of albendazole in Dimexidum in patients with liver echinococcosis]. Novosti khirurgii [News of surgery.], 2014, vol. 22, no. 3, pp. 360–365.
9. Anichkin V. V., Martynyuk V. V. Metod peristsistektomii s antiparazitarnoy obrabotkoy pechenochnoy tkani smes'yu glitserina i 1–2 % rastvora al'bendazola v dimekside u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [The method of pericystectomy including antiparasitic treatment of liver tissue with the mixture of glycerol and 1-2% solution of albendazole in Dimexidum in patients with hepatic echinococcosis]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Vestnik of Vitebsk State Medical University], 2014, vol. 13, no. 2, pp. 96–101.
10. Ahmedov R. M., Mirkhodzhaev I. A., Sharipov U. B., Khamdamov B. Z., Muazzamov B. B. Miniinvazivnye vmeshatel'stva pri ekhinokokkoze pecheni [Minimally invasive interventions in echinococcosis of the liver]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The Annals Of Surgical Hepatology], 2010, vol. 15, no. 3, pp. 99–104.
11. Ahmedov S. M., Ibrokhimov N. K., Safarov B. D., Rasulov N. A., Tabarov Z. V. Rezektsiya pecheni pri ekhinokokkoze [Hepatic resection in liver echinococcosis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The annals of surgical Hepatology], 2014, vol. 19, no. 2, pp. 49–54.
12. Barykov V. N., Sarsenbaev B. Kh., Zinich N. F., Efremov A. P., Ufimtsev M. S. Khirurgicheskoe lechenie parazitarnykh zabolevaniy pecheni [Surgical treatment of parasitic diseases of the liver]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal], 2013, vol. 113, no. 8, pp. 99–102.
13. Braun F. G. Obzor khirurgicheskoy deyatelnosti Astrakhanskoj Gubernskoy bol'nitsy za 13 let [Review of surgical activity of the Astrakhan Governorate Hospital for 13 years]. Astrakhan', B.i. 1913, 168 p.
14. Brazhnikova N. A., Tskhay V. F., Mar'ina M. E., Lyzko I. A., Erendeeva L. E. Khirurgicheskoe lechenie oslozhnennogo ekhinokokkoza shchitovidnoy zhelezy (s kommentariem prof. Vetsheva P. S.) [Surgical treatment of the complicated echinococcosis of the thyroid gland (with the comment of Prof. Vetshev P.S.)]. Khirurgiya [Surgery], 2010, no. 6, pp. 58–60.
15. Verbitskiy F. V. K simptomatike i raspoznaniyu odnokamernogo ekhinokokka pecheni [The symptoms and recognition of unilocular echinococcus of the liver]. Prakticheskaya meditsina [The practice of medicine]. Petrograd, 1917, 172 p.
16. Vul'fius G. G. K kazuistike mul'tilokulyarnogo ekhinokokka pecheni [To casuistry multilocular echinococcus of the liver]. Tipografiya Kazanskogo universiteta [Typography of Kazan University]. Kazan, 1909, 16 p.
17. Ivanov S. A., Shabanov V. V., Novikov K. V. Ustroystvo dlya ekhinokokkektomii [Device for echinococcectomy]. Patent RF. no. 2185113, 2002.
18. Konyaev S. V., Ingovatova G. M., Kabdolov Zh. R., Shoykhet Ya. N., Bondarev A. Ya. Al'veolyarnye ekhinokokki : parazit parazitu rozn' [Alveolar echinococcus: parasites are not alike]. Nauka iz pervykh ruk [Science from the first hands], 2014, vol. 60, no. 6, pp. 24–29.
19. Kurbanova D. F., Azimova G. A., Mamedov R. A., Gasymov E. M., Agamirova A. N. Diagnostika i taktika lecheniya pri zabolevaniyakh genitaliy i ekhinokokkoze pecheni [Treatment of genital diseases and liver echinococcosis]. Khirurgiya [Surgery], 2010, no. 7, pp. 74–75.
20. Lotov A. N., Chernaya N. R., Bugaev S. A., Lutsyk K. N., Rozinov V. M., Belyaeva O. A., Petlah V. I., Chzhao A. V., Zhavoronkova O. I., Kondrashin S. A., Goremykin I. V., Filippov Yu. V. Sbergayushchaya khirurgiya pri ekhinokokkoze pecheni [Organ sparing surgery in the liver echinococcosis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The annals of surgical hepatology], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 11–18.

21. Madaminov E. M. Rezul'tat maloinvazivnogo varianta ekhinokokkektomii pecheni [The result of minimally invasive technique for echinococectomy of the liver]. Nauka, novye tekhnologii i innovatsii [Science, new technology and innovations], 2015, no. 1, pp. 111–112.
22. Mahmudov F. I. Kurbonov K. M., Kholov K. R., Nazipov S. T. Vozmozhnosti primeneniya endoskopicheskikh tekhnologiy v diagnostike i lechenii ekhinokokkoza pecheni [Possibilities of using endoscopic technologies in the diagnosis and treatment of liver echinococcosis]. Novosti khirurgii [News of surgery], 2011, vol. 19, no. 5, pp. 147–150.
23. Medzhidov R. T., Sultanova R. T., Medzhidov Sh. R. Profilaktika retsidiva abdominal'nogo ekhinokokkoza [Prevention of abdominal echinococcosis recurrence]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The annals of surgical hepatology], 2014, vol. 19, no. 3, pp. 63–67.
24. Merzlikin N. V. Klinovitskiy I. Yu., Maksimov M. A. Uspeshnoe lechenie mnozhestvennogo oslozhnennogo ekhinokokkoza pecheni [Successful treatment of multiple complicated echinococcosis of the liver]. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova [Vestnik of surgery named after I. I. Grekova], 2005, vol. 164, no. 6, pp. 90.
25. Mikhin I. V., Kosivtsov O. A. Ekhinokokkoz levogo bedra [Hydatid disease of the left hip]. Khirurgiya [Surgery], 2014, no. 7, pp. 97–100.
26. Mukantaev T. E. Laparoskopicheskaya ekhinokokkektomiya u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [Laparoscopic endocystectomy in patients with liver echinococcosis]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan medical journal], 2015, vol. 96, no. 2, pp. 138–143.
27. Nazyrov F. G., Devyatov A. V., Akbarov M. M., Makhmudov U. M., Babadzhanov A. Kh. Khimioterapiya i problemy retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni [Chemotherapy and problems of recurrent liver echinococcosis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The annals of surgical hepatology], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 19–24.
28. Prudkov M. I., Amonov Sh. Sh., Orlov O. T. Operatsii iz mini-dostupa v khirurgicheskom lechenii ekhinokokkoza pecheni [Minimally access surgery in management of the liver echinococcosis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The annals of surgical hepatology], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 40–45.
29. Sangov D. S., Nazarov F. N., Gul'muradov T. G. Videoendoskopicheskaya khirurgiya ekhinokokkoza pecheni [Videoendoscopic surgery of the liver echinococcosis]. Zdravookhranenie Tadjikistana [Health service of Tajikistan], 2013, no. 3, pp. 53–57.
30. Skipenko O. G. Parshin V. D., Shatveryan G. A., Bedzhanyan A. L., Ratnikova N. P., Ganiev F. A., Zavoykin V. D., Boeva I. A. Ekhinokokkoz pecheni : sovremennye tendentsii v khirurgicheskoy taktike [Liver echinococcosis: current trends in surgical strategy]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [The annals of surgical hepatology], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 34–39.
31. Todua F. I., Tsitskishvili L. R., Lashkhi K. S., Kakhadze S. D., Gurgeniidze M. Z. Parazitarnye zabolevaniya biliarnykh protokov : diagnostika i lechenie [Parasitic diseases of the biliary tree: diagnosis and treatment]. Meditsinskaya vizualizatsiya [Medical visualization], 2011, no. 1, pp. 69–74.
32. Shangareeva R. Kh. Ekhinokokkoz pecheni u detey. Rol' konservativnoy terapii [Rationale for antiparasitic chemotherapy in echinococcosis in children]. Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2014, vol. 77, no. 1, pp. 78–83.
33. Amado-Diago C. A., Gutiérrez-Cuadra M., Arminanzas C., Arnaiz de las Revillas F., Gomez-Fleitas M., Farinas M. C. Echinococcosis: A 15-year epidemiological, clinical and outcome overview. Revista Clinica Espanola, 2015, vol. 215, no. 5, pp. 322–327.

УДК 616.12-002.17-007-053.1

14.01.00 – Клиническая медицина

© А.В. Прахов, Н.С. Черкасов, 2017

ЭНДОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЭЛАСТОЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Прахов Андрей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: 8-915-958-57-38, e-mail: a.v.prakhov@gmail.com.

Черкасов Николай Степанович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-860-86-46, e-mail: nikolayy-cherka@rambler.ru.

Представлен обзор одной из редких и малоизученных проблем кардиологии детей раннего возраста – эндокардиального фиброэластоза. Рассмотрены вопросы эпидемиологии и этиологии этого заболевания. Изложены данные патоморфологии и механизмы патогенеза, а также современная классификация эндокардиального фиброэластоза. Детально описана клиническая картина, варианты течения у новорожденных и детей грудного возраста. Рассмотрены современные методы диагностики этой патологии, в том числе и антенатальной диагностики. Определены прогноз и основные направления профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: *эндокардиальный фиброэластоз, ранний антенатальный период, диагностика, лечение.*

ENDOCARDIAL FIBROELASTOSIS IN NEWBORNS AND CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Prakhov Andrey V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia, tel.: 8-915-958-57-38, e-mail: a.v.prakhov@gmail.com.

Cherkasov Nikolai S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-860-86-46, e-mail: kafedra1@mail.ru.

The article presents overview of one of the rare and understudied problems of cardiology of infants - endocardial fibroelastosis. Questions of epidemiology, etiology of this disease are considered. Data of pathomorphology and mechanisms of pathogenesis, as well as modern classification of endocardial fibroelastosis are presented. The article describes in detail the clinical picture, variants of the course in newborns and infants. Modern methods of diagnostics of this pathology, including antenatal diagnostics, are given. The prognosis and the main directions of prevention are suggested.

Key words: *endocardial fibroelastosis, early antenatal life, diagnostics, treatment.*

Эндокардиальный фиброэластоз (ЭФ) – редкое врожденное заболевание сердца у детей. Среди всех врожденных пороков сердца (ВПС) ЭФ составляет 1–2 % и не имеет гендерных различий [30].

В большинстве случаев ЭФ начинается во внутриутробном периоде, манифестирует у новорожденных или грудных детей и характеризуется значительным утолщением и фиброзом эндокарда одной или более камер сердца, кардиомегалией и ранней застойной сердечной недостаточностью (СН) [2, 3, 6].

Термин «эндокардиальный фиброэластоз» был введен Т. Вайнбергом и А.И. Химмельфарбом в 1943 году. Эта патология сердца известна и под другими названиями, в том числе «эндокардит плода», «эндокардиальный фиброз», «субэндокардиальный фиброэластоз», «пренатальный фиброэластоз», «гиперплазия эластической ткани» и «эндокардиальный склероз» [5].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра в рубрике «Кардиомиопатия (I 42)», эндокардиальный фиброэластоз обозначается шифром I 42.4.

Особый интерес к изучению ЭФ возник в середине XX века, когда появились публикации, посвященные этой патологии сердца, позволившие установить различные причины заболевания, чаще всего – трансплацентарные вирусные инфекции. В то же время в большинстве случаев этиология ЭФ остается неустановленной [12, 16, 17, 20].

В настоящее время выделяют первичный (55 %) и вторичный (45 %) ЭФ [19]. При первичном ЭФ отсутствуют предрасполагающие факторы в виде клапанных пороков или других врожденных структурных аномалий сердца. Выявлено наследование ЭФ по X-сцепленному рецессивному, ауто-сомно-доминантному и ауто-сомно-рецессивному типу. ЭФ связывают с мутацией гена G4.5 и семейным X-сцепленным типом наследования [20]. В некоторых случаях был выделен аутоиммунный компонент плода (neonatal lupus erythematosus (NLE)) с присутствием в инфильтрате сердечной мышцы Т-клеток и отложением IgM [13, 25, 26]. Среди идиопатических форм ЭФ семейные случаи составляют около 10 % [31].

При вторичном ЭФ диагностируют тяжелые врожденные пороки, чаще левых отделов сердца обструктивного типа [19, 37]. Вторичный ЭФ в этих случаях объясняется гипертрофией миокарда отдельных камер сердца; в сердечной мышце формируется дисбаланс между потребностью и поступлением кислорода, результатом чего является формирование очагового фиброзного утолщения [29]. Другой причиной формирования утолщения эндокарда, как полагают, становится постоянная и высокая напряженность стенок желудочков при врожденных пороках сердца или регургитация крови при

недостаточности митрального клапана. ЭФ при вторичных формах, в отличие от первичных, зачастую менее выражен и имеет фокусный характер [18].

Ранее существовало мнение, что ЭФ является следствием врожденного кардита, развивающегося у плода в раннем фетальном периоде (4–7 месяцев беременности): к концу внутриутробного развития воспалительный процесс в сердце заканчивается, после рождения у ребенка обычно диагностируется кардиомиопатия, причем преобладают фибросклеротические процессы [3, 6, 7].

Таким образом, ЭФ рассматривается как неспецифическая морфологическая реакция эндокарда на любой кардиальный стресс [21]. Последний вызывает изменение клеток эндокарда или миокарда с переходом их в фибробласты и последующим синтезом коллагена и эластина. В связи с этим происходит распространенное утолщение эндокарда одного или нескольких отделов сердца (предсердий, желудочков). При ЭФ фибриногенные клетки формируются вследствие трансформации эндотелиальных в мезенхимальные. Такой переход обусловлен нарушением регуляции трансформирующего фактора роста сигнальных морфогенетических белков [19, 20].

Отдельного упоминания заслуживают публикации, связанные с патоморфологией ЭФ. При первичном ЭФ сердце обычно существенно увеличено в размерах, имеет шарообразный вид, в основном за счет увеличения левого предсердия и желудочка. Визуально эндокард левого желудочка жемчужно-белого цвета, непрозрачный, блестящий, имеет «волнистый» внешний вид, диффузно утолщен до 1–2 мм, в то время как в норме он имеет вид тонкой и прозрачной пленки. Утолщение эндокарда наиболее выражено в области выходного тракта левого желудочка [34, 35, 36].

Гистологически эндокард состоит из чередования многочисленных плотных слоев эластической ткани, расположенных обычно параллельно и разделенных разным количеством коллагена; также имеется интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация [34]. Проникновение коллагена в прилежащий миокард различно по степени выраженности и, по-видимому, следует синусоидам миокарда и ходу сосудистых каналов [14]. Утолщение фиброэластических волокон эндокарда более выражено в левых отделах сердца. Этот процесс распространяется на створки клапанов, в особенности на митральный и аортальный [16]. Участие в патологическом процессе клапанов сердца проявляется не только их деформацией, но и миксоматозной пролиферацией с ростом коллагеновых элементов. Утолщение фиброэластических волокон эндокарда распространяется и на трабекулярные синусоиды. Этот процесс вызывает дегенеративные изменения в субэндокардиальной области миокарда желудочков с дальнейшим некрозом мышечных волокон в этой области. От сосочковых мышц отходят утолщенные и укороченные хорды, крепящиеся к краям митральных листков [30]. Пораженный подклапанный аппарат ограничивает движение створок митрального клапана. Отложения фибрина на внутренней поверхности утолщенного эндокарда предрасполагают к повышенному тромбообразованию. Полость левого желудочка (ЛЖ) при вторичных формах ЭФ в большинстве случаев уменьшена. Патологические изменения эндокарда при ЭФ с возрастом прогрессируют [21].

Существует несколько классификаций ЭФ как отечественных, так и зарубежных авторов. Наиболее приемлемой для клиницистов считается та классификация ЭФ, которая отражает локализацию процесса, тип нарушений структуры сердечной стенки, осложнения, связанные с клапанным аппаратом [22].

Классификация ЭФ [21].

I. Фиброэластоз эндокарда левого желудочка.

A. Дилатированный тип.

1. Изолированный.

2. Осложненный с сопутствующими анатомическими поражениями (с вовлечением митрального клапана, аорты, с открытым артериальным протоком, гипоплазией левого желудочка, аномальным отхождением левой коронарной артерии).

Б. Контрактивный тип.

1. Изолированный.

2. Осложненный (с вовлечением митрального клапана, аортального клапана, с другими obstructивными аномалиями левого сердца).

II. Фиброэластоз эндокарда правого желудочка.

1. Изолированный.

2. Осложненный (с вовлечением клапана легочной артерии, трехстворчатого клапана).

III. Болезнь Девиса (ЭФ левого желудочка).

При практическом использовании данной классификации следует учитывать следующие характеристики типов ЭФ и локализацию патологического процесса:

А. Дилатированный тип, наиболее часто встречающийся, при котором левый желудочек значительно увеличен в размерах, форма его шарообразная. Стенка его утолщена, а межжелудочковая перегородка выбухает в полость правого желудочка. Поражение папиллярных мышц приводит к формированию пролапса митрального клапана. Толщина миокарда желудочков в пределах нормы. Полость правого желудочка уменьшена. У 50 % больных фиброз затрагивает аортальный клапан, в результате чего образуется его деформация с формированием недостаточности или стеноза.

Б. Контрактивный тип, при котором размеры ЛЖ нормальные или даже несколько уменьшены. Правое предсердие и правый желудочек расширены и гипертрофированы, признаки ЭФ в них выражены минимально и имеют локальный характер.

При ЭФ правого желудочка процесс может распространяться и на правое предсердие.

При болезни Девиса наблюдаются массивное фиброзное утолщение эндокарда в области верхушек желудочков с тромбозом их стенок и вовлечением в фиброзный процесс субэндокардиальной зоны миокарда.

Клиническая симптоматика в большинстве случаев неспецифична и не может отражать тип и локализацию процесса в сердце. ЭФ в 80 % случаев манифестирует в течение первых 3–6 месяцев жизни, клинически проявляется обычно малой массой тела при рождении. Родители часто в течение первого месяца жизни ребенка обращают внимание на вялость, слабое сосание или отказ от груди, которые сопровождаются плохой прибавкой массы тела в последующее время, возникновение тахикардии и одышки при сосании или даже в покое, быстрой утомляемостью при кормлении, беспричинным беспокойством, потливостью, бледностью кожных покровов [1, 2, 3, 4, 6].

ЭФ может протекать с декомпенсацией кровообращения или без таковой. В частности, при заболевании ребенка острой респираторной инфекцией появляются клинические признаки острой СН, рефрактерной к лечению, с дальнейшим прогрессированием, преобладанием левожелудочкового типа и клиническими признаками выпота в перикард [7, 8, 21].

Различают два основных клинических варианта течения ЭФ. При первом варианте развития ЭФ уже с первых часов жизни ребенка может определяться симптоматика заболевания. Нарастание признаков острой СН часто сопровождается синдромом угнетения ЦНС. Ребенок обычно находится в критическом состоянии. Цианоз возникает в терминальной стадии заболевания. Острая СН может закончиться кардиогенным шоком. Кроме того, возникшие тромбозы могут привести к легочной эмболии, инфаркту миокарда, цереброваскулярной ишемии или внезапной смерти [24, 35].

Второй вариант ЭФ появляется в первые 6 месяцев жизни у внешне здорового ребенка, манифестирует формированием тяжелой СН, в большинстве случаев этому содействует острая инфекция дыхательных путей [1, 4].

Диагностика ЭФ должна начинаться в антенатальном периоде, когда проводится пренатальный скрининг ВПС и ЭФ в установленные сроки беременности [8]. Эхокардиография плода является ценным инструментом для раннего выявления ЭФ, особенно вторичного типа [16]. Большинство исследователей считает, что достоверная пренатальная ультразвуковая диагностика ЭФ возможна с начала II триместра беременности [15, 36].

После рождения ребенка, кроме эхокардиографии, диагностика ЭФ включает в себя исследование основных электролитов крови, креатинина, содержание аутоантител анти-Ro и анти-La; посев крови на стерильность. Среди специфических показателей определяют уровни креатинфосфокиназы-МВ и тропонина-Т [7].

На ЭКГ выявляют ригидный ритм, признаки гипертрофии и перегрузки ЛЖ. Примерно в 50 % случаев отмечаются признаки расширения правого и левого предсердий. В редких случаях возникает электрокардиографическая картина инфаркта миокарда [3, 7, 11].

При ультразвуковом исследовании сердца помимо кардиомегалии и дилатации полостей левого сердца выявляют снижение сократительной и особенно релаксационной функции миокарда ЛЖ, повреждение клапанов, признаки легочной гипертензии. Наблюдается асинхрония движения створок митрального клапана, а также митральная регургитация различной степени [27]. Диагностируется плотный, утолщенный эндокард в полости ЛЖ. Для изучения степени утолщения эндокарда измеряют соотношение толщины эндокарда к массе всей стенки левого желудочка и соотношение толщины эндокарда к массе стенки правого желудочка [11, 22].

Для ЭФ характерна типичная рентгенологическая картина. При дилатированном типе ЭФ на рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции сердце имеет шаровидную или овоидную форму, а при контрактивном типе ЭФ – трапециевидную форму. Кардиомегалия определяется примерно у 50 % детей с ЭФ. Расширение тени сердца у части пациентов диагностируется при рождении.

У других младенцев нормальный размер сердца сохраняется в течение первых нескольких недель и первых месяцев жизни, но затем постепенно увеличивается. Компьютерная томография помогает в ранней диагностике кальцификации и фиброза желудочков, особенно в области верхушки сердца [33].

МРТ-диагностика позволяет достоверно выявить у ребенка присутствие ЭФ. С ее помощью устанавливается наличие на эндокардиальных поверхностях полостей сердца гипо- и гиперинтенсивных сигналов в структуре миокарда при перфузии [28, 32].

Диагностическая биопсия миокарда при ЭФ может быть полезной в случаях, когда диагноз не совсем ясен. Однако в связи со сложностью технического выполнения и этическими проблемами данный метод диагностики в настоящее время не используется.

Дифференциальная диагностика ЭФ представляет немалые трудности. Ее необходимо проводить со следующими заболеваниями: аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии, дефицитом карнитина, дилатационной кардиомиопатией, гликогенозом I типа, гликогенозом II типа (болезнь Помпе), мукополисахаридозом II, III, IV, VI, VII, IX типа, красной волчанкой новорожденных, синдромом гипоплазии левых отделов сердца, врожденным кардитом. Длительное динамическое наблюдение и комплексное обследование позволяют диагностировать конкретную форму ЭФ [4, 7, 10, 21].

Осложнения ЭФ включают в себя стойкую СН, частые инфекции дыхательных путей, формирование гипотрофии, кардиогенный цирроз печени, тромбоэмболию легочной, церебральных и коронарных артерий, ателектаз левой нижней доли или всего левого легкого [4].

Плохим прогностическим признаком ЭФ является появление острой СН в периоде новорожденности и периодически возникающие ее эпизоды на фоне постоянной терапии в течение последующих 6 месяцев жизни младенца. При появлении ранней СН ребенок погибает, как правило, в течение недели. Дети, положительно реагирующие на терапию СН и получающие ее постоянно, могут прожить от нескольких месяцев до нескольких лет. Рецидивы заболевания в этом случае наступают в связи с присоединением респираторных или других интеркуррентных инфекций [20, 23].

В случаях бессимптомного течения ЭФ при неизмененных камерах сердца и использовании дигоксина в сочетании с диуретиками возможен благоприятный прогноз [7, 13].

Лечение ЭФ у новорожденных и детей первых месяцев жизни направлено на купирование СН и проведение противовоспалительной терапии [27]. Терапия СН складывается из назначения дигоксина в сочетании с диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости с бета-симпатомиметиками. При хронической СН наряду с дигоксином применяют спиронолактон (альдактон) [7, 9]. Для предотвращения тромбообразования используются антикоагулянты (варфарин) [7]. Специфического лечения ЭФ пока не существует.

Первичная профилактика ЭФ неспецифична, предусматривает предупреждение и лечение острой и хронической очаговой инфекции у беременной женщины, диспансерное наблюдение за детьми из группы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям. Вторичная профилактика направлена на предупреждение осложнений ЭФ, достигаемое соблюдением принципов диспансерного наблюдения кардиологических больных [4, 7].

Таким образом, проблема эндокардиального фиброэластоза остается нерешенной в педиатрии. Это связано с недостаточной изученностью этиопатогенеза, разнообразием типов и форм, сложностью выявления в пренатальном и неонатальном периодах. Эндокардиальный фиброэластоз можно рассматривать как вариант кардиомиопатии, существенным моментом в развитии которой является кардиальный стресс, вызванный любой причиной. Перспективным представляется развитие генетических исследований, расширяющих горизонты поиска новых методов диагностики и лечения эндокардиального фиброэластоза.

Список литературы

1. Белоконь, Н. А. Врожденные кардиты / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер // *Болезни сердца и сосудов у детей : руководство для врачей : в 2 т. / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – С. 396–401.*
2. *Кардиология и ревматология детского возраста / под ред. Г. А. Самсыгиной и М. Ю. Щербаковой. – М. : Медпрактика-М, 2009. – 812 с.*
3. Леонтьева, И. В. *Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. – М. : Медпрактика, 2005. – 536 с.*
4. Прахов, А. В. *Неонатальная кардиология / А. В. Прахов. – Н. Новгород : Изд-во Нижегородской ГМА, 2017. – 483 с.*

5. Фаучи, Э. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону : в 2 т. / пер. с англ.; Э. Фаучи, Ю. Браунвальд, К. Иссельбахер, Дж. Уилсон, Дж. Мартин, Д. Каспер, С. Хаузер, Д. Лонго. – М. : Практика – МакГроу-Хилл, 2005. – 3388 с.
6. Черкасов, Н. С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста / Н. С. Черкасов – Ростов-н/Д : Феникс, 2006. – 191 с.
7. Черкасов, Н. С. Заболевания сердца новорожденных и детей раннего возраста / Н. С. Черкасов, Т. Н. Доронина. – Астрахань : Изд-во Астраханской ГМА, 2014. – 345 с.
8. Черкасов, Н. С. Неонатальная кардиология / Н. С. Черкасов, Т. Н. Доронина. – Астрахань : Изд-во Астраханского ГМУ, 2017. – 180 с.
9. Черкасов, Н. С. Сердце ребенка / Н. С. Черкасов, Т. Н. Доронина. – Астрахань : Изд-во Астраханского ГМУ, 2015. – 184 с.
10. Шарыкин, А. С. Перинатальная кардиология : руководство для педиатров, акушеров, неонатологов. – М. : Волшебный фонарь, 2007. – 264 с.
11. Angelov, A. Endocardial fibroelastosis. Clinico-pathological study of 38 cases / A. Angelov, A. Kulova, M. Gurdevsky // *Pathol. Res. Pract.* – 1984. – Vol. 178, № 4. – P. 384–388.
12. Aoki, H. Fetal echocardiographic assessment of endocardial fibroelastosis in maternal anti-SSA antibody-associated complete heart block / H. Aoki, N. Inamura, Y. Kawazu, M. Nakayama, F. Kayatani // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75, № 5. – P. 1215–1221.
13. Béland, M. J. Changing concepts of endocardial fibroelastosis / M. J. Béland // *Cardiology in the young.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 124–132.
14. Black-Schaffer, B. Infantile endocardial fibroelastosis : a suggested etiology / B. Black-Schaffer // *AMA Archives of Pathology.* – 1957. – Vol. 63. – P. 281–306.
15. Clark, E. S. A mouse model of endocardial fibroelastosis / E. S. Clark, V. K. Pepper, C. A. Best, E. A. Onwuka, T. Yi, S. Tara, R. Cianciolo, P. Baker, T. Shinoka, C. K. Breuer // *Cardiovasc. Pathol.* – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 388–394.
16. Clur, S. A. Echocardiographic evaluation of fetal cardiac function : clinical and anatomical correlations in two cases of endocardial fibroelastosis / S. A. Clur, A. C. van der Wal, J. Ottenkamp, C. M. Bilardo // *Fetal Diagn. Ther.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 51–57.
17. Cushing, T. L. Endocardial fibroelastosis in a quarterhorse mare / T. L. Cushing // *J. Comp. Pathol.* – 2013. – Vol. 149, № 2–3. – P. 318–321.
18. Friehs, I. An animal model of endocardial fibroelastosis / I. Friehs, B. Illigens, I. Melnychenko, T. Zhong-Hu, E. Zeisberg, P. J. Nido // *J. Surg. Res.* – 2013. – Vol. 182, № 1. – P. 94–100.
19. Geme, J. W. Jr. Experimental gestational mumps virus infection and endocardial fibroelastosis / J. W. Jr. Geme, H. Peralta, E. Farias // *Pediatrics.* – 1971. – Vol. 48. – P. 821–828.
20. Hutchins, G. M. The progression of interstitial myocarditis to idiopathic endocardial fibroelastosis / G. M. Hutchins, S. A. Vie // *Am. J. Pathol.* – 1982. – Vol. 66. – P. 483–492.
21. Ito, T. Secondary endocardial fibroelastosis associated with Pompe disease and multicystic dysplastic kidney / T. Ito, T. Sasaki, I. Ono // *Heart Vessels* – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 240–242.
22. Lurie, P. R. Changing concepts of endocardial fibroelastosis / P. R. Lurie // *Cardiology in the young.* – 2010. – Vol. 20. – P. 115–123.
23. McElhinney, D. B. Assessment of left ventricular endocardial fibroelastosis in fetuses with aortic stenosis and evolving hypoplastic left heart syndrome / D. B. McElhinney, M. Vogel, C. B. Benson, A. C. Marshall, L. E. Wilkins-Haug, V. Silva, W. Tworetzky // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, № 12. – P. 1792–1797.
24. Moriya, T. Sudden infant death from dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis / T. Moriya, M. Funayama // *Leg. Med. (Tokyo).* – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 277–280.
25. Ni, J. Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent (Free full text) / J. Ni, N. E. Bowles, Y. H. Kim // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 1. – P. 133–139.
26. Nield, E. Clinical study endocardial fibroelastosis, Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block / J. Nield // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 796–802.
27. Noren, G. R. Positive skin reactivity to mumps virus antigen in endocardial fibroelastosis / G. R. Noren, P. Adams, R. C. Anderson // *J. Pediat.* – 1963. – Vol. 62. – P. 604–606.
28. Raboisson, M. J. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies / M. J. Raboisson, J. C. Fouron, S. E. Sonesson, M. Nyman, F. Proulx, S. Gamache // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18. – P. 375–380.
29. Raman, S. V. Cardiovascular magnetic resonance in endocardial fibroelastosis / S. V. Raman, R. Mehta, J. Walker, D. J. Pennell // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 391–393.
30. Rustico, M. A. Early fetal endocardial fibroelastosis and critical aortic stenosis: a case report / M. A. Rustico, A. Benettoni, R. Bussani, A. Maieron, G. Mandruzzato // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1995. – № 5. – P. 202–205.

31. Seki, A. Primary endocardial fibroelastosis : an underappreciated cause of cardiomyopathy in children / A. Seki, S. Patel, S. Ashraf, G. Perens, M. C. Fishbein // *Cardiovasc. Pathol.* – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 345–350.
32. Steger, M. Endocardial fibroelastosis of the heart / M. Steger, H. Antretter, L. Moser // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 10. – P. 932.
33. Stranzinger, E. MR findings of endocardial fibroelastosis in children / E. Stranzinger, G. J. Ensing, R. J. Hernandez // *Pediatr. Radiol.* – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 292–296.
34. Suha, S. Y. Endocardial fibroelastosis demonstrated on multidetector computed tomography / S. Y. Suha // *Pediatr. Radiol.* – 2008. – Vol. 124, № 3. – P. 51–52.
35. Takahashi, S. Sudden infant death from dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis / S. Takahashi, J. Kanetake, T. Moriya, M. Funayama // *Legal Medicine.* – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 277–280.
36. Thomas, A. Endocardial fibroelastosis with thrombosis and calcification of arteries and myocardial infarcts / A. Thomas, T. Lee, H. McGavran, R. Ranin // *The new England Journal of medicine.* – 1956. – Vol. 6. – P. 464–466.
37. Xu, X. Endocardial fibroelastosis is caused by aberrant endothelial to mesenchymal transition / X. Xu, I. Friehs, T. Z. Hu, I. Melnychenko, B. Tampe, F. Alnour, M. Iascone, R. Kalluri, M. Zeisberg, P. J. del Nido, E. M. Zeisberg // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, № 5. – P. 857–866.

References

1. Belokon N. A., Kuberg M. B. *Bolezni serdtsa i sosudov u detey: Rukovodstvo dlya vrachey v 2 t.* [Diseases of the heart and blood vessels in children. A guide for doctors: in 2 volumes]. Moscow, Medicine, 1987, vol. 1, pp. 396–401.
2. *Kardiologiya i revmatologiya detskogo vozrasta* [Cardiology and rheumatology of childhood]. Ed. G. A. Samsygina, M. Yu. Scherbakova. Moscow, Medpraktika-M, 2009, 812 p.
3. Leontieva I. V. *Lektsii po kardiologii detskogo vozrasta* [Lectures on the Cardiology of Childhood]. Moscow, Medpraktika, 2005, 536 p.
4. Prakhov A. V. *Neonatal'naya kardiologiya* [Neonatal cardiology]. N. Novgorod, Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2017, 483 p.
5. Fauchi E., Braunval'd Yu., Issel'bakher K., Uilson Dzh., Martin Dzh., Kasper D., Khauzer S., Longo D. *Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Kharrisonu v 2 t.* [Harrison's Principles of Internal Medicine]. 2 vol. In two volumes. Translated from English, Moscow, Practice – McGraw-Hill, 2005, 3388 p.
6. Cherkasov N. S. *Zabolevaniya serdtsa u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta* [Heart diseases in newborns and young children]. Rostov-on-Don, Phoenix, 2006, 191 p.
7. Cherkasov N. S., Doronina T. N. *Zabolevaniya serdtsa novorozhdennykh i detey rannego vozrasta* [Heart diseases in newborns and infants]. Astrakhan, Publishing House of the Astrakhan State Medical Academy, 2014, 345 p.
8. Cherkasov N. S., Doronina T. N. *Neonatal'naya kardiologiya* [Neonatal cardiology]. Astrakhan, Publishing house of the Astrakhan State Medical University, 2017, 180 p.
9. Cherkasov N. S., Doronina T. N. *Serdse rebenka* [The Heart of a Child]. Astrakhan, Publishing House of the Astrakhan State Medical University, 2015, 184 p.
10. Sharykin A. S. *Perinatal'naya kardiologiya. Rukovodstvo dlya pediatrov, akusherov, neonatologov* [Perinatal cardiology. Manual for pediatricians, obstetricians, neonatologists]. Moscow, Volshebnyy fonar' [The Magic Lantern], 2007, 264 p.
11. Angelov A., Kulova A., Gurdevsky M. Endocardial fibroelastosis. Clinico-pathological study of 38 cases. *Pathol. Res. Pract.*, 1984, vol. 178, no. 4, pp. 384–388.
12. Aoki H., Inamura N., Kawazu Y., Nakayama M., Kayatani F. Fetal echocardiographic assessment of endocardial fibroelastosis in maternal anti-SSA antibody-associated complete heart block. *Circ. J.*, 2011, vol. 75, no. 5, pp. 1215–1221.
13. Béland M. J. Changing concepts of endocardial fibroelastosis. *Cardiology in the young*, 2010, vol. 20, no. 2, pp. 124–132.
14. Black-Schaffer B. Infantile endocardial fibroelastosis: a suggested etiology. *AMA Archives of Pathology*, 1957, vol. 63, pp. 281–306.
15. Clark, E. S., Pepper V. K., Best C. A., Onwuka E. A., Yi T., Tara S., Cianciolo R., Baker P., Shinoka T., Breuer C. K. A mouse model of endocardial fibroelastosis. *Cardiovasc. Pathol.*, 2015, vol. 24, no. 6, pp. 388–394.
16. Clur S. A., van der Wal A. C., Ottenkamp J., Bilardo C. M. Echocardiographic evaluation of fetal cardiac function: clinical and anatomical correlations in two cases of endocardial fibroelastosis. *Fetal Diagn. Ther.*, 2010, vol. 28, no. 1, pp. 51–57.
17. Cushing T. L. Endocardial fibroelastosis in a quarterhorse mare. *J. Comp. Pathol.*, 2013, vol. 149, no. 2–3, pp. 318–321.
18. Hutchins G. M., Vie S.A. The progression of interstitial myocarditis to idiopathic endocardial fibroelastosis. *Am. J. Pathol.*, 1982, vol. 66, pp. 483–492.
19. Geme J. W. Jr., Peralta H., Farias E. Experimental gestational mumps virus infection and endocardial fibroelastosis. *Pediatric*, 1971, vol. 48, pp. 821–828.

20. Friehs I., Illigens B., Melnychenko I., Zhong-Hu T., Zeisberg E., Nido P. J. An animal model of endocardial fibroelastosis. *J. Surg. Res.*, 2013, vol. 182, no. 1, pp. 94–100.
21. Ito T., Sasaki T., Ono I. Secondary endocardial fibroelastosis associated with Pompe disease and multicystic dysplastic kidney. *Heart Vessels*, 2000, vol. 15, no. 5, pp. 240–242.
22. Lurie P.R. Changing concepts of endocardial fibroelastosis. *Cardiology in the young*, 2010, vol. 20, pp. 115–123.
23. McElhinney D. B., Vogel M., Benson C. B., Marshall A. C., Wilkins-Haug L. E., Silva V., Tworetzky W. Assessment of left ventricular endocardial fibroelastosis in fetuses with aortic stenosis and evolving hypoplastic left heart syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 2010, vol. 106, no. 12, pp. 1792–1797.
24. Moriya T., Funayama M. Sudden infant death from dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis. *Leg. Med. (Tokyo)*, 2008, vol. 10, no. 5, pp. 277–280.
25. Ni J. N., Bowles E., Kim Y. H. Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent (Free full text). *Circulation*, 1997, vol. 95, no. 1, pp. 133–139.
26. Nield E. Clinical study endocardial fibroelastosis, Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, vol. 40, pp. 796–802.
27. Noren G. R., Adams P., Anderson R. C. Positive skin reactivity to mumps virus antigen in endocardial fibroelastosis. *J. Pediatr.*, 1963, vol. 62, pp. 604–606.
28. Raboisson M. J., Fouron J. C., Sonesson S. E., Nyman M., Proulx F., Gamache S. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005, vol. 18, pp. 375–380.
29. Raman S. V., Mehta R., Walker J., Pennell D. J. Cardiovascular magnetic resonance in endocardial fibroelastosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 2005, vol. 7, no. 2, pp. 391–393.
30. Rustico M. A., Benettoni A., Bussani R., Maieron A., Mandruzzato G. Early fetal endocardial fibroelastosis and critical aortic stenosis: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, no. 5, pp. 202–205.
31. Seki A., Patel S., Ashraf S., Perens G., Fishbein M. C. Primary endocardial fibroelastosis: an underappreciated cause of cardiomyopathy in children. *Cardiovasc. Pathol.*, 2013, vol. 22, no. 5, pp. 345–350.
32. Steger M., Antretter H., Moser L. Endocardial fibroelastosis of the heart. *The Lancet*, 2012, vol. 379, no. 10, p. 932.
33. Stranzinger E., Ensing G. J., Hernandez R. J. MR findings of endocardial fibroelastosis in children. *Pediatr. Radiol.*, 2008, vol. 38, no. 3, pp. 292–296.
34. Suha S. Y. Endocardial fibroelastosis demonstrated on multidetector computed tomography. *Pediatr Radiol.*, 2008, vol. 124, no. 3, pp. 51–52.
35. Takahashi S., Kanetake J., Moriya T., Funayama M. Sudden infant death from dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis. *Legal Medicine*, 2008, vol. 10, no. 5, pp. 277–280.
36. Thomas A., Lee T., McGavran H., Ranin R. Endocardial fibroelastosis with thrombosis and calcification of arteries and myocardial infarcts. *The new England Journal of medicine*, 1956, vol. 6, pp. 464–466.
37. Xu X., Friehs I., Hu T. Z., Melnychenko I., Tampe B., Alnour F., Iacone M., Kalluri R., Zeisberg M., del Nido P. J., Zeisber E. M. Endocardial fibroelastosis is caused by aberrant endothelial to mesenchymal transition. *Circ. Res.*, 2015, vol. 116, no. 5, pp. 857–866.

УДК 547.853.3:615.015

14.03.00 – Медико-биологические науки

© А.А. Цибизова, М.А. Самотруева,
В.Б. Ковалев, И.Н. Тюренков, 2017

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗИНА

Цибизова Александра Александровна, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ботаники, фармакогнозии и фармацевтической технологии 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.

Ковалев Вячеслав Борисович, кандидат химических наук, доцент кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Минздрава России, Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20а, тел.: 8-960-851-09-03, e-mail: chemkovalevne@mail.ru.

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

Обобщены сведения, отражающие вопросы изучения фармакологической активности и безопасности лекарственных препаратов, относящихся к производным бензодиазинового ряда. Выявлено, что производные бензодиазина обладают разносторонней биологической активностью, проявляя противоопухолевые, противовоспалительные, иммуностропные, антимикробные, гиполипидемические и другие свойства. Принимая во внимание широкий спектр их фармакологического воздействия и клинической эффективности, соединения данной группы могут рассматриваться как основа для синтеза новых соединений.

Ключевые слова: бензодиазины, фармакологическая активность, лекарственная безопасность, фталазин, хиноксалин, хиназолин.

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF BENZODIAZINE

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

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

Kovalev Vyacheslav B., Cand. Sci. (Chemical), Associate Professor, Astrakhan State University, 20 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-960-851-09-03, e-mail: chemkovalevne@mail.ru.

Tyurenkov Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

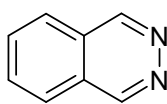
Information reflecting the aspects of studying the pharmacological activity and safety of drugs related to derivatives of benzodiazine series has been summarized. It has been found that benzodiazine derivatives have versatile biological activity, showing antitumor, anti-inflammatory, immunotropic, antimicrobial, hypolipidemic and other properties. Considering the wide range of their pharmacological effects and clinical efficacy the compounds in this group can be considered as the basis for the synthesis of new compounds.

Key words: benzodiazines, pharmacological activity, drug safety, phthalazine, quinoxaline, quinazoline.

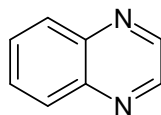
Синтез новых лекарственных препаратов, отличающихся высокой фармакологической активностью, является приоритетным направлением развития современной медицины и фармации. Применение в качестве «базового» соединения всесторонне изученной молекулы актуально и в настоящее время. Достоверно известно, что химическая модификация известной субстанции может расширить его биологическую активность. Сегодня идут активные исследования производных бензодиазина, которые отличаются разносторонней биологической активностью [25].

На основе разработанной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» программы GUSAR, позволяющей прогнозировать направленность фармакологического действия по принципу «структура – активность» и «структура – свойство» и степень лекарственной безопасности, был проанализирован фармакологический профиль различных представителей лекарственных средств, относящихся к производным бензодиазинов.

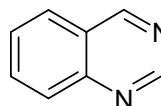
Химическая группа бензодиазиновых производных представлена конденсированными соединениями, содержащими бензольное и диазиновое ядро в виде пиразинового, пиридазинового или пиримидинового кольца. Бензодиазины различаются по строению диазинового ядра: пиразиновое кольцо содержится в структуре хиноксалина, пиридазиновое – в структуре фталазина, а пиримидиновое – в составе хиназолина.



Фталазин



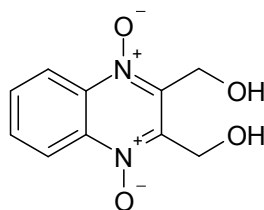
Хиноксалин



Хиназолин

На основе каждого представителя на протяжении не одного десятилетия разрабатываются и внедряются в медицинскую практику лекарственные средства [28].

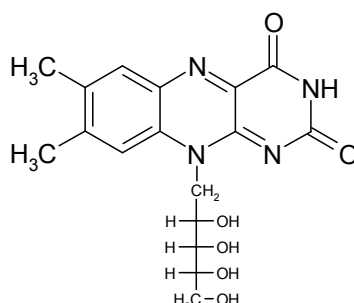
К группе хиноксалина относится *бактерицидный* препарат гидроксиметилхиноксалиндиоксид (димексид). Введение двух гидроксиметильных групп и двух окси-групп в пиразиновое кольцо приводит к появлению бактерицидного действия, а также выраженного антипротозойного эффекта.



Гидроксиметилхиноксалиндиоксид
(2,3-Бис-(гидроксиметил)хиноксалина 1,4-ди-N-оксид)

Препарат активен в отношении широкого спектра микроорганизмов, а именно – *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Clostridium perfringens* и многих других. Бактерицидное влияние препарат оказывает за счет нарушения биосинтеза ДНК и структурных изменений в цитоплазме, возникающих в процессе активации процессов перекисного окисления липидов. Наряду с антибактериальной активностью гидроксиметилхиноксалиндиоксид проявляет выраженный антипротозойный эффект [40]. Димексид входит в состав комплексного противотуберкулезного препарата «Хиксозид» (Гидроксиметилхиноксалиндиоксид + Изониазид, ООО Фирма «Фермент», Россия). Доказано, что противотуберкулезная активность изониазида в комбинации с гидроксиметилхиноксалиндиоксидом повышается в 5 раз, за счет обеспечения повышения проницаемости мембраны *Mycobacterium tuberculosis* [28, 31].

К химической группе хиноксалинов относится рибофлавин (витамин В₂), который регулирует окислительно-восстановительные процессы путем активирования синтеза флавиновых коферментов – флавиновых дегидрогеназ [48].



Рибофлавин
(7,8-Диметил-10-(D-1-рибитил)-изоаллоксазин)

Рибофлавин является участником всех процессов энергетического обмена, а также регулирует образование коферментных форм тиамина и фолиевой кислоты [49]. Препараты рибофлавина наряду с эффективным применением при лечении витаминдефицитных состояний используются и с диагностической целью, в частности в офтальмологической практике. Так, клиническими исследованиями было доказано, что инстилляция 1 % раствора позволяет эффективно диагностировать дефекты роговичного эпителия [29].

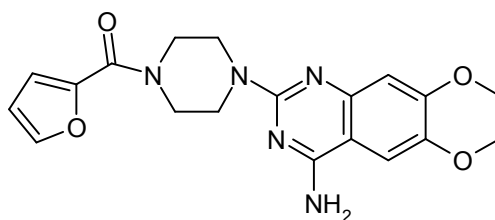
Принимая во внимание тот факт, что особенности химической структуры вещества определяют не только спектр положительных фармакологических эффектов, но и показатели токсичности, был проведен сравнительный анализ острой токсичности производных хиноксалина (табл. 1).

Производные хиноксалина проявляют слабую токсичность, в особенности рибофлавин. Даже при пероральном введении 400 мг рибофлавина в сутки на протяжении трех месяцев в ходе изучения эффективности рибофлавина в профилактике мигрени, побочных эффектов не выявлено [21, 46].

Показатели острой токсичности производных хиноксалина при разных способах введения

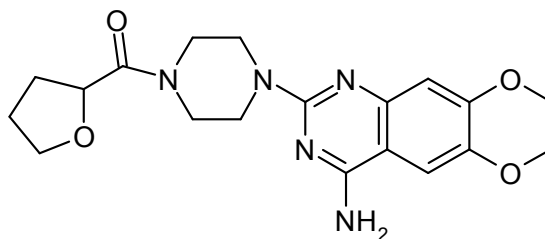
Соединение	Острая токсичность LD ₅₀ , мг/кг			
	Внутрибрюшинное введение	Внутривенное введение	Пероральное введение	Подкожное введение
Хиноксалин	236,1	72,3	385,3	323,4
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	327,6	198,2	1807,0	392,1
Рибофлавин	744,2	2265,0	3247,0	1938,0

Наиболее многочисленной группой лекарственных средств – производных бензодиазина – является хиназолиновая. На фармацевтическом рынке представлен ряд производных хиназолина, относящихся к группе *адреноблокаторов*. Наиболее известными являются празозин, теразозин, доксазозин, алфузозин.



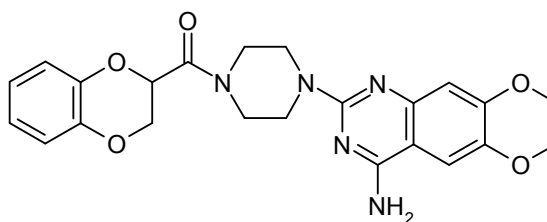
Празозин

(1-(4-Амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуранилкарбонил) пиперазин)



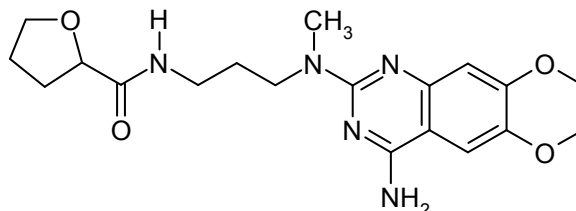
Теразозин

(1-(4-Амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-[(тетрагидро-2-фуранил)карбонил] пиперазин)



Доксазозин

(1-(4-Амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-карбонил]пиперазин)



Алфузозин

(N-[3-[(4-Амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)метиламино]пропил]тетрагидро-2-фуранкарбоксамид)

Селективно блокируя постсинаптические α_1 -адренорецепторы и вызывая торможение секреции адреналина, перечисленные лекарственные препараты оказывают вазодилатирующее и гипотензивное действие, снижают сосудистое сопротивление и уменьшают тем самым нагрузку на сердце,

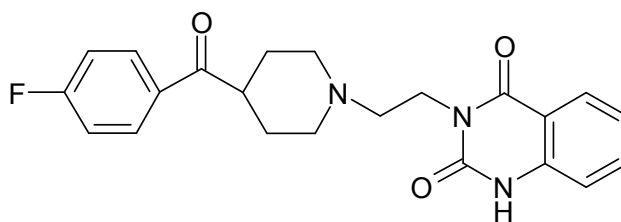
оправдывая возможность их применения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Наряду со свойствами «чистых» вазодилаторов указанные α -адреноблокаторы, понижая центральный симпатический тонус, влияют на центральные механизмы, способствующие гипотензивному действию [12, 32]. Кроме того, доказано, что длительное применение блокаторов α_1 -адренорецепторов способно снизить концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности, роль которых неоспорима в развитии атеросклероза. Механизм гипохолестеринемического действия связан с тем, что блок α_1 -адренорецепторов вызывает уменьшение активности 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы, которая играет важную роль в биосинтезе холестерина. Гиполипидемическое действие наиболее выражено у теразозина в связи с наличием тетрагидрофуранового цикла [10].

Клиническими исследованиями подтверждено, что доксазозин, отличающийся от других представителей этой группы наличием 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ила, характеризуется своими нефропротективными свойствами, что выражается в снижении показателя микроальбуминурии. Ряд научных наблюдений доказывает и то, что длительное применение α_1 -адренорецепторов приводит к снижению показателя гликированного гемоглобина, что связано с повышением чувствительности тканей к глюкозе [12].

Селективные α -адреноблокаторы из группы хиназолиновых производных, имеющих в структуре метиламино-пропильный фрагмент, нашли широкое применение в урологической практике. Прием данных препаратов оказывает существенное влияние на сосуды предстательной железы [10].

В лечении заболеваний предстательной железы предпочтение отдается алфузозину, применение которого в большей степени обеспечивает антидиуретическое и спазмолитическое воздействие на мышечные волокна предстательной железы, шейки мочевого пузыря и уретры, в отличие от празозина, доксазина и теразозина, которые оказывают в основном вазодилатирующее действие на гладкие мышцы сосудов кожи, почек, легких и т.д. [22, 38].

Препаратом из группы хиназолина с умеренной альфа-адреноблокирующей активностью является также кетансерин, имеющий в структуре фторбензоильный заместитель. По своему механизму действия этот препарат относится к группе серотонинергических средств.



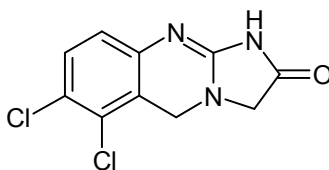
Кетансерин

(3-[2-[4-(4-Фторбензоил)-1-пиперидинил]этил]-2,4(1H,3H)-хиназолиндион)

Прием кетансерина вызывает блокаду сосудосуживающих серотониновых и α_1 -адренергических рецепторов, в результате чего наблюдается снижение тонуса как емкостных, так и резистивных сосудов, оказывающих наибольшее сопротивление кровотоку. Эффект этот, очевидно, обусловлен блокадой не 5-НТ2А-рецепторов, а α_1 -адренорецепторов. Еще одним преимуществом данного лекарственного препарата является подавление агрегации тромбоцитов, вызванной серотонином [3]. Отмечено, что кетансерин купирует спазмогенное влияние серотонина на мышечный аппарат бронхов. Все перечисленное обуславливает необходимость применения данного препарата с целью лечения гипертонической болезни, при нарушении периферического кровообращения, а также различного вида тромбозов. Доказано также наличие антидепрессивного эффекта кетансерина, что наиболее выражено при дефиците эстрогенов [44]. Исследования последних лет доказывают эффективность кетансерина в лечении лейшманиоза, что обусловлено ингибированием НМGR (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза) и нарушением биосинтеза эргостерола у простейших [45].

Хиназолиновым производным является также анагрелид, отличающийся присутствием в структуре конденсированного дигидроимидазольного цикла, препарат, применяемый для лечения тромбоцитемии. Применение анагрелида вызывает обратимое снижение количества тромбоцитов, ингибируя фосфодиэстеразу III циклического аденозинмонофосфата. Специфический антиагрегантный механизм действия анагрелида до конца не изучен, однако известно, что эффект снижения агрегации тромбоцитов наблюдается при применении более высоких доз. Курсовое применение препарата

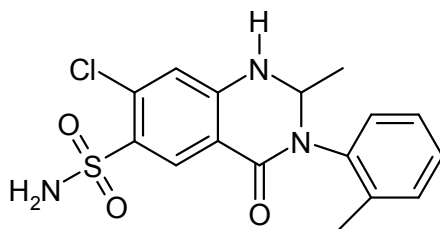
приводит к замедлению созревания мегакариоцитов, не изменяя при этом морфологию костного мозга. Данный препарат не изменяет время свертывания крови и не влияет на продолжительность жизни тромбоцитов.



Анагрелид
(6,7-Дихлор-1,5-дигидроимидазо[2,1-*b*]хиназолин-2(3*H*)-он)

Считается, что анагрелид более предпочтителен для пациентов молодого возраста, в связи с отсутствием лейкозогенных свойств [1].

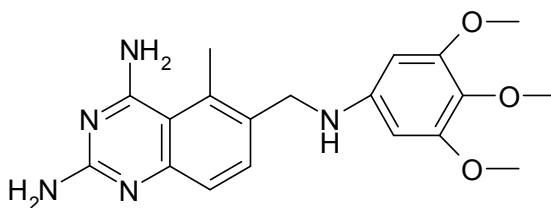
Производные бензодиазина, имеющие в своей структуре сульфамидную группу и хлор в бензольном и 2-метилфенильную в пириимидиновом кольце, обладают и *диуретической* активностью. Метолазон также является тиазидным диуретиком, точкой приложения которого стали дистальные сегменты петли Генле. Применение данного препарата характеризуется медленным, но более длительным развитием диуретического эффекта [11].



Метолазон
(7-хлоро-1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-метил-3-(2-метилфенил)-4-оксо-6-хиназолинсульфонамид)

Рассматриваемый диуретик наиболее эффективен в лечении декомпенсированной сердечной и почечной видах недостаточности, особенно в комбинации с петлевыми диуретиками [5, 37].

В медицинской практике используются аминометил-триметоксифенилпроизводные хиназолина с *противоопухолевой* активностью, одним из которых является триметриксат. Механизмом действия данного препарата является ингибирование дигидрофолатредуктазы, что проявляется нарушением синтеза фолиевой кислоты.

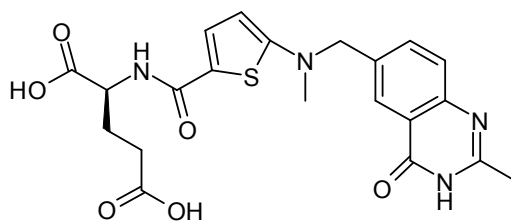


Триметриксат
(5-метил-6-[(3,4,5-триметоксифенил)-аминометил]-2,4-хиназолиндиамин)

В связи с наличием большого количества побочных эффектов (угнетение кроветворения, проявляющееся выраженной лейкопенией, кровотечениями, развитием стоматита, тотальной алопеции, разнообразными нарушениями функционирования пищеварительной системы, депрессией) применение триметриксата необходимо проводить с обязательным назначением фолината кальция и тимидина, которые уменьшают его токсичность [34]. Несмотря на это, за рубежом триметриксат применяется в лечении пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза. Так как данный препарат является высоколипофильным веществом, он достаточно быстро проникает в клетки простейших, позволяя достигать быстрого противопротозойного эффекта [35, 36].

К группе антиметаболитов с *цитостатической* активностью относится хиназолиновое производное, имеющее в структуре L-глутаминовую кислоту, соединенную через метиламино-тиофеновую

группу – ралтитрексед. Противоопухолевый эффект реализуется за счет ингибирования тимидилат-синтетазы, что приводит к фрагментации ДНК и дальнейшей гибели клетки. Данный препарат используется в основном в лечении рака толстой кишки [6].

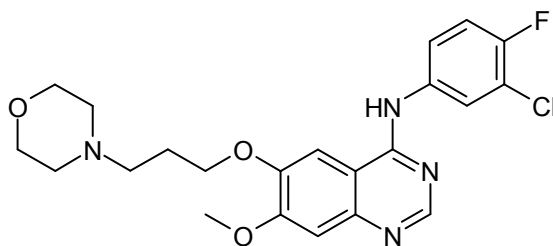


Ралтитрексед

(N-[5-[[[(3,4-Дигидро-2-метил-4-оксо-6-хиназолинил)метил]метиламино]-2-тенонил]-L- глутаминовая кислота)

Ралтитрексед трансформируется внутри клетки до полиглутамата, который в сотни раз фармакологически активнее самого препарата, но в то же время оказывает более сильное токсическое воздействие. Вызываемые побочные эффекты ралтитрекседа сопоставимы с триметриксатом [15].

Еще одним препаратом с *противоопухолевой* активностью из группы хиназолина является гефитиниб, содержащий в своей структуре N-(3-Хлор-4-фторфенильную), метоксильную и 3-морфолин-4-илпропоксильную группы. Данный препарат ингибирует тирозинкиназу рецепторов эпидермального фактора роста, которые экспрессируются в солидных опухолях, усиливая метастазирование и ангиогенез [17, 43].

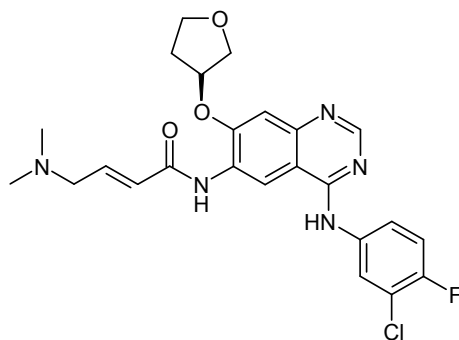


Гефитиниб

(N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин)

Чаще всего гефитиниб назначается при лечении хронического миелолейкоза и метастатического немелкоклеточного рака легких. Данный препарат наряду с активной противоопухолевой активностью повышает эффективность многих химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии [9].

Также противоопухолевой активностью обладает афатиниб, содержащий в своей структуре в отличие от гефитиниба тетрагидро-3-фуранилоксильную и диметиламино-2-бутенамидную группы в бензольном кольце. Являясь блокатором протеинтирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста (ErbB), этот препарат относится ко второму поколению ингибиторов протеинкиназ [41].

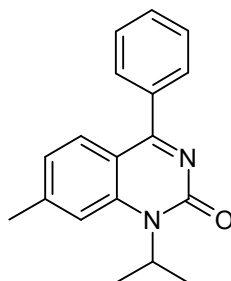


Афатиниб

(N-[4-[(3-Хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид)

Доказано, что применение афатиниба более эффективно блокирует передачу от димеров, образованных ErbB, что приводит к регрессу местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого значительно быстрее [18].

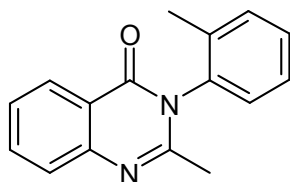
Синтезированы бензодиазиновые производные, обладающие *противовоспалительной* активностью. Одним из таких препаратов является проквазон, в структурную формулу которого внесены алкильные и арильные радикалы, оказывающие мощное ингибирующее действие на синтез простагландина. Наряду с противовоспалительным действием данный препарат оказывает выраженный анальгезирующий эффект.



Проквазон
(1-алкил-4-арил-2(1H)-хиназолинон)

Проквазон по сравнению с другими представителями нестероидных противовоспалительных средств имеет меньшую ulcerогенность и считается одним из самых активных противоревматических средств, что позволяет широко использовать его для лечения различного рода артритов и остеоартритов, болезни Бехтерева и др. [39].

К бензодиазиновым препаратам относится и метаквалон, отличающийся содержанием в своей структуре 2-метилфенильного фрагмента, связанного с хиначолином через азот в положении 3 и метильной группой в положении 2, который обладает *седативным, снотворным* и умеренно *противосудорожным* действием. Совместное применение этого препарата с аналептиками и нейролептиками усиливает их действие.

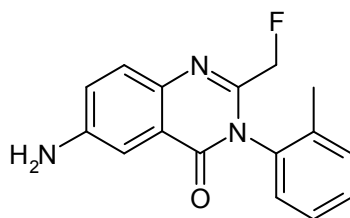


Метаквалон
(2-метил-3-(2-метилфенил)хиназолин-4(3H)-он)

Метаквалон синтезирован в 1950-х гг. как безопасный заменитель барбитуратов, но к 1960-м гг. уже стал одним из самых популярных рекреационных наркотиков, в связи с чем сегодня оборот этого препарата запрещен [2, 13].

Аналогами метаквалона являются этаквалон, меклоквалон, хлороквалон, нитрометаквалон. Все перечисленные препараты обладают выраженным седативным и снотворным эффектами. Меклоквалон наряду с перечисленными свойствами отличается наличием *анксиолитического* эффекта. Хлороквалон обладает успокаивающим и противокашлевым свойствами, использовался в медицине как лекарство от кашля [14, 33].

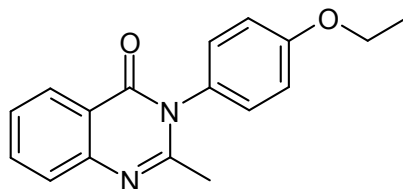
К производным бензодиазина из группы хиначолина относится и миорелаксант центрального действия афлоквалон. Его фармакологическое действие реализуется за счет наличия амино-, фторметильной и орто-толилльной групп.



Афлоквалон
(6-амино-2-фторометил-3-о-толилхиназолин-4)

Миорелаксантный эффект достигается за счет снижения активности двигательных нейронов спинного мозга. Применяется данный препарат с целью купирования спазма скелетных мышц, связанного с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [13, 30].

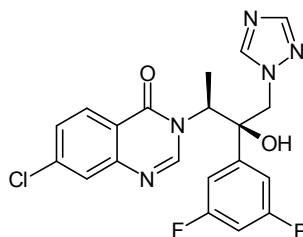
Производное бензодиазина, имеющее в структурной формуле 4-этоксифенильную группу в положении 3 и метильную во 2 положении, – лонетил – является атипичным транквилизатором с *анксиолитической* и *седативной* активностью. Фармакологические эффекты лонетила развиваются за счет уменьшения возбудимости и торможения взаимодействия подкорковых областей мозга с корой головного мозга. При применении лонетил накапливается в жировой ткани и постепенно высвобождается, поддерживая постоянную концентрацию препарата в крови и в мозговой ткани, проходя через гематоэнцефальный барьер [42, 47].



Лонетил
(2-метил-3(4-этоксифенил) хиназолин-4(3H)-он)

Основным показанием к применению данного средства является лечение алкоголизма и купирование таких патологических состояний, как расстройство сна, тревога, психовегетативные проявления, неврозоподобные расстройства [16, 26].

Хиназолиновые производные бензодиазина оказывают и *противогрибковую* активность. Представителем с фунгистатической активностью является альбаконазол, характеризующийся активностью против *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* и *Paecilomyces spp.* за счет наличия триазольного и электродефицитного дифторфенильного циклов.



Альбаконазол
(7-хлоро-3-[(2R,3R)-3-(2,4-дифлуорофенил)-3-гидрокси-4-(1,2,4-триазол-1) бутан-2]-хиназолин-4)

Исследования последних лет доказали активность альбаконазола в отношении *Scedosporium prolificans*, который является возбудителем резистентных микозов, отличающихся высокой летальностью. Основным механизмом, обеспечивающим фармакологическое действие, является подавление синтеза эргостерина клеточной стенкой грибов путем ингибирования 14- α -деметилазы. Альбаконазол нашел широкое применение в лечении наружных грибковых заболеваний, хотя клинические исследования доказали его безопасность и высокую эффективность при пероральном применении. Несмотря на преимущества альбаконазола, он не лишен недостатков, а именно – к нему (как и ко всем азолам) достаточно быстро развивается резистентность [4, 20].

Наряду с многочисленностью группа хиназолиновых производных является и менее токсичной.

В таблице 2 представлены результаты изучения острой токсичности производных хиназолина.

Таблица 2

Показатели острой токсичности производных хиназолина при разных способах введения

Соединение	Острая токсичность LD ₅₀ , мг/кг			
	Внутрибрюшинное введение	Внутривенное введение	Пероральное введение	Подкожное введение
Хиназолин	251,9	57,56	389,5	156,7
Празозин	327,6	84,86	1039,0	472,3
Теразозин	171,0	89,96	1610,0	363,0
Доксазозин	384,0	78,12	1968,0	492,0
Алфузозин	472,3	97,94	1142,0	1260,0
Кетансерин	189,0	58,17	769,2	206,9
Анагрелид	241,1	125,5	1318,0	1588,0
Метолазон	1903,0	417,7	2726,0	2340,0
Триметриксат	66,36	84,96	1917,0	1597,0
Ралтитрексед	1215,0	775,1	1389,0	510,9
Гефитиниб	581,5	57,82	773,1	729,9
Афатиниб	451,4	50,78	337,3	74,6
Проквазон	338,6	54,27	2214,0	492,3
Метаквалон	339,9	205,0	339,5	417,3
Афлоквалон	277,4	245,2	143,0	1204,0
Лонетил	477,9	188,0	2247,0	1486,0
Альбаконазол	639,0	105,4	621,5	757,7

Практически все производные хиназолина обладают меньшей токсичностью, чем сам хиназолин. Исключением может служить гефитиниб и афатиниб, которые применяются при лечении онкологических заболеваний. Сходство этих препаратов заключается в одинаковых электроноакцепторных N-(3-Хлор-4-фторфенил) заместителях в пиримидиновом кольце. Ралтитрексед, как и гефитиниб и афатиниб, обладает противоопухолевой активностью, имея в бензольном кольце довольно большой и разветвленный заместитель с полярными группами. Как видно из таблицы, его токсичность на несколько порядков ниже, чем у и гефитиниба и афатиниба, однако особенностью данного препарата является способность трансформации внутри клетки до полиглутамата, который, несмотря на высокую (в сотни раз) фармакологическую активность, является и более токсичным [8, 34].

Близкие по строению и действию празозин, теразозин, доксазозин, алфузозин, являющиеся ад- реноблокаторами, по токсичности различаются незначительно. Имеют два одинаковых метоксильных заместителя в бензольном кольце и незначительно различаются заместителями в пиримидиновом кольце по положению 4. К тому же теразозин отличается от празозина наличием всего 4 атомов водорода в фурановом кольце [19].

Наличие в положении 3 в пиримидиновом кольце заместителя [2-[4-(4-Фторбензоил)-1- пиперидинил]этила], а также двух кетогрупп в кетансерине придает ему возможность блокировать α_1 -адренорецепторы и ингибировать НМGR (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу. Наличие дигидроимидазо(3Н)-она придает анагрелиду довольно интересные специфические свойства с малым числом побочных действий, что является рекомендацией для лечения пациентов молодого возраста [1].

Наличие сульфамидной группы и хлора в бензольном и 2-метилфенильной в пиримидиновом кольце придает метолазону диуретическую активность. Из-за наличия 5-метил-6-[(3,4,5-триметоксифенил)-аминаметильного заместителя в триметриксате препарат является высоколипофильным веществом и достаточно быстро проникает в клетки простейших, что позволяет достигать быстрого противопротозойного эффекта [23].

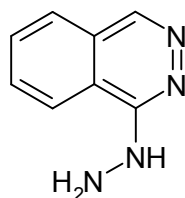
В то же время ряд препаратов (проквазон, метаквалон, афлоквалон, лонетил) имеет относительно небольшие заместители, но из-за различного расположения и взаимного влияния функциональных групп друг на друга эти препараты проявляют разное биологическое действие [26].

Наличие большого заместителя в молекуле альбаконазола, куда входит и триазольный и электронодефицитный дифторфенильный циклы, определяет противогрибковую активность [20].

К тому же лекарственные препараты должны легко растворяться, иметь хорошую липофильность и т.д. Например, введение в структуру фенольных, карбоксильных и сульфогрупп улучшает водорастворимость органических молекул. Введение галогенов, алкильных цепей повышает

липофильность лекарственных препаратов. Циклоалкильные группировки улучшают связываемость с биорецептором из-за сил Ванн-дер-Ваальса. Некоторые фармакофорные группы придают лекарственному веществу ту или иную активность: наличие фенольной группы – антисептические свойства, карбамидный фрагмент – снотворный эффект, диарил(аминоалкил)метановая группа – антигистаминное действие [27, 40].

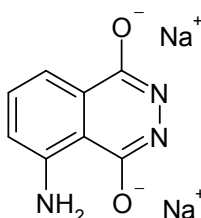
В наименьшей степени на фармацевтическом рынке представлены лекарственные препараты производные фталазиновой группы бензодиазинов. К этой группе относится *гипотензивное* средство гидралазин, обеспечивающее свое действие за счет артериолярного вазодилатирующего эффекта, который проявляется через угнетение транспорта кальция в мышечные клетки артериол за счет содержания в его структурной формуле гидразона [16, 24].



Гидралазин
(1(2H)-фталазинонгидразон)

Проявление гипотензивного действия гидралазина сопровождается повышением сердечного выброса практически на 50 % и увеличением почечного кровотока. Гидралазин не лишен недостатков, одним из которых является развитие привыкания при длительном применении, а также волчаночного синдрома и ортостатических нарушений, что чаще всего наблюдается у лиц пожилого возраста. Кроме того, прием данного лекарственного препарата может приводить к появлению отека и гиперемии слизистой оболочки носа через реализацию холинергических эффектов [12, 20, 37].

К группе фталазинпроизводных относится также и аминодигидрофталазиндион натрия, содержащий в своей структурной формуле аминогруппу и 1,4-дион, который оказывает иммуномодулирующее и антиоксидантное действие.



Аминодигидрофталазиндион натрия
(5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль)

Имуномодулирующее действие реализуется за счет подавления гиперреактивности макрофагов, что приводит к нормализации функционального их состояния. Применение аминодигидрофталазиндиона натрия увеличивает антибактериальную активность нейтрофильных гранулоцитов и тем самым усиливает фагоцитарную активность и неспецифическую иммунную защиту [27]. Клинические исследования доказали высокую терапевтическую эффективность аминодигидрофталазиндиона натрия в офтальмологии при лечении травматических поражений органа зрения [49]. Применение аминодигидрофталазиндиона натрия совместно с противогрибковыми препаратами заметно снижает клинические проявления грибковой инфекции в более короткие сроки. Таким образом, данный препарат активирует саногенетические механизмы, в частности противокандидозные, и обеспечивает полноценную элиминацию возбудителя инфекции [29]. Доказано, что выраженные антиоксидантные свойства аминодигидрофталазиндиона натрия препятствуют деструкции β -клеток, что способствует сохранению инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы [19].

В таблице 3 показана острая токсичность фталазиновых производных.

Показатели острой токсичности производных фталазина при разных способах введения

Соединение	Острая токсичность LD ₅₀ , мг/кг			
	Внутрибрюшинное введение	Внутривенное введение	Пероральное введение	Подкожное введение
Фталазин	234,9	61,99	683,3	172,1
Гидрализин	60,6	137,5	489,3	317,9
Аминодигидрофталазиндион натрия	610,5	115,2	1743,0	280,5

Введение заместителей в молекулу фталазина придает веществу различное биологическое действие. При введении гидразина в пиридазиновое кольцо проявляется гипотензивное действие. В свою очередь, присоединение аминогруппы и двух кислородов придает молекуле фталазина иммуномодулирующее действие и увеличивает свойства противогрибковых препаратов. Из таблицы видно, что наличие биологической активности может стать причиной проявления веществами побочных и токсических эффектов, что может являться значительным фактором, ограничивающим возможности их применения. В данном случае наименьшую острую токсичность проявляет аминодигидрофталазиндион натрия, что связано, очевидно, с наличием двух кислородов в пиридазиновом кольце [4, 7].

Таким образом, эффекты перечисленных лекарственных препаратов из группы производных бензодиазина доказывают широкий спектр их фармакологической активности и оправдывают возрастающий интерес к ним как к основе для синтеза новых соединений и дальнейшего исследования их клинической эффективности и безопасности.

Список литературы

1. Абдулкадыров, К. М. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии : обзор литературы и собственные данные / К. М. Абдулкадыров, В. А. Шуваев, И. С. Мартынкевич // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 235–247.
2. Авакян, Г. Ламотриджин в лечении эпилепсии у женщин / Г. Авакян // Врач. – 2007. – № 5. – С. 44–47.
3. Алекперов, Р. Т. Синдром Рейно в практике ревматолога / Р. Т. Алекперов // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 37–46.
4. Афанасьев, С. С. Влияние препаратов цитокинов на устойчивость бактерий к антибиотикам in vitro / С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, А. А. Воробьев, О. В. Рубальский, Ю. В. Несвижский, Е. А. Воропаева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 3. – С. 95–97.
5. Батюшин, М. М. Отечный синдром : вопросы диуретической терапии / М. М. Батюшин, А. А. Кастанаян, Б. И. Воробьев // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 1. – С. 59–65.
6. Бачериков, В. А. Антифолаты для противораковой химиотерапии. Ч. I / В. А. Бачериков // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2013. – Т. 18, № 3 (47). – С. 38–52.
7. Башкина, О. А. Иммунокорректирующие препараты в профилактике заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей / О. А. Башкина, Е. В. Красилова, А. В. Бойко // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 24–29.
8. Башкина, О. А. Оценка эффективности ингаляционного введения иммунокорректоров у часто болеющих детей / О. А. Башкина, Е. В. Красилова, С. С. Афанасьев // Российский иммунологический журнал. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 146.
9. Болотина, Л. В. Gefitinib-терапия выбора 1-й линии немелкоклеточного рака легкого у больных с наличием мутаций в гене EGFR / Л. В. Болотина // Современная онкология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 49–54.
10. Борисов, В. В. Применение оригинальных альфа-1-адреноблокаторов и их генериков в клинической урологической практике / В. В. Борисов // Вестник урологии. – 2013. – № 3. – С. 54–68.
11. Бронская, Г. М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, их место и роль в лечении артериальной гипертензии / Г. М. Бронская, Т. А. Коршак, Д. В. Казакевич // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 4 (22). – С. 74–79.
12. Васкес Абанто, Х. Э Артериальная гипертензия : знакомые понятия, новые перспективы / Х. Э. Васкес Абанто, А. Э. Васкес Абанто, Сусан Арельяно Васкес // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 15 (558). – С. 24–27.
13. Волкова, А. В. Сравнительное исследование интероцептивных эффектов афобазола и диазепам / А. В. Волкова, Т. С. Калинина, Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 10. – С. 2–6.
14. Воронина, Т. А. Изучение антистрессорного и анальгетического эффектов мексидола, диазепам, парацетамола и их комбинаций / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, И. И. Бабаев, Л. Д. Смирнов, В. В. Яснецов, В. С. Шашков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 4. – С. 6–9.

15. Ганьшина, И. П. Химиотерапия колоректального рака : лучшие режимы / И. П. Ганьшина, Ю. А. Барсуков // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17, № 3. – С. 5–10.
16. Глезер, М. Г. Комбинированная терапия – современная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертензией / М. Г. Глезер // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 11. – С. 1579–1585.
17. Гольдберг, В. Е. Современные достижения лекарственной терапии злокачественных новообразований / В. Е. Гольдберг, М. Г. Матяш // Сибирский научный медицинский журнал. – 2004. – Т. 24, № 2. – С. 36–40.
18. Горбунова, В. А. Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ERBB / В. А. Горбунова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 37. – С. 20–27.
19. Емельянов, В. В. Коррекция метаболических нарушений при аллоксановом сахарном диабете иммуномодуляторами / В. В. Емельянов, Е. А. Саватеева, И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте, Т. С. Булавинцева, Н. Е. Максимова, Н. Н. Мочульская // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 3 (17). – С. 673–676.
20. Жукова, Н. В. Медикаментозная аллергия / Н. В. Жукова, И. М. Кривошеева // Крымский терапевтический журнал. – 2012. – № 2 (19). – С. 58–62.
21. Золотарева, Р. А. Рибофлавин : общие аспекты метаболизма / Р. А. Золотарева, Н. Ю. Логинова // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 6 (27). – С. 75–77.
22. Каприн, А. Д. Оптимизация медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. Д. Каприн, А. А. Костин, Н. Г. Кульченко // Вопросы урологии и андрологии. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 5–9.
23. Касымова, Е. Б. Оптимизация фармакотерапии у детей с острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией / Е. Б. Касымова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, М. Г. Романцов, К. Ж. Енгибарян, Л. П. Родина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 26–29.
24. Кобалава, Ж. Д. Эффективность и безопасность применения диуретиков при нарушении функции почек / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, А. С. Клименко, М. А. Воробьева // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 13. – С. 24–30.
25. Козловская, Л. В. Клиническая эффективность и безопасность аминохинолиновых производных при системной красной волчанке / Л. В. Козловская, С. В. Моисеев, И. В. Рогова // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 1. – С. 78–83.
26. Крупицкий, Е. М. Сравнительная эффективность применения препаратов, влияющих на глутаматергическую нейротрансмиссию, для купирования алкогольного абстинентного синдрома / Е. М. Крупицкий, А. А. Руденко, А. М. Бураков, М. В. Цой-Подосенин, Т. Ю. Славина, А. Я. Гриненко, Э. Э. Звартау // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 37–43.
27. Лусс, Л. В. Современные подходы к комплексной терапии гриппа и ОРВИ / Л. В. Лусс // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 5. – С. 36–42.
28. Морозова, Т. Н. Опыт использования хиксозида в терапии туберкулезного поражения бронхов / Т. Н. Морозова, О. Н. Баринбойм, Н. П. Докторова, А. Н. Данилов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 293–300.
29. Нейфельд, И. В. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике / И. В. Нейфельд, И. Е. Рогожина, И. Н. Скупова // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 91–97.
30. Никитина, Е. В. Влияние диазепама на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в предоперационном периоде / Е. В. Никитина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 86–92.
31. Никифорова, Г. Н. Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов / Г. Н. Никифорова, В. М. Свистушкин, М. Г. Дедова // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 346–349.
32. Николаев, Н. А. Принципы полифокальной терапии больных артериальной гипертензией / Н. А. Николаев // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 12. – С. 68.
33. Нурмухаметова, С. Р. Опыт применения ламотриджина при лечении эпилепсии у пожилых / С. Р. Нурмухаметова, Р. В. Магжанов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 48–50.
34. Овсянникова, Е. Г. Аллельный полиморфизм гена HLA-DRB1 при хроническом миелолейкозе / Е. Г. Овсянникова, З. М. Исрапилова, Л. В. Замятова, Е. А. Попов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10–3. – С. 538–541.
35. 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. Замятова, Л. А. Щербак, А. Д. Теплый // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 27–44.
36. Попов, А. Ф. Лечение малярии (лекция) / А. Ф. Попов // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 5–12.
37. Преображенский, Д. В. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, И. М. Шатунова, Т. М. Стеценко, Т. В. Скавронская // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4 (48). – С. 5–13.

38. Пушкарь, Д. Ю. Исследование степени уроселективности препарата омник (тамсулозин) и его генерических аналогов / Д. Ю. Пушкарь, Ю. Б. Белоусов, П. И. Раснер, А. С. Духанин, О. А. Манешина // *Consilium Medicum*. – 2009. – Т. 11, № 7. – С. 66–69.
39. Романова, И. С. Применение нестероидных противовоспалительных средств в период беременности (практика назначения врачей и рекомендации в соответствии с доказательной медициной) / И. С. Романова, И. Н. Кожанова, Л. Н. Гавриленко, М. М. Сачек // *Рецепт*. – 2014. – № 3 (95). – С. 40–51.
40. Славин, Л. Е. Современные подходы к местному лечению гнойнонекротических осложнений синдрома диабетической стопы / Л. Е. Славин, Б. Н. Годжаев, А. З. Замалеев // *Казанский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 301–303.
41. Степанченко, М. В. Апатиниб : новые возможности терапии рака легкого с наличием активирующих мутаций EGFR / М. В. Степанченко, В. Г. Зайцев, С. Л. Гуторов // *Медицинский совет*. – 2015. – № 8. – С. 50–54.
42. Туровая, А. Ю. Антиаритмические эффекты некоторых психотропных препаратов в условиях экспериментальной модели центральной тахикардии у кошек / А. Ю. Туровая, А. Х. Каде, А. В. Уваров, С. А. Занин, И. В. Уварова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 5. – С. 526.
43. Тюляндин, С. А. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого : 10 лет спустя / С. А. Тюляндин, Д. А. Носов // *Злокачественные опухоли*. – 2012. – № 2–1. – С. 6–14.
44. Федотова, Ю. О. Нейрогормональные механизмы антидепрессивного действия кетансерина у овариоэктомированных крыс / Ю. О. Федотова // *Нейрохимия*. – 2010. – Т. 27, № 4. – С. 315–321.
45. Федотова, Ю. О. Перспективность применения серотонинотропных веществ для терапии поведенческих расстройств при дефиците эстрогенов / Ю. О. Федотова // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2008. – Т. 8, № 1–2–1. – С. 2280–2285.
46. Халимов, Т. А. Результаты применения рибофлавина для диагностики травм и заболеваний роговицы / Т. А. Халимов, Р. А. Казакбаев, Г. М. Бикбова // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2014. – № 4. – С. 76–77.
47. Харламов, Д. А. Ламотриджин в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей / Д. А. Харламов, Л. Р. Зенков, А. А. Сарапулова, С. О. Айвазян, А. Г. Притыко // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т. 8, № 4. – С. 30.
48. Чиркин, А. А. Рибофлавин : биологические, медицинские и экологические аспекты / А. А. Чиркин, М. В. Гороява // *Ученые записки Учреждения образования «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова» УО ВГУ им. П. М. Машерова*. – 2004. – Т. 3. – С. 244–258.
49. Шкалев, М. В. Аминодигидрофталазиндион натрия и гипербарическая оксигенация в лечении посттравматического увеита / М. В. Шкалев, З. Х. Дикинов, А. Ф. Баштаненко // *Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН*. – 2014. – № 6 (62). – С. 285–290.

References

1. Abdulkadyrov K. M., Shuvaev V. A., Martynkevich I. S. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu essentsial'noy trombocitemii: obzor literatury i sobstvennyye dannye [Modern approaches to diagnosis and treatment of essential thrombocythemia: literature review and own experience]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2015, vol. 8, no. 3, pp. 235–247
2. Avakyan G. Lamotridzhin v lechenii epilepsii u zhenshchin [Lamotrigine in treatment of epilepsy in women]. *Vrach* [The Doctor], 2007, no. 5, pp. 44–47.
3. Alekperov R. T. Sindrom Reyno v praktike revmatologa [Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology], 2014, no. 2, pp. 37–46.
4. Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Vorob'ev A. A., Rubal'skiy O. V., Nesvizhskiy Yu. V., Voropaeva E. A. Vliyanie preparatov tsitokinov na ustoychivost' bakteriy k antibiotikam in vitro [Influence of cytokine preparations on the in vitro resistance of bacteria to antibiotics]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2005, no. 3, pp. 95–97.
5. Batyushin M. M., Kastanayan A. A., Vorob'ev B. I. Otechnyy sindrom: voprosy diureticheskoy terapii [Edema syndrome: issues of diuretic therapy]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Handbook of Outpatient Physician], 2013, no. 1, pp. 59–65
6. Bacherikov V. A. Antifolaty dlya protivorakovoy khimioterapii. Chast' I. [Antifolates for cancer chemotherapy. Part I]. *Visnik Odes'kogo natsional'nogo universitetu. Khimiya* [Odesa National University Herald. Chemistry], 2013, vol. 18, no. 3 (47), pp. 38–52.
7. Bashkina O. A., Krasilova E. V., Boyko A. V. Immunokorrigiruyushchie preparaty v profilaktike zabol'evaniy respiratornogo trakta u chasto bolelyushchikh detey [Immunity correcting preparations in prophylaxis of respiratory diseases in frequently ailing children]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious Diseases], 2004, vol. 2, no. 1, pp. 24–29.

8. Bashkina O. A., Krasilova E. V., Afanas'ev S. S. Otsenka effektivnosti ingyalyatsionnogo vvedeniya immunokorrektorov u chasto boleyushchikh detey [Evaluation of the effectiveness of inhalation introduction of immunomodulators in frequently ill children]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Immunology], 2004, vol. 4, no. 1, pp. 146.
9. Bolotina L. V. Gefitinib – terapiya vybora 1-y linii nemelkokletochnogo raka legkogo u bol'nykh s naliem mutatsiy v gene EGFR [Gefitinib as a front-line therapy of the 1st line of non-small cell lung cancer in patients with the presence of mutations in the EGFR gene]. *Sovremennaya onkologiya* [Modern Oncology], 2013, vol. 15, no. 3, pp. 49–54.
10. Borisov V. V. Primenenie original'nykh al'fa-1-adrenoblokatorov i ikh generikov v klinicheskoy urologicheskoy praktike [Using the original alpha-1-blockers and their generic drugs in clinical urological practice]. *Vestnik urologii* [Urology Herald], 2013, no. 3, pp. 54–68.
11. Bronskaya G. M., Korshak T. A., Kazakevich D. V. Tiazidnye i tiazidopodobnye diureтики, ikh mesto i rol' v lechenii arterial'noy gipertenzii [Thiazides and related diuretics, their current position and role in the treatment of arterial hypertension]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of Health and Ecology], 2009, no. 4 (22), pp. 74–79.
12. Vaskes Abanto Kh. E., Vaskes Abanto A. E., Arel'yano Vaskes Susan. Arterial'naya gipertenziya: znakomye ponyatiya, novye perspektivy [Hypertension: familiar concepts, new perspectives]. *Novosti meditsiny i farmatsii* [News of Medicine and Pharmacy], 2015, no. 15 (558), pp. 24–27.
13. Volkova A. V., Kalinina T. S., Voronina T. A. Sravnitel'noe issledovanie interotseptivnykh effektivov afobazola i diazepamama [Comparative study of the interoceptive effects of afobazole and diazepam.] *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2010, vol. 73, no. 10, pp. 2–6.
14. Voronina T. A., Molodavkin G. M., Babaev I. I., Smirnov L. D., Yasnetsov V. V., Shashkov V. S. Izuchenie antistressornogo i anal'geticheskogo effektivov meksidola, diazepamama, paratsetamola i ikh kombinatsiy [Antistressor and analgesic effects of mexidol, diazepam, paracetamol, and their combinations]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2006, vol. 69, no. 4, pp. 6–9.
15. Gan'shina I. P., Barsukov Yu. A. Khimioterapiya kolorektal'nogo raka: luchshie rezhimy [Chemotherapy for colorectal cancer: best regimens]. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN* [Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS], 2006, vol. 17, no. 3, pp. 5–10.
16. Glezer M. G. Kombinirovannaya terapiya - sovremennaya strategiya lecheniya patsientov s arterial'noy gipertoniey [Combined therapy is a modern strategy of treatment of patients with arterial hypertension]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* [Russian Medical Journal], 2008, vol. 16, no. 11, pp. 1579–1585.
17. Gol'dberg V. E., Matyash M. G. Sovremennye dostizheniya lekarstvennoy terapii zlokachestvennykh no-voobrazovaniy [Modern advances in drug therapy of malignant tumors]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* [The Siberian Scientific Medical Journal], 2004, vol. 24, no. 2, pp. 36–40.
18. Gorbunova V. A. Afatinib - pervyy selektivnyy neobratimyy ingibitor semeystva ERBB [Afatinib - the first selective irreversible inhibitor of the ErbB family]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective Pharmacotherapy], 2014, no. 37, pp. 20–27.
19. Emel'yanov V. V., Savateeva E. A., Danilova I. G., Gette I. F., Bulavintseva T. S., Maksimova N. E., Mochul'skaya N. N. Korrektsiya metabolicheskikh narusheniy pri alloksanovom sakharnom diabete immunomodulyatorami [Correction of metabolic disorders in alloxan diabetes by immunomodulators]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Immunology], 2014, vol. 8, no. 3 (17), pp. 673–676.
20. Zhukova N. V., Krivosheeva I. M. Medikamentoznaya allergiya [Drug allergy]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal* [Crimean Journal of Internal Diseases], 2012, no. 2 (19), pp. 58–62.
21. Zolotareva R. A., Loginova N. Yu. Riboflavin: obshchie aspekty metabolizma [Riboflavin: general aspects of metabolism]. *Evraziyskiy soyuz uchenykh* [Eurasian Union of Scientists], 2016, no. 6 (27), pp. 75–77.
22. Kaprin A. D., Kostin A. A., Kul'chenko N. G. Optimizatsiya medikamentoznoy terapii dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy [Optimization of drug therapy for benign prostatic hyperplasia]. *Voprosy urologii i andrologii* [Urology and Andrology], 2013, vol. 2, no. 1, pp. 5–9.
23. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Romantsov M. G., Engibaryan K. Zh., Rodina L. P. Optimizatsiya farmakoterapii u detey s ostroy Epshteyna-Barr virusnoy infektsiey [Reamberin optimizes drug therapy in children with acute Epstein - Barr viral infection]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2014, vol. 77, no. 1, pp. 26–29.
24. Kobalava Zh. D., Villeval'de S. V., Klimenko A. S., Vorob'eva M. A. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya diuretikov pri narushenii funktsii pochek [The efficacy and safety of the use of diuretics in kidney dysfunction]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective Pharmacotherapy], 2011, no. 13, pp. 24–30.
25. Kozlovskaya L. V., Moiseev S. V., Rogova I. V. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' aminokhinolinovykh proizvodnykh pri sistemnoy krasnoy volchanke [Clinical efficacy and safety of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2010, vol. 19, no. 1, pp. 78–83.

26. Krupitskiy E. M., Rudenko A. A., Burakov A. M., Tsoy-Podosenin M. V., Slavina T. Yu., Grinenko A. Ya., Zvartau E. E. Sravnitel'naya effektivnost' primeneniya preparatov, vliyayushchikh na glutamatergicheskuyu neurotransmissiyu, dlya kupirovaniya alkohol'nogo abstinentskogo sindroma [Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification]. *Obozrenie psixiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva* [Review of Psychiatry and Medical Psychology Named After V. M. Bekhterev], 2009, no. 1, pp. 37–43.
27. Luss L. V. Sovremennye podkhody k kompleksnoy terapii grippa i ORVI [Modern approaches for a combination therapy of influenza and acute respiratory viral infections]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective Pharmacotherapy], 2014, no. 5, pp. 36–42.
28. Morozova T. N., Barinboym O. N., Doktorova N. P., Danilov A. N. Opyt ispol'zovaniya khiksozida v terapii tuberkuleznogo porazheniya bronkhov [Hixozide in therapy of tuberculosis of bronchi]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2014, vol. 10, no. 2, pp. 293–300.
29. Neyfel'd I. V., Rogozhina I. E., Skupova I. N., Neyfel'd I. V. Optimizatsiya kompleksnoy terapii khronicheskogo retsidiviruyushchego vul'vovaginal'nogo kandidoza v ambulatornoy praktike [Optimization of ambulatory treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* [Russian Medical Journal], 2017, vol. 25, no. 2, pp. 91–97.
30. Nikitina E. V. Vliyanie diazepama na pokazateli kletochnogo i gumoral'nogo zven'ev immuniteta v predoperatsionnom periode [Influence of diazepam on indicators of cellular and humoral links of immunity in the preoperative period]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University], 2010, vol. 9, no. 1, pp. 86–92.
31. Nikiforova G. N., Svistushkin V. M., Dedova M. G. Vozmozhnosti mestnoy terapii infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy lor-organov [The possibility of local therapy of infectious-inflammatory diseases of ENTorgans]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* [Russian Medical Journal], 2015, vol. 23, no. 6, pp. 346–349.
32. Nikolaev N. A. Printsipy polifokal'noy terapii bol'nykh arterial'noy gipertoniei [Principles of multifocal therapy of patients with arterial hypertension]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern High Technologies], 2007, no. 12, pp. 68.
33. Nurmukhametova S. R., Magzhanov R. V. Opyt primeneniya lamotridzhina pri lechenii epilepsii u pozhilykh [Lamotrigine use in the treatment of epilepsy in elderly patients]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* [Epilepsia and Paroxysmal Conditions], 2013, vol. 5, no. 1, pp. 48–50.
34. Ovsyannikova E. G., Israpilova Z. M., Zaklyakova L. V., Popov E. A. Allel'nyy polimorfizm gena HLA-DRB1 pri khronicheskom mieloleukoze [The allelic polymorphism of HLA-DRB1 gene in chronic myeloleukemia]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2011, no. 10–3, pp. 538–541.
35. Ovsyannikova E. G., Popov E. A., Davydkin I. L., Levitan B. N., Zaklyakova L. V., Shcherbak L. A., Teply 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.
36. Popov A. F. Lechenie malyarii (lektsiya) [Treatment of malaria (lecture)]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology], 2014, vol. 6, no. 1, pp. 5–12.
37. Preobrazhenskiy D. V., Sidorenko B. A., Shatunova I. M., Stetsenko T. M., Skavronskaya T. V. Tiazidnye i tiazidopodobnye diureтики kak kraeugol'nyy kamen' sovremennoy antigipertenzivnoy terapii [Thiazide and thiazide-like diuretics as a principal choice of modern antihypertension treatment] *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2004, no. 4 (48), pp. 5–13.
38. Pushkar' D. Yu., Belousov Yu. B., Rasner P. I., Dukhanin A. S., Maneshina O. A. Issledovanie stepeni uroselektivnosti preparata omnik (tamsulozin) i ego genericheskikh analogov [The study of the degree of uroselectivity of the drug omnic (tamsulosin) and its generic versions] *Consilium Medicum*, 2009, vol. 11, no. 7, pp. 66–69.
39. Romanova I. S., Kozhanova I. N., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv v period beremennosti (praktika naznacheniya vrachey i rekomendatsii v sootvetstvii s dokazatel'noy meditsinoy) [The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy (based on publications study purpose of doctors and recommendations under evidence-based medicine)]. *Retsept* [Prescription], 2014, no. 3 (95), pp. 40–51.
40. Slavin L. E., Godzhaev B. N., Zamaleev A. Z. Sovremennye podkhody k mestnomu lecheniyu gnoynonekroticheskikh oslozhneniy sindroma diabeticheskoy stopy [Modern approaches to local treatment of pyo-necrotic complications of the diabetic foot syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2012, vol. 93, no. 2, pp. 301–303.
41. Stepanchenko M. V., Zaytsev V. G., Gutorov S. L. Afatinib: novye vozmozhnosti terapii raka legkogo s nalichiem aktiviruyushchikh mutatsiy EGFR [Afatinib: new treatment options for lung cancer with activating EGFR mutations]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council], 2015, no. 8, pp. 50–54.
42. Turovaya A. Yu., Kade A. Kh., Uvarov A. V., Zanin S. A., Uvarova I. V. Antiaritmicheskie efekty nekotorykh psikhotropnykh preparatov v usloviyakh eksperimental'noy modeli tsentral'noy takhiaritmii u koshek [Antiarhythmic activity of some psychotropic drugs in central tachyarrhythmia experimental models in cats]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2014, no. 5, pp. 526.

43. Tyulyandin S. A., Nosov D. A. Inhibitory tirozinkinazy retseptora epidermal'nogo faktora rosta u bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo: 10 let spustya [Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer: ten years later]. *Zlokachestvennyye opukholi* [Malignant Tumors], 2012, no. 2–1, pp. 6–14.
44. Fedotova Yu. O. Neyrogormonal'nye mekhanizmy antidepressivnogo deystviya ketanserina u ovarioektomirovannykh krysov [Neurohormonal mechanisms of the antidepressant effect of ketanserin in ovariectomized rats]. *Neyrokhiimiya* [Neurochemical Journal], 2010, vol. 27, no. 4, pp. 315–321.
45. Fedotova Yu. O. Perspektivnost' primeneniya serotoninotropnykh veshchestv dlya terapii povedencheskikh rasstroystv pri defitsite estrogenov [Perspectives of serotonergic agents application for therapy of behavioral disorders at estrogen deficiency]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* [Psychopharmacology and Biological Narcology], 2008, vol. 8, no. 1–2–1, pp. 2280–2285.
46. Khalimov T. A., Kazakbaev R. A., Bikbova G. M. Rezul'taty primeneniya riboflavina dlya diagnostiki travm i zabolevaniy rogovitsy [The results of the use of Riboflavin for the diagnosis of injuries and diseases of the cornea]. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern Technologies in Ophthalmology], 2014, no. 4, pp. 76–77.
47. Kharlamov D. A., Zenkov L. R., Sarapulova A. A., Ayvazyan S. O., Prityko A. G. Lamotridzhin v lechenii farmakorezistentnoy epilepsii u detey [Lamotrigine in therapy of drug-resistant epilepsy in children]. *Nevrologicheskiy zhurnal* [The Neurological Journal], 2003, vol. 8, no. 4, p. 30.
48. Chirkin A. A., Gorovaya M. V. Riboflavin: biologicheskie, meditsinskie i ekologicheskie aspekty [Riboflavin: biological, health and environmental issues]. *Uchenye zapiski Uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskiy gosudarstvennyy universitet im. P.M. Masherova»* [Scientific Notes of the Educational Institution "Vitebsk State University named after P.M. Masherov"], 2004, vol. 3, pp. 244–258.
49. Shkalev M. V., Dikinov Z. Kh., Bashtanenko A. F. Aminodigidroftalazindion natriya i giperbaricheskaya oksigenatsiya v lechenii posttravmaticheskogo uveita [Aminodihydrophthalasindione sodium and hyperbaric oxygenation in treatment of post-traumatic uveitis]. *Izvestiya Kabardino-Balkarskogo nauchnogo tsentra RAN* [The News of Kabardino-Balkarian Scientific Center of RAS], 2014, no. 6 (62), pp. 285–290.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кузьмичев Богдан Юрьевич, клинический ординатор 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: bog13@list.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, 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.

Кузьмичев Кирилл Юрьевич, аспирант 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: kirill@who.net.

Липницкая Елена Анатольевна, 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.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenalipnitskaya@yandex.ru.

Аджян Мариам Самвеловна, аспирант 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: mariam.adjyan@yandex.ru.

Исследован уровень гомоцистеина в плазме крови и выявлена частота встречаемости гипергомоцистеинемии у 48 пациентов с коморбидной патологией – инфарктом миокарда и хронической обструктивной болезнью легких. Выявлено, что у пациентов с сочетанием инфаркта миокарда с хронической обструктивной болезнью легких отмечается наибольшее повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови по сравнению с пациентами как с инфарктом миокарда, так и с хронической обструктивной болезнью легких. Показано, что у пациентов с коморбидным сочетанием инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких повышенный уровень гомоцистеина встречался в 5 раз чаще, чем у соматически здоровых лиц, причем различия статистически значимы. Этот факт отражает ассоциацию гипергомоцистеинемии и коморбидного сочетания «хроническая обструктивная болезнь легких + инфаркт миокарда».

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, коморбидность, гомоцистеин.

THE STUDY OF HOMOCYSTEINE LEVEL IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AGAINST THE BACKGROUND OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kuzmichev Bogdan Yu., resident, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Kuzmichev Kirill Yu., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: kirill@who.net.

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

Adzhyan Mariam S., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: mariam.adjyan@yandex.ru.

The level of plasma homocysteine and the frequency of hyperhomocysteinemia occurrence in 48 patients with comorbid pathology - a myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease were investigated. It was revealed that patients with a myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease have the greatest rising of the concentration of plasma homocysteine both in comparison with patients with a myocardial infarction, and in comparison with patients with chronic obstructive pulmonary disease. It is shown that patients with a comorbid pathology - a myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease - have an increased level of homocysteine 5 times more often than somatically healthy individuals, and the differences are statistically significant. This fact reflects the association of hyperhomocysteinemia and the comorbid pathology of "a myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease".

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, comorbidity, homocysteine.*

Введение. Сегодня одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения ввиду ее возрастающей распространенности является изучение коморбидной патологии – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2, 20, 21]. В структуре инвалидности и смертности сочетанию ХОБЛ и ИБС отводится одно из первостепенных мест [10, 15, 17].

Доказано, что ИБС различной степени выраженности встречается у многих пациентов с ХОБЛ. При этом наличие ХОБЛ повышает риск смертельного исхода у пациентов с ИБС на 50 % [16, 18, 19]. Наиболее высокая летальность и большой процент пациентов с дыхательной и сердечной недостаточностью выявлен в группе пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и инфарктом миокарда (ИМ). Этот факт определяет высокую социально-медицинскую значимость изучения коморбидной патологии – ХОБЛ и ИБС, в частности, ХОБЛ и ИМ [3, 4, 9, 13]. С целью снижения заболеваемости и смертности от ИМ на фоне ХОБЛ проводится поиск новых взаимоотягощающих факторов риска и высокопрогностических маркеров развития ИМ у пациентов с ХОБЛ [6].

По сведениям современной литературы, в данном аспекте большой интерес представляет собой изучение уровня гомоцистеина (ГЦ). Установлено, что увеличение концентрации ГЦ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией имеет ведущее значение в патогенезе развития и прогрессирования атеросклероза, ИБС, приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции, увеличивает риск развития фибрилляций предсердий, влияет на развитие структурных нарушений миокарда и т.д. [7]. Также рядом исследователей установлена статистически значимая корреляция между повышением концентрации ГЦ в крови и общей смертностью у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [8, 12].

Цель: изучить уровень гомоцистеина и частоту встречаемости гипергомоцистеинемии у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Материалы и методы исследования. Всего обследовано 126 человек, которые были разделены на группы: 1 группу наблюдения составили пациенты с ИМ (26 человек); во 2 группу вошли пациенты с сочетанием ИМ + ХОБЛ (48 человек); 3 группу составили пациенты с ХОБЛ (27 человек) и в качестве группы контроля обследованы соматически здоровые лица Астраханского региона (25 человек). Медиана возраста пациентов с ИМ составила 56,5 (50,0; 59,0) лет, пациентов с ИМ + ХОБЛ – 54,0 (44,0; 58,0) лет, ХОБЛ – 57,0 (46,0; 59,0) лет, соматически здоровых – 58,0 (49,0; 59,0) лет, то есть группы обследованных были сопоставимы по возрасту (критерий Краскелла-Уоллиса $H = 7,92$, $p = 1,606$).

Постановка диагноза и лечение острого инфаркта миокарда осуществлялись на основе клинических рекомендаций «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика» 2014 г. [14].

Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливали по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2014 г.) [5]. Инфаркт миокарда развился на фоне уже верифицированного диагноза ХОБЛ.

Критериями включения в исследование являлось наличие у пациентов документированного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST не более 12 часов от момента ангинозного приступа, подтвержденного результатами ЭКГ, сывороточными маркерами некроза и наличие ХОБЛ в анамнезе, возраст до 64 лет. В исследование не были включены пациенты с ИМ, который стал осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, а также больные с терминальной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) и диагностированными онкологическими заболеваниями.

Уровень гомоцистеина у обследуемых определяли в образцах плазмы крови с помощью метода иммуноферментного анализа, с использованием коммерческой тест-системы «Axis Homocysteine» («Axis-shield Diagnostigs Ltd», Великобритания).

Проведенное клиническое исследование и его дизайн были одобрены Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 3 от 18.10.2016). От всех пациентов и соматически здоровых лиц получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Для каждого показателя вычисляли Me (5 и 95 процентиля). Так как у большинства групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. При сравнении качественных данных применяли критерий χ^2 Пирсона. Для выявления статистических различий между изучаемыми явлениями использовали уровень статистической значимости p . При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми, а при $p > 0,05$ различия были статистически незначимы.

Результаты исследования и их обсуждение. Получены следующие значения уровня ГЦ в исследуемых группах. У соматически здоровых лиц значение медианы уровня ГЦ составило 10,5 мкмоль /л при интерперцентильных размахах (6,2; 14,7) (рис.).

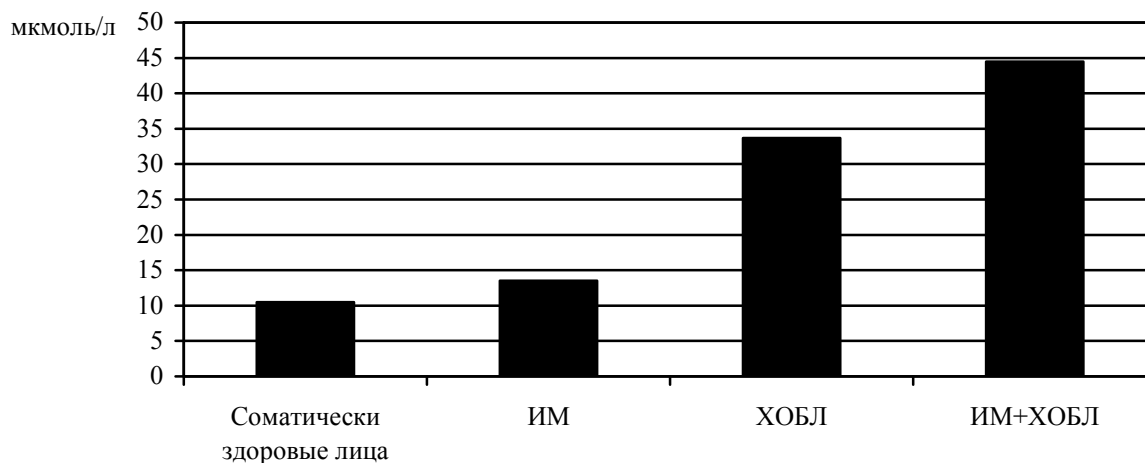


Рис. Уровень гомоцистеина в исследуемых группах

В группе пациентов с ИМ значение медианы уровня ГЦ составило 13,4 (7,4; 25,4) мкмоль /л, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,031$). У группы пациентов с ХОБЛ значение медианы уровня ГЦ составило 33,6 (7,1; 44,4) мкмоль /л, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p = 0,001$) и в группе пациентов с ИМ ($p = 0,012$). При сочетании ИМ + ХОБЛ уровень ГЦ составил 44,5 мкмоль /л (7,5; 52), что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$), но и с группой пациентов с ИМ ($p < 0,001$), и с группой пациентов с ХОБЛ ($p = 0,002$).

Таким образом, при сочетании ИМ + ХОБЛ наблюдалось наибольшее повышение концентрации ГЦ в плазме крови по сравнению как с группой соматически здоровых лиц, с пациентами с ИМ, так и с пациентами с ХОБЛ.

Далее был проведен анализ частоты встречаемости среди пациентов нормогомоцистеинемии и гипергомоцистеинемии (ГГЦ) (табл.).

Частота встречаемости нормогомоцистеинемии и гипергомоцистеинемии

Группа	Количество пациентов с нормальным уровнем гомоцистеина (n, %)	Количество пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина (n, %)
1 группа. Пациенты с ИМ (n = 26)	18 (69,2 %)	8 (30,8 %) $\chi^2 = 2,61$; df = 1; $p_1 = 0,106$
2 группа. Пациенты с ИМ + ХОБЛ (n = 48)	8 (16,7 %)	40 (83,3 %) $\chi^2 = 14,96$; df = 1; $p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 4,94$; df = 1; $p_2 = 0,026$ $\chi^2 = 0,36$; df = 1; $p_3 = 0,548$
3 группа. Пациенты с ХОБЛ (n = 27)	9 (33,3 %)	18 (66,7 %) $\chi^2 = 2,03$; df = 1; $p_1 = 0,155$ $\chi^2 = 2,38$; df = 1; $p_2 = 0,123$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с нормогомоцистеинемией в соответствующей группе с количеством пациентов с гипергомоцистеинемией в исследуемых группах; p_2 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с гипергомоцистеинемией в соответствующей группе с количеством пациентов с гипергомоцистеинемией в группе пациентов с инфарктом миокарда; p_3 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с гипергомоцистеинемией в соответствующей группе с количеством пациентов с гипергомоцистеинемией в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

В результате осуществленного анализа установлено, что в группе пациентов с ИМ у 18 человек уровень ГЦ находился в пределах контрольных значений (5; 95 перцентили уровня ГЦ в группе соматически здоровых лиц), что составило 69,2 % от общего числа обследованных пациентов с ИМ и было сопоставимо с количеством пациентов с ГГЦ – 8 (30,8 %) человек. В группе пациентов с ХОБЛ 9 человек не имели повышенного уровня ГЦ, что составило 33,3 % от общего количества обследованных пациентов с ХОБЛ. Количество пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ХОБЛ составило 18 человек, что было статистически незначимо выше ($p = 0,154$) по сравнению с количеством пациентов с нормогомоцистеинемией в группе пациентов с ХОБЛ, а также статистически незначимо выше ($p_2 = 0,123$) по сравнению с количеством пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ИМ – 8 человек. В группе пациентов с сочетанием ИМ + ХОБЛ нормогомоцистеинемия была выявлена у 8 человек, что составило 16,7 % от количества пациентов данной группы. Количество пациентов с ГГЦ в группе пациентов с сочетанием ИМ + ХОБЛ составило 40 человек и было статистически значимо выше ($p_1 < 0,001$) по сравнению с количеством пациентов с нормогомоцистеинемией в данной группе, а также по сравнению с количеством пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ИМ. Группы пациентов с ХОБЛ и ИМ + ХОБЛ по количеству пациентов с ГГЦ были сопоставимы, однако прослеживалась тенденция к увеличению количества гипергомоцистеинемичных пациентов в группе пациентов с ИМ + ХОБЛ.

Таким образом, при изучении частоты встречаемости ГГЦ у пациентов исследуемых групп было установлено, что при ИМ частота встречаемости ГГЦ статистически сопоставима с частотой встречаемости нормогомоцистеинемии, но выявляется в 2,25 раза реже. В то же время уровень ГЦ в группе пациентов с ИМ был статистически значимо выше ($p = 0,032$), чем в группе соматически здоровых лиц, что согласуется с данными К.В. Михайловой [12], выявившей легкую степень ГГЦ примерно у трети обследованных пациентов с ИМ. Кроме того, эта ситуация не противоречит сведениям С.В. Измествьева [8], обнаружившего, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией наибольший уровень гомоцистеина в сыворотке крови зарегистрирован при остром ИМ. Это свидетельствует о возможном негативном влиянии ГГЦ на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с ИМ.

У пациентов с ХОБЛ, напротив, ГГЦ встречается в 2 раза чаще, чем нормогомоцистеинемия. При этом уровень ГЦ при ХОБЛ был статистически значимо выше ($p = 0,001$) по сравнению не только с группой соматически здоровых лиц, но и с группой пациентов с ИМ ($p = 0,012$). Значительное увеличение уровня ГЦ и частоты встречаемости ГГЦ при ХОБЛ согласуется с данными Е.Г. Кулика и соавторов [11], установивших в своем исследовании, что частота встречаемости гипергомоцистеинемии у пациентов с ХОБЛ составила 100 %, что указывало на большую выраженность у пациентов

с ХОБЛ неблагоприятного воздействия повышенной концентрации ГЦ на состояние ССС по сравнению с пациентами с ИМ.

В группе пациентов с сочетанием ИМ + ХОБЛ повышенный уровень ГЦ встречался в 5 раз чаще, чем нормальный, причем различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Кроме того, при сочетании ИМ + ХОБЛ уровень ГЦ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе соматически здоровых лиц и статистически значимо выше, чем у пациентов с ИМ ($p < 0,001$) и пациентов с ХОБЛ ($p = 0,002$). Этот факт отражает ассоциацию ГЦ и коморбидного сочетания ИМ + ХОБЛ, а также указывает на выраженное повреждающее действие ГЦ на сосуды и ССС в целом при данной патологии. Увеличение уровня ГЦ и частоты встречаемости ГЦ при коморбидных состояниях было установлено также в исследовании М.Д. Дауровой и соавторов [6], изучавших уровень гомоцистеина у пациентов с коморбидной патологией (артериальная гипертензия + ХОБЛ).

Заключение. У пациентов с ИМ, ХОБЛ, а также у пациентов с ИМ + ХОБЛ в сравнении с группой соматически здоровых лиц установлено увеличение уровня гомоцистеина. При проведении анализа частоты встречаемости ГЦ среди обследуемых пациентов выявлено преобладание числа пациентов с ГЦ в группе с ХОБЛ и ХОБЛ + ИМ.

Полученные данные в сопоставлении с результатами других исследований свидетельствуют о выраженности неблагоприятного воздействия повышенной концентрации ГЦ на сердечно-сосудистую систему у пациентов с изолированной ХОБЛ и ИМ, а также свидетельствуют об ассоциации ГЦ и коморбидного сочетания ХОБЛ + ИМ.

Возможно, ГЦ служит плацдармом для развития коморбидности ХОБЛ + ИМ, а уровень гомоцистеина можно использовать как маркер риска развития ИМ у пациентов с ХОБЛ. Данные утверждения требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Акрамова, Э. Г. Сопутствующая кардиальная патология у больных ХОБЛ : диагностика и экономика / Э. Г. Акрамова, Р. Я. Хамитова // Терапевтический архив. – 2014. – № 3. – С. 24–27.
2. Ахминеева, А. Х. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4 (146). – С. 11–15.
3. Ахминеева, А. Х. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 31–33.
4. Верткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 4–11.
5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, – 2014. – 92 с.
6. Даурова, М. Д. Липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / М. Д. Даурова, Д. У. Бигаева, Т. М. Гатагонова, Л. З. Болиева, А. И. Овсянникова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–1. – С. 52–55.
7. Зотова, Д. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зотова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3 (39). – С. 132–144.
8. Измestьев, С. В. Иммуные механизмы компенсации гипергомоцистеинемии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Измestьев. – Чита, 2013. – 16 с.
9. Колосов, В. П. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких сочетанной с ишемической болезнью сердца / В. П. Колосов, В. И. Павленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 45. – С. 35–37.
10. Кудряшева, И. А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И. А. Кудряшева, Н. Е. Новикова, А. Х. Ахминеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.
11. Кулик, Е. Г. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы-4 на функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. Г. Кулик, С. В. Нарышкина, В. И. Павленко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 4 (62). – С. 53–55.
12. Михайлова, К. В. Влияние гипергомоцистеинемии на нарушения внутрисосудистого свертывания крови и клиническое течение инфаркта миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. В. Михайлова. – М., 2007. – 26 с.

13. Овчаренко, С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Подходы к ведению больных / С. И. Овчаренко, И. В. Лещенко // *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum.* – 2015. – № 1. – С. 10–13.
14. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : реабилитация и вторичная профилактика : Российские клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российское кардиологическое общество, Союз реабилитологов России. – М., 2014. – 98 с.
15. ОюнарOVA, Т. Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, влияние лекарственной терапии / Т. Н. ОюнарOVA, В. А. Марков, Г. Э. Черногорюк, С. И. Антипов, В. А. Катков // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 1. – С. 96.
16. Поликутина, О. М. ХОБЛ – маркер неблагоприятного отдаленного прогноза инфаркта миокарда / О. М. Поликутина, Ю. С. Слепынина, Е. Д. Баздырев, В. Н. Каретникова, О. Л. Барбараш // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2016. – Т. 97, № 1. – С. 48–55.
17. Полунина, О. С. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2013. – Т. 120, № 5. – С. 54–56.
18. Полунина, О. С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О. С. Полунина, И. А. Михайлова, И. А. Кудряшева // *Фундаментальные исследования.* – 2005. – № 2. – С. 32–33.
19. Провоторов, В. М. Исследование распространенности ИБС у больных ХОБЛ / В. М. Провоторов, И. В. Гречушкина, В. И. Гречкин // *Молодой ученый.* – 2011. – Т. 2, № 12. – С. 168–171.
20. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклистая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина, Х. М. Галимзянов // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина.* – 2012. – № 4. – С. 53–58.
21. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // *Терапевтический архив.* – 2013. – Т. 85, № 8. – С. 43–48.

References

1. Akramova E. G., Khamitova R. Ya. Sopotstvuyushchaya kardial'naya patologiya u bol'nykh KHOBL: diagnostika i ekonomika [Cardiac comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and economics]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2014, no. 3, pp. 24–27.
2. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V., Voronina L. P. Patogeneticheskie osobennosti disfunktsii endoteliya pri respiratorno-kardial'noy komorbidnosti [Pathogenetic features of endothelial dysfunction at respiratory-cardiac comorbidity]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Journal]*, 2014, vol. 146, no. 4, pp. 11–15.
3. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V., Voronina L. P. Rol' fraktalkina kak markera vospalitel'noy aktivatsii pri sochetannoy respiratorno-kardial'noy patologii [The role of fractalkine as a marker of the inflammatory activity at combined respiratory cardiac pathology]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Journal]*, 2014, vol. 143, no. 1, pp. 31–33.
4. Vertkin A. L., Rumyantsev M. A., Skotnikov A. S. Komorbidnost' [Comorbidity]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*, 2012, no. 10, pp. 4–11.
5. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) [Global strategy for diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision of 2014)]. Translated from English. Ed. A. S. Belevskiy. Moscow, Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo [Russian Respiratory Society], 2014, 92 p.
6. Daurova M. D., Bigaeva D. U., Gatagonova T. M., Bolieva L. Z., Ovsyannikova A. I. Lipidnyy spektr, uroven' s-reaktivnogo belka i gomotsisteina u bol'nykh s arterial'noy gipertoniey i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Lipid profile, C-reactive protein and homocysteine in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Research]*, 2014, no. 10–1, pp. 52–55.
7. Zotova D. A., Kozlov S. A. Rol' gomotsisteina v patogeneze nekotorykh zabolevaniy [The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki [University proceedings. Volga region. Medical sciences.]*, 2016, vol. 39, no. 3, pp. 132–144.
8. Izmes'tev S. V. Immunnye mekhanizmy kompensatsii gipergomotsisteinonii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Hyperhomocysteinemia. Immune mechanisms. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Chita, 2013. 16 p.
9. Kolosov V. P., Pavlenko V. I., Prognozirovanie chastoty obostreniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh sochetannoy s ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Prognostication of the frequency of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation combined with the ischemic heart disease]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration]*, 2012, no. 45, pp. 35–37.

10. Kudryasheva I. A., Novikova N. E., Akhmineeva A. Kh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2013, no. 3, p. 134.
11. Kulik E. G., Naryshkina S. V., Pavlenko V. I. Vliyanie ingibitorov fosfodiesterazy-4 na funktsional'noe sostoyanie sosudistogo endoteliya u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The influence of phosphodiesterase-4 inhibitor on the functional condition of vascular endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2015, vol. 62, no. 4, pp. 53–55.
12. Mikhaylova K. V. Vliyanie gipergomotsisteinemii na narusheniya vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi i klinicheskoe techenie infarkta miokarda. Avtoferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Influence of hyperhomocysteinemia on violations of intravascular blood clotting and the clinical course of myocardial infarction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007. 26 p.
13. Ovcharenko S. I., Leshchenko I. V. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh i soputstvuyushchaya serdechno-sosudistaya patologiya. Podkhody k vedeniyu bol'nykh [Chronic obstructive pulmonary disease and related cardiovascular disease: approaches to the management of patients]. *Bolezni organov dykhaniya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Respiratory diseases. Supplement to Consilium Medicum Journal], 2015, no. 1, pp. 10–13.
14. Ostryy infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: rehabilitatsiya i vtorichnaya profilaktika. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical recommendations]. Moscow, 2014, 98 p.
15. Oyunarova T. N., Markov V. A., Chernogoryuk G. E., Antipov S. I., Katkov V. A. Osobennosti klinicheskogo techeniya ostrogo infarkta miokarda u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh, vliyanie lekarstvennoy terapii [Clinical features of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease, impact of drug therapy]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2013, no. 1, pp. 96.
16. Polikutina O. M., Slepynina Yu. S., Bazdyrev E. D., Karetnikova V. N., Barbarash O. L. KhOBL - marker neblagopriyatnogo otdalennogo prognoza infarkta miokarda [COPD - MARKER of negative long-term prognosis of myocardial infarction]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review], 2016, vol. 97, no. 1, pp. 48–55.
17. Polunina O. S., Akhmineeva A. Kh., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V. Geneticheskie i biokhimicheskie paralleli pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i ishemiicheskoy bolezni serdtsa [Genetic and biochemical parallels in combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk) [Siberian Medical Journal], 2013, vol. 120, no. 5, pp. 54–56.
18. Polunina O. S., Mikhaylova I. A., Kudryasheva I. A. Sostoyanie sistemy gemostaza u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh u pozhilykh [The condition of the hemostasis system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in elderly]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2005, no. 2, pp. 32–33.
19. Provotorov V. M., Grechushkina I. V., Grechkin V. I. Issledovanie rasprostranennosti IBS u bol'nykh KhOBL [Study of the prevalence of coronary heart disease in COPD patients]. *Molodoy uchenyy* [Young Scientist], 2011, vol. 2, no. 12, pp. 168–171.
20. Uklistaya T. A., Guseynov G. T., Polunina O. S., Galimzyanov Kh. M. Vliyanie polimorfizma gena katalazy na razvitie serdechno-sosudistoy patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The influence of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [RUDN Journal of Medicine], 2012, no. 4, pp. 53–58.
21. Chuchalin A. G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya [Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive], 2013, vol. 85, no. 8, pp. 43–48.

УДК 615.217

© М.У. Сергалиева, Д.Р. Чернова, 2017

03.03.00 – Физиология

14.03.00 – Медико-биологические науки

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА

Сергалиева Мариям Утежановна, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Чернова Дина Равильевна, заместитель директора по учебно-воспитательной работе, учитель биологии, МБОУ «Средняя образовательная школа № 30», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Советской Милиции, д. 5, тел.: 8-917-094-25-58, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Экспериментальное исследование посвящено изучению психотропных эффектов экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd.*) в условиях информационного стресса и выполнено на белых беспородных крысах-самцах. Информационный стресс моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Психоэмоциональное состояние животных оценивали по результатам изучения поведения в тестах «Открытое поле», «Порсолт» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что в условиях информационного стресса экстракт травы Астрагала лисьего проявляет стресспротекторное действие, устраняя изменения психоэмоционального статуса животных, что актуализирует проведение дальнейших углубленных исследований в плане изучения спектра и механизмов фармакологической активности с целью возможного создания на его основе новых фитопрепаратов.

Ключевые слова: Астрагал лисий, экстракт, информационный стресс, поведение, тест «Открытое поле», тест «Порсолт», тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», белые крысы.

STUDYING THE INFLUENCE OF EXTRACT OF HERBA ASTRAGALUS VULPINUS WILLD. ON PSYCHOEMOTIONAL BEHAVIOUR OF WHITE RATS IN THE CONDITIONS OF INFORMATION STRESS

Sergaliyeva Mariyam U., Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Chernova Dina R., Deputy Headmaster for Teaching and Educational Work, teacher of biology, Comprehensive Secondary School № 30, 5 Sovetskoy Militzii St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-094-25-58, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

The experimental research is devoted to studying of psychotropic effects of extract of Herba *Astragalus vulpinus Willd.* in the conditions of information stress and covered white outbred male rats. Information stress was modelled by the formation of foraging behavior in a multialternative labyrinth. The psychoemotional state of animals was estimated by the results of studying of behavior in the “Open field”, “Porsolt” and “Elevated plus maze” tests. The results obtained during the research demonstrate that in the conditions of information stress the extract of Herba *Astragalus vulpinus Willd.* shows a stressprotective action, eliminating changes in psychoemotional status of animals that makes actual further in-depth research in the context of studying of a range and mechanisms of pharmacological activity for the purpose of possible creation on its basis of new phytopreparations.

Key words: *Astragalus vulpinus Willd.*, extract, informational stress, behaviour, “Open field” test, “Porsolt” test, “Elevated plus maze” test, white rats.

Введение. Несмотря на немалое количество научных работ, посвященных изучению проблемы стресса, данное направление продолжает оставаться актуальным в оценке влияния стрессогенных факторов на различные функциональные системы организма [2, 4, 5, 9, 12, 14, 18, 19, 20]. На сегодняшний день большую актуальность приобретает проблема информационного стресса. В результате информационных перегрузок (использование социальных сетей в повседневном общении, рост числа информационных и коммуникационных систем, использование компьютерных технологий, радио, мобильных средств общения и др.) возникает ослабление адаптационных возможностей организма, что, в свою очередь, может стать причиной психосоматических заболеваний [1, 6, 7, 8, 13, 21]. Поэтому поиск и изучение средств профилактики и коррекции стрессогенного повреждения организма является важным направлением современной медико-биологической науки.

В решении данной проблемы существенную роль могут сыграть адаптогены, представленные средствами преимущественно растительного происхождения, содержащие значительное количество биологически активных соединений, отличающиеся хорошей переносимостью, отсутствием выраженных нежелательных побочных явлений, обширным спектром фармакологического действия. Таковыми являются растения рода Астрагал (*Astragalus*) семейства бобовых (*Fabaceae*), в частности Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus Willd.*), произрастающий в Астраханской области [17]. Ряд исследований показал, что различные представители рода Астрагал обладают многопрофильной биологической активностью, проявляя антимикробное, анксиолитическое, иммуномодулирующее,

иммунокорректирующее, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, антигипоксическое, ноотропное действие [16].

Многочисленными исследованиями обнаружено, что экстракты растений рода Астрагал содержат алкалоиды, флавоноиды, тритерпеновые сапонины, глициты, полисахариды, аминокислоты, ку­марины, фенольные кислоты, высшие жирные кислоты, дубильные вещества, витамины группы В, С, Е, РР, эфирные масла, камедь, микроэлементы и др. [10, 11]. Учитывая, что в состав травы Астрагал входят разнообразные группы веществ, несомненно, экстракт из этого растения может оказывать ряд физиологических эффектов.

Цель: изучить влияние экстракта травы Астрагала лисьего на поведение белых крыс, подверженных воздействию информационного стресса (ИС).

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах (6–8 мес.), содержащихся в стандартных условиях вивария, с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU) и этических норм и правил (выписка из протокола Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24.11.2015).

Животные были разделены на группы по 10 особей: 1 группу составили контрольные крысы, 2 группу – животные, подвергавшиеся воздействию ИС в течение 20 дней, 3 группу – крысы, получавшие экстракт Астрагала лисьего внутривентрикулярно в дозе 50 мг/кг/сут в течение 14 дней и подвергавшиеся воздействию ИС. В работе применяли водно-этанольный экстракт Астрагала лисьего, спирт отгоняли на ротационном испарителе Hei-VAP Value G3 (Германия). Экстракт Астрагала лисьего вводили животным внутривентрикулярно с помощью зонда. ИС моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Структуру лабиринта меняли каждый день. Поведение животных оценивали по результатам тестов «Открытое поле» (ОП), «Порсолт» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [15].

Полученные результаты были обработаны статистически с применением программ Microsoft Office Excel (2007), BIOSTAT (2008) Professional 5.8.4.3. с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты, полученные в ходе изучения психоэмоционального поведения животных, подверженных информационной нагрузке, подтверждают формирование у крыс нарушений тревожно-депрессивного характера. Анализ поведения животных в тесте ОП на фоне информационной нагрузки показал снижение показателей ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению с интактными особями: горизонтальной двигательной активности на 12 % ($p > 0,05$), вертикальной – на 27 % ($p < 0,01$) и специфической норковой – на 48 % ($p < 0,05$). Кроме того, при информационной нагрузке снизилось число заходов в центр теста на 33 % ($p > 0,05$). Следует отметить, что стрессирование способствовало значительному возрастанию интенсивности актов кратковременного груминга (в 2,5 раза) и увеличению фекальных болюсов на 30 % ($p < 0,05$), а также был зафиксирован фризинг у стрессированных животных (табл. 1).

Таблица 1

Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на поведение животных в тесте ОП в условиях ИС

Поведенческие показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	ИС	ИС + экстракт Астрагала (50 мг/кг)
Горизонтальная двигательная активность	35,3 ± 4,0	31,2 ± 4,4	39,0 ± 6,2
Вертикальная двигательная активность	7,3 ± 0,7	3,8 ± 0,7**	5,8 ± 0,6#
Исследование «норок»	6,9 ± 0,7	5,0 ± 0,6*	6,2 ± 0,9
Переходы через центр	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,3
Кратковременный груминг	1,3 ± 0,5	3,4 ± 0,5*	2,5 ± 0,6
Фекальные болюсы	3,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3*	1,6 ± 0,4***##
Фризинг, с	0	4,5 ± 1,1**	1,3 ± 0,5###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных

Изучение особенностей поведения животных с моделью ИС в тесте «Порсолт» позволило выявить следующие изменения: увеличение латентного периода (ЛП) до первого движения на 75 % и продолжительности иммобильности – более чем в 2,5 раза по отношению к интактным крысам ($p < 0,001$), а также уменьшение ЛП до первой иммобильности на 12 % ($p > 0,05$). Кроме того,

в условиях данного экспериментального воздействия наблюдалось увеличение времени пассивного плавания практически в 2 раза, тогда как время активного плавания, напротив, сократилось более чем в 1,5 раза относительно контрольной группы ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на поведение животных в тесте «Порсолт» в условиях ИС

Поведенческие показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	ИС	ИС + экстракт Астрагала (50 мг/кг)
ЛП до 1 движения, с	1,5 ± 0,1	2,6 ± 0,2***	2,56 ± 0,4*
ЛП до 1 иммобильности, с	95,1 ± 3,9	83,5 ± 6,9	89,4 ± 6,7
Иммобильность, с	24,7 ± 1,3	66,8 ± 4,5***	45,1 ± 5,3***##
Пассивное плавание, с	45,4 ± 2,5	87,7 ± 4,9***	47,9 ± 6,1####
Активное плавание, с	230,4 ± 13,3	145,4 ± 7,0***	206,8 ± 10,9####

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных. ЛП – латентный период

В тесте ПКЛ на фоне информационного воздействия происходит уменьшение числа посещений открытых рукавов на 50 % ($p < 0,05$) и времени, проведенного на них, на 61 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными особями. В закрытых рукавах, наоборот, количество заходов в 2 раза ($p < 0,01$) превышало аналогичный показатель у интактных крыс, что свидетельствует об активации локомоторной активности. Время, проведенное животными в центральной зоне теста, более чем на 27 % было ниже «фоновых» значений в группе «контроль» ($p < 0,05$). Число переходов через центр и количество стоек уменьшилось на 40 % и на 44 %, соответственно, по сравнению с интактными особями ($p < 0,05$). Показатель «выглядывания» из закрытых рукавов в 2 раза был выше по отношению к контрольным животным ($p < 0,01$). Кроме того, увеличилось число фекальных болюсов в 1,1 раза по сравнению с интактными крысами ($p < 0,01$), а также был зарегистрирован фризинг (табл. 3). В тесте ПКЛ выявлено, что у животных под влиянием информационной нагрузки отмечалось усиление беспорядочной двигательной активности при одновременном повышении общего уровня тревожности с явлениями гипервозбудимости, проявляющегося в снижении времени нахождения в открытых рукавах лабиринта. Таким образом, в условиях информационной нагрузки у животных выявлены депрессивноподобные изменения в поведении.

Таблица 3

Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на поведение животных в тесте ПКЛ в условиях ИС

Поведенческие показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	ИС	ИС + экстракт Астрагала (50 мг/кг)
Посещение открытых рукавов	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1*	0,7 ± 0,1#
Время, проведенное на открытых рукавах, с	10,8 ± 1,3	4,2 ± 1,2**	10,1 ± 1,4###
Посещение закрытых рукавов	1,2 ± 0,1	2,6 ± 0,3**	1,8 ± 0,2#
Выходы в центр	2,5 ± 0,5	2,3 ± 0,1	2,9 ± 0,2#
Время, проведенное в центре, с	9,1 ± 1,1	6,6 ± 0,5*	9,2 ± 1,1#
Переходы через центр	2,0 ± 0,3	1,2 ± 0,2*	2,0 ± 0,1###
«Сवेशивания» с открытых рукавов	1,5 ± 0,2	1,0 ± 0,1*	2,0 ± 0,3###
«Выглядывания» из закрытых рукавов	1,2 ± 0,6	3,7 ± 0,5**	1,7 ± 0,3###
Стойки	5,0 ± 0,6	2,8 ± 0,6*	4,2 ± 0,3#
Фризинг, с	0	4,8 ± 0,9***	2,6 ± 0,6#
Фекальные болюсы	1,1 ± 0,3	2,3 ± 0,2**	1,2 ± 0,3###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных

Влияние экстракта Астрагала лисьего на поведение животных с моделью ИС в тесте ОП показало наличие у изучаемого экстракта анксиолитической активности, проявляющейся в увеличении горизонтальной двигательной активности по отношению к стрессированным животным на 25 % ($p > 0,05$). Вертикальная двигательная активность под действием экстракта статистически значимо увеличилась на 52 % относительно группы «стресс» ($p < 0,05$). Кроме того, введение экстракта Астрагала лисьего способствовало увеличению норковой активности на 24 %, количества заходов в центральную зону теста – на 25 %, в условиях информационной нагрузки на фоне снижения интенсивности

кратковременного груминга на 26 % по сравнению со стрессированными крысами ($p > 0,05$). Введение экстракта Астрагала сопровождалось уменьшением количества фекальных болюсов как по отношению к стрессированным животным, так и к интактным животным на 58 % и более чем на 46 %, соответственно, и выраженному снижению продолжительности фризинга на 71 % относительно группы «стресс» ($p < 0,01$) (табл. 1).

Применение экстракта Астрагала лисьего в условиях ИС привело к уменьшению депрессивно-подобного состояния в тесте «Порсолт». Так, в условиях стрессирующего воздействия отмечалось достоверное уменьшение иммобильности на 32 % ($p < 0,01$), времени пассивного плавания – на 45 %, а также значительное увеличение времени активного плавания на 43 % по отношению к стрессированным особям ($p < 0,001$) (табл. 2). Таким образом, введение экстракта травы Астрагала лисьего стрессированным крысам привело к коррекции депрессивноподобных нарушений в поведении лабораторных животных.

На фоне применения экстракта травы Астрагала лисьего под воздействием информационной нагрузки наблюдались изменения в поведении животных и в тесте ПКЛ. Так, под влиянием экстракта достоверно увеличилось как время пребывания на открытых рукавах в 1,4 раза ($p < 0,01$), так и число их посещений в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению со стрессированными животными. Тогда как количество посещений закрытых рукавов снизилось на 31 % ($p < 0,05$). Кроме того, у особей, получавших экстракт Астрагала на фоне информационного воздействия, отмечалось увеличение вертикальной двигательной активности на 50 %, времени пребывания в центре – на 39 % ($p < 0,05$), количества переходов через центр – на 66 % и свешиваний с открытых рукавов – в 2 раза по сравнению со стрессированными крысами ($p < 0,01$). Количество выглядываний из закрытых рукавов снизилось под действием экстракта на 54 %, а также уменьшилось количество фекальных болюсов на 48 % ($p < 0,01$) и время регистрации фризинга на 45 % по отношению к группе «стресс» ($p < 0,05$) (табл. 3). Учитывая тот факт, что на фоне применения экстракта Астрагала лисьего наблюдалось статистически значимое увеличение времени пребывания в светлом отсеке лабиринта, можно сделать вывод о наличии у экстракта анксиолитического действия, проявляющегося в условиях информационной нагрузки.

Для подтверждения наличия психотропных свойств у экстракта травы Астрагала лисьего, была сформирована группа животных, получавших изучаемый экстракт в «фоновых» условиях. При изучении влияния экстракта травы Астрагала лисьего на поведение животных в тестах ОП, «Порсолт» и ПКЛ выраженных изменений выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии влияния изучаемого фитосредства на психоэмоциональное состояние организма в условиях отсутствия стрессирующего воздействия.

Заключение. Таким образом, анализ влияния экстракта травы Астрагала лисьего на поведение лабораторных животных в условиях информационного стресса показал наличие у изучаемого фитосредства стресспротекторных, анксиолитических, антидепрессивных свойств, проявляющихся в увеличении двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, а также в уменьшении проявлений признаков ситуативной тревожности. На основании полученных экспериментальных данных можно сделать вывод о том, что применение экстракта травы Астрагала лисьего способствует уменьшению тревожно-депрессивных нарушений в поведении, что определяет актуальность более детального изучения биофармакологической активности данного растительного экстракта.

Список литературы

1. Бодров, В. А. Информационный стресс : учебное пособие для вузов / В. А. Бодров. – М. : Пер Сэ, 2000. – 352 с.
2. Великанова, Л. П. Сравнительно-возрастные гендерные характеристики стрессоустойчивости у школьников / Л. П. Великанова, Л. А. Костина // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 281–283.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
4. Долгова, В. И. Социальный стресс как фактор дезадаптации личности / В. И. Долгова, Е. А. Василенко // Современные наукоемкие технологии. – 2016. – № 8. – С. 303–306.
5. Доровских, В. А. Поведенческие параметры приобретенного поведения при информационно-эмоциональном стрессе у крыс на фоне применения мексидола / В. А. Доровских, Т. А. Баталова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 123–125.
6. Зотов, М. В. Физиологические показатели устойчивости человека к воздействию информационного стресса / М. В. Зотов, В. И. Шостак, В. М. Петрукович // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 4. – С. 255–261.

7. Ковтунович, М. Г. Информационный стресс / М. Г. Ковтунович, К. Е. Маркачев // Психологическая наука и образование. – 2008. – № 5. – С. 83–91.
8. Медведева, Н. И. Современная социальная среда как фактор и источник информационного стресса / Н. И. Медведева // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2015. – № 2 (47). – С. 235–239.
9. Морозов, В. Н. К современной трактовке механизмов стресса / В. Н. Морозов, А. А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 15–16.
10. Позднякова, Т. А. Изучение каротиноидов травы астрагала белостебельного / Т. А. Позднякова, Р. А. Бубенчиков // Современная медицина : актуальные вопросы. – 2016. – № 8 (50). – С. 90–95.
11. Позднякова, Т. А. Изучение тритерпеновых соединений астрагала белостебельного (*Astragalus Albicaulis* DC) / Т. А. Позднякова, Р. А. Бубенчиков // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19, № 12. – С. 24–27.
12. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 79–86.
13. Самотруева, М. А. Информационный стресс : причины, экспериментальные модели, влияние на организм / М. А. Самотруева, М. У. Сергалиева, А. Л. Ясенявская, М. В. Мажитова, Д. Л. Теплый, Б. И. Кантемирова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 25–31.
14. Самотруева, М. А. Нейроиммуноэндокринология : современные представления о молекулярных механизмах / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, А. А. Цибизова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, И. Н. Тюренков // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49–59.
15. Самотруева, М. А. Экспериментальные модели поведения / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – Т. 27, № 2. – С. 140–152.
16. Сергалиева, М. У. Биологическая активность экстрактов растений рода *Astragalus* / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самотруева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/128-21809>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 28.09.2015.
17. Сергалиева, М. У. Растения рода Астрагал : перспективы применения в фармации / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 17–31.
18. Титов, В. Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертония / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 12. – С. 3–16.
19. Тюренков, И. Н. Иммунотропные свойства карбонильного производного хиназолина / И. Н. Тюренков, А. А. Цибизова, М. А. Самотруева, А. А. Озеров // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 81–88.
20. Тюренков, И. Н. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии / И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 12. – С. 15–17.
21. Ясенявская, А. Л. Экспериментальное подтверждение формирования состояния повышенной тревожности в условиях информационного воздействия / А. Л. Ясенявская, М. У. Сергалиева, М. А. Самотруева, М. В. Мажитова // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 92–98.

References

1. Bodrov V. A. Informatsionnyy stress: Uchebnoe posobie dlya vuzov [Information stress: textbook for universities]. Moscow, Per Se, 2000, 352 p.
2. Velikanova L. P., Kostina L. A. Sravnitel'no-vozzrastnye gendernye kharakteristiki stressoustoychivosti u shkol'nikov [Age-comparative gender characteristics of stress resistance in schoolchildren]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 3, pp. 281–283.
3. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical-biological statistics]. Moscow, Practice, 1999, 459 p.
4. Dolgova V. I., Vasilenko E. A. Sotsial'nyy stress kak faktor dezadaptatsii lichnosti [Social stress as a factor maladjustment personality]. Sovremennyye naukoemkie tekhnologii [Modern High Technologies], 2016, no. 8-2, pp. 303–306.
5. Dorovskikh V. A., Batalova T. A. Povedencheskie parametry priobretennogo povedeniya pri informatsionno-emotsional'nom stresse u kryss na fone primeneniya meksidola [Behavioural parameters of acquired behaviour during informational-emotional stress in rats treated with mexidolum]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal [Far East Medical Journal], 2005, vol. 1, no. 3, pp. 123–125.
6. Zotov M. V., Shostak V. I., Petrukovich V. M. Fiziologicheskie pokazateli ustoychivosti cheloveka k vozdeystviyu informatsionnogo stressa [Physiological indicators of human resistance to the informational stress factors]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Sotsiologiya. [Vestnik of Saint Petersburg University. Sociology.], 2009, no. 4, pp. 255–261.
7. Kovtunovich M. G., Markachev K. E. Informatsionnyy stress [Information stress]. Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie [Psychological Science and Education], 2008, no. 5, pp. 83–91.
8. Medvedeva N. I. Sovremennaya sotsial'naya sreda kak faktor i istochnik informatsionnogo stressa [Contemporary social environment as a factor and a source of information stress]. Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta [Bulletin of the North Caucasus Federal University], 2015, no. 2 (47), pp. 235–239.

9. Morozov V. N., Khadartsev A. A. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa [To modern treatment of stress mechanisms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2010, vol. 17, no. 1, pp. 15–16.
10. Pozdnyakova T. A., Bubenchikov R. A. Izuchenie karotinoidov travy astragala belostebel'nogo [The research of the carotenoids in the herb Astragalus Albicaulis]. Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy [Modern Medicine: Topical Issues], 2016, no. 8 (50), pp. 90–95.
11. Pozdnyakova T. A., Bubenchikov R. A. Izuchenie triterpenovykh soedineniy astragala belostebel'nogo (Astragalus Albicaulis DC) [The study of triterpene compounds of Astragalus Albicaulis DC]. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii [Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry], 2016, vol. 19, no. 12, pp. 24–27.
12. Rozanov V. A. Stress i psikhicheskoe zdorov'e (neurobiologicheskie aspekty) [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya [Social and Clinical Psychiatry], 2013, vol. 23, no. 1, pp. 79–86.
13. Samotrueva M. A., Sergalieva M. U., Yasenyavskaya A. L., Mazhitova M. V., Teplyy D. L., Kantemirova B. I. Informatsionnyy stress: prichiny, eksperimental'nye modeli, vliyanie na organizm [Information stress: causes, experimental models, influence on organism]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 4, pp. 25–31.
14. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Tyurenkov I. N. Neyroimmunoendokrinologiya: sovremennye predstavleniya o molekulyarnykh mekhanizmax [Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms]. Immunologiya [Immunology], 2017, vol. 38, no. 1, pp. 49–59.
15. Samotrueva M. A., Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Eksperimental'nye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. Estestvennyye nauki [Natural Sciences], 2009, no. 2, pp. 140–152.
16. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Biologicheskaya aktivnost' ekstraktov rasteniy roda Astragalus [Biological activity of extracts of plants of the genus Astragalus]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education], 2015, no. 5. Available at: <http://www.science-education.ru/128-21809> (accessed 28 September 2015).
17. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Rasteniya roda Astragal: perspektivy primeneniya v farmatsii [Plants of the genus Astragalus: prospects of application in pharmacy]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 17–31.
18. Titov V. N. Biologicheskaya funktsiya stressa, vrozhdennyy immunitet, reaktsiya vospaleniya i arterial'naya gipertoniya [Biological function of stress, innate immunity, in inflammatory reaction, and arterial hypertension]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics], 2008, no. 12, pp. 3–16.
19. Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A. Immunotropnyye svoystva karbonil'nogo proizvodnogo khinazolina [Immunotropic properties of a carbonyl quinazoline derivative]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 81–88.
20. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L. Fenotropil kak modulyator urovnya tsitokinov v usloviyakh eksperimental'noy immunopatologii [Phenotropil as modulator of cytokine level under conditions of experimental immunopathology]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology], 2015, vol. 78, no. 12, pp. 15–17.
21. Yasenyavskaya A. L., Sergalieva M. U., Samotrueva M. A., Mazhitova M. V. Eksperimental'noe podtverzhdenie formirovaniya sostoyaniya povyshennoy trevozhnosti v usloviyakh informatsionnogo vozdeystviya [Experimental confirmation of formation of high anxiety under the information exposure]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 2, pp. 92–98.

УДК 616.24-036.12:616.24-005.8:576.8.06
© Т.А. Уклистая, Е.А. Полунина, 2017

14.01.00 – Клиническая медицина

**АССОЦИАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ**

Уклистая Татьяна Ароновна, 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: uklistaya.tatyana@yandex.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, 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.

Изучены и проанализированы микробиологические и серологические аспекты у 40 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В результате проведенного исследования выявлено, что этиологически значимые возбудители обнаруживаются статистически значимо чаще у больных с хронической обструктивной болезнью легких и наличием хронического легочного сердца. В качестве ведущего возбудителя при обострении у больных хронической обструктивной болезнью легких без хронического легочного сердца является *Streptococcus pneumoniae*, а у больных с наличием хронического легочного сердца представители семейства *Enterobacteriaceae*. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи у больных с наличием грамотрицательных микроорганизмов и частотой обострения заболевания, со степенью тяжести и наличием у больных хронической обструктивной болезни легких и хроническим легочным сердцем. В результате проведенного иммуноферментного анализа на антитела иммуноглобулинов класса G к *Chlamydomphila pneumoniae* не было выявлено статистически значимых различий с группой сравнения и не обнаружено наличия корреляционных связей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, микробиологические и серологические аспекты.

ASSOCIATIONS OF MICROORGANISMS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CHRONIC PULMONARY HEART

Uklistaya Tat'yana A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, email: uklistaya.tatyana@yandex.ru.

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

We have studied and analyzed microbiological and serological aspects in 40 patients with chronic obstructive pulmonary disease. The results of the study revealed that etiologically significant pathogens were detected statistically significantly more frequently in patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic pulmonary heart. *Streptococcus pneumoniae* is a leading pathogen at exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease without chronic pulmonary heart, while in patients with chronic pulmonary heart - *Enterobacteriaceae*. Statistically significant correlation was found in patients with gram-negative microorganisms and the frequency of exacerbations, severity and the presence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic pulmonary heart. As a result of enzyme immunoassay for antibodies of IgG to *Chlamydomphila pneumoniae* we identified no statistically significant differences from the comparison group and no correlation relationships were detected.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary heart, microbiological and serological aspects.

Введение. За последние годы хроническое легочное сердце (ХЛС) диагностируется все чаще, что главным образом связано с ростом заболеваемости населения хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При этом ХЛС является тяжелым кардиогемодинамическим осложнением у больных ХОБЛ и одним из ведущих факторов, определяющих клинику, течение и прогноз у больных ХОБЛ. Кроме того, ХЛС приводит к ранней инвалидизации и служит частой причиной летальных исходов у данной категории больных [3, 5, 11, 15, 18].

В настоящее время по данным литературы известно большое количество механизмов развития ХЛС у больных с ХОБЛ, а также доказано, что именно обострение ХОБЛ является ведущим провоцирующим фактором активации данных механизмов. В среднем за год пациенты с ХОБЛ переносят от 1 до 4 (и более) обострений заболевания, что является ведущей причиной обращений пациентов с ХОБЛ за медицинской помощью и госпитализаций [2, 8, 12, 13].

Обострения ХОБЛ, в свою очередь, чаще всего провоцируются присоединением различных инфекционных агентов. У большого числа пациентов с ХОБЛ даже в период стабильного течения заболевания установлено наличие микроорганизмов в дыхательных путях, а в период обострений степень бактериальной колонизации возрастает [1, 9, 16, 21].

Доминирующими возбудителями при бактериологическом исследовании образцов мокроты

инфекционных обострений ХОБЛ являются: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*. Их удельный вес, по данным разных авторов, составляет в среднем от 9 до 22 %. Значительно реже выявляют *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Активно дискутируется в последнее время роль *Chlamydomphila pneumoniae* в патогенезе ХОБЛ, которая относится к «атипичным» микроорганизмам и обладает тропностью к эпителию дыхательных путей [4, 6, 7, 10, 14, 17, 19, 20].

В настоящее время в литературе, несмотря на наличие большого количества работ, посвященных исследованию роли возбудителей в развитии воспаления у больных ХОБЛ, представлено недостаточно сведений о том, в какой степени этиология возбудителей обострений ХОБЛ связана с развитием сердечно-сосудистой патологии.

Цель: изучить и проанализировать микробиологические и серологические аспекты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем.

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 40 пациентов с ХОБЛ (21 пациент с ХОБЛ без ХЛС; 19 человек с ХОБЛ, осложненной ХЛС) и 30 соматически здоровых добровольцев в качестве группы сравнения. Медиана среднего возраста всех обследованных составила 58,5 [52,0; 68,0] года, длительность заболевания – 15 [9; 20] лет.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава» (протокол № 5 от 25.05.2010).

Одышку оценивали по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) – модификация шкалы Флетчера – от 0 до 4 баллов как один из основных клинических признаков ХОБЛ. Оценка выраженности симптомов ХОБЛ проводили с помощью тест-оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), рекомендованной GOLD (2011). Анамнез курения рассчитывали по формуле: «пачки/лет».

Идентификацию бактериальной флоры в мокроте осуществляли в период обострения заболевания с использованием микробиологических методов (бактериологическое, бактериоскопическое исследование). Микробиологическое изучение мокроты выполняли в соответствии со стандартом NCCLS-2000 и Методическими рекомендациями по применению унифицированных микробиологических методов исследования в клинической диагностической лаборатории (1985). Исследованию подлежала утренняя мокрота, собранная в стерильную баночку. В случае отсутствия у больного спонтанно отделяемой мокроты изучали индуцированную мокроту, забор которой проводили после ингаляции 5 % раствора NaCl с помощью небулайзера в течение 5–10 мин. Микробиологическое исследование мокроты проводили при наличии в мазке более 25 лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения (критерии Murrey-Washington, Murrey, 1975). Диагностически значимой считалась концентрация колониеобразующих единиц более 10⁶/мл, для *S. pneumoniae* – 10⁵/л.

Иммуноглобулины класса G (IgG) к *Chlamydomphila pneumoniae* определяли при помощи наборов реактивов для иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Критериями теста стали: титр 1 : 5 расценивали как сомнительный; 1 : 10 – слабоположительный; 1 : 20 – положительный; 1 : 40 или 1 : 80 – резкоположительный результат.

Инструментальные методы включали в себя пульсоксиметрию, спирографию, рентгенографию, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиоскопию.

Пульсоксиметрию осуществляли с помощью переносимого пульсоксиметра («Nonin Medical, Inc.», США).

Спирографию выполняли на аппарате «Валента» (ООО «Компания Нео», Россия). Для оценки степени обратимости обструкции использовали пробу с ингаляционным бронходилататором (β_2 -агонистом короткого действия – сальбутамол – 400 мкг) с измерением ОФВ₁ до и через 15 мин после ингалирования препарата.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате «Vivid 7» («GE Vingmed Ultrasound AS», Норвегия) в одномерном (М), двумерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиоскопии (частота датчика 3,5 МГц).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 11.0. («StatSoft, Inc.», США). Для проверки принадлежности выборки к нормальному распределению использовали критерий Колмогорова-Смирнова и осуществляли визуальную оценку с помощью гистограммы. Если распределение вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, то применяли методы непараметрической статистики. Для сравнения частот бинарного признака использовали критерий χ^2 . Силу связей оценивали по величине коэффициента корреляции Пирсона (r), критерия ранговой корреляции Спирмена (R), а при сравнении количественного и качественного признаков или двух

качественных признаков применяли Gamma-корреляцию. Направленность связей оценивали по знаку коэффициентов корреляций. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное микробиологическое исследование идентифицировало в значимых количествах возбудителей у 28 из 40 больных ХОБЛ в период обострения (70 %): у 6 из 9 пациентов со II степенью тяжести ХОБЛ, у 14 из 17 обследованных – с III степенью тяжести и у 8 из 14 пациентов – с IV степенью тяжести. Ассоциации микроорганизмов у пациентов с ХОБЛ выявлены в 6 (21,4 %) случаях. У пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС, в целом рост микроорганизмов при исследовании мокроты был получен в 66,7 % случаев.

Среди пациентов с ХОБЛ без ХЛС этиологически значимые возбудители обнаружены у 52,4 %, а при наличии ХЛС – у 89,5 % (различия статистически значимы ($\chi^2 = 4,9$, $df = 1$, $p = 0,016$)). Ведущим этиологическим агентом обострения заболевания являлся *S. pneumoniae*, в то время как у пациентов с ХОБЛ с наличием ХЛС – представители семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе *Klebsiella pneumoniae*. При анализе спектра выявленных этиологически значимых возбудителей у пациентов с ХОБЛ с наличием ХЛС установлено возрастание частоты встречаемости у них *S. aureus* по сравнению с больными ХОБЛ без ХЛС.

Отсутствие положительных результатов исследования мокроты на *Haemophilus influenzae* у обследованных пациентов с обострением ХОБЛ, возможно, обусловлено влиянием существующих региональных особенностей этиологически значимых возбудителей обострения и требует проведения дальнейших исследований.

У пациентов с ХОБЛ установлена статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь наличия грамотрицательной флоры с наличием ХЛС (коэффициент корреляции Gamma 0,40). Также у пациентов с ХОБЛ были установлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между наличием грамотрицательных микроорганизмов и частотой обострения заболевания (коэффициент корреляции Gamma 0,49), степенью тяжести (коэффициент корреляции Gamma 0,57), наличием ХЛС (коэффициент корреляции Gamma 0,73).

На следующем этапе работы был проведен иммуноферментный анализ на антитела IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*. По его результатам получены следующие данные. У 5 (12,5 %) пациентов с ХОБЛ установлена серопозитивная реакция на IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*. У обследуемых из группы сравнения (соматически здоровые лица) аналогичные антитела к *Chlamydomphila pneumoniae* выявлялись у 2 (6,7 %) человек, разница между полученными данными была статистически не значима ($\chi^2 = 0,2$, $df = 1$, $p = 0,690$). Антитела IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* в крови были обнаружены только у пациентов с III и IV степенью тяжести ХОБЛ. Среди пациентов с ХОБЛ с IV степенью тяжести данные антитела выявлялись несколько чаще (28,6 против 5,9 %), однако разница была статистически не значима ($\chi^2 = 1,49$, $df = 1$, $p = 0,223$).

При разделении пациентов на группы по частоте обострений были получены следующие данные. Редкие обострения имели 24 пациента, среди которых серопозитивная реакция на антитела IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* установлена у 5 (4,2 %) человек. Среди 16 пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями аналогичные антитела к *Chlamydomphila pneumoniae* выявлены у 4 (25 %) человек, разница была статистически не значима ($\chi^2 = 2,14$, $df = 1$, $p = 0,143$).

При определении антител в зависимости от наличия или отсутствия ХЛС у пациентов с ХОБЛ обнаружено, что серопозитивная реакция к *S. pneumoniae* определена у 1 (4,8 %) больного без ХЛС и у 4 (21,1 %) пациентов с ХЛС, разница была статистически не значима ($\chi^2 = 1,2$, $df = 1$, $p = 0,141$).

Заключение. Выявлено, что этиологически значимые возбудители обнаруживаются статистически чаще у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем. При этом в качестве ведущего возбудителя при обострении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без хронического легочного сердца является *S. pneumoniae*, а у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем, – представители семейства *Enterobacteriaceae*. Установлены статистически значимые корреляционные связи у больных с наличием грамотрицательных микроорганизмов и частотой обострения заболевания, со степенью тяжести и наличием у больных хронической обструктивной болезни легких, осложненной хроническим легочным сердцем. Проведен иммуноферментный анализ на антитела иммуноглобулинов класса G к *Chlamydomphila pneumoniae* и выявлены статистически значимые различия с группой сравнения. При этом не было обнаружено наличия корреляционных связей ни с обострением, ни со степенью тяжести как у группы пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без хронического легочного сердца, так и у группы пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем.

Список литературы

1. Абдуллаев, А. Ю. Влияние инфекционных и неинфекционных факторов на обострение хронической обструктивной болезни легких в профессиональной среде нефтяников / А. Ю. Абдуллаев // Практическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 52–55.
2. Астафьев, А. В. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких : перспективы высокодозной терапии левофлоксацином / А. В. Астафьев, Е. А. Стырт, А. И. Синопальников // Клиническая медицина. – 2013. – № 3. – С. 44–50.
3. Ахминеева, А. Х. Прогнозирование развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина, В. А. Полунина // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2014. – № 4. – С. 29–34.
4. Бисенова, Н. М. Этиологическая структура мокроты больных с обострением ХОБЛ / Н. М. Бисенова, А. С. Ергалиева, Н. М. Митус // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – № 2 (28). – С. 29–30.
5. Гаврисюк, В. К. Хроническое легочное сердце в свете положений международных руководств NICE-COPD и GOLD / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник, Е. А. Меренкова // Украинский пульмонологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 17–19.
6. Гилицанов, Е. А. Микробный состав флоры верхних дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в различные периоды течения заболевания / Е. А. Гилицанов, В. А. Невзорова, С. А. Артюшкин, В. Б. Туркутюков, Т. В. Тилик, Н. С. Вайсеро, Л. Б. Ардеева, И. В. Куликов // Практическая медицина. – 2015. – № 2-2 (87). – С. 50–55.
7. Дворецкий, Л. И. Больной с инфекцией нижних дыхательных путей. Врачебный консилиум / Л. И. Дворецкий // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 122–126.
8. Зайцев, А. А. Антибактериальная терапия и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких / А. А. Зайцев, А. И. Синопальников // Consilium medicum. – 2014. – Т. 16, № 11. – С. 51–54.
9. Карпова, О. Н. Спектр этиологически значимых микроорганизмов в мокроте у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / О. Н. Карпова, А. А. Пунин // Практическая медицина. – 2012. – Т. 1, № 56. – С. 81–84.
10. Куценко, М. А. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей : роль и место респираторных фторхинолонов / М. А. Куценко, А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 5. – С. 242–248.
11. Полунина, О. С. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 120, № 5. – С. 54–56.
12. Полунина, О. С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О. С. Полунина, И. А. Михайлова, И. А. Кудряшева // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 32–33.
13. Синопальников, А. И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких / А. И. Синопальников, А. Г. Романовски // Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 3. – С. 15–22.
14. Федосенко, С. В. Роль сообщества микроорганизмов дыхательных путей в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / С. В. Федосенко, Л. М. Огородова, М. А. Карнаушина // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 153–160.
15. Шаповалова, Т. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля : проблемы диагностики и лечения / Т. Г. Шаповалова, А. Ю. Рябова, Е. С. Пластинина, О. А. Пономарева, Н. В. Шелобанова, М. М. Шашина, В. Б. Закирова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 79–83.
16. Beck, J. M. The microbiome of the lung / J. M. Beck, V. B. Young, G. B. Huffnagle // Transl. Res. – 2012. – Vol. 160, № 4. – P. 258–266.
17. Einarsson, G. G. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers / G. G. Einarsson, D. M. Comer, L. McIlreavey, J. Parkhill, M. Ennis, M. M. Tunney, J. S. Elborn // Thorax. – 2016 – Vol. 71, № 9. – P. 795–803.
18. Lange, P. Chronic obstructive pulmonary disease / P. Lange // Ugeskr. Laeger. – 2013. – Vol. 175, № 16. – P. 1105–1108.
19. Parrott, G. L. A Compendium for Mycoplasma pneumonia / G. L. Parrott, T. Kinjo, J. Fujita // Front Microbiol. – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 513.
20. Stokholm, J. Chronic Chlamydia pneumonia lung infection: a neglected explanation for macrolide effects in wheezing and asthma? / J. Stokholm, H. Bisgaard // Lancet Respir. Med. – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. e8–e9.
21. Sze, M. A. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease / M. A. Sze, P. A. Dimitriu, S. Hayashi, W. M. Elliott, J. E. McDonough, J. V. Gosselink // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185, № 10. – P. 1073–1080.

References

1. Abdullaev A. Yu. Vliyaniye infektsionnykh i neinfektsionnykh faktorov na obostreniye khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v professional'noy srede neftyanikov [Influence of infectious and noninfectious factors on exacerbation of chronic obstructive lung disease in professional environment of oil workers]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine], 2013, no. 5, pp. 52–55.
2. Astaf'ev A. V., Styr't E. A., Sinopal'nikov A. I. Infektsionnoe obostreniye khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: perspektivy vysokodoznoy terapii levofloksatsinom [Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospects for high-dose levofloxacin therapy]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 2013, no. 3, pp. 44–50.
3. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V., Voronina L. P., Polunina V. A. Prognozirovaniye razvitiya arterial'noy gipertenzii i ishemicheskoy bolezni serdtsa u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Prognosing the development of arterial hypertension and ischemic heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Chelovek i ego zdorov'e: Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik*. [Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"], 2014, no. 4, pp. 29–34.
4. Bisenova N. M., Ergalieva A. S., Mitus N. M. Etiologicheskaya struktura mokroty bol'nykh s obostreniem KhOBL [Etiological structure of sputum of patients with exacerbation of COPD]. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana* [Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan], 2013, no. 2 (28), pp. 29–30.
5. Gavrisyuk V. K., Yachnik A. I., Merenkova E. A. Khronicheskoe legochnoe serdtse v svete polozheniy mezhdunarodnykh rukovodstv NICE-COPD i GOLD [Cor pulmonale in light of international NICE-COPD and GOLD guidelines]. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal* [Ukrainian Pulmonology Journal], 2014, no. 2, pp. 17–19.
6. Gilifanov E. A., Nevzorova V. A., Artyushkin S. A., Turkutyukov V. B., Tilik T. V., Vaysero N. S., Ardeeva L. B., Kulikov I. V. Mikrobnyy sostav flory verkhnikh dykhatel'nykh putey u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v razlichnye periody techeniya zabolevaniya [Microbial flora of the upper respiratory tract in patients with chronic obstructive pulmonary disease at different periods of the disease]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine], 2015, no. 2-2 (87), pp. 50–55.
7. Dvoret'skiy L. I. Bol'noy s infektsiyey nizhnikh dykhatel'nykh putey. Vrachebnyy konsilium [A patient with lower respiratory infection. Council of physicians]. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2014, no. 2, pp. 122–126.
8. Zaytsev A. A., Sinopal'nikov A. I. Antibakterial'naya terapiya i profilaktika obostreniy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Antibacterial therapy and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Consilium Medicum*, 2014, vol. 16, no. 11, pp. 51–54.
9. Karpova O. N., Punin A. A. Spekr etiologicalicheski znachimykh mikroorganizmov v mokrote u bol'nykh s obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The spectrum of etiologically important microorganisms in the sputum of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine], 2012, vol. 1, no. 56, pp. 81–84.
10. Kutsenko M. A., Chuchalin A. G. Vnebol'nichnye infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putey: rol' i mesto respiratornykh ftorkhinolonov [Community-acquired infections of the lower respiratory tract: the role and place of respiratory fluoroquinolones]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal], 2013, vol. 21, no. 5, pp. 242–248.
11. Polunina O. S., Akhmineeva A. Kh., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V. Geneticheskie i biokhimicheskie paralleli pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i ishemicheskoy bolezni serdtsa [Genetic and biochemical parallels in combination of the chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal], 2013, vol. 120, no. 5, pp. 54–56.
12. Polunina O. S., Mikhaylova I. A., Kudryasheva I. A. Sostoyaniye sistemy gemostaza u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh u pozhilykh [The state of the hemostasis system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in elderly people]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2005, no. 2, pp. 32–33.
13. Sinopal'nikov A. I., Romanovski A. G. Infektsionnoe obostreniye khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya i allergologiya* [Pulmonology and Allergology], 2006, no. 3, pp. 15–22.
14. Fedosenko S. V., Ogorodova L. M., Karnaushina M. A. Rol' soobshchestva mikroorganizmov dykhatel'nykh putey v patogeneze khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of microbial communities of airways in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2014, vol. 13, no. 1, pp. 153–160.
15. Shapovalova T. G., Ryabova A. Yu., Plastinina E. S., Ponomareva O. A., Shelobanova N. V., Shashina M. M., Zakirova V. B. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkikh u patsientov kardiologicheskogo profilya: problemy diagnostiki i lecheniya [Chronic obstructive pulmonary disease in cardiac patients: problems of diagnosis and treatment]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2016, vol. 9, no. 1, pp. 79–83.
16. Beck J. M., Young V. B., Huffnagle G. B. The microbiome of the lung. *Transl. Res.*, 2012, vol. 160, no. 4, pp. 258–266.
17. Einarsson G. G., Comer D. M., McIlreavey L., Parkhill J., Ennis M., Tunney M. M., Elborn J. S. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 9, pp. 795–803.

18. Lange P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Ugeskr. Laeger.*, 2013, vol. 175, no. 16, pp. 1105–1108.
19. Parrott G. L., Kinjo T., Fujita J. Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. 513.
20. Stokholm J., Bisgaard H. Chronic *Chlamydia pneumoniae* lung infection: a neglected explanation for macrolide effects in wheezing and asthma? *Lancet Respir Med.*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. e8–9.
21. Sze M. A., Dimitriu P. A., Hayashi S., Elliott W. M., McDonough J. E., Gosselink J. V. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 185, no 10, pp. 1073–1080.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.12–009.12–036.11:615.272.4

14.01.00 – Клиническая медицина

© А.М. Дутаева, Н.В. Коваленко,
М.А. Чичкова, А.М. Чичков, 2017

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТИНОВ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ КАТАСТРОФ

Дутаева Аминат Магомедовна, врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова» г. Астрахань, аспирант кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7(927) 079-55-54, e-mail: amina.m.19880901@gmail.com.

Коваленко Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломного образования, 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.

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.

Приведены данные о значимости статинов в терапии острых коронарных событий. Обнаружено, что с увеличением дозы розувастатина эффект от терапии усиливается в виде прекращения прогрессирования атеросклероза, предотвращения развития таких опасных патологий, как инфаркт миокарда и инсульт. Это позволяет стабилизировать показатели атерогенных липопротеидов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Применение различных доз розувастатина не влияет на показатели свертывания. В результате проведенной терапии розувастатином, согласно полученным результатам ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, было обнаружено улучшение показателей церебрального кровотока внутренней сонной артерии и в сегментах V2/V3 вертебральной артерии. Результаты коронароангиографии показали, что продолжительное применение розувастатина в дозе 40 мг снижает объем атеромы венечных артерий. Применение статинов приводит к значительному улучшению прогноза жизни больных, предотвращая прогрессирование атеросклероза в сосудах.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, статины.

COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF STATINS IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY ACCIDENTS

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

Kovalenko Natal'ya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

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

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

The article presents data on the role of statins in the treatment of acute coronary accidents. Carried out own studies found that the therapeutic effect increases with dose of rosuvastatin both at primary and at secondary prevention, which allows to normalize the level of atherogenic lipids in patients with high cardiovascular risk. It has been shown that the use of different doses of rosuvastatin does not affect the coagulation. On the background of the therapy with rosuvastatin according to Doppler ultrasound of brachiocephalic arteries there was a marked improvement of some

speed parameters of cerebral blood flow in the internal carotid artery and in the segments V2/V3 of the vertebral artery. Prolonged use of rosuvastatin at a dose of 40 mg significantly reduced the amount of atheroma of the coronary arteries according to coronary angiography. The appointment of statins can significantly improve life expectancy of patients to have a positive impact on the dynamics of the atherosclerotic process in blood vessels.

Key words: coronary heart disease, myocardial infarction, statins.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующими в структуре смертности в развитых странах [1, 2, 12, 19]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 17 миллионов человек в год умирают от ССЗ, что составляет по меньшей мере треть всех смертей [9, 17]. Наиболее грозными сердечно-сосудистыми патологиями с точки зрения заболеваемости и смертности являются инсульт и ишемическая болезнь сердца (ИБС). С этими патологиями связывают более чем 70 % всех смертей сердечно-сосудистого генеза [3, 4, 8, 13, 18].

Тактика ведения и терапии ИБС, профилактика ее осложнений предполагает использование схем лечения, включающих в себя медикаментозные препараты с антиангинальным, антиишемическим, антитромботическим и антиатеросклеротическим действием [10, 20]. Среди остальных групп медикаментозных препаратов самыми эффективными считаются статины. Благодаря препаратам ингибиторам 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы подход к первичной и вторичной профилактике ИБС и терапии атеросклеротических сосудистых поражений значительно поменялся. Полученные результаты исследований с использованием статинов продемонстрировали их значительный гиполипидемический эффект, снижение сердечно-сосудистой и общей смертности. Включение статинов в схему терапии больных с ИБС и атеросклерозом значительно улучшает качество жизни пациентов и прогноз патологии [5, 7, 11, 14, 15, 16, 17]. Во многих клинических исследованиях был показан эффект статинов снижать на 25–40 % вероятность развития таких патологий, как инфаркт миокарда, острый коронарный синдром (ОКС), инсульт.

Известно, что статины обладают широким спектром плеiotропных эффектов: улучшают состояние эндотелия, снижают уровень С-реактивного белка, уменьшают агрегацию тромбоцитов и пролиферативную активность гладкомышечных клеток. Учитывая, что эти эффекты статинов начинают проявляться с первых суток и недель от начала терапии и дальше, они играют неотъемлемую роль в стабилизации нестабильных атерогенных бляшек, приводящих к острому инфаркту миокарда, ОКС, инсульту, внезапной смерти [2, 19, 21].

Понижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) считается ведущим подходом к первичной профилактике развития осложнений ССЗ [22, 23]. В исследованиях розувастатина как представителя статинов нового поколения была показана способность нормализовать уровень ХС у больных с устойчивостью к другим гиполипидемическим препаратам, а также к значимому снижению уровня триглицеридов (ТГ) и повышению концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Розувастатин оказывал более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с другими статинами. По итогам ряда рандомизированных клинических исследований розувастатин обладает значительным гиполипидемическим эффектом [6].

Таким образом, использование статинов в терапии острых коронарных катастроф является актуальной темой, требующей дальнейшего клинического изучения.

Цель: изучить влияние различных доз розувастатина на липиды и липопротеиды крови, показатели свертывания и состояние церебрального кровотока у пациентов с острыми коронарными катастрофами.

Материалы и методы исследования. Были обследованы и проанализированы клинические данные 46 пациентов (20 мужчин, 26 женщин) с IIa и IIb типами гиперлипидемий (ГЛП) и острым инфарктом миокарда, поступившие в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова» г. Астрахань в 2016 г. Средний возраст обследованных составил $58,4 \pm 7,6$ года. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в представленном исследовании.

Основными критериями включения пациентов в группы исследования явились:

- 1) ОКС с признаками острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST или без него или нестабильной стенокардией в течение предшествующих 10 дней;
- 2) наличие гиперлипидемий IIa и IIb типов (по D. Fredrikson);
- 3) отсутствие применения статинов в анамнезе;
- 4) состояние средней степени тяжести или стабильно тяжелое;

5) выполнение запланированной чрескожной реваскуляризации миокарда.

Критерием исключения явилось наличие у пациентов нарушений функций печени, сопровождающееся увеличением показателей печеночных трансаминаз в 3 раза и более.

Все обследованные получали сопоставимую фармакотерапию согласно стандартам терапии острых коронарных событий.

Пациенты были разделены на две группы исследования (по 23 человека), каждая из которых принимала, помимо стандартной терапии ИМ, таблетки розувастатина внутрь («Крестор», «Астра Зенека», Великобритания): 1 группа – в дозе 20 мг, 2 группа – в дозе 40 мг.

На протяжении исследования, которое длилось 16 недель, дозу розувастатина не меняли. Исследуемые группы были сопоставимы по тяжести заболевания, полу и возрасту.

В ходе работы была проведена оценка влияния терапии на показатели липидов и липопротеидов, С-реактивного белка (СРБ), концентрацию фибриногена, показатели прогрессирования коронарного атеросклероза по данным селективной коронароангиографии (КАГ). Было изучено состояние церебрального кровотока магистральных артерий головы (МАГ) и шеи по полученным результатам ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Также была осуществлена оценка функционального состояния гепатобиллиарной системы по итогам лабораторных исследований (уровню трансаминаз и креатинфосфокиназы (КФК)). Все перечисленные лабораторно-инструментальные показатели определены и проанализированы в динамике: до терапии розувастатином и на фоне его применения.

Исследование липидов проведено на биохимических автоматических анализаторах «Architect С-8000 (Эббот)» и «Kone Delta» («Abbott Laboratories», США). В основе функционирования этих анализаторов лежит ферментативный метод определения липидов: для ХС – ферментативный ПАП-метод с применением р-аминоантипирина; для ТГ – набор реактивов для колориметрического метода анализа; для ХС ЛПВП – наборы, основанные на прямом энзиматическом колориметрическом методе без осаждения.

Иммунотурбидиметрический метод с усилением латексом использован для определения уровня СРБ в сыворотке и плазме крови.

Для определения концентрации фибриногена применен метод Клаусса с использованием реагентов «МЛТ-фибриноген» и «анализатора показателей гемостаза АПГ2-03-П» (ООО «ЭМКО», Россия).

Безопасность терапии розувастатином контролировали по активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и КФК. Определение печеночных ферментов осуществлено с применением спектрофотометрических методов (оптический тест Варбурга).

Всем пациентам выполнено электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях на многоканальном электрокардиографе CARDIOVIT AT-101 («Schiller», Швейцария).

Селективная КАГ проведена при помощи ангиографической системы экспертного класса «Philips Allura Xper FD20» («Royal Philips Electronics», Нидерланды) с применением преимущественно трансфеморального доступа.

Оценка состояния церебрального кровотока по данным УЗДГ МАГ реализована на аппарате АНГИОДИН-СОНО/П-УЛЬТРА («Биосс», Россия).

Статистическая обработка данных исследования осуществлена при помощи электронных таблиц Microsoft Excel и статистической программы StatSoft, Inc., STATISTICA 8,0 (США). Показатели отражены средними величинами (М) с соответствующими им ошибками средней (m). Качественные значения показаны в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимали при $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенной терапии розувастатином 20 мг в течение 16 недель у пациентов 1 группы выявлено статистически значимое снижение содержания общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови на 23 % ($p < 0,001$), наблюдалось на 32 % снижение ТГ ($p < 0,001$), а уровень ХС ЛПНП снизился на 37 % ($p < 0,001$). Причем снизилось сочетание ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 41 % ($p < 0,001$). Уровень ХС ЛПВП за время исследования не изменился.

Во 2 группе исследования, где пациенты принимали розувастатин в дозе 40 мг, выявлено статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 35 % ($p < 0,001$), уровень ТГ снизился на 37 % ($p < 0,001$), а уровень ХС ЛПНП уменьшился на 49 % ($p < 0,001$). Соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП уменьшилось на 49 % ($p < 0,001$). Показатели ХС ЛПВП в течение всего периода наблюдения (16 недель) были постоянными.

После 16 недель проводимой терапии розувастатином в дозе 20 мг (1 группа) и 40 мг (2 группа)

удалось достигнуть целевых показателей: ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л у 36 % и у 55 % больных ($p < 0,05$), соответственно, целевые значения ТГ < 1,7 ммоль/л достигли у 52 % и 57 % пациентов ($p > 0,05$), соответственно, и уровня ХС ЛПВП > 1 ммоль/л (у мужчин) и > 1,2 ммоль/л (у женщин) достигли 55 % больных из 1 группы и 50 % пациентов из 2 группы ($p > 0,05$) (табл.).

Таблица

Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови на фоне терапии розувастатином в течение 16 недель

Липидный спектр сыворотки крови	Показатели	
	1 группа	2 группа
Общий холестерин (мг/дл)		
Исходные показатели	329 ± 24,28	334,19 ± 23,18
Через 16 недель	251,33 ± 20,33	219,33 ± 21,32
Триглицериды (дл)		
Исходные показатели	218,34 ± 52,19	225,34 ± 50,18
Через 16 недель	131,89 ± 49,11	141,79 ± 44,19
Липопротеиды низкой плотности (мг/дл)		
Исходные показатели	241,69 ± 27,3	251,69 ± 17,1
Через 16 недель	167,61 ± 24,05	127,67 ± 13,09
Липопротеиды высокой плотности (мг/дл)		
Исходные показатели	30,79 ± 3,9	30,09 ± 5,4
Через 16 недель	31,13 ± 5,9	31,38 ± 5,7

Было изучено изменение концентрации фибриногена плазмы крови на фоне терапии розувастатином. У больных с гиперлипопротеидемией и ОКС средняя концентрация фибриногена в плазме крови была высокой как в 1, так и во 2 группах – $5,14 \pm 1,10$ и $5,67 \pm 1,35$ г/л, соответственно. Концентрация фибриногена более 4 г/л выявлена у 59,8 % пациентов из 1 группы и у 69,6 % обследованных из 2 группы. Спустя 16 недель применения розувастатина в дозах 20 мг и 40 мг концентрация фибриногена в плазме крови оставалась достаточно высокой: в 1 группе – $4,86 \pm 0,96$ г/л, во 2 группе – $5,63 \pm 1,08$ г/л.

Изначально средний уровень СРБ в 1 группе исследования составил $4,75 \pm 3,76$ мг/л (от 0,15 до 8,75 мг/л), через 16 недель терапии розувастатином – $4,28 \pm 2,84$ мг/л (от 0,11 до 9,08 мг/л). Во 2 группе начальное значение показателей СРБ составило $4,98 \pm 3,96$ мг/л (от 0,13 до 8,05 мг/л), а через 16 недель терапии розувастатином – $3,28 \pm 1,84$ мг/л (от 0,15 до 9,01 мг/л).

В результате терапии розувастатином было отмечено снижение СРБ на 19 %, что было статистически незначимым. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца для более детального анализа изменения уровня СРБ в плазме крови больные были разделены по исходному уровню этого показателя [17]. Уровень СРБ в плазме крови < 1 мг/л был выявлен у 15 больных, от 1 до 3 мг/л – у 18 больных, а у 13 больных уровень СРБ составил от 3 до 10 мг/л. На фоне терапии розувастатином более выраженное снижение СРБ на 26 % выявлено у больных с исходно высокой концентрацией. У больных с низкой концентрацией СРБ в плазме крови на фоне терапии розувастатином его уровень в ходе исследования не изменился, а у пациентов со средней концентрацией было отмечено некоторое повышение СРБ в сыворотке крови. Полученные изменения не были статистически значимыми.

По результатам КАГ до и после исследования в 1 группе не выявлено прогрессирования атеросклеротического процесса венечных артерий, а во 2 группе отмечено незначительное уменьшение (на $5,57 \pm 2,19$ %) объема атеромы при сравнении с исходными показателями ($p < 0,001$).

Исследовано влияние различных доз розувастатина на состояние кровотока МАГ головы и шеи. На начало исследования пациенты обеих групп были сопоставимы по изучаемым индексам и скоростным показателям кровотока по МАГ шеи и головы. Через 16 недель терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут, по данным УЗДГ БЦА, значимых изменений индексов и скоростей кровотока не определено. Во 2 группе на фоне терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут у пациентов с гиперлипопротеидемией и острым инфарктом миокарда было выявлено изменение следующих показателей: повышение Vd по внутренней сонной артерии (ВСА) слева на 4,1 % ($p < 0,01$), понижение по ВСА справа RI на 3,1 % ($p < 0,05$).

Положительные изменения ряда скоростных индексов в вертебральной артерии выявлялись и при увеличении дозы розувастатина. В сегменте V4 вертебральной артерии наблюдалось увеличение скорости диастолического кровотока на 7,3 % – от $16,66 \pm 5,31$ до $17,82 \pm 5,81$ см/с ($p < 0,05$).

При последующем изучении динамики ряда скоростных значений в магистральных артериях на фоне терапии розувастатином в дозах 20 и 40 мг у пациентов с гиперлипидотемией и острым инфарктом миокарда в анамнезе выявлено увеличение Vd по ВСА слева на 3,7 % – от $16,40 \pm 4,03$ до $16,91 \pm 4,23$ см/с ($p < 0,01$) и уменьшение RI по ВСА справа на 2,1 % – от $0,63 \pm 0,06$ до $0,61 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) и s/d на 3,6 % – от $2,77 \pm 0,48$ до $2,64 \pm 0,32$ ($p < 0,05$), а также достоверное снижение s/d в сегменте V2 verteбральной артерии справа на 3,3 % – от $2,44 \pm 0,44$ до $2,34 \pm 0,49$ ($p < 0,05$).

Также была отмечена хорошая переносимость у пациентов изучаемых доз розувастатина, отсутствовали нежелательные явления со стороны гепатобиллиарной системы по данным уровней трансаминаз и КФК.

Выводы:

1. Терапия розувастатином в дозах 20 и 40 мг у пациентов с острым инфарктом миокарда позволяет нормализовать показатели атерогенных липидов, что способствует осуществлению дальнейшей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

2. Интенсивная терапия розувастатином в дозе 40 мг по результатам коронароангиографии уменьшает объем атеромы венечных артерий, что способствует улучшению их структурно-функциональных свойств.

3. На фоне терапии розувастатином результаты ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий показали улучшение некоторых скоростных параметров в сегментах V2/V3 verteбральной артерии и церебрального кровотока во внутренней сонной артерии.

4. Применение различных доз розувастатина не влияет на показатели свертывания.

Таким образом, все пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца и перенесшие инфаркт миокарда, должны иметь в схеме терапии статины для нормализации липидных нарушений, обеспечения нормального функционирования эндотелия сосудов, профилактики и лечения вазоспастических реакций артерий сосудов головного мозга, для лечения и предупреждения церебральной ишемии и повторных тромбоэмболических осложнений. Назначение статинов пациентам ишемической болезнью сердца, перенесшим инфаркт миокарда или обладающим высоким риском его развития, может не только нормализовать липидный профиль, но и остановить прогрессирование атеросклероза в сосудах, значительно улучшить прогноз для жизни больного.

Список литературы

1. Аверкова, А. О. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с семейной гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II / А. О. Аверкова, В. А. Бражник, О. С. Королева, Е. А. Зубова, Н. Р. Хасанов, Ю. М. Чичков, М. А. Чичкова, О. С. Козлова, Н. В. Коваленко, Е. Д. Космачева, С. А. Рафф, Е. А. Карманчикова, О. И. Боева, Д. А. Затейщиков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 5–8.
2. Аронов, Д. М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д. М. Аронов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85–94.
3. Бабаева, Н. Н. Портрет сердца больных в острейшем периоде ишемического инсульта / Н. Н. Бабаева, В. В. Белопасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 50–54.
4. Бубнова, М. Г. Профилактика атеросклероза : цели гиполипидемической терапии и реальные возможности розувастатина / М. Г. Бубнова // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 10. – С. 78–83.
5. Воронина, В. П. Дженерики статинов : соотношение эффективности и безопасности / В. П. Воронина, А. А. Серажим, А. В. Загребельный, С. Ю. Марцевич, С. А. Шальнова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 59–62.
6. Гиляревский, С. Р. Гиполипидемические эффекты применения интенсивных режимов приема статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом : подходы к выбору препарата и его дозы / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, И. М. Кузьмина, О. В. Батурина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – Т. 5, № 4. – С. 36–41.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр / под ред. М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Д. М. Аронов, Г. Г. Арабидзе, Н. М. Ахмеджанов, С. С. Бажан, Т. В. Балахонина, О. А. Барбараш, С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, М. И. Воевода, А. С. Галявич, Н. Б. Горнякова, В. С. Гуревич, О. С. Драпкина, Д. В. Дупляков, С. Я. Ерегин, М. Ю. Зубарева, В. О. Константинов, Е. Д. Космачева, А. И. Мартынов, Д. В. Небиеридзе, С. Н. Покровский, Ю. И. Рагино, В. В. Скибицкий, О. Г. Смоленская, И. Е. Чазова, С. А. Шальнова, В. В. Кухарчук // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5–22.
8. Задионченко, В. С. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина / В. С. Задионченко, Н. Б. Шахрай, Г. Г. Шехян, А. М. Щикота, А. А. Ялымов // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 12. – С. 772–778.

9. Камчатнов, П. П. Вторичная профилактика ишемического инсульта / П. П. Камчатнов, А. В. Чугунов, С. А. Воловец, В. М. Кузин // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 1. – С. 77–81.
10. Карпов, Ю. А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний : эффективность и безопасность / Ю. А. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – Т. 1, № 2. – С. 48–53.
11. Карпов, Ю. А. Факторы риска ИБС : когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 19. – С. 1041–1045.
12. Чичкова, М. А. Клинико-прогностические маркеры летального исхода острого инфаркта миокарда / М. А. Чичкова, Н. В. Коваленко // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 96–102.
13. Crouse, J. R. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial / J. R. Crouse, J. S. Raichlen, W. A. Riley, G. W. Evans, M. K. Palmer, D. H. O'Leary, D. E. Grobbee, M. L. Bots // Journal of the American Medical Association. – 2007. – Vol. 297, № 12. – P. 1344–1353.
14. De Baker, G. European guidelines on cardiovascular in clinical practice / G. De Baker, I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen, G. Boysen, G. Burell, R. Cifkova, J. Dallongeville, S. Ebrahim, B. Gjelsvik, C. Herrmann-Lingen, A. Hoes, S. Humphries, M. Knäppton, J. Perk, S. G. Priori, K. Pyörälä, Z. Reiner, L. Ruilope, S. Sans-Menendez, W. S. Op Reimer, P. Weissberg, D. Wood, J. Yarnell, J. L. Zamorano // European heart journal. – 2003. – Vol. 24, № 37. – P. 1601–1610.
15. De Vries, H. Raised liver enzymes in patients taking statins / H. De Vries // The Lancet. – 2011. – Vol. 377, № 9771. – P. 1075–1076.
16. Galani, V. In vivo and In vitro Drug Interactions Study of Glimepiride with Atorvastatin and Rosuvastatin / V. Galani, M. Vyas // Journal of Young Pharmacists. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 196–200.
17. Grundy, S. M. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, C. N. Merz, H. B. Brewer Jr., L. T. Clark, D. B.unninghake, R. C. Pasternak, S. C. Smith Jr., N. J. Stone; National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 2. – P. 227–239.
18. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A. M. Heagerty, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, et al. // Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105–1187.
19. Mullard, A. J. Lipid testing and lipid-lowering therapy in hospitalized ischemic stroke and transient ischemic attack patients : results from a statewide stroke registry / A. J. Mullard, M. J. Reeves, B. S. Jacobs, R. U. Kothari, G. L. Birbeck, K. Maddox, S. Stoeckle-Roberts, S. Wehner; Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators // Stroke. – 2006. – Vol. 37, № 1. – P. 44–49.
20. Nicholls, S. J. Brandrup-Wognsen G., Palmer M., Barter P. J. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER) / S. J. Nicholls, M. Palmer, P. J. Barter // American Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 105, no. 1. – P. 69–76.
21. Pearson, T. A. Centers for Disease Control and Prevention. Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander, J. L. Anderson, R. O. Cannon 3rd, M. Criqui, Y. Y. Fadl, S. P. Fortmann, Y. Hong, G. L. Myers, N. Rifai, S. C. Smith Jr., K. Taubert, R. P. Tracy, F. Vinicor // Circulation. – 2003. – Jan 28. – № 107 (3). – P. 499–511.
22. Perk, J. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, Z. Reiner, M. Verschuren, C. Albus, P. Benlian, G. Boysen, R. Cifkova, et al. // European heart journal. – 2012. – Vol. 33, № 13. – P. 1635–1701.
23. Stone, N. J. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / N. J. Stone, J. G. Robinson, A. H. Lichtenstein, C. N. Bairey Merz, C. B. Blum, R. H. Eckel, A. C. Goldberg, D. Gordon, D. Levy, D. M. Lloyd-Jones, et al. // Circulation Journal. – 2014. – Vol. 129, № 25, Suppl. 2. – P. S1–45.

References

1. Averkova A. O., Brazhnik V. A., Koroleva O. S., Zubova E. A., Khasanov N. R., Chichkov Yu. M., Chichkova M. A., Kozlova O. S., Kovalenko N. V., Kosmacheva E. D., Raff S. A., Karmanchikova E. A., Boeva O. I., Zateyshchikov D. A. Osobennosti techeniya ostrogo koronarnogo sindroma u molodykh bol'nykh s semeynoy giperlipidemiyey po dannym nablyudatel'nogo proekta ORAKUL II [Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. [Medical News of the North Caucasus], 2017, vol. 12, no. 1, pp. 5–8.
2. Aronov D. M. Kaskad terapevticheskikh effektov statinov [Statins: Therapeutic Cascade of Their Effects]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2004, no. 10, pp. 85–94.
3. Babaeva N. N., Belopasov V. V. Portret serdtsa bol'nykh v ostreysheym periode ishemicheskogo insulta [The portrait of the heart in patients with the acutest period of ischemic stroke]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 50–54.
4. Bubnova M. G. Profilaktika ateroskleroza: tseli gipolipidemicheskoy terapii i real'nyye vozmozhnosti rozuvastatina [Prevention of atherosclerosis: the goals of lipid-lowering therapy and real possibilities of rosuvastatin]. *Consilium Medicum*, 2009, vol. 11, no. 10, pp. 78–83.
5. Voronina V. P., Serazhim A. A., Zagrebel'nyy A. V., Martsevich S. Yu., Shal'nova S. A. Dzheneriki statinov: sootnosheniye effektivnosti i bezopasnosti [Statin generics: efficacy and safety ratio]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2009, vol. 5, no. 6, pp. 59–62.
6. Gilyarevskiy S. R., Orlov V. A., Kuz'mina I. M., Baturina O. V. Gipolipidemicheskiye efekty primeneniya intensivnykh rezhimov priyema statinov pri lechenii bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: podkhody k vyboru preparata i yego dozy [The hypolipidemic effects of high-dose statines in the treatment of the acute coronary syndrom]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Cardiology and Cardiovascular Surgery], 2012, vol. 5, no. 4, pp. 36–41.
7. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii IV peresmotr [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI]. Ed. M. V. Ezhov, I. V. Sergienko, D. M. Aronov, G. G. Arabidze, N. M. Akhmedzhanov, S. S. Bazhan, T. V. Balakhonova, O. A. Barbarash, S. A. Boytsov, M. G. Bubnova, M. I. Voevoda, A. S. Galyavich, N. B. Gornyakova, V. S. Gurevich, O. S. Drapkina, D. V. Duplyakov, S. Ya. Eregin, M. Yu. Zubareva, V. O. Konstantinov, E. D. Kosmacheva, A. I. Martynov, D. V. Nebieridze, S. N. Pokrovskiy, Yu. I. Ragino, V. V. Skibitskiy, O. G. Smolenskaya, I. E. Chazova, S. A. Shal'nova, V. V. Kukharchuk. *Ateroskleroz i dislipidemii* [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias], 2017, no. 3, pp. 5–22.
8. Zadionchenko V. S., Shakhray N. B., Shekhyan G. G., Shchikota A. M., Yalymov A. A. Osobennosti farmakologicheskikh i klinicheskikh svoystv rozuvastatina [Peculiarities of pharmacological and clinical properties of rosuvastatin]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal], 2011, no. 12, pp. 772–778.
9. Kamchatnov P. R., Chugunov A. V., Volovets S. A., Kuzin V. M. Vtorichnaya profilaktika ishemicheskogo insulta. [Secondary prevention of ischemic stroke]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Polyclinic Guide], 2006, no. 1, pp. 77–81.
10. Karpov Yu. A. Statiny v profilaktike i lechenii svyazannykh s aterosklerozom zabolevaniy: effektivnost' i bezopasnost' [Statins in prevention and treatment of atherosclerosis connected diseases: Efficiency and safety]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2005, vol. 1, no. 2, pp. 48–53.
11. Karpov Yu. A., Sorokin E. V. Faktory riska IBS: kogda i kak provodit' korrektsiyu? Povysheniye roli statinov [Risk factors for coronary artery disease: when and how to correct? Increasing the role of statins]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal], 2003, vol. 11, no. 19, pp. 1041–1045.
12. Chichkova M. A., Kovalenko N. V. Kliniko-prognosticheskie markery letal'nogo iskhoda ostrogo infarkta miokarda [Clinical and prognostic markers of lethal outcomes of acute myocardial infarction]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 3, pp. 96–102.
13. Crouse J. R., Raichlen J. S., Riley W. A., Evans G. W., Palmer M. K., O'Leary D. H., Grobbee D. E., Bots M. L. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *Journal of the American Medical Association*, 2007, vol. 297, no. 12, pp. 1344–1353.
14. De Backer G., Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova R., Dallongeville J., Ebrahim S., Gjelsvik B., Herrmann-Lingen C., Hoes A., Humphries S., Knapton M., Perk J., Priori S. G., Pyorala K., Reiner Z., Ruilope L., Sans-Menendez S., Op Reimer W. S., Weissberg P., Wood D., Yarnell J., Zamorano J. L. European guidelines on cardiovascular in clinical practice. *European Heart Journal*, 2003, vol. 24, no. 37, pp. 1601–1610.
15. De Vries H. Raised liver enzymes in patients taking statins. *Lancet*, 2011, vol. 377, no. 9771, pp. 1075–1076.
16. Galani V., Vyas M. In vivo and In vitro Drug Interactions Study of Glimepride with Atorvastatin and Rosuvastatin. *Journal Young Pharm*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 196–200.

17. Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N., Brewer H. B., Clark L. T., Hunninghake D. B., Pasternak R. C., Smith S. C. Jr., Stone N. J.; National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J. Circulation*, 2004, vol. 110, no. 2, pp. 227–239.
18. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A. M., Kjeldsen S. E., Laurent S., et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2007, vol. 25, no. 6, pp. 1105–1187.
19. Mullard A. J., Reeves M. J., Jacobs B. S., Kothari R. U., Birbeck G. L., Maddox K., Stoeckle-Roberts S., Wehner S.; Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. Lipid testing and lipid-lowering therapy in hospitalized ischemic stroke and transient ischemic attack patients: results from a statewide stroke registry. *Stroke*, 2006, vol. 37, no. 1, pp. 44–49.
20. Nicholls S. J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M., Barter P. J. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *American Journal of Cardiology*, 2010, vol. 105, no. 1, pp. 69–76.
21. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W., Anderson J. L., Cannon R. O. 3rd, Criqui M., Fadl Y. Y., Fortmann S. P., Hong Y., Myers G. L., Rifai N., Smith S. C. Jr., Taubert K., Tracy R. P., Vinicor F.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for disease Control and Prevention and the American Heart Association. *J. Circulation*, 2003, vol. 107, no. 3, pp. 499–511.
22. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 2012, vol. 33, no. 13, pp. 1635–1701.
23. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H., Bairey Merz C. N., Blum C. B., Eckel R. H., Goldberg A. C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D. M., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Circulation*, 2014, vol. 129, no. 25, Suppl. 2, pp. S1–45.

УДК 616-06-036.2:611-018.74

14.01.00 – Клиническая медицина

© И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, 2017

РИСКИ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Золотовская Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заведующая взрослым поликлиническим отделением, ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 9», 443110, г. Самара, ул. Циолковского, д. 5, тел.: 8 (927) 768-78-94, e-mail: zolotovskay@list.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, тел.: +7-927-014-55-44, e-mail: dagi2006@ Rambler.ru.

Представлены результаты проспективного исследования с включением пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт ($n = 661$). Определены прогностически значимые факторы риска, влияющие на смертность данных пациентов в течение года после перенесенного инсульта. Коморбидный статус (наличие в анамнезе заболевания сердца, хронической болезни почек, а также впервые диагностированная форма фибрилляции предсердий) – это факторы, высоко ассоциированные со смертностью и являющиеся прогностически неблагоприятными для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: впервые диагностированная форма фибрилляции предсердий, факторы риска, смертность, кардиоэмболический инсульт, коморбидность.

THE RISK OF DEVELOPMENT OF ADVERSE CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED ATRIAL FIBRILLATION IN THE ACUTE PHASE OF CARDIOEMBOLIC STROKE

Zolotovskaya Irina A., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-768-78-94, e-mail: zolotovskay@list.ru.

Davydkin Igor' L., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: +7-927-014-55-44, e-mail: dagi2006@rambler.ru.

The results of prospective study of the patients with atrial fibrillation, after cardioembolic stroke are presented (n = 661). Prognostically significant risk factors influencing on the mortality of these patients during the year after stroke were identified. Comorbid status, chronic heart diseases, chronic kidney diseases and first diagnosed form of atrial fibrillation are factors highly associated with mortality. They are prognostic unfavorable for patients with atrial fibrillation.

Key words: newly diagnosed form of atrial fibrillation, risk factors, mortality, cardioembolic stroke, comorbidity.

Введение. Сегодня фибрилляция предсердий (ФП) является аритмией, высоко ассоциированной с рисками развития тромбоэмболических событий, включая кардиоэмболический инсульт (КЭИ) [6, 7, 10, 11, 21]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что среди всех причин смертности во всем мире к 2030 г. именно острое нарушение мозгового кровообращения будет по-прежнему занимать второе место, уступая лишь ишемической болезни сердца [4, 5, 17]. На фоне увеличения продолжительности жизни населения, несомненно, будет отмечаться рост заболеваемости ФП, что связано с внедрением лучших методов диагностики, а также образовательных программ для населения [12]. Тем не менее высокая вероятность развития неблагоприятных клинических исходов, включая летальные, не может не вызывать настороженность медицинского сообщества. В ряде исследований показано, что КЭИ характеризуется выраженным неврологическим дефицитом, тяжелым течением, инвалидизацией, а также значимым вкладом в общую смертность населения [8, 13, 19]. В связи с этим весьма актуально изучение всех аспектов, связанных с вероятностью развития инсульта у пациента ФП, включая ее форму. В многочисленных работах показано, что риски развития КЭИ не зависят от формы ФП, однако в ряде случаев отмечается ситуация диагностики аритмии только в остром периоде инсульта, что требует всестороннего изучения данного вопроса.

Цель: изучить риски развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в два этапа.

Первый этап был осуществлен в период с 01.10.2013 по 31.03.2015 и заключался в открытом наблюдении. После скрининга пациентов (1 291 человек) критериям включения удовлетворял 661 пациент с ФП, перенесший КЭИ и наблюдаемый в течение 12 месяцев. Средний возраст больных составил 68,0 [62,0; 74,0] лет. В число обследованных пациентов вошла 421 (63,7 %) женщина. Проведено три визита (V): V₁ – начало исследования, V₂ – через 6 месяцев от начала инсульта, V₃ – через 12 месяцев от начала инсульта. На этапах V₂–V₃ оценивали клинический исход: жив пациент или скончался.

На втором этапе был осуществлен субанализ рисков развития смертельного исхода в группе пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий (ВДФП). В качестве критериев ВДФП принимали случаи развития КЭИ у больных с отсутствием в анамнезе сведений об аритмии по записям в амбулаторных картах и данных в программе АИС «Поликлиника», а также зафиксированные на ЭКГ параметры нарушения ритма во время первичного осмотра бригадой скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) перенесенный КЭИ в каротидном бассейне давностью не более 60 дней;
- 2) ФП неклапанного генеза;
- 3) отсутствие гемодинамически значимого стеноза в бассейне сонных артерий (по данным ультразвукового исследования);
- 4) наличие рекомендаций по приему антикоагулянтов в выписках из медицинской карты стационарного больного после лечения в условиях сосудистого центра;
- 5) добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критериями исключения стали:

- 1) заболевания щитовидной железы;
- 2) онкологические заболевания в анамнезе;
- 3) невозможность самостоятельно и (или) с помощью информатора отвечать на вопросы анкеты вследствие неврологического дефицита.

В электронные индивидуальные регистрационные карты (ЭИРК) для каждого пациента вносили: клинико-демографические данные, включая тяжесть инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), индекс Бартел как инструмент для оценки уровня повседневной активности или жизнедеятельности больного, риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED, а также сведения о назначенных и принимаемых лекарственных средствах (ЛС) [20].

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета «IBM SPSS Statistics 21» Для анализа использовали описательную статистику с применением параметрического критерия различий (t-критерия Стьюдента). Описание нормально распределенных количественных признаков дано с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$), а признаков с распределением, отличным от нормального, в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, $Q25$ и $Q75$ – 0,25 и 0,75 квартили, соответственно. Для сопоставления показателей в динамике применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r). Для оценки влияния признаков на риск летального исхода применяли модель пропорциональных рисков Кокса и логистическую регрессию. В обоих случаях использовали многомерный подход с пошаговым включением предикторов. Для оценки качества прогноза, полученного уравнением логистической регрессии, был использован ROC-анализ с построением характера кривой. За критерий оптимального диагностического порога (optimal cut-off value) принимали вероятность исхода, при которой сумма чувствительности и специфичности была максимальной. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования, результаты которого представлены в таблице 1, был проведен анализ клинико-демографических данных всех пациентов с ФП ($n = 661$), перенесших КЭИ. Отмечено, что подобные больные имеют коморбидный соматический статус с наличием ряда заболеваний, объединенных едиными механизмами, оказывающими негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, артериальная гипертензия (АГ) верифицирована у 100 % пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 61,4 % больных, сахарный диабет (СД) у – 52,3 % обследованных, хроническая болезнь почек (ХБП) – у 32,1 % пациентов. Все больные имели ограничения повседневной жизнедеятельности, связанные с неврологическим дефицитом, двигательными, чувствительными, афатическими нарушениями и их сочетаниями.

Таблица 1

Исходные клинико-демографические показатели всех пациентов и группы больных с впервые диагностированной фибрилляцией предсердий

Показатели	Все пациенты ($n = 661$)	Пациенты с ВДФП ($n = 154$)	p
1	2	3	4
Средний возраст, лет ($Me \pm SD$)	68,34 (6,17)	67,56 (6,84)	$> 0,05$
Женщины, n , абс./%	421/63,7	88/57,1	0,028
Шкала HAS-BLED, баллы ($Me \pm SD$)	2,15 (0,95)	2,23 (0,92)	$> 0,05$
Шкала NIHSS, баллы ($Me \pm SD$)	9,02 (2,88)	7,01 (1,61)*	0,013
Индекс Бартел, баллы ($Me \pm SD$)	35,12 (14,22)	32,79 (13,73)	0,009
Давность инсульта, дни ($Me \pm SD$)	60,15 (19,48)	55,66 (17,67)	$> 0,05$
Анамнез			
Форма фибрилляции предсердий, n , абс./%:			–
Впервые диагностированная	154/23,3	154/100	
пароксизмальная	153/23,1	–	–
персистирующая	181/27,4	–	–
постоянная	173/26,2	–	–
Артериальная гипертензия, n , абс./%	661/100,0	154/100,0	1,000
Сахарный диабет, инсулинонезависимый, n , абс./%	305/46,1	83/53,9	0,011
Сахарный диабет, инсулинозависимый, n , абс./%	41/6,2	7/4,5	0,037

1	2	3	4
Хроническая болезнь почек, n, абс./%	212/32,1	75/48,7	0,008
Ишемическая болезнь сердца, n, абс./%	406/61,4	97/63,0	0,059
Перенесенный инфаркт миокарда, n, абс./%	48/7,3	9/5,8	0,046
Варфарин или новые пероральные антикоагулянты	70 (10,5 %)	20 (13 %)	0,028
Ацетилсалициловая кислота	532 (80,5 %)	122 (79,2 %)	0,076
Без антитромботической терапии	59 (9,0 %)	12 (7,8 %)	0,033

Примечание: *Me* – среднее значение признака, *SD* – среднее квадратичное отклонение

На втором этапе проанализирована группа больных с ВДФП (n = 154), которая составила 23,3 % от всех лиц с ФП, перенесших КЭИ. Установлено, что пациенты с ВДФП были сопоставимы со всей группой по возрасту, показателю шкалы HAS-BLED, частоте встречаемости АГ, ИБС. Однако среди них статистически значимо было меньше женщин, отмечены менее выраженные проявления неврологического дефицита, а также достоверно чаще встречались пациенты с ХБП, СД и ИБС. Анализ негативных клинических исходов (смерти) в течение года наблюдения выявил следующее: на конец исследования в общей группе пациентов с ФП, перенесших КЭИ, умерло 106 (16,0 %) больных, среди которых средний возраст составил $71,8 \pm 2,45$ года, 59 женщин.

При анализе по методу Каплан-Мейера выживаемости среди всех форм ФП, результаты которого представлены на рисунке, наибольшая смертность в течение года отмечена в группе пациентов с ВДФП.

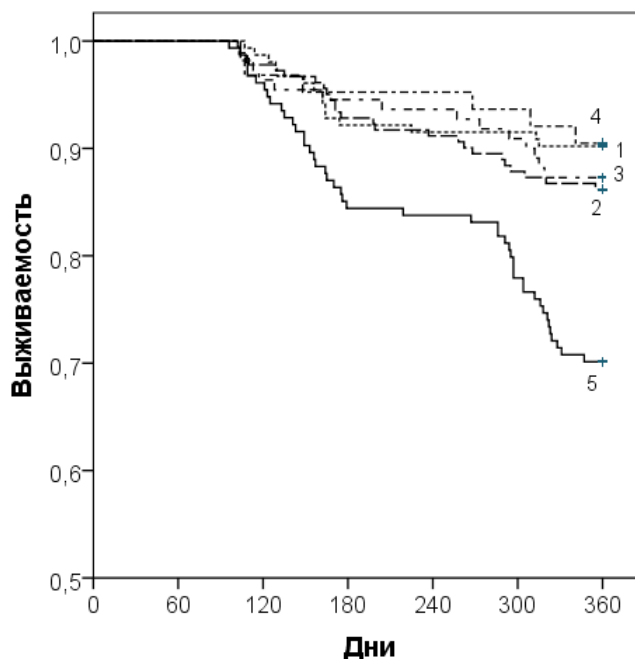


Рис. 1. Годичная выживаемость (кривые Каплан-Мейер) пациентов в зависимости от формы фибрилляции предсердий (1 – пароксизмальная до 1 года; 2 – пароксизмальная; 3 – персистирующая; 4 – постоянная; 5 – ВДФП)

В группе больных с ВДФП умерло почти в 2 раза больше пациентов – 46 (29,9 %) человек (из них 24 женщины), что достоверно больше, чем как в целом по всей группе больных с ФП, перенесших КЭИ, так и у пациентов с другими формами ФП ($p < 0,001$). У умерших с ВДФП статистически значимо ($p < 0,001$) был выше возраст, который составил $71,72 \pm 6,65$ лет, чем у выживших ($65,80 \pm 6,14$ лет). Данные многомерного регрессионного анализа по Коксу, представленного в таблице 2, показывают, что у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, факторами риска смерти оказались: значение шкалы тяжести инсульта NIHSS более 5 баллов (95 % ДИ1, 34 (1,09–1,64); $p = 0,006$); ВДФП (95 % ДИ3,99 (1,29–12,35); $p = 0,016$); наличие ХБП (95 % ДИ3,41 (2,14–5,44); $p < 0,001$) и возраст старше 70 лет (95 % ДИ0,92 (0,88–0,96); $p < 0,001$).

Таблица 2

**Факторы риска смерти для больных с фибрилляцией предсердий,
перенесших инсульт (многомерная модель – регрессия Кокса), (n = 661)**

Признак	Градации	ОР (95 % ДИ)	p
Возраст	Увеличение на 1	0,92 (0,88–0,96)	< 0,001
Шкала NIHSS	Увеличение на 1	1,34 (1,09–1,64)	0,006
Индекс Бартела	Увеличение на 1	0,95 (0,93–0,98)	< 0,001
Хроническая сердечная недостаточность (НУНА)	Без хронической сердечной недостаточности – референс	1	–
	II функциональный класс	5,84 (2,69–12,68)	< 0,001
	III функциональный класс	9,71 (3,93–23,94)	< 0,001
Хроническая болезнь почек	Есть	3,41 (2,14–5,44)	< 0,001
Принимаемые лекарственные средства	Варфарин или новые пероральные антикоагулянты -- референс	1	–
	Ацетилсалициловая кислота	3,84 (1,18–12,48)	0,025
Форма фибрилляции предсердий	Пароксизмальная – референс	1	–
	Постоянная	8,49 (2,77–26,02)	< 0,001
	Пароксизмальная – референс	1	–
	ВДФП	3,99 (1,29–12,35)	0,016

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал ЛС

В группе больных с ВДФП по результатам многомерного регрессионного анализа по Коксу, представленного в таблице 3, риск наступления смерти ассоциирован с наличием ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ХБП и тяжестью инсульта. Качество модели в целом составило $\chi^2 = 149$, $p < 0,001$.

Таблица 3

Факторы риска смерти для больных с ВДФП (n = 154) (многомерная модель – регрессия Кокса)

Признак	Градации	ОР (95% ДИ)	p
Индекс Бартела	Увеличение на 1	0,93 (0,91–0,96)	< 0,001
Ишемическая болезнь сердца	Есть	5,67 (0,97–33,26)	0,047
Хроническая сердечная недостаточность (НУНА)	Без хронической сердечной недостаточности – референс	1	
	III функциональный класс	5,45 (1,51–19,65)	0,010
Хроническая болезнь почек	Есть	2,87 (1,39–5,94)	0,005

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Представленное исследование систематизирует сведения, полученные в течение года наблюдений за пациентами с ФП, перенесшими КЭИ, и направлено на выявление факторов риска развития неблагоприятных клинических исходов. Обнаружена негативная тенденция среди больных, имевших в анамнезе ХСН и ХБП, а также ВДФП в остром периоде инсульта. Почти каждый четвертый пациент с кардиоэмболическим генезом инсульта имел в момент госпитализации ВДФП, а годовая смертность у этой группы обследованных составила 30 %.

Возможно, у части пациентов до госпитализации возникали эпизоды ФП, однако они не были клинически диагностированы. Кроме того, в первичной медицинской документации до развития КЭИ ни у кого из обследованных не были зафиксированы эпизоды ФП. На это следует обратить особое внимание, поскольку высока вероятность того, что имеет место некачественный скрининг в отношении ФП, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Известно, что проведение скрининговых электрокардиографических исследований или использование различных методов мониторинга значительно увеличивает число случаев ВДФП. Так, по данным F. Kaasenbrood с соавторами (2016), использование рутинной ЭКГ в скрининговых программах выявляет 1,1 % ранее не известных случаев ФП [14]. Метаанализ данных популяционных исследований показал, что ранее неизвестные формы ФП (14 исследований, 67 772 пациентов) выявляются у 1,0 % (95 % ДИ: 0,89–1,04 %) обследованных, а среди лиц от 65 лет и старше (8 исследований, 8 189 пациентов) – у 1,4 % (95 % ДИ: 1,2–1,6 %), из них 67 % пациентов имеют высокий риск развития инсульта [18].

Представленные материалы демонстрируют высокий риск летального исхода у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, у которых имела место ВДФП. Важно, что включенные в данное исследование больные – это лица с коморбидной патологией пожилого и старческого возраста, где именно возраст является основным фактором, увеличивающим заболеваемость ФП в популяции в целом [9]. Именно эти категории пациентов следует рассматривать при разработке скрининговых программ на этапе первичной медико-санитарной помощи для раннего выявления ФП и своевременного назначения антикоагулянтной терапии. К сожалению, приверженность к антикоагулянтной терапии, рекомендуемой в качестве вторичной профилактики, у пациентов с ФП, перенесших инсульт, крайне низкая [1]. В соответствии с руководящими принципами назначение антикоагулянтов – это необходимая стратегия предотвращения тромбозмболических событий [16]. В данном исследовании антикоагулянтные препараты принимали всего 70 (10,5 %) пациентов с ФП, перенесших КЭИ, из них только 20 (13%) человек были с ВДФП. Необходимо активное использование в рамках вторичной профилактики у больных с ФП, перенесших КЭИ, образовательных мероприятий, так как в условиях реальной клинической практики это ведет к снижению смертности [2].

Высокая частота ВДФП, зарегистрированной в остром периоде инсульта, требует отдельного изучения механизмов тромбообразования при данной патологии, а также ведение регистров с включением значимого числа лиц, позволяющих достоверно проанализировать все риски развития КЭИ у пациентов с ФП [3]. С точки зрения патогенеза формирования процесса тромбообразования достаточно сложно представить, что эпизод ВДФП вызвал тромбозмболию, приведшую к нарушению мозгового кровотока с развитием обширного повреждения головного мозга со столь выраженным неврологическим дефицитом. Возможно, последующие исследования должны быть связаны с изучением протромбогенного статуса больного ФП, имеющего коморбидную патологию, а также с особенностями геометрии ушка левого предсердия [15].

Заключение. Данное исследование показало, что пациенты с фибрилляцией предсердий, перенесшие кардиоэмболический инсульт, имеют негативный показатель развития неблагоприятных событий в течение года после перенесенной мозговой катастрофы. Это лица с коморбидной патологией и высокой распространенностью впервые диагностированной формы фибрилляции предсердий, вносящих самостоятельный вклад в риски смерти. Ранний скрининг и назначение антикоагулянтной терапии с последующей высокой приверженностью – это основные популяционные стратегии, направленные на снижение негативных тенденций у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Список литературы

1. Золотовская, И. А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт : оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (результаты когортного исследования «АПОЛЛОН») / И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 147, № 7. – С. 105–110.
2. Золотовская, И. А. Эффективность терапевтической программы обучения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт, в режиме реального анализа / И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин, Д. В. Дупляков // Кардиология : новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 40–46.
3. Золотовская, И. А. Впервые диагностированная инсульт-ассоциированная фибрилляция предсердий : риски развития неблагоприятных клинических исходов (результаты субанализа исследования «АПОЛЛОН») / И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин, Д. В. Дупляков // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 364–370.
4. Коваленко, Н. В. Оптимизация лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне хронической герпесвирусной инфекции / Н. В. Коваленко, М. А. Чичкова, А. А. Абдулкеримова, Ю. М. Чичков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 80.
5. Чичкова, М. А. Клинические предикторы развития острого ишемического инсульта у больных с острым инфарктом миокарда / М. А. Чичкова, О. С. Козлова, А. Ю. Аджигитов, А. М. Чичков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 123.
6. Benjamin, E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannel, D. Levy // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 946–952.
7. Boriani, G. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke : an analysis of > 10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices) / G. Boriani, T. V. Glotzer, M. Santini, T. M. West, M. De Melis, M. Sepsi, M. Gasparini, T. Lewalter, J. A. Camm, D. E. Singer // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 8. – P. 508–516.

8. Camm, A. J. Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. VanGelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. DeCaterina, J. DeSutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S. H. Hohnloser, P. Kolh, J. Y. LeHeuzey, P. Ponikowski, F. H. Rutten // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
9. Chang, C. J. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease With Relative Complications and Mortality : A Population-Based Cohort Study. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease With Relative Complications and Mortality. A Population-Based Cohort Study / C. J. Chang, Y. T. Chen, C. S. Liu, W. Y. Lin, C. L. Lin, M. C. Lin, C. H. Kao // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 9. – P. 3002.
10. Chugh, S. S. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations / S. S. Chugh, G. A. Roth, R. F. Gillum, G. A. Mensah // *Global Heart*. – 2014. – Vol. 9. – P. 113–119.
11. Desai, Y. Management of Atrial Fibrillation in Elderly Adults / Y. Desai, M. F. El-Chami, A. R. Leon, F. M. Merchant // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2017. – Vol. 65, № 1. – P. 185–193.
12. Ellinor, P. T. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation / P. T. Ellinor, K. L. Lunetta, C. M. Albert, N. L. Glazer, M. D. Ritchie, A. V. Smith, D. E. Arking, M. Müller-Nurasyid, B. P. Krijthe, S. A. Lubitz, J. C. Bis, M. K. Chung, M. Dörr, K. Ozaki, J. D. Roberts, J. G. Smith, A. Pfeufer, M. F. Sinner, K. Lohman, J. Ding, N. L. Smith, J. D. Smith, M. Rienstra, K. M. Rice, D. R. Van Wagener, J. W. Magnani, R. Wakili, S. Clauss, J. I. Rotter, G. Steinbeck, L. J. Launer, R. W. Davies, M. Borkovich, T. B. Harris, H. Lin, U. Völker, H. Völzke, D. J. Milan, A. Hofman, E. Boerwinkle, L. Y. Chen, E. Z. Soliman, B. F. Voight, G. Li, A. Chakravarti, M. Kubo, U. B. Tedrow, L. M. Rose, P. M. Ridker, D. Conen, T. Tsunoda, T. Furukawa, N. Sotoodehnia, S. Xu, N. Kamatani, D. Levy, Y. Nakamura, B. Parvez, S. Mahida, K. L. Furie, J. Rosand, R. Muhammad, B. M. Psaty, T. Meitinger, S. Perz, H. E. Wichmann, J. C. Witteman, W. H. Kao, S. Kathiresan, D. M. Roden, A. G. Uitterlinden, F. Rivadeneira, B. McKnight, M. Sjögren, A. B. Newman, Y. Liu, M. H. Gollob, O. Melander, T. Tanaka, B. H. Stricker, S. B. Felix, A. Alonso, D. Darbar, J. Barnard, D. I. Chasman, S. R. Heckbert, E. J. Benjamin, V. Gudnason, S. Kääb // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 6. – P. 670–675.
13. January, C. T. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Jr. Cleveland, J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray, R. L. Sacco, W. G. Stevenson, P. J. Tchou, C. M. Tracy, C. W. Yancy; American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1–76.
14. Kaasenbrood, F. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, singlelead electrocardiogram device during influenza vaccination / F. Kaasenbrood, M. Hollander, F. H. Rutten, L. J. Gerhards, A. W. Hoes, R. G. Tieleman // *Europace*. – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 1514–1520.
15. Kamiński, R. Variability of the Left Atrial Appendage in Human Hearts / R. Kamiński, A. Kosiński, M. Brala, G. Piwko, E. Lewicka, A. Dąbrowska-Kugacka, G. Raczak, D. Kozłowski, M. Grzybiak // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. 0141901.
16. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. VanPutte, P. Vardas, S. Agewall, J. Camm, G. Baron-Esquivias, W. Budts, S. Carerj, F. Casselman, A. Coca, R. DeCaterina, S. Deftereos, D. Dobrev, J. M. Ferro, G. Filippatos, D. Fitzsimons, B. Gorenek, M. Guenoun, S. H. Hohnloser, P. Kolh, G. Y. Lip, A. Manolis, J. McMurray, P. Ponikowski, R. Rosenhek, F. Ruschitzka, I. Savelieva, S. Sharma, P. Suwalski, J. L. Tamargo, C. J. Taylor, I. C. VanGelder, A. A. Voors, S. Windecker, J. L. Zamorano, K. Zeppenfeld // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893–2962.
17. Krijthe, B. P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijthe, A. Kunst, E. J. Benjamin, G. Y. Lip, O. H. Franco, A. Hofman, J. C. Witteman, B. H. Stricker, J. Heeringa // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 35. – P. 2746–2751.
18. Lowres, N. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review / N. Lowres, L. Neubeck, J. Redfern, S. B. Freedman // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 213–222.
19. Marini, C. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke : results from a population-based study / C. Marini, F. De Santis, S. Sacco, T. Russo, L. Olivieri, R. Totaro, A. Carolei // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1115–1119.
20. Pisters, R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation : The Euro Heart Survey / R. Pisters, D. A. Lane, R. Nieuwlaat, C. B. deVos, H. J. Crijns, G. Y. Lip // *Chest*. – 2010. – Vol. 138, № 5. – P. 1093–1100.
21. Sanchez-Larsen, A. Has the aetiology of ischaemic stroke changed in the past decades? Analysis and comparison of data from current and historical stroke databases / A. Sanchez-Larsen, J. Garcia-Garcia, O. Ayo-Martin, F. Hernández-Fernández, I. Díaz-Maroto, E. Fernández-Díaz, M. Monteagudo, T. Segura // *Neurologia*. – 2016. – Vol. 16. – P. 30168-2.

References

1. Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L., Duplyakov D. V. Antikoagulyantnaya terapiya u patsientov s fibrillyatsiyey predserdiy, perenesshikh kardioembolicheskoy insult: otsenka priverzhennosti k antikoagulyantnoy terapii v real'noy klinicheskoy praktike (rezul'taty kogortnogo issledovaniya "APOLLON") [Anticoagulation in atrial fibrillation patients after cardioembolic stroke: evaluation of treatment adherence in real practice (cohort study "APOLLO")]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*, 2017, vol. 147, no. 7, pp. 105–110.
2. Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L., Duplyakov D. V. Effektivnost' terapevticheskoy programmy obucheniya patsientov s fibrillyatsiyey predserdiy, perenesshikh insult, v rezhime real'nogo analiza [The effectiveness of the training program of patients with atrial fibrillation after a stroke in real clinical practice]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology news, opinion, training]*, 2016, no. 2, pp. 40–46.
3. Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L., Duplyakov D. V. Vpervye diagnostirovannaya insult-assotsirovannaya fibrillyatsiya predserdiy: riski razvitiya neblagopriyatnykh klinicheskikh iskhodov (rezul'taty subanaliza issledovaniya "APOLLON") [Newly diagnosed stroke-associated atrial fibrillation: risk of development of unfavorable clinical outcomes (the results of a subanalysis cohort study "APOLLO")]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny [Archive of internal medicine]*, 2017, vol. 7, no. 5, pp. 364–370.
4. Kovalenko N. V., Chichkova M. A., Abdulkirimova A. A., Chichkov Yu. M. Optimizatsiya lecheniya infarkta miokarda s pod'emom segmenta ST na fone khronicheskoy gerpesvirusnoy infektsii [Optimization of treatment of myocardial infarction with ST elevation in chronic herpes virus infection]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2016, no. 5, pp. 80.
5. Chichkova M. A., Kozlova O. S., Adzhigitov A. Yu., Chichkov A. M. Klinicheskie prediktory razvitiya ostrogo ishemicheskogo insulta u bol'nykh s ostrym infarktomyokarda [Clinical predictors of acute disorders of cerebral circulation in patients with acute myocardial infarction]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2016, no. 5, pp. 123.
6. Benjamin E. J., Wolf P. A., D'Agostino R. B., Silbershatz H., Kannel W. B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998, vol. 98, pp. 946–952.
7. Boriani G., Glotzer T. V., Santini M., West T. M., De Melis M., Sepsi M., Gasparini M., Lewalter T., Camm J. A., Singer D. E. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention strategies based on atrial fibrillation information from implanted devices). *Eur. Heart J.*, 2014, vol. 35, no. 8, pp. 508–516.
8. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I. C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S. H., Kolh P., Le Heuzey J. Y., Ponikowski P., Rutten F. H.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2010, vol. 31, pp. 2369–2429.
9. Chang C. J., Chen Y. T., Liu C. S., Lin W. Y., Lin C. L., Lin M. C., Kao C. H. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease with Relative Complications and Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 9, pp. 3002.
10. Chugh S. S., Roth G. A., Gillum R. F., Mensah G. A. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Global Heart.*, 2014, vol. 9, pp. 113–119.
11. Desai Y., El-Chami M. F., Leon A. R., Merchant F. M. Management of Atrial Fibrillation in Elderly Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2017, vol. 65, no. 1, pp. 185–193.
12. Ellinor P. T., Lunetta K. L., Albert C. M., Glazer N. L., Ritchie M. D., Smith A. V., Arking D. E., Müller-Nurasyid M., Krijthe B. P., Lubitz S. A., Bis J. C., Chung M. K., Dörr M., Ozaki K., Roberts J. D., Smith J. G., Pfeufer A., Sinner M. F., Lohman K., Ding J., Smith N. L., Smith J. D., Rienstra M., Rice K. M., Van Wagoner D. R., Magnani J. W., Wakili R., Clauss S., Rotter J. I., Steinbeck G., Launer L. J., Davies R. W., Borkovich M., Harris T. B., Lin H., Völker U., Völzke H., Milan D. J., Hofman A., Boerwinkle E., Chen L. Y., Soliman E. Z., Voight B. F., Li G., Chakravarti A., Kubo M., Tedrow U. B., Rose L. M., Ridker P. M., Conen D., Tsunoda T., Furukawa T., Sotoodehnia N., Xu S., Kamatani N., Levy D., Nakamura Y., Parvez B., Mahida S., Furie K. L., Rosand J., Muhammad R., Psaty B. M., Meitinger T., Perz S., Wichmann H. E., Witteman J. C., Kao W. H., Kathiresan S., Roden D. M., Uitterlinden A. G., Rivadeneira F., McKnight B., Sjögren M., Newman A. B., Liu Y., Gollob M. H., Melander O., Tanaka T., Stricker B. H., Felix S. B., Alonso A., Darbar D., Barnard J., Chasman D. I., Heckbert S. R., Benjamin E. J., Gudnason V., Kääb S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat. Genet.*, 2012, vol. 44, no. 6, pp. 670–675.
13. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H., Cigarroa J. E., Cleveland J. C. Jr., Conti J. B., Ellinor P. T., Ezekowitz M. D., Field M. E., Murray K. T., Sacco R. L., Stevenson W. G., Tchou P. J., Tracy C. M., Yancy C. W.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, pp. 1–76.

14. Kaasenbrood F., Hollander M., Rutten F. H. Gerhards L. J., Hoes A. W., Tieleman R. G. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination. *Europace*, 2016, vol. 18, no. 10, pp. 1514–1520.
15. Kamiński R., Kosiński A., Brala M., Piwko G., Lewicka E., Dąbrowska-Kugacka A., Raczak G., Kozłowski D., Grzybiak M. Variability of the Left Atrial Appendage in Human Hearts. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 11, pp. 0141901.
16. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H. C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Cacerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J. M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S. H., Kolh P., Lip G. Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J. L., Taylor C. J., Van Gelder I. C., Voors A. A., Windecker S., Zamorano J. L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.*, 2016, vol. 37, no. 38, pp. 2893–2962.
17. Krijthe B. P., Kunst A., Benjamin E. J., Lip G. Y., Franco O. H., Hofman A., Witteman J. C., Stricker B. H., Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.*, 2013, vol. 34, no. 35, pp. 2746–2751.
18. Lowres N., Neubeck L., Redfern J., Freedman S. B. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb. Haemost.*, 2013, vol. 110, no. 2, pp. 213–222.
19. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*, 2005, vol. 36, pp. 1115–1119.
20. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R., deVos C. B., Crijns H. J., Lip G. Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*, 2010, vol. 138, no. 5, pp. 1093–1100.
21. Sanchez-Larsen A., García-García J., Ayo-Martin O., Hernández-Fernández F., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E., Monteagudo M., Segura T. Has the aetiology of ischaemic stroke changed in the past decades? Analysis and comparison of data from current and historical stroke databases. *Neurologia*, 2016, vol. 16, pp. 30168-2.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.36-089:576:895.121.56

14.01.00 – Клиническая медицина

© Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Л.Г. Одишелашвили, 2017

ИНСУЛИНОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Пахнов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Одишелашвили Лиана Гивиевна, клинический ординатор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Показан клинический пример, демонстрирующий обоснованность применения и результаты хирургического вмешательства при нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Больная И. 60 лет, находилась на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань. Поступила с жалобами на слабость, частые гипогликемические состояния (до 1,8 ммоль/л), особенно в утренние часы, сопровождающиеся затемнением сознания, выраженной слабостью и потерей сознания. Несмотря на проводимое комплексное консервативное лечение, положительной динамики не наблюдалось. Пациентка была прооперирована и выписана в удовлетворительном состоянии (уровень гликемии в пределах нормальных значений без лекарственной поддержки). Диагноз «инсулинома» подтвержден гистологически. При осмотре эндокринологом в динамике состояние больной признано удовлетворительным, жалоб нет. Контроль гликемии натощак – 5,0–5,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,1 %.

Ключевые слова: поджелудочная железа, инсулинома, консервативная терапия, хирургическое вмешательство, лечение.

PANCREATIC INSULINOMA

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Pakhnov Dmitry V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Odishelashvili Liana G., resident, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

The clinical example that demonstrates the feasibility of using and results of surgical intervention at pancreatic neuroendocrine tumor is illustrated. 60 years old patient was treated at the endocrinological department of the Regional Clinical Hospital of Astrakhan. She was admitted to hospital with complaints of weakness, frequent hypoglycemic conditions, up to 1,8 mmol/l, especially in the morning, accompanied by obfuscation, marked weakness and loss of consciousness. However the comprehensive treatment was given, there was not the favorable evolution. The patient was operated on the 14th. March, 2016 and was discharged from the hospital on the 20th of April, 2016 in satisfactory condition (glycemic index within normal range without drug support). The diagnosis of insulinoma was confirmed histological. The endocrinologist examination on the 10th of August, 2017 showed that the patient's condition was satisfactory, there were no complaints. Control of fasting glycemia – 5,0–5,3 mmol/l, glyated hemoglobin 5,1 %.

Key words: pancreas, insulinoma, conservative therapy, surgical intervention, treatment.

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются достаточно редкой патологией, частота встречаемости которых составляет не более 2 % от всех образований желудочно-кишечного тракта [4].

Поджелудочная железа (ПЖ) – орган с наиболее вероятной локализацией нейроэндокринных опухолей верхних отделов пищеварительного тракта, на частоту встречаемости которой приходится до 70–80 % новообразований [7], что составляет около 10 % от всех опухолей этого органа [1].

Среди всех нейроэндокринных опухолей ПЖ инсулинома составляет около 65 % наблюдений. Происхождение инсулиномы может быть как наследственно отягощенным, так и sporadическим. Инсулинома является доброкачественным новообразованием примерно в 85–90 % случаев, а в 10–15 % наблюдений может иметь злокачественный характер роста [5].

Примерно у 50 % пациентов опухоль располагается в головке и теле ПЖ, а в половине наблюдений локализация приходится на хвост органа. У большинства больных выявляют солитарные опухоли, при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа в ПЖ их может быть более двух [5].

Инсулинома характеризуется развитием кровоизлияний за счет повышенной васкуляризации, что может являться основным диагностическим признаком при КТ-исследовании, особенно в артериальную фазу. Не менее значимым специфичным КТ-признаком является наличие в тканях пораженного органа гиперденсных участков за счет псаммомных телец [7].

Впервые опухоль из В-клеток ПЖ островков Лангерганса была описана E. Niholls в 1902 г., но только в 1907 г. S. Oberndorfer ввел термин «карциноид», описав инсулиному ПЖ как нейроэндокринное новообразование. Первое хирургическое вмешательство по удалению злокачественной инсулиномы была выполнена W.J. Mayo в 1927 г. [6]. Успешная операция (энуклеация) по удалению доброкачественной инсулиномы проведена E. Grahan в 1929 г. Гораздо позднее в 1944 г. A. O. Whipple были описаны типичные клиничко-лабораторные симптомы гиперинсулинизма [3].

Отмечается относительная редкость данной патологии, высокий процент осложнений после хирургического лечения инсулином ПЖ, что составляет 15–40 %, а летальность – 0,5–25 % [1].

Цель: показать на клиническом примере обоснованность применения и отдаленные результаты хирургического вмешательства при нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования. В работе представлен результат лечения больной с диагнозом «инсулинома», который установили в соответствии с международными клиническими рекомендациями [7]. Клиническое обследование включало себя сбор анамнеза, изучение жалоб, физикальное исследование и осмотр больного. В лабораторную диагностику вошли морфологические, биохимические и иммунологические исследования. Количественное исследование форменных элементов крови производилось микроскопическим методом в камере Горяева. Определяли количество лейкоцитов и эритроцитов. Подсчитывали в окрашенных мазках крови лейкоцитарную формулу. Методом Панченкова определяли скорость оседания эритроцитов. Для определения уровней глюкозы, амилазы, С-пептида, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) использовали УФ кинетический тест биохимического анализатора Beckman Coulter AU 680 («Beckman Coulter Mishima К.К.», Япония). Инструментальные методы исследования включали в себя ультразвуковое исследование и компьютерную томографию.

Ультразвуковое исследование выполняли при помощи ультразвуковых сканеров Hitachi Aloka SSD-4500 («Hitachi», Япония), Esaote My lab 30 («Esaote», Италия), GEVivid S5 («GE», США) с датчиками линейного и секторного сканирования с частотой 3,5 и 5 МГц в режиме реального времени.

При выявлении очаговых образований производили динамическую КТ с введением контрастного вещества болюсно. Параметры КТ: напряжение на рентгеновской трубке 120 кВ, сила тока 200–350 мА, матрица изображения 512 × 512. Толщина среза составляла 7 или 5 мм, скорость подачи стола соответствовала толщине выделяемого слоя – 7 или 5 мм (pitch = 1), индекс реконструкции – 5 или 4 мм. Проводили метрический и денситометрический анализ полученных изображений. Плотность органов и тканей определяли в единицах Hounsfield (ед.Н). Кроме анализа поперечных сканов, применяли построение мультипланарных и трехмерных реконструкций.

Клиническое наблюдение. Больная И. 60 лет, поступила 10.02.2016 в эндокринологическое отделение ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» с жалобами на слабость, частые гипогликемические состояния с падением уровня глюкозы крови до 1,8 ммоль/л, особенно в утренние часы, сопровождающиеся затемнением сознания, выраженной слабостью и потерей сознания. Вышеперечисленные симптомы наблюдались около 4 лет.

При обследовании уровень С-пептида в крови составил 64,79 нг/мл, гликемический профиль 5,1–2,2–4,7–4,1 ммоль/л; общий анализ крови: эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/л$; Hb – 89 г/л; лейкоциты – $11,4 \times 10^9/л$; гематокритная величина – 27,8 %; тромбоциты – $219 \times 10^9/л$; сегментоядерные нейтрофилы – 85 %, моноциты – 6 %, лимфоциты – 9 %; биохимическое исследование крови: мочевина – 4,2 ммоль/л, креатинин – 99,0 ммоль/л, глюкоза – 3,2 ммоль/л, амилаза в крови 15,0 U/L, АЛТ 15,0 U/L, АСТ 19,0 U/L, уровень натрия в крови 131,1 ммоль/л, уровень калия в крови 4,4 ммоль/л.

При КТ-исследовании органов брюшной полости выявлено, что в проекции тела ПЖ наблюдается дополнительное образование округлой формы, плотностью до 101 НУ, диаметром до 11 мм, демонстрирующее четкие ровные контуры и не усиливающееся при контрастировании. Неизменная паренхима равномерно накапливает контраст в артериальную и венозную фазы, на фоне чего других образований не выявлено.

На основании жалоб, анамнеза и данных обследований больной выставлен диагноз: «Гипогликемия неуточненная».

С целью уменьшения гипоксии, оптимизации системной и регионарной гемодинамики, активации коллатерального кровотока больной был произведен лечебный курс гипербарической оксигенации. Кроме того, для достижения противовоспалительного эффекта пациентке было назначено проведение трех лечебных сеансов внутрисосудистого ультрафиолетового облучения крови аппаратом ОВК-03 (Россия).

Несмотря на проводимое комплексное лечение, положительной динамики в состоянии больной не наблюдалось. Наличие у пациентки доказанного синдрома гипогликемии органического генеза (тощаковой гликемии до 1,8 ммоль/л), показатели С-пептида, превышающие нормальные значения в несколько раз, а также обнаруженное объемное образование тела ПЖ служили показанием к оперативному вмешательству. Для дальнейшего лечения в хирургическом отделении больная была выписана 19.02.2016.

В хирургическое отделение пациентка была госпитализирована 09.03.2016 с диагнозом «инсулинома тела поджелудочной железы», прооперирована 14.03.2016.

Под наркозом произведена верхне-срединная лапаротомия. В брюшной полости выявлен умеренно выраженный спаечный процесс. Вскрыта сальниковая сумка, обнажена ПЖ. Последняя в размерах не увеличена, мягкой консистенции. При ревизии в области тела обнаружено опухолевидное образование 2,0 × 2,0 см, плотное, неподвижное, исходящее из ткани ПЖ. Учитывая локализацию патологического образования, было решено выполнить резекцию тела ПЖ. Проксимальный конец ПЖ ушит наглухо, с дистальным концом железы наложен анастомоз с изолированным отделом тощей кишки двурядными швами и формированием межкишечного анастомоза. Течение раннего послеоперационного периода сопровождалось развитием стрессовой гипергликемии. При этом уровень гликемии 16.03.2016 в 21.00 составил 22,1 ммоль/л, 17.03.2016 в 7.00 – 5,1 ммоль/л, а в 11.00 – 5,1 ммоль/л. Больная осмотрена эндокринологом, даны рекомендации, не требующие медикаментозной коррекции.

В послеоперационном периоде у пациентки возникло аррозивное кровотечение из селезеночной артерии, в связи с чем 23.03.2016 ее вновь прооперировали. Выполнена релапаротомия, во время которой внутрибрюшное кровотечение было остановлено. Дальнейшее течение послеоперационного периода проходило без особенностей, дренажные трубки удалены на 3–4 сутки, швы сняты на 10–11 сутки, послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Выписана из отделения 20.04.2016 в удовлетворительном состоянии, уровень гликемии был в пределах нормальных значений без лекарственной поддержки. Диагноз «инсулинома» подтвержден гистологически. При динамическом осмотре эндокринологом от 10.08.2016 – состояние больной признано удовлетворительным, жалоб нет. Контроль гликемии натощак – 5–5,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,1 %. Дефицита массы тела нет, трудоспособна.

Заключение. Нейроэндокринные опухоли являются редко встречающейся патологией, вопросы их лечения и трудности диагностики актуальны для врачей разных специальностей. Одной из причин редкой диагностики этих опухолей является недостаточная информированность врачей и отсутствие четких критериев лабораторной и инструментальной диагностики. Предварительный диагноз «инсулинома» может быть поставлен на основании гипогликемического синдрома. Наибольшие трудности вызывает топическая диагностика образования, поскольку в большинстве случаев она может иметь небольшие размеры [2].

Полученные в ходе работы результаты свидетельствуют о трудности дооперационной инструментальной диагностики, поэтому дальнейшее изучение возможностей инструментальных методов исследования является одной из приоритетных задач. Своевременное обнаружение нейроэндокринных опухолей представляет собой основополагающий фактор в улучшении результатов лечения этой категории больных.

Список литературы

1. Егоров, А. В. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / А. В. Егоров, Н. М. Кузин // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 206–212.
2. Старков, Ю. Г. Эндо-УЗИ в диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / Ю. Г. Старков, Е. Н. Солоднина, А. В. Егоров, К. В. Шишин, Н. А. Курушкина, К. В. Слепенкова // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 69–75.
3. Шевченко, Ю. Л. Современная диагностика и хирургическая тактика при инсулиномах поджелудочной железы / Ю. Л. Шевченко, О. Э. Карпов, Ю. М. Стойко, А. Л. Левчук, И. В. Степанюк, А. Ю. Седов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 6–9.
4. Янкин, А. В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта / А. В. Янкин // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 227–233.
5. Akerstrom, G. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome / G. Akerstrom, O. Hessman, P. Hellman, B. Skogseid // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 819–830.
6. de Herder, W. W. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma : insulinoma / W. W. de Herder, B. Niederle, J. Y. Scoazec, S. Pauwels, G. Kloppel, M. Falconi, D. J. Kwekkeboom, K. Oberg, B. Eriksson, B. Wiedenmann, G. Rindi, D. O'Toole // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 84, № 3. – P. 183–188.
7. Kurosaki, Y. Hyperattenuating insulinoma at unenhanced CT / Y. Kurosaki, K. Kuramoto, Y. Itai // Abdom. Imaging. – 1996. – Vol. 21, № 4. – P. 334–336.

References

1. Egorov A. V., Kuzin N. M. Voprosy diagnostiki neyroendokrinnnykh opukholey podzheludochnoy zhelezy [Diagnosis of neuroendocrine tumors of the pancreas]. Prakticheskaya onkologiya [Practical oncology], 2005, vol. 6, no. 4, pp. 206–212.
2. Starkov Yu. G., Solodinina E. N., Egorov A. V., Shishin K. V., Kurushkina N. A., Slepenskova K. V. Endo-UZI v diagnostike neyroendokrinnnykh opukholey podzheludochnoy zhelezy [Endosonography in the diagnosis of the pancreatic neuroendocrine tumors]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology], 2011, vol. 16, no. 2, pp. 69–75.
3. Shevchenko Yu. L., Karpov O. E., Stoyko Yu. M., Levchuk A. L., Stepanyuk I. V., Sedov A. Yu. Sovremennaya diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri insulinomakh podzheludochnoy zhelezy [Modern diagnostics and surgical tactics when the pancreas insulinoma]. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova [Bulletin of National Medical and Surgical Center named after Pirogov], 2016, vol. 11, no. 1, pp. 6–9.
4. Yankin A. V. Neyroendokrinnnye opukholi zheludochno-kishechnogo trakta [Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract]. Prakticheskaya onkologiya [Practical oncology], 2005, vol. 6, no. 4, pp. 227–233.
5. Akerstrom G., Hessman O., Hellman P., Skogseid B. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2005, vol. 19, no. 5, pp. 819–830.
6. de Herder W. W., Niederle B., Scoazec J. Y., Pauwels S., Kloppel G., Falconi M., Kwekkeboom D. J., Oberg K., Eriksson B., Wiedenmann B., Rindi G., O'Toole D. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma Neuroendocrinology, 2006, vol. 84, no. 3, pp. 183–188.
7. Kurosaki Y., Kuramoto K., Itai Y. Hyperattenuating insulinoma at unenhanced CT. Abdom. Imaging, 1996, vol. 21, no. 4, pp. 334–336.

УДК 616.132.2-008.64:616.12-004:616.13-089
© М.А. Чичкова, Д.В. Рубан, 2017

14.01.00 – Клиническая медицина

ПРИМЕР ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ СТЕНОЗЕ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ И ПОСТИНФАРКТНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломного образования, 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.

Рубан Дмитрий Валерьевич, аспирант кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43; врач-сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-01-99, e-mail: dmirub@mail.ru.

Представлено клиническое наблюдение пациента 75 лет, имеющего в анамнезе инфаркт миокарда и многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла с вовлечением ствола левой коронарной артерии. В 1989 г. больному было выполнено аортокоронарное шунтирование. В 2009 г. после оперативного лечения была проведена коронарошунтография, результаты которой показали, что проходимость шунтов сохранена. В 2017 г. пациент поступил в клинику с повторным инфарктом миокарда. В ходе его лечения была успешно выполнена интервенционная ангиопластика, вследствие чего наблюдалось значительное улучшение состояния здоровья пациента.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, ствол левой коронарной артерии, постинфарктный кардиосклероз.

EXAMPLE OF A LONG-TERM SURVIVAL AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING WITH LEFT MAIN CORONARY ARTERY STENOSIS AND POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

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

Ruban Dmitriy V., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, Cardiovascular Surgeon, Alexandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel: (8512) 21-01-99, e-mail: dmirub@mail.ru.

The article presents the observation of a 75-year-old patient who has a history of myocardial infarction and an atherosclerotic multivascular coronary bed lesion involving the left main coronary artery. The patient underwent aorto-coronary bypass surgery in 1989. Twenty years after the operative treatment, coronary bypass angiography was performed, according to which the patency of the shunts was preserved. In 2017, the patient was admitted to the clinic with repeated myocardial infarction. The patient successfully underwent interventional angioplasty. The patient was discharged with state improvement for further outpatient monitoring and treatment.

Key words: coronary artery bypass grafting, left main coronary artery, postinfarction cardiosclerosis.

Введение. Общая заболеваемость всего населения Российской Федерации ишемической болезнью сердца (ИБС) за 2015 год составила 7 576 453 человек, в Астраханской области – 35 382 человека [3]. Одним из ключевых факторов, определяющих выживаемость пациента с ИБС, является наличие стеноза ствола левой коронарной артерии. Селективная коронароангиография (КАГ) служит «золотым» критерием доказательности атеросклеротического поражения венечного русла. Стенотическое вовлечение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в атеросклеротический процесс по результатам КАГ выявляют у 4–8 % пациентов, страдающих ИБС [1, 5, 6, 17]. Окклюзионное поражение ствола ЛКА по данным КАГ обнаруживают еще реже – в 0,01–0,7 % случаев [9, 18]. Такая редкость прижизненной диагностики окклюзии основной коронарной артерии обусловлена скоростной смертью в случае ее полного закрытия [4]. Впервые летальный случай, причиной которого явилась окклюзия ствола ЛКА по данным аутопсии, в 1912 г. опубликовал американский терапевт J. Herrick, описавший фатальный инфаркт миокарда (ИМ) у 55-летнего больного [23]. Подобной угрозе жизни ученые дали образное название – «артерия внезапной смерти» [22].

По данным ангиографии диаметр ЛКА составляет у мужчин $4,5 \pm 0,5$ мм, у женщин – $3,9 \pm 0,4$ мм [19]. В свою очередь, длина ствола может быть весьма различной. По результатам патологоанатомического исследования 106 сердец выявлено, что длина ствола ЛКА варьирует от 2 до 44 мм [24]. Отмечено, что более короткий ствол ЛКА ассоциируется с наличием двухстворчатого аортального клапана [25]. Ствол ЛКА начинается от левого синуса Вальсальвы и продолжается до бифуркации на переднюю нисходящую артерию (ПНА) и огибающую артерию (ОА) [20]. Данный вид разветвления встречается в двух третях случаев, у трети – ствол заканчивается трифуркацией, а третья ветвь называется промежуточной. Крайне редко имеет место наличие более трех ветвей [10]. Описаны случаи и полного отсутствия ствола ЛКА, при этом ПНА и ОА начинаются от общего или отдельных устьев [14]. Ствол ЛКА по сравнению с другими коронарными артериями содержит большее количество эластической гладкомышечной ткани, что способствует быстрому повторному сужению сосуда (recoll-эффект) и делает нерекомедованным проведение изолированного баллонирования

без установки стентов в связи с развитием феномена «эластического спадения» [11].

Изолированное поражение ствола ЛКА является скорее исключением, чем правилом, поскольку для большинства пациентов со стенозом ствола характерно многососудистое атеросклеротическое поражение. По данным различных исследований, случаи изолированного стеноза ствола левой коронарной артерии составляют 1,5–13 % [8, 21, 26].

С помощью одного из первых крупных Северо-Американских регистров – CASS (Coronary Artery Surgery Study), включавших в себя 24 958 пациентов, у 1 484 (5,9 %) пациентов был выявлен стеноз 50 % и более ствола ЛКА. Результаты данного регистра свидетельствуют о том, что изолированное поражение ствола ЛКА обнаружено у 7 % больных, сочетание с поражением еще одной артерии – у 13 %, двух – у 27 %, трех – у 52 % пациентов. Кроме того, в данном исследовании были определены следующие тактики ведения лечения: 331 (22 %) пациенту – консервативная, а 1 153 (78 %) пациентам – хирургическая. В целом хирургическая тактика имела преимущества в отношении конечных точек: смерти и времени дожития. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) значительно продлило среднюю продолжительность жизни. Так, 4-летняя выживаемость составила в хирургической группе 88 %, в терапевтической – 63 %, 15-летняя выживаемость – 37 и 27 %, соответственно. Средний срок жизни в хирургической группе составил 13,3 (12,8–13,8) года, в то время как в медикаментозной только 6,6 (5,4–7,9) года, независимо от пола, возраста, класса стенокардии [2].

Обзор литературы, посвященный естественному течению заболевания у больных ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии, выявил крайне неблагоприятный прогноз для жизни из-за высокой вероятности развития преждевременной смерти. Установлено, что внезапная смерть в группе больных с поражением ствола левой коронарной артерии обнаруживается в 3–4 раза чаще в сравнении с больными, имеющими поражение коронарных артерий другой локализации [27]. У пациентов со стенозом ствола ЛКА летальность в течение 5 лет после одного перенесенного инфаркта миокарда составляет 42,5 %, а после двух инфарктов миокарда – 49 %, что значительно превышает смертность у пациентов, не имевших инфаркта миокарда (29,2 %) [12]. При консервативном лечении пятилетняя выживаемость колеблется от 39 до 67 % [13, 15]. Около половины пациентов с поражением ствола ЛКА погибает к концу 2,5-летнего наблюдения, при этом годовая летальность равна 18,8 % [16].

Ключевыми факторами развития летального исхода при осложненном инфаркте миокарда являются: острый ишемический инсульт, перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения, первые сутки Q-образующего инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка сердца, постинфарктный кардиосклероз, мужской пол и возраст старше 70 лет [7].

В клинической практике зафиксирован случай успешно выполненной реваскуляризации миокарда у пациента со стенозом ствола ЛКА с сохранением проходимости шунтов в течение 20-летнего срока.

Клинический пример. Пациент К., 75 лет, поступил в первичное сосудистое отделение блока кардиореанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова» 19 февраля 2017 г. с диагнозом: «ИБС: Повторный инфаркт миокарда».

Пациент доставлен скорой медицинской помощью с жалобами на давящие боли за грудиной, чувство нехватки воздуха. Некупирующийся ангинозный приступ больной отметил накануне утром.

Из анамнеза и по эпикризу из Всесоюзного научного центра хирургии АМН СССР от 31 марта 1989 г. известно, что пациент находился в отделении хирургии сердца с 3 по 31 марта 1989 г. с диагнозом «ИБС: стеноз ствола левой коронарной артерии». Анамнез заболевания ИБС, стенокардия с 1985 г., со слов инфаркт миокарда в анамнезе не отмечает, однако с помощью электрокардиографии (ЭКГ) выявлены рубцовые изменения миокарда по передне-базальной области левого желудочка сердца; при проведении коронароангиографии выявлен стеноз ствола ЛКА, окклюзия передней межжелудочковой артерии. 21 марта 1989 г. произведена операция аортокоронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии, ветви тупого края, боковой стенки огибающей артерии и задней межжелудочковой артерии. Возраст больного на момент операции составил 47 лет. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больному назначена диета с ограничением жиров, холестеринсодержащих продуктов, прием ацетилсалициловой кислоты.

В Астраханском федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии 19 ноября 2009 г. пациенту была проведена коронарошунтография, по результатам которой выяснилась проходимость шунтов. В октябре 2011 г. пациент начал отмечать снижение толерантности к физической нагрузке и перенес острый инфаркт миокарда.

7 июля 2012 г. пациент перенес ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Выполнена ангиография брахиоцефальных артерий, на которой диагностирован стеноз в устье левой внутренней сонной артерии до 80–90 %, стеноз в устье правой внутренней сонной артерии – до 30 %. В связи с высоким риском оперативное вмешательство не было осуществлено.

При поступлении 19 февраля 2017 г. отмечено тяжелое состояние пациента. Сознание ясное. Нормостенического телосложения. Кожные покровы бледной окраски, умеренной влажности. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 19 в 1 мин, SpO₂ – 98 %. Ритм дыхания правильный. Перкуторно легочный звук над всей поверхностью. Аускультативно дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. Пульс на лучевых артериях ритмичный, одинаковый. Пульс определен на височных и сонных артериях. При аускультации в точке бифуркации левой общей сонной артерии выслушивается систолический шум. Границы относительной тупости сердца расширены влево на 1 см от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца глухие. Ритм сердечной деятельности правильный. Частота сердечных сокращений равна пульсу и составляла 90 ударов в 1 мин. Аускультативно над аортой, во II точке, верхушке сердца выслушивается слабый систолический шум. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Губы цианотичные. Язык влажный. Живот нормальной конфигурации, участвует в акте дыхания. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика кишечника выслушивается. Стул регулярный. Печень, желчный пузырь, селезенка и почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дно мочевого пузыря не пальпируется. Пульсация на общих бедренных артериях, подколенных артериях, передних большеберцовых и задних большеберцовых артериях определена. Стопы теплые.

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный. Частота сердечных сокращений 80 ударов в 1 мин. Рубцовые изменения межжелудочковой перегородки, верхушки, боковой стенки.

Анализ крови на тропонин Т: 2783 пг/мл.

Эхокардиоскопия: дилатация левого предсердия (4,28 × 5,5 × 4,4 см) и левого желудочка сердца (конечный диастолический размер левого желудочка сердца 6,3 см, конечный систолический размер левого желудочка 3 см, конечный систолический объем левого желудочка сердца 102 мл), снижение глобальной сократимости миокарда со снижением фракции сердечного выброса до 49 %, диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу; гипокинез межжелудочковой перегородки.

В экстренном порядке пациенту была проведена коронарошунтография (КШГ). По результатам КШГ: тип кровоснабжения миокарда правый. Ствол левой коронарной артерии: субтотальный стеноз. Передняя нисходящая артерия: хроническая окклюзия от устья, дистальное русло изменено, контрастируется ретроградно. Огибающая артерия: субтотальный стеноз от устья, окклюзия в средней трети, дистальное русло контрастируется ретроградно. Ветвь тупого края: стеноз 90 % от устья, дистальное русло сохранено. Правая коронарная артерия (ПКА): субтотальный стеноз от устья, окклюзия в проксимальной трети, дистальное русло контрастируется из артериовенозного шунта. Артериовенозный шунт к правой коронарной артерии стенозирован на 90 % в проксимальной трети. Шунты к передней нисходящей артерии, к задней боковой ветви огибающей артерии и к ветви тупого края окклюзированы от устья. Выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) правой коронарной артерии с имплантацией стента Driver 4,0 × 15 мм; признаков диссекции и дистальной эмболии нет.

Выставлен диагноз: «ИБС: мультифокальный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Повторный инфаркт миокарда распространенный от 19 февраля 2017 г. Класс тяжести IV по Killip. Постинфарктный кардиосклероз (Q-инфаркт миокарда неизвестного срока давности). Реваскуляризация миокарда: АКШ от 1989 г., ЧТКА артериовенозного шунта ПКА с имплантацией стента Driver 4,0 × 15 мм от 19 февраля 2017 г. Осложнения: ХСН II А ФК III по NYHA. Отек легких от 19 февраля 2017 г.».

В отделении проведена комплексная терапия с использованием наркотических анальгетиков, нитратов, селективных бета-адреноблокаторов, петлевых диуретиков, антикоагулянтов и антиагрегантов. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика, состояние больного стабилизировалось и улучшилось. Пациент выписан с рекомендациями 6 марта 2017 г. для дальнейшего наблюдения по месту жительства.

Выводы. Данное наблюдение успешного аортокоронарного шунтирования демонстрирует эффективность и безопасность оперативного лечения ишемической болезни сердца при стенозе ствола левой коронарной артерии и постинфарктном кардиосклерозе. Реваскуляризация миокарда у данной группы пациентов выполняется с целью как улучшения качества жизни, так и увеличения ее продолжительности.

Список литературы

1. Акбашева, М. Т. Современные подходы к рентгеноэндоваскулярному лечению при поражении «незащищенного» ствола левой коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. Т. Акбашева, Н. В. Закарян, Б. Г. Алекаян // Креативная кардиология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 68–78.
2. Барбараш, О. Л. Поражение ствола левой коронарной артерии : взгляд кардиолога / О. Л. Барбараш, О. М. Поликутина, Е. В. Тавлуева, Н. А. Барбараш // Креативная кардиология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 5–20.
3. Бокерия, Л. А. Здоровье России : атлас / Л. А. Бокерия. – М. : Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, 2016. – 474 с.
4. Бусленко, Н. С. Ишемическая болезнь сердца при полной окклюзии основного ствола левой коронарной артерии / Н. С. Бусленко, Л. М. Григорьева, В. П. Керцман // Грудная хирургия. – 1984. – № 3. – С. 10–14.
5. Кузнецов, В. А. Клинико-функциональная характеристика и лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в реальной клинической практике / В. А. Кузнецов, И. С. Бессонов, И. П. Зырянов, Е. П. Самойлова, Е. А. Горбатенко, Д. И. Игнатов // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 1. – С. 55–60.
6. Рабкин, И. Х. Стеноз основного ствола левой коронарной артерии : клинические, коронарографические, гемодинамические параллели и сократительная функция левого желудочка / И. Х. Рабкин, В. М. Ткаченко, А. М. Абугов // Азербайджанский медицинский журнал. – 1984. – № 3. – С. 39–44.
7. Чичкова, М. А. Клинико-прогностические маркеры летального исхода острого инфаркта миокарда / М. А. Чичкова, Н. В. Коваленко // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 96–102.
8. Andersen, K. Can left main or proximal left anterior descending coronary artery disease be assessed by non-invasive means? / K. Andersen, H. Vik-Mo, P. Omvik // Acta Medica Scandinavica. – 1982. – Vol. 212, № 6. – P. 361–365.
9. Aoki, J. Sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusion of the left main coronary artery / J. Aoki, A. Hoyer, A. V. Staferov, B. G. Alekyan, P. W. Serruys // Journal of Interventional Cardiology. – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 65–69.
10. Baroldi, G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts / G. Baroldi, O. Mantero, G. Scomazzoni // Circulation Research. – 1956. – Vol. 4, № 2. – P. 223–229.
11. Bergelson, B. A. Left main coronary artery disease : assessment, diagnosis, and therapy / B. A. Bergelson, C. L. Tommaso // American Heart Journal – 1995. – Vol. 129, № 2. – P. 350–359.
12. Brusckhe, A. V. Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5–9 years. II. Ventriculographic and other correlation / A. V. Brusckhe, W. L. Proudfit, F. M. Jr. Sones // Circulation. – 1973. – Vol. 47, № 6. – P. 1154–1163.
13. Califf, R. M. Left main equivalent coronary artery disease: its clinical, presentation and prognosis significance with nonsurgical therapy / R. M. Califf, M. J. Conley, V. S. Behar, F. E. Jr. Harrell, K. L. Lee, D. B. Pryor, R. A. McKinnis, R. A. Rosati // The American Journal of Cardiology. – 1984. – Vol. 53, № 11. – P. 1489–1495.
14. Chikwe, J. Current diagnosis and management of left main coronary disease / J. Chikwe, M. Kim, A. B. Goldstone, A. Fallahi, T. Athanasiou // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 420–428.
15. Cohen, M. V. Diagnosis and prognosis of main left coronary artery obstruction / M. V. Cohen, P. F. Cohn, M. V. Herman, R. Gorlin // Circulation. – 1972. – Vol. 45. – P. 157–165.
16. Cohen, M. V. Main left coronary artery disease: clinical experience from 1964–1973 / M. V. Cohen, R. Gorlin // Circulation. – 1975. – Vol. 52, № 2. – P. 275–285.
17. Conti, C. R. Left main coronary artery stenosis: clinical spectrum, pathophysiology, and management / C. R. Conti, J. H. Selby, L. G. Christie, C. J. Pepine, R. C. Jr. Curry, W. W. Nichols, D. G. Conetta, R. L. Feldman, J. Mehta, J. A. Alexander // Progress in Cardiovascular Diseases. – 1979. – Vol. 22, № 2. – P. 73–103.
18. Dacosta, A. Left main coronary artery disease / A. Dacosta, B. Tardy, J. P. Favre, J. M. Guy, F. Rachet, M. Lamaud, X. Barral, H. Verneyre // Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux. – 1994. – Vol. 87, № 9. – P. 1225–1232.
19. Dodge, J. T. Jr. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation / J. T. Jr. Dodge, B. G. Brown, E. L. Bolson, H. T. Dodge // Circulation. – 1992. – Vol. 86, № 1. – P. 232–246.
20. Fajadet, J. Current management of left main coronary artery disease / J. Fajadet, A. Chieffo // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 36–50.
21. Fassa, A. A. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study / A. A. Fassa, K. Wagatsuma, S. T. Higano, V. Mathew, G. W. Barsness, R. J. Lennon, D. R. Jr. Holmes, A. Lerman // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 204–211.
22. Gotsman, M. S. Obstruction of the left main coronary artery – the artery of sudden death / M. S. Gotsman, B. S. Lewis, A. Bakst // South African Medical Journal – 1973. – Vol. 47, № 15. – P. 641–644.
23. Herrick, J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries / J. Herrick // Journal of the American Medical Association. – 1912. – Vol. 59, № 23. – P. 2015–2022.

24. James, T. N. Anatomy of the coronary arteries in health and disease / T. N. James // *Circulation*. – 1965. – Vol. 32, № 6. – P. 1020–1033.
25. Johnson, A. D. Left coronary artery anatomy in patients with bicuspid aortic valves // A. D. Johnson, J. H. Detwiler, C. B. Higgins // *British Heart Journal*. – 1978. – Vol. 40, № 5. – P. 489–493.
26. Oviedo, C. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? / C. Oviedo, A. Maehara, G. S. Mintz, H. Araki, S. Y. Choi, K. Tsujita, T. Kubo, H. Doi, B. Templin, A. J. Lansky, G. Dangas, M. B. Leon, R. Mehran, S. J. Tahk, G. W. Stone, M. Ochiai, J. W. Moses // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 105–112.
27. Saint-Pierre, A. Significance of atheromatous stenosis of the common trunk of the left coronary artery / A. Saint-Pierre, M. Amiel, C. Jamet, A. Perrin // *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*. – 1974. – Vol. 67, № 11. – P. 1305–1315.

References

1. Akbasheva M. T., Zakaryan N. V., Alekyan B. G. Sovremennye podkhody k rentgenoendovaskulyarnomu lecheniyu pri porazhenii “nezashchishchennogo” stvola levoy koronarnoy arterii u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Modern approaches to X-ray endovascular treatment for lesion of the “unprotected” left main coronary artery in patients with ischemic heart disease]. *Kreativnaya kardiologiya [Creative Cardiology]*, 2009, vol. 3, no. 2, pp. 68–78.
2. Barbarash O. L., Polikutina O. M., Tavlueva E. V., Barbarash N. A. Porazhenie stvola levoy koronarnoy arterii: vzglyad kardiologa [Left main coronary artery stenosis: cardiologist view]. *Kreativnaya kardiologiya [Creative Cardiology]*, 2015, vol. 9, no. 2, pp. 5–20.
3. Bokeriya L. A. Zdorov'e Rossii: Atlas. [Health of Russia; Atlas]. Moscow, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2016, 474 p.
4. Buslenko N. S., Grigor'eva L. M., Kertsman V. P. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa pri polnoy okklyuzii osnovnogo stvola levoy koronarnoy arterii [Ischemic heart disease with complete occlusion of the left main coronary artery]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery]*, 1984, no. 3, pp. 10–14.
5. Kuznetsov V. A., Bessonov I. S., Zyryanov I. P., Samoylova E. P., Gorbatenko E. A., Ignatov D. I. Kliniko-funksional'naya kharakteristika i lechenie patsientov s porazheniem stvola levoy koronarnoy arterii v real'noy klinicheskoy praktike [Clinical profile and treatment of left main coronary artery disease in a real-world practice]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2014, vol. 54, no. 1, pp. 55–60.
6. Rabkin I. Kh., Tkachenko V. M., Abugov A. M. Stenoz osnovnogo stvola levoy koronarnoy arterii: klinicheskie, koronarograficheskie, gemodinamicheskie paralleli i sokratitel'naya funktsiya levogo zheludochka [Stenosis of the left main coronary artery: clinical, coronary, hemodynamic parallels and contractile function of the left ventricle]. *Azerbaydzhanskiy meditsinskiy zhurnal [Azerbaijan Medical Journal]*, 1984, no. 3, pp. 39–44.
7. Chichkova M. A., Kovalenko N. V. Kliniko-prognosticheskie markery letalnogo iskhoda ostrogo infarkta miokarda [Clinical and prognostic markers of lethal outcomes of acute myocardial infarction]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 96–102.
8. Andersen K., Vik-Mo H., Omvik P. Can left main or proximal left anterior descending coronary artery disease be assessed by non-invasive means? *Acta Medica Scandinavica*, 1982, vol. 212, no. 6, pp. 361–365.
9. Aoki J., Hoye A., Staferov A. V., Alekyan B. G., Serruys P. W. Sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusion of the left main coronary artery. *Journal of Interventional Cardiology*, 2005, vol. 18, no. 1, pp. 65–69.
10. Baroldi G., Mantero O., Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circulation Research*, 1956, vol. 4, no. 2, pp. 223–229.
11. Bergelson B. A., Tommaso C. L. Left main coronary artery disease: assessment, diagnosis, and therapy. *American Heart Journal*, 1995, vol. 129, no. 2, pp. 350–359.
12. Bruschke A. V., Proudfit W. L., Sones F. M. Jr. Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. II. Ventriculographic and other correlation. *Circulation*, 1973, vol. 47, no. 6, pp. 1154–1163.
13. Califf R. M., Conley M. J., Behar V. S., Harrell F. E. Jr., Lee K. L., Pryor D. B., McKinnis R. A., Rosati R. A. Left main equivalent coronary artery disease: its clinical, presentation and prognosis significance with non-surgical therapy. *The American Journal of Cardiology*, 1984, vol. 53, no. 11, pp. 1489–1495.
14. Chikwe J., Kim M., Goldstone A. B., Fallahi A., Athanasiou T. Current diagnosis and management of left main coronary disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2010, vol. 38, no. 4, pp. 420–428.
15. Cohen M. V., Cohn P. F., Herman M. V., Gorlin R. Diagnosis and prognosis of main left coronary artery obstruction. *Circulation*, 1972, vol. 45, pp. 157–165.
16. Cohen M. V., Gorlin R. Main left coronary artery disease: clinical experience from 1964–1973. *Circulation*, 1975, vol. 52, no. 2, pp. 275–285.

17. Conti C. R., Selby J. H., Christie L. G., Pepine C. J., Curry R. C. Jr., Nichols W. W., Conetta D. G., Feldman R. L., Mehta J., Alexander J. A. Left main coronary artery stenosis: clinical spectrum, pathophysiology, and management. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1979, vol. 22, no. 2, pp. 73–103.
18. Dacosta A., Tardy B., Favre J. P., Guy J. M., Rached F., Lamaud M., Barral X., Verneyre H. Left main coronary artery disease. *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*, 1994, vol. 87, no. 9, pp. 1225–1232.
19. Dodge J. T. Jr., Brown B. G., Bolson E. L., Dodge H. T. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*, 1992, vol. 86, no. 1, pp. 232–246.
20. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2012, vol. 33, no 1, pp. 36–50.
21. Fassa A. A., Wagatsuma K., Higano S. T., Mathew V., Barsness G. W., Lennon R. J., Holmes D. R. Jr., Lerman A. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, vol. 45, no. 2, pp. 204–211.
22. Gotsman M. S., Lewis B. S., Bakst A. Obstruction of the left main coronary artery – the artery of sudden death. *South African Medical Journal*, 1973, vol. 47, no. 15, pp. 641–644.
23. Herrick J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *Journal of the American Medical Association*, 1912, vol. 59, no. 23, pp. 2015–2022.
24. James T. N. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation*, 1965, vol. 32, no. 6, pp. 1020–1033.
25. Johnson A. D., Detwiler J. H., Higgins C. B. Left coronary artery anatomy in patients with bicuspid aortic valves. *British Heart Journal*, 1978, vol. 40, no. 5, pp. 489–493.
26. Oviedo C., Maehara A., Mintz G. S., Araki H., Choi S. Y., Tsujita K., Kubo T., Doi H., Templin B., Lansky A. J., Dangas G., Leon M. B., Mehran R., Tahk S. J., Stone G. W., Ochiai M., Moses J. W. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2010, vol. 3, no. 2, pp. 105–112.
27. Saint-Pierre A., Amiel M., Jamet C., Perrin A. Significance of atheromatous stenosis of the common trunk of the left coronary artery. *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*, 1974, vol. 67, no. 11, pp. 1305–1315.

**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) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств 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 подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoй gosudarstvennoy meditsinskoй akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoй pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoй 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**

2017

ТОМ 12

№ 4

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 29.12.2017
Уч. печ. л. – 5,5
Заказ № 4415
Тираж 500 экз. (Первый завод – 100 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121